

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Diabetes *mellitus* tipo 2 e medicação antidiabética

**dos consumos populacionais aos perfis de prescrição e ao controlo
glicémico em indivíduos seguidos em clínica especializada**

Artur Manuel de Sousa Mendes Moura

Orientadores: Professor Doutor João Filipe Cancela dos Santos Raposo

Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues Pintado Oliveira Martins

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de
Doutor em Farmácia, na especialidade de Farmacoepidemiologia

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Diabetes *mellitus* tipo 2 e medicação antidiabética
dos consumos populacionais aos perfis de prescrição e ao controlo
glicémico em indivíduos seguidos em clínica especializada**

Artur Manuel de Sousa Mendes Moura

Orientadores: Professor Doutor João Filipe Cancela dos Santos Raposo

Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues Pintado Oliveira Martins

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor em Farmácia,
na especialidade de Farmacoepidemiologia

Júri:

Presidente:

Professora Doutora Matilde da Luz dos Santos Duque da Fonseca e Castro, Professora Catedrática
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Vogais:

Professora Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona, Professora Catedrática
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Professora Doutora Maria Helena Cardoso Pereira Silva, Professora Associada Convidada
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Professor Doutor João Filipe Cancela dos Santos Raposo, Professor Auxiliar Convidado
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Professor Doutor José Manuel Domingos Pereira Miguel, Professor Catedrático
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Professor Doutor Rogério Paulo Pinto de Sá Gaspar, Professor Catedrático
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Professor Doutor Hélder Dias Mota Filipe, Professor Associado
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues Pintado Oliveira Martins, Professora Auxiliar
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

"O coração, se pudesse pensar, pararia."

Bernardo Soares (1)

A dissertação é dedicada às pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2, aos seus familiares, amigos e cuidadores, aos profissionais que com eles lidam e aos investigadores que se dedicam a esta doença.

Resumo

O plano de trabalho para a dissertação estabeleceu a realização de estudos de base populacional e estudos em clínica especializada em diabetes, ambos em bases de dados informáticas.

O estudo de base populacional, referente aos medicamentos antidiabéticos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde em Portugal continental, entre os anos 2005 e 2014, obteve resultados, para 2014, de 82,2 unidades de dose diária definida por mil habitantes por dia (DHD) para os antidiabéticos, 13,9 DHD para as insulinas e 68,3 DHD para antidiabéticos não insulínicos. De 2005 a 2014 o consumo antidiabéticos aumentou 66,7%. A nível regional e distrital encontraram-se diferenças de consumo.

O estudo com indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), seguidos em consulta de diabetologia, é um estudo observacional, descritivo e transversal e obteve os seguintes resultados: homens 51%, média de idade 66 anos, média de DMT2 18 anos, 41% com duas ou mais complicações da diabetes, média de 2,4 medicamentos antidiabéticos, 70% com insulina, controlos glicémicos (HbA1c $\leq 6,5\%$) 10,8% e (HbA1c $\leq 8,0\%$) 52,8% e melhores resultados no controlo glicémico personalizado na idade e na duração da DMT2. Tratamento com insulina e metformina representou 22,9%, com insulina 22,8% e com metformina, sulfonilureia e inibidores da DPP-4 12,0%.

O estudo de modelação do controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 8,0\%$, utilizou a base de dados do estudo anterior. O modelo criado contém onze variáveis, incluindo o tipo de tratamento (antidiabéticos orais [ADO]; ADO e insulina; insulina), posteriormente adaptado para a resposta HbA1c $\leq 6,5\%$. O modelo também foi adaptado para a comparação entre os tratamentos de metformina e sulfonilureia versus metformina e inibidores da DPP-4 e entre os tratamentos de insulina versus insulina e metformina, ambos para a resposta HbA1c $\leq 8,0\%$ e HbA1c $\leq 6,5\%$.

A dissertação pretende dar perspectivas mais claras sobre as realidades abordadas, contribuindo para a farmacoepidemiologia na DMT2.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; hemoglobina glicosilada; medicamentos antidiabéticos; insulina; farmacoepidemiologia

Abstract

The work plan for the dissertation established the execution of population base studies and studies performed on diabetes specialized clinic, both on informatics databases.

The population base study, with data of antidiabetic medicines reimbursed by National Health Service in continental Portugal, between 2005 and 2014, obtained the following results, in 2014, for the antidiabetic medicines 82.2 units of defined daily dose per one thousand inhabitants per day (DHD), for insulins 13.9 DHD and for non-insulin antidiabetic agents 68.3 DHD. From 2005 to 2014, the consumption of antidiabetic medicines increased by 66.7%. At a regional and district levels consumption differences were found.

The study with subjects with diabetes *mellitus* type 2 (DMT2) being followed on diabetology medical appointments, is an observational, descriptive and transversal study, and obtained the following results: men 51%, average age of 66 years old, average of 18 years of DMT2, 41% presenting two or more diabetes complications, average of antidiabetic medicines 2.4, 70% on insulin, glycemic controls (HbA1c \leq 6.5%) 10.8% and (HbA1c \leq 8.0%) 52.8% and presented better results in personalized glycemic control for age and for DMT2 duration. The treatment with insulin and metformin represented 22.9%, insulin 22.8% and metformin, sulfonylureas and DPP-4 inhibitors 12.0%.

The modelling study for glycemic control, defined as HbA1c \leq 8.0%, used the same database from the previous study. The model developed contains eleven variables, including the type of treatment (oral antidiabetic medicines; oral antidiabetic medicines and insulin; insulin). This model was adapted to the outcome HbA1c \leq 6.5%. The model was also adapted to compare the treatments with metformin and sulfonylureas *versus* metformin and DPP-4 inhibitors and the treatments with insulin *versus* insulin and metformin, both for the outcome HbA1c \leq 8.0% and HbA1c \leq 6.5%.

The dissertation intends to provide clearer insights into the realities covered and to contribute for the pharmacoepidemiology in DMT2.

Keywords: diabetes *mellitus* type 2; glycosylated hemoglobin; antidiabetic medicines; insulin; pharmacoepidemiology

Agradecimentos

Os agradecimentos nunca são demais, pois muito de nós se deve ao contributo de outros.

O primeiro agradecimento é dirigido ao Professor Doutor João Filipe Raposo, que como orientador teve sempre uma atitude de grande atenção e amabilidade e de bem-estar aliado a rigor científico, tendo-se disponibilizado para inúmeros encontros e dando sempre excelentes sugestões ao longo de todo o processo de trabalho conjunto. A minha dívida de gratidão só poderá ser minimamente retribuída colocando-me à sua disposição para mais trabalho científico. Atrevo-me a dizer que se firmou uma respeitável amizade.

Na Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP) cumprimento várias pessoas com as funções mais diversificadas, fazendo-me sentir uma pessoa com ligação a esta instituição. No entanto, devo um agradecimento especial ao Eng. Luís Flores, que foi incansável na programação informática para a extracção da base de dados, apesar das constantes solicitações na APDP para tarefas da sua competência. No secretariado da Direcção, a Sr.^a Cristina Silva e a Sr.^a Sónia Silva foram sempre muito prestáveis nas imensas solicitações que ocorreram neste últimos anos.

A nível institucional agradeço à APDP por me acolher para a realização de um estudo, como elemento externo de investigação, à sua Comissão de Ética para a Saúde por ter dado um parecer favorável para a realização desse estudo e, por fim, à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa por ter facultado a orientação de um docente desta prestigiada academia.

A minha coorientadora, a Professora Doutora Sofia Oliveira Martins, é colega de departamento e amiga há um bom par de anos. Manifesto publicamente que tenho-lhe imensa estima e que foi-me muito importante para o desenrolar deste esforço de integração na área da farmacoepidemiologia. Paralelamente, admiro-lhe a motivação no trabalho, a cooperação em trabalhos conjuntos e capacidade de ouvir e entender o outro. Obviamente que, com uma relação tão estreita, naturalmente em muitas reuniões e conversas informais foram-se adensando aprendizagens e experiências muito úteis.

O Professor Doutor José Cabrita, Professor Catedrático, entretanto reformado foi durante longos anos chefe do departamento de Sócio-farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL). Pessoa singular no seu bom espírito e que tem sempre por

missão o espírito de união da sua equipa, fazendo com que eu fizesse parte desse corpo de docentes e dando-me condições para a realizar formação específica e condições temporais à execução de uma dissertação de doutoramento. Obviamente que muito lhe agradeço.

A Professora Doutora Ana Paula Martins, também colega de departamento, tem um incrível dinamismo e uma boa componente científica. Conjuntamente com o Professor Doutor Cabrita dei os primeiros passos na diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) mas foi com a Professora Doutora Ana Paula Martins que a ligação à DMT2 se estabeleceu em definitivo e, nesse processo, muito me ajudou e muito lhe agradeço.

Das pessoas que mais recentemente conheci no meio académico, a Professora Doutora Marília Antunes, da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, foi a pessoa em que o entrosamento de relação de trabalho e pessoal evoluiu de uma forma, extremamente rápida e profícua, que supera qualquer expectativa. Desde o primeiro dia me espantou a sua capacidade de dialogar sobre temas estatísticos, tornando mais fácil o encontro do objectivo comum. Muito lhe devo ao seu entusiasmo pelos temas abordados que se transformou num incentivo para entrar no mundo estatístico da modulação e, conseqüentemente, pelo muito que aprendi, sem nunca esquecer a sua paciência para reuniões de última hora ou curtos telefonemas para mais umas questões, por vezes pueris. À Professora Doutora Marília Antunes o meu enorme agradecimento e, por extensão, à sua instituição académica.

Para alguns detalhes essenciais de apresentação gráfica dispostos na dissertação, a Dr.^a Ana Margarida Advinha, amiga e doutoranda do departamento, foi sempre prestável e bem-humorada. Para a redação da introdução, após a minha selecção de artigos, a ajuda do Dr. André Jacinto, ex-aluno recém-formado com quem mantive um excelente contacto, foi preciosa, sendo incansável nas sínteses de informação e nos constantes pedidos de informação suplementar. A ambos agradeço o espírito voluntarioso.

Regressando ao departamento de Sócio-farmácia agradeço aos colegas o espírito de confiança depositado, nomeadamente ao Professor Doutor Sousa Dias, actualmente Director dos Museus da Universidade de Lisboa, por quem tenho uma grande estima e do qual sou seu assistente em aulas práticas há largos anos, ao Professor Doutor Afonso Cavaco, com que tenho sempre bons momentos de diversão, à Professora Doutor Carla

Barros, com quem tenho partilhado gabinete ao longo de vários anos criando uma enorme intimidade, à Professora Doutora Maria Augusta Soares, que tem sempre um sorriso nos lábios e uma palavra de encorajamento, ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimoz, com que tenho conversas científicas e culturais interessantes intercruzadas com brincadeiras luso-galaico-castelhanas, à Professora Doutora Filipa Duarte Ramos, de quem sou amigo desde os tempos de partilha de carteiras nesta mesma faculdade e lhe reconheço mérito científico na farmacoepidemiologia, à Professora Doutora Fátima Falcão, que me transmite boa disposição e profissionalismo, à Dr.^a Isalinda Bastos, que me inspira tranquilidade, e à Dr.^a Paula Barão, que nos conhecemos desde os tempos de licenciatura e que nos últimos meses muito me ajudou a organizar um horário escolar que me beneficiasse no final do semestre para ter maior disponibilidade para a finalização da dissertação. Por fim, em relação a docentes, o Professor Doutor Helder Mota Filipe, recém-chegado ao departamento e actual chefe do mesmo, que muito me tem encorajado nestes últimos tempos, e o Professor Doutor Rogério Gaspar, Professor Catedrático e Vice-Reitor da Universidade de Lisboa (UL), também recém-chegado ao departamento, que à primeira oportunidade congratulou-me pelo esforço final que estava a exercer. O bem-estar estende-se a não docentes do departamento, à Sr.^a Prazeres Xavier, entretanto reformada, que foi sempre solícita nos agendamentos de reuniões com alunos e nas requisições de material, e à recém-chegada Dr.^a Ana Marta Monteiro, que já se integrou plenamente nesta equipa. A todos sinto-me imensamente agradecido pelo privilégio de pertencer a este grupo, pelo bem-estar existente no departamento e pelo encorajamento para a finalização da dissertação.

Um especial agradecimento é dedicado à Professora Doutora Matilde Castro, Professora Catedrática, Directora da FFUL e Presidente do Conselho Científico da FFUL, com quem tenho uma relação de proximidade de largos anos, que muito me ajudou na execução experimental para a dissertação de mestrado, de quem já foi seu assistente em aulas práticas, que me incentivou a candidatar-me ao concurso para o departamento de Sócio-farmácia e que sempre me apoiou fortemente para que obtivesse tempo para a execução dos estudos conducentes à presente dissertação. A minha estima e a minha admiração tentam ser em grau proporcional ao valor humano da Professora Doutora Matilde Castro.

Talvez por nos últimos tempos estar a concluir a redação da dissertação, tenho presenciado uma forte solidariedade de inúmeras pessoas na FFUL, que não obedece a

hierarquias ou graus académicos. Administrativos, auxiliares, docentes, com ou sem cátedra, bibliotecários, informáticos, juristas e demais técnicos superiores têm-me deixado profundamente emocionado, aos quais me exponho nestas simples linhas com um sentido agradecimento.

Os agradecimentos a nível de FFUL não ficam completos sem contemplarem pessoas externas ao vínculo à faculdade mas essenciais ao seu funcionamento, com as quais tenho maior ou menor contacto mas nunca isento. Refiro-me a pessoal das cantinas e bares, das limpezas e dos vigilantes nocturnos, acrescentando ainda a Sr.^a Nenita Habibo, da loja de fotocópias, que vem do meu tempo de licenciatura e que continua a ser sempre prestável nos seus serviços.

Institucionalmente agradeço à FFUL por pertencer à sua estrutura e, inerentemente, à UL por estar integrado em tão ampla e carismática universidade.

Institucionalmente também agradeço ao Infarmed a disponibilização de bases de dados de consumos de medicamentos, em especial à Dr.^a Mafalda Ribeirinho, à Dr.^a Cláudia Furtado e à Dr.^a Rosália Oliveira, assim como ao Vice-Presidente Professor Doutor Helder Mota Filipe.

A minha base de amigos, que não irei denominar, há muito que deseja a finalização da dissertação. Houve muitas conversas sobre este tema e estes sabem o quão é importante para mim encerrar esta etapa, acabando por partilhar preocupações, assim como a necessidade de celebração. Considerando-me um indivíduo sociável, esta rede de amigos é-me essencial, daí o gosto de preservar amizades. Num momento como este, o sentimento pessoal conjugado com o dos amigos é-me muito recompensador. Talvez aqui resida o núcleo da frase inicial, os agradecimentos nunca são demais e os amigos devem ser sempre contemplados com agradecimentos.

Outro núcleo que me é essencial é a família. Tenho uma família paterna numerosa e uma família materna diminuta. Contudo, mesmo não tendo um quotidiano com qualquer familiar, é-me importante periodicamente estar com eles. Agradeço o carinho que actualmente sinto de todos os quadrantes familiares.

Pai e mãe são as referências de uma criança e, talvez, as marcas substanciais, boas e más, na personalidade de um adulto. O pai, entretanto falecido, foi sempre uma forte referência. Ainda hoje emociona-me relembrar os bons momentos e sentir a falta da sua

companhia. Com a minha mãe tive sempre uma forte ligação emocional e que, apesar do estilo aparentar muita independência, na realidade estou sujeito a uma interdependência muito específica. Agradeço em muito o pai que tive e a mãe que tenho.

Para terminar, o meu actual núcleo familiar. Eu e a Sílvia; um núcleo familiar estável há oito anos. A Sílvia é uma namorada encantadora e a sua fragilidade pode resultar em encanto acrescido ou, numa inversão, em mais tenacidade. Surpresas da vida! Ela tem vivido este período de execução de estudos e de redação da dissertação com o desejo de término à vista. Contudo, sempre me encorajou e se mostrou disponível para sacrifícios inerentes à tarefa empreendida. Compete-me afirmar que estou com uma excelente pessoa, numa óptima relação conjugal e que muito do trabalho aqui descrito, a nível da condição emocional proporcionada, se deve exclusivamente à Sílvia, à qual piamente agradeço.

Abreviaturas e símbolos

♀	-	Feminino
♂	-	Masculino
AACE/ACE	-	<i>American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology</i> (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e Colégio Americano de Endocrinologia)
ACCORD	-	<i>Action to control cardiovascular risk in diabetes</i>
ACES	-	Agrupamentos de Centros de Saúde
ACSS	-	Administração Central do Sistema de Saúde
ADA	-	<i>American Diabetes Association</i> (Associação Americana de Diabetes)
ADO	-	Antidiabético oral
ADVANCE	-	<i>Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicon modified-release controlled evaluation</i>
AGJ	-	Anomalia da glicemia em jejum
AIC	-	<i>Akaike information criterion</i> (Critério de informação de Akaike)
AIM	-	Autorização de introdução no mercado
APDP	-	Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal
ARS	-	Administração Regional de Saúde
ATC	-	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (Anatómico, Terapêutico e Químico)
ATP -	-	Adenosina trifosfato
AUC	-	<i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
AVC	-	Acidente vascular cerebral
c/	-	com
Ca ²⁺	-	Íon cálcio divalente positivo
CCI	-	Cuidados Continuados Integrados
CDA	-	<i>Canadian Diabetes Association</i> (Associação de Diabetes Canadiana)
CES	-	Comissão de Ética para a Saúde
CH	-	Cuidados Hospitalares
CSP	-	Cuidados de Saúde Primários
DAP	-	Doença arterial periférica
DCC	-	Doença cardíaca coronária
DCV	-	Doença cardiovascular
DDD	-	Dose diária definida (<i>Defined daily dose</i>)
DGS	-	Direcção-Geral da Saúde
DHD	-	Dose diária definida por mil habitantes por dia (<i>Defined daily dose per one thousand inhabitants per day</i>)
DMT1	-	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DMT2	-	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
dp	-	Desvio padrão

DPP-4	-	Dipeptidil peptidase 4
DR	-	Disfunção renal
DVP	-	Doença vascular periférica
EAM	-	Enfarte agudo do miocárdio
EASD	-	<i>European Association for the Study of Diabetes</i> (Associação Europeia para o Estudo da Diabetes)
EDWPOP	-	<i>European Diabetes Working Party for Older People</i> (Grupo de Trabalho Europeu para a Diabetes nos Idosos)
ESC	-	<i>European Society of Cardiology</i> (Sociedade Europeia de Cardiologia)
EUA	-	Estados Unidos da América
FFUL	-	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
GIP	-	<i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i> (Polipéptido insulinotrópico dependente da glucose)
Glit	-	Glitazona
GLP-1	-	<i>Glucagon-like peptide 1</i> (Péptido 1 glucagon-semelhante)
H ₀	-	Hipótese nula
H ₁	-	Hipótese alternativa
HbA1c	-	Hemoglobina glicosilada
HDL	-	<i>High density lipoproteins</i> (Lipoproteínas de alta densidade - Colesterol HDL)
HTA	-	Hipertensão arterial
IAC	-	Insulina de acção intermédia combinada com acção rápida
IAI	-	Insulina de acção intermédia
IAL	-	Insulina de acção lenta
i-alfaC	-	Inibidor das alfa-carboxilases
IAR	-	Insulina de acção rápida
IC	-	Intervalo de confiança
IDF	-	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
i-DPP4	-	Inibidor da dipeptidil peptidase 4
IL-1 β	-	Interleucina 1 β
IMC	-	Índice de massa corporal
ins	-	Insulina
IRCT	-	Insuficiência renal crónica terminal
LDL	-	<i>Low density lipoproteins</i> (Lipoproteínas de baixa densidade - Colesterol LDL)
m	-	mili (10 ⁻³)
M	-	Modelo
M ₀	-	Modelo nulo
MDRD	-	<i>Modification of diet in renal disease</i> (Dieta modificada na doença renal)
Megl	-	Meglitinida
Metf	-	Metformina
M _F	-	<i>Full model</i> (Modelo saturado)

N	-	N estatístico
N-	-	Número incluído e seus inferiores (igual ou menor a N; $\leq N$)
n.d.		Não determinado
N.º	-	Número
N+	-	Número incluído e seus superiores (igual ou superior a N; $\geq N$)
NICE	-	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	-	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i> (Protamina neutra Hagedorn)
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
OR	-	<i>Odds ratio</i> (Razão de chances)
p	-	Probabilidade estatística
PA	-	Pressão arterial
PAD	-	Pressão arterial diastólica
PAI	-	Processo Assistencial Integrado
PAI DMT2	-	Processo Assistencial Integrado da Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PND	-	Programa Nacional para a Diabetes
PNS	-	Plano Nacional de Saúde
ROC	-	<i>Receiver operating characteristic</i> (Característica de operação do receptor)
s/	-	sem
SGLT2	-	<i>Sodium glucose co-transporter 2</i> (Co-transportador sódio-glucose 2)
SNS	-	Serviço Nacional de Saúde
SPD	-	Sociedade Portuguesa de Diabetologia
Sulf	-	Sulfonilureia
TA	-	Tensão arterial
TDG	-	Tolerância diminuída à glucose
TFG	-	Taxa de filtração glomerular
tft	-	Tratamento farmacoterapêutico
TNF- α	-	<i>Tumor necrosis factor α</i> (Factor de necrose tumoral α)
TTOG	-	Teste de tolerância oral à glucose
UCFD	-	Unidade Coordenadora Funcional da Diabetes
UCSP	-	Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados
UID	-	Unidade Integrada de Diabetes
UKPDS	-	<i>United Kingdom prospective diabetes study</i>
UL	-	Universidade de Lisboa
USF	-	Unidade de Saúde Familiar
VADT	-	<i>Veterans Affairs diabetes trial</i>
vs	-	<i>versus</i>
μ	-	micro (10^{-6})
χ^2	-	Qui-quadrado

Índice

Resumo	v
Abstract.....	vii
Agradecimentos	ix
Abreviaturas e símbolos.....	xv
Índice.....	xix
Índice de tabelas	xxvii
Índice de figuras.....	xxxvii
INTRODUÇÃO	1
A diabetes <i>mellitus</i> e a diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	3
1 Revisitar a história	3
2 Mortalidade e prevalência da diabetes e previsões.....	5
3 Impacto financeiro da diabetes.....	9
4 Classificações, diagnóstico e manifestações clínicas da diabetes <i>mellitus</i>	10
5 Causas e factores de risco da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	14
6 Rastreios não invasivos	15
7 Insulina: secreção, acção e resistência.....	15
8 Complicações agudas da diabetes.....	19
9 Complicações crónicas da diabetes.....	20
9.1 Complicações diabéticas microvasculares.....	21
9.2 Complicações diabéticas macrovasculares.....	25
Tratamento da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	27
10 Terapêutica farmacológica.....	27
10.1 Insulinas e análogos	27
10.2 Antidiabéticos não insulínicos.....	29
10.2.1 Sensibilizantes da insulina.....	29

10.2.1.1	Biguanidas.....	29
10.2.1.2	Glitazonas.....	30
10.2.2	Secretagogos de insulina.....	30
10.2.2.1	Sulfonilureias.....	30
10.2.2.2	Meglitinidas.....	30
10.2.3	Inibidores da DPP-4 e agonistas dos receptores da GLP-1.....	31
10.2.4	Inibidores das α -glucosidases	31
10.2.5	Inibidores do SGLT-2	32
10.2.6	Análogos da amilina	32
10.3	Perspectivas futuras.....	32
10.3.1	Antagonistas do receptor de glucagon	33
10.3.2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e agentes anti-inflamatórios	33
11	Controlo glicémico baixo com terapia intensiva <i>versus</i> controlo glicémico superior com terapia não intensiva: principais estudos	34
12	Normas de orientação clínica para o tratamento da hiperglicemia.....	38
12.1	Normas Portuguesas	39
	Proposta de trabalho	45
	PARTE I - Estudo de base populacional.....	47
	Estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS.....	49
1	Enquadramento	51
2	Objectivos e metodologia	55
2.1	Objectivo geral	55
2.1.1	Objectivos específicos.....	55
2.2	Metodologia.....	55
2.2.1	Tipo de estudo	55
2.2.2	Local de estudo	55

2.2.3	Variáveis	56
2.2.4	Programas informáticos	59
3	Resultados	59
3.1	Medicamentos antidiabéticos: insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10).....	59
3.1.1	Insulinas e análogos (A10A).....	63
3.1.1.1	Insulinas de acção rápida (A10AB)	67
3.1.1.2	Insulinas de acção intermédia (A10AC).....	70
3.1.1.3	Insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD).....	72
3.1.1.4	Insulinas de acção lenta (A10AE).....	76
3.1.2	Antidiabéticos não insulínicos (A10B)	79
3.1.2.1	Biguanidas (A10BA)	83
3.1.2.2	Sulfonilureias (A10BB).....	86
3.1.2.3	Inibidores das alfa-glucosidases (A10BF)	90
3.1.2.4	Glitazonas (A10BG).....	93
3.1.2.5	Inibidores da DPP-4 (A10BH).....	96
3.1.2.6	Outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX).....	100
3.1.2.7	Antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD).....	103
3.2	Síntese de resultados para Portugal continental	107
3.3	Análise de consumos médios distritais em agrupamentos regionais empíricos	
	112
3.3.1	Agrupamento de distritos em norte e sul	112
3.3.1.1	Medicamentos antidiabéticos (A10)	112
3.3.1.2	Insulinas e análogos (A10A) e antidiabéticos não insulínicos (A10B).....	114
3.3.1.3	Tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE)	116
3.3.1.4	Tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX)	118

3.3.2	Agrupamento de distritos em litoral e interior	122
3.3.2.1	Medicamentos antidiabéticos (A10)	122
3.3.2.2	Insulinas e análogos (A10A) e antidiabéticos não insulínicos (A10B)	123
3.3.2.3	Tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE)	125
3.3.2.4	Tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX)	127
4	Discussão	131
5	Conclusão	145
PARTE II - Estudos em clínica especializada em diabetes		149
Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em consulta de diabetologia		151
1	Enquadramento	153
2	Objectivos	158
2.1	Objectivo geral	158
2.2	Objectivos específicos	159
3	Metodologia	159
3.1	Tipo de estudo	159
3.2	Local de estudo	159
3.3	População em estudo	159
3.4	População alvo	159
3.5	Critérios de inclusão	160
3.6	Critérios de exclusão	160
3.7	Amostragem	160
3.8	Unidade de observação	160
3.9	Desenho do estudo	160
3.10	Horizonte temporal do estudo	161

3.11	Variáveis primárias recolhidas.....	161
3.12	Critérios de avaliação e de classificação.....	162
3.13	Análise de resultados	164
3.14	Aspectos éticos.....	164
3.15	Notas sobre a constituição da base de dados	165
4	Resultados	166
4.1	Caracterização descritiva sócio-demográfica e clínica	166
4.1.1	Análise de variáveis sócio-demográficas e clínicas <i>versus</i> níveis de controlo glicémico	177
4.2	Caracterização descritiva dos múltiplos objectivos de controlo da doença.....	184
4.2.1	Análise de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença <i>versus</i> níveis de controlo glicémico.....	191
4.3	Análise de variáveis com contributo para um controlo glicémico personalizado	193
4.4	Caracterização descritiva de perfis terapêuticos antidiabéticos.....	199
4.4.1	Análise de perfis terapêuticos com insulina ou antidiabéticos orais, incluindo a sua combinação, <i>versus</i> variáveis sócio-demográficas e clínicas	217
4.4.2	Análise de perfis terapêuticos antidiabéticos <i>versus</i> níveis de controlo glicémico	224
5	Discussão	227
5.1	Sócio-demografia, cronologia da diabetes e consultas de diabetologia	229
5.2	Medidas antropométricas, análises laboratoriais e tensão arterial e suas classificações ou seus níveis de controlo	232
5.3	Complicações da diabetes	239
5.4	Controlo glicémico personalizado	241
5.5	Perfis de prescrição farmacoterapêuticos.....	242
6	Conclusão	249

Modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	255
1 Enquadramento aos modelos de regressão.....	257
1.1 Confundimento, descrição e predição	257
1.2 Regressão linear	260
1.3 Regressão logística	261
1.3.1 O modelo.....	261
1.3.2 Interpretação do modelo	263
1.3.3 Construção e selecção do modelo	264
1.3.4 Validação e diagnóstico do modelo	266
1.3.5 Capacidade discriminativa do modelo - a curva ROC.....	271
2 Objectivos e metodologia	272
2.1 Objectivos	272
2.2 Metodologia.....	273
3 Resultados.....	275
3.1 Modelação do controlo glicémico.....	275
3.1.1 Modelação do controlo glicémico: definido como HbA1c igual ou menor que 8,0%	275
3.1.2 Modelação do controlo glicémico: definido como HbA1c igual ou menor que 6,5%	282
3.2 Comportamento de tratamentos farmacoterapêuticos específicos.....	284
3.2.1 Metformina e sulfonilureia <i>versus</i> metformina e inibidor da DPP-4	284
3.2.1.1 Metformina e sulfonilureia <i>versus</i> metformina e inibidor da DPP-4: HbA1c igual ou menor que 8,0%.....	284
3.2.1.2 Metformina e sulfonilureia <i>versus</i> metformina e inibidor da DPP-4: HbA1c igual ou menor que 6,5%.....	287
3.2.2 Insulina <i>versus</i> insulina e metformina.....	288

3.2.2.1	Insulina <i>versus</i> insulina e metformina: HbA1c igual ou menor que 8,0% ..	288
3.2.2.2	Insulina <i>versus</i> insulina e metformina: HbA1c igual ou menor que 6,5% ..	289
4	Discussão	291
5	Conclusão	295
CONCLUSÕES.....		297
Síntese e conclusão		299
Perspectivas futuras.....		317
Referências bibliográficas		319
Anexo		337
Anexo I		339

Índice de tabelas

Tabela 1 - Risco aumentado de diabetes e risco de diabetes e seus valores de glicemia...	12
Tabela 2 - Correlação dos níveis de HbA1c com a média de glucose plasmática estimada	12
Tabela 3 - Medicamentos antidiabéticos em monoterapia e valores de redução de HbA1c espectáveis, com respectivos níveis de evidência estabelecidos pela DGS.....	44
Tabela 4 - Medicamentos antidiabéticos em associação e valores de redução de HbA1c espectáveis, com respectivos níveis de evidência estabelecidos pela DGS.....	44
Tabela 5 - Medicamentos antidiabéticos em estudo e respetivos códigos ATC e DDD	57
Tabela 6 - Média da população anual residente em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	58
Tabela 7 - Consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	59
Tabela 8 - Variação percentual do consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	60
Tabela 9 - Consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014	63
Tabela 10 - Variação percentual do consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	64
Tabela 11 - Consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014	67
Tabela 12 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	68
Tabela 13 - Consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014	70
Tabela 14 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	71

Tabela 15 - Consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	73
Tabela 16 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	73
Tabela 17 - Consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	76
Tabela 18 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas.....	77
Tabela 19 - Consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	79
Tabela 20 - Variação percentual do consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas.....	79
Tabela 21 - Consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	83
Tabela 22 - Variação percentual do consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas.....	84
Tabela 23 - Consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	87
Tabela 24 - Variação percentual do consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas.....	87
Tabela 25 - Consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	90
Tabela 26 - Variação percentual do consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	91

Tabela 27 - Consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	93
Tabela 28 - Variação percentual do consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	94
Tabela 29 - Consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2007 e 2014	97
Tabela 30 - Variação percentual do consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2010 e 2014, e respectiva variação percentual média anualizada.....	97
Tabela 31 - Consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	100
Tabela 32 - Variação percentual do consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	101
Tabela 33 - Consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014.....	103
Tabela 34 - Variação percentual do consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	104
Tabela 35 - Consumos de insulinas e antidiabéticos não insulínicos por 2.º, 3.º e 4.º nível ATC (A10; A10A e A10B; A10AB, A10AC, A10AD, A10AE, A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	108
Tabela 36 - Variação percentual dos consumos de insulinas e antidiabéticos não insulínicos por 2.º, 3.º e 4.º nível ATC (A10; A10A e A10B; A10AB, A10AC, A10AD, A10AE, A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas	109
Tabela 37 - Percentagens dos consumos relativos de insulinas e análogos e de antidiabéticos não insulínicos de 3.º nível ATC (A10A e A10B) e de 4.º nível ATC, nos dois subconjuntos específicos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE e A10BA, A10BB, A10BF,	

A10BG, A10BH, A10BX e A10BD), em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	110
Tabela 38 - Agrupamento de distritos em norte e sul e em litoral e interior	112
Tabela 39 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de medicamentos antidiabéticos (A10) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014	113
Tabela 40 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de insulinas e análogos (A10A) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014	114
Tabela 41 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014	115
Tabela 42 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD).....	116
Tabela 43 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD e A10BH) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD)	118
Tabela 44 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BF, A10BG e A10BX) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD).....	121
Tabela 45 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de medicamentos antidiabéticos (A10) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014.....	122
Tabela 46 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de insulinas e análogos (A10A) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014	123
Tabela 47 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014.....	124

Tabela 48 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD).....	126
Tabela 49 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD e A10BH) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD).....	128
Tabela 50 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BF, A10BG e A10BX) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD).....	130
Tabela 51 - Consumo de antidiabéticos (A10), em DHD, em vários países da OCDE entre 2000 e 2013.....	138
Tabela 52 - Variáveis primárias	161
Tabela 53 - Metas definidas pela norma de orientação clínica da SPD para a DMT2.....	162
Tabela 54 - Medicamentos antidiabéticos em estudo e seus códigos ATC.....	163
Tabela 55 - Classificação do índice de massa corporal	163
Tabela 56 - Perímetro da cintura e risco de complicações metabólicas.....	163
Tabela 57 - Estádios da doença renal crónica	164
Tabela 58 - Métodos de avaliação da excreção de albumina na urina	164
Tabela 59 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: hemoglobina glicosilada	166
Tabela 60 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: idade, idade no diagnóstico de DMT2 e anos DMT2 desde o diagnóstico	168
Tabela 61 - Variáveis sócio-demográficas e comportamentais: números absolutos e percentagens	169
Tabela 62 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: peso, altura, índice de massa corporal e perímetro abdominal.....	170
Tabela 63 - Variável de serviço clínico - consulta de diabetologia anterior: cronologia e percentagens	172
Tabela 64 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol não HDL e triglicéridos.....	173

Tabela 65 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: pressão arterial sistólica e diastólica	173
Tabela 66 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: taxa de filtração glomerular e albuminúria	174
Tabela 67 - Complicações da diabetes: números absolutos e percentagens	176
Tabela 68 - Relação de variáveis sócio-demográficas e clínicas e nível de controlo glicémico ($HbA1c \leq 6,5\%$)	178
Tabela 69 - Relação de parâmetros de função renal e de complicações da diabetes e o nível de controlo glicémico ($HbA1c \leq 6,5\%$)	180
Tabela 70 - Relação de variáveis sócio-demográficas e clínicas e nível glicémico II ($HbA1c \leq 8,0\%$)	182
Tabela 71 - Relação de parâmetros de função renal e de complicações da diabetes e o nível de controlo glicémico II ($HbA1c \leq 8,0\%$)	183
Tabela 72 - Variáveis de controlo lipídico e de controlo de tensão arterial: números absolutos e percentagens.....	185
Tabela 73 - Relação de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença e nível de controlo glicémico ($HbA1c \leq 6,5\%$).....	192
Tabela 74 - Relação de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença e nível glicémico II ($HbA1c \leq 8,0\%$)	193
Tabela 75 - Meta glicémica personalizada de acordo com as classes etárias (6 categorias)	195
Tabela 76 - Meta glicémica personalizada de acordo com as classes etárias (5 categorias)	195
Tabela 77 - Meta glicémica personalizada de acordo com os anos decorrentes desde o diagnóstico de DMT2	196
Tabela 78 - Meta glicémica personalizada de acordo com o número total de complicações da diabetes	196
Tabela 79 - Meta glicémica personalizada de acordo com o número total de complicações da diabetes, agrupando os elementos com 4 e 5 complicações	197

Tabela 80 - Meta glicêmica personalizada de acordo com as complicações diabéticas - cardiovasculares.....	197
Tabela 81 - Meta glicêmica personalizada de acordo com o regime de comparticipação de medicamentos	198
Tabela 82 - Meta glicêmica personalizada de acordo com o regime de comparticipação de medicamentos em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos	198
Tabela 83 - Meta glicêmica personalizada de acordo com o distrito de residência	199
Tabela 84 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: número de medicamentos antidiabéticos, de insulinas e de ADO's por indivíduo	201
Tabela 85 - Números absolutos e percentagens de indivíduos expostos a cada medicamento antidiabético ou conjunto de medicamentos antidiabéticos, por vários níveis de código ATC	202
Tabela 86 - Números absolutos e percentagens de medicamentos antidiabéticos afectos ao código ATC A10	203
Tabela 87 - Números absolutos e percentagens de indivíduos expostos a cada classe terapêutica de ADO.....	205
Tabela 88 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: número de medicamentos composto por insulinas do quarto nível ATC e classes de medicamentos por indivíduo	206
Tabela 89 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por quarto nível ATC de insulinas e por classes de ADO's; até ao nível de expressão de 0,5%	209
Tabela 90 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por insulina e por classes de ADO's; até ao nível de expressão de 0,5%.....	210
Tabela 91 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por classes de ADO's, dos tratados exclusivamente com ADO's, até ao nível de expressão de 2,5%.....	211
Tabela 92 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por insulina e por classes de ADO's; dos tratados com insulina conjuntamente com ADO's, até ao nível de expressão de 2,5%	212
Tabela 93 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por tipo de insulina, dos tratados exclusivamente com insulina; até ao nível de expressão de 2,5%	212

Tabela 94 - Perfis terapêuticos de indivíduos com oito ou menos anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%.....	213
Tabela 95 - Perfis terapêuticos de indivíduos com nove a dezasseis anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%.....	213
Tabela 96 - Perfis terapêuticos de indivíduos com dezassete ou mais anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%.....	214
Tabela 97 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos enquadrados por nível de norma de tratamento da hiperglicemia da SPD	215
Tabela 98 - Relação de perfis terapêuticos e variáveis sócio-demográficas e clínicas	218
Tabela 99 - Relação de perfis terapêuticos e controlo de lípidos, controlo de tensão arterial e número de não controlos.....	221
Tabela 100 - Relação de perfis terapêuticos e parâmetros de função renal e complicações da diabetes	223
Tabela 101 - Relação de perfis terapêuticos antidiabéticos e nível de controlo glicémico (HbA1c \leq 6,5%)	224
Tabela 102 - Relação de perfis terapêuticos antidiabéticos e nível glicémico II (HbA1c \leq 8,0%)	226
Tabela 103 - Sumário do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%.....	276
Tabela 104 - Valores dos parâmetros da estimativa e do <i>odds ratio</i> após re-cálculo, por retirada de um caso, do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%.....	280
Tabela 105 - Sumário do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 6,5%.....	282
Tabela 106 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 8,0%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4	285
Tabela 107 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 8,0%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4, com agregação dos níveis educacionais sem estudos e primário	286

Tabela 108 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 6,5%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4, com agregação dos níveis educacionais sem estudos e primário.....	287
Tabela 109 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 8,0%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de insulina e indivíduos com insulina e metformina	289
Tabela 110 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 6,5%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de insulina e indivíduos com insulina e metformina	290

Índice de figuras

Figura 1 - Prevalência em 2013, em percentagem, de pessoas com diabetes por idade e sexo	5
Figura 2 - Prevalência da diabetes por região da OMS	6
Figura 3 - Prevalência em 2013, em percentagem, da diabetes por escalão de IMC	7
Figura 4 - Prevalência em 2013 da diabetes, da hiperglicemia intermédia e da normoglicemia em Portugal.....	8
Figura 5 - Prevalências regionais da diabetes	8
Figura 6 - Produção e resistência à insulina e glucose plasmática durante o desenvolvimento de DMT2	17
Figura 7 - Produção e acção da insulina	17
Figura 8 - Principais complicações da diabetes.....	20
Figura 9 - Representação gráfica dos níveis plasmáticos de diferentes insulinas ao longo do tempo.....	28
Figura 10 - Várias condicionantes para uma abordagem personalizada ao tratamento da hiperglicemia.....	40
Figura 11 - Classes de medicamentos antidiabéticos: mecanismos de acção, vantagens, desvantagens e custos	41
Figura 12 - Esquema farmacoterapêutico da SPD para o tratamento da hiperglicemia na DMT2.....	42
Figura 13 - Esquema de insulinoaterapia da SPD na DMT2	42
Figura 14 - Vendas de insulinas em Portugal, em valor e em volume	53
Figura 15 - Consumo medicamentos para a diabetes (A10), em DHD, em vários países da OCDE em 2000, 2011 e 2012.....	54
Figura 16 - Consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	61
Figura 17 - Mapas do consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	61

Figura 18 - Consumos de insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos por 3.º nível ATC (A10A e A10B) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	62
Figura 19 - Percentagens de consumos de insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos por 3.º nível ATC (A10A e A10B) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	62
Figura 20 - Consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	65
Figura 21 - Mapas do consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	65
Figura 22 - Consumos de insulinas e análogos por 4.º nível ATC (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	66
Figura 23 - Percentagem de consumos de insulinas e análogos por 4.º nível ATC (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	66
Figura 24 - Consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	68
Figura 25 - Mapas do consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	69
Figura 26 - Consumos de insulinas e análogos de acção rápida por 5.º nível ATC (A10AB01, A10AB04, A10AB05 e A10AB06) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014 ..	69
Figura 27 - Consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	71
Figura 28 - Mapas do consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	72
Figura 29 - Consumo de insulinas de acção intermédia combinadas com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	74
Figura 30 - Mapas do consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	75
Figura 31 - Consumos de insulinas e análogos de acção intermédia combinadas com acção rápida por 5.º nível ATC (A10AD01 e A10AD05) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	75

Figura 32 - Consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014	77
Figura 33 - Mapas do consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, por distritos, em 2010 e 2014	78
Figura 34 - Consumos de insulinas e análogos de acção lenta por 5.º nível de ATC (A10AE01, A10AE04 e A10AE05) em DHD, entre 2005 e 2014, em Portugal continental ..	78
Figura 35 - Consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014	80
Figura 36 - Mapas do consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	81
Figura 37 - Consumos de antidiabéticos não insulínicos por 4.º nível ATC (A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	82
Figura 38 - Percentagem de consumos de antidiabéticos não insulínicos por 4.º nível ATC (A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	82
Figura 39 - Consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	84
Figura 40 - Mapas do consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	85
Figura 41 - Consumos de biguanidas por 5.º nível ATC (A10BA01 e A10BA02) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	85
Figura 42 - Consumos de metformina e metformina em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	86
Figura 43 - Consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014	88
Figura 44 - Mapas do consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	89
Figura 45 - Consumos de sulfonilureias por 5.º nível ATC (A10BB01, A10BB07, A10BB09 e A10BB12) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	89

Figura 46 - Consumos de sulfonilureias e sulfonilureias em associação com outras classes terapêutica em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	90
Figura 47 - Consumo de inibidores das alfa-glicosidasas (A10BF) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	92
Figura 48 - Mapas do consumo de inibidores das alfa-glicosidasas (A10BF) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	92
Figura 49 - Consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014.....	94
Figura 50 - Mapas do consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	95
Figura 51 - Consumos de glitazonas por 5.º nível ATC (A10BG02 e A10BG03) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	95
Figura 52 - Consumos de glitazonas e glitazonas em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	96
Figura 53 - Consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2007 e 2014.....	98
Figura 54 - Mapas do consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, por distritos, em 2010 e 2014	98
Figura 55 - Consumos de inibidores da DPP-4 por 5.º nível ATC (A10BH01, A10BH02, A10BH03 e A10BH05) em DHD, em Portugal continental, entre 2007 e 2014.....	99
Figura 56 - Consumos de inibidores da DPP-4 e de inibidores da DPP-4 em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2007 e 2014	99
Figura 57 - Consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014	101
Figura 58 - Mapas do consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014.....	102
Figura 59 - Consumos de outros antidiabéticos não insulínicos por 5.º nível ATC (A10BX03, A10BX04, A10BX07 e A10BX09) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014 .	103
Figura 60 - Consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014	105

Figura 61 - Mapas do consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014	105
Figura 62 - Consumos de ADO's com associação de fármacos por 5.º nível ATC (A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD06, A10BD07, A10BD08 e A10BD10) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014.....	106
Figura 63 - Consumos de ADO's com associação de fármacos por classe terapêutica, excepto para a metformina, em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	106
Figura 64 - Percentagem de consumos de ADO's com associação de fármacos por classe terapêutica, excepto para a metformina, em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014	107
Figura 65 - Mapas das médias de consumo de medicamentos antidiabéticos (A10), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014	113
Figura 66 - Mapas das médias de consumo de insulinas e análogos (A10A), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014.....	114
Figura 67 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014	115
Figura 68 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) e de insulinas de acção intermédia (A10AC), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014.....	117
Figura 69 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) e de insulinas de acção lenta (A10AE), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014.....	118
Figura 70 - Mapas das médias de consumo de biguanidas (A10BA) e de sulfonilureias (A10BB), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014.....	119
Figura 71 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD) e de inibidores da DPP-4 (A10BH), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014.....	120
Figura 72 - Mapas das médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidasas (A10BF), de glitazonas (A10BG) e de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014.....	121

Figura 73 - Mapas das médias de consumo de medicamentos antidiabéticos (A10), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014.....	122
Figura 74 - Mapas das médias de consumo de insulinas e análogos (A10A), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014	124
Figura 75 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014.....	125
Figura 76 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) e de insulinas de acção intermédia (A10AC), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014	126
Figura 77 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) e de insulinas de acção lenta (A10AE), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014	127
Figura 78 - Mapas das médias de consumo de biguanidas (A10BA) e de sulfonilureias (A10BB), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014	128
Figura 79 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD) e de inibidores da DPP-4 (A10BH), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014.....	129
Figura 80 - Mapas das médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF), de glitazonas (A10BG) e de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014	130
Figura 81 - Prevalência da diabetes na Europa em 2011.....	144
Figura 82 - Descrição gráfica do circuito da pessoa com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 no âmbito do PAI.....	156
Figura 83 - Histograma de hemoglobina glicosilada percentual (HbA1c %)	167
Figura 84 - Trimestre correspondente à análise da hemoglobina glicosilada	167
Figura 85 - Histograma de anos de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 desde o diagnóstico.....	168
Figura 86 - Nível de índice de massa corporal	171
Figura 87 - Nível de risco de complicações metabólicas; por perímetro abdominal.....	171
Figura 88 - Número de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	172
Figura 89 - Estádio de lesão renal; por taxa de filtração glomerular	174

Figura 90 - Nível de albuminúria	175
Figura 91 - Número de complicações da diabetes	176
Figura 92 - Complicações da diabetes agrupadas	177
Figura 93 - Nível de controlo glicémico; por HbA1c.....	184
Figura 94 - Número de não controlos lipídicos	186
Figura 95 - Não controlos lipídicos agrupados	187
Figura 96 - Não controlos de tensão arterial por parcelas de excessiva pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e ambas	188
Figura 97 - Número de não controlos: glicemia (HbA1c >6,5%), lipidemia e tensão arterial	189
Figura 98 - Número de não controlos: glicemia (HbA1c >8,0%), lipidemia e tensão arterial	189
Figura 99 - Não controlos de glicemia (HbA1c >6,5%), lipidemia e tensão arterial agrupados	190
Figura 100 - Não controlos de glicemia (HbA1c >8,0%), lipidemia e tensão arterial agrupados	190
Figura 101 - Tempo da actual terapêutica antidiabética instituída	200
Figura 102 - Tratamento com insulina, ADO e combinado	201
Figura 103 - Tratamento com ADO mono-fármaco, ADO com associação de fármacos e combinado	205
Figura 104 - Indivíduos tratados com uma classe de medicamentos: ou insulina ou ADO	206
Figura 105 - Indivíduos tratados com duas classes de medicamentos: insulina ou ADO..	207
Figura 106 - Indivíduos tratados com três classes de medicamentos: insulina ou ADO ...	208
Figura 107 - Indivíduos tratados com quatro classes de medicamentos: insulina ou ADO	208
Figura 108 - Resíduos de Pearson padronizados <i>versus</i> valores ajustados pelo modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%	278
Figura 109 - Resíduos Deviance padronizados <i>versus</i> valores ajustados pelo modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%	279

Figura 110 - Representações gráficas dos valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) e dos valores da distância de Cook, relativos ao modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$ 279

Figura 111 - Representações gráficas dos valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) e dos valores da distância de Cook, relativos ao re-cálculo, por retirada de um caso, do modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$ 281

Figura 112 - Curva ROC do modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$ 281

Figura 113 - Curva ROC do modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 6,5\%$ 283

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* e a diabetes *mellitus* tipo 2

1 Revisitar a história

Na antiguidade foram descritos aspectos clínicos que envolviam sede, urina excessiva e perda de peso, havendo inclusivamente no antigo Egipto descrições para o seu tratamento, descobertas através do conhecido papiro de Ebers, com sementes de trigo, fruta e cerveja. Também existem descrições da antiguidade indiana sobre um tipo específico de urina que atraía formigas e moscas, proveniente de doentes tinham uma sede excessiva e mau hálito. A esta urina atribuíram a denominação *madhumeha*, significando urina de mel. No século III a.C., Apolinário de Mênfis atribuiu a doença aos rins e denominou-a de diabetes, palavra proveniente do grego, traduzível por sifão e que compreendia o conceito de passagem da água através ao corpo, recomendando como tratamento a não hidratação e o sangramento (2,3).

Já no início da nossa era, Celso terá sido, provavelmente, o primeiro a elaborar uma pormenorizada descrição da diabetes. Posteriormente, a doença teve excelentes descritores tais como Areteu da Capadócia, Galeno e Avicena, tendo este último chamado atenção para os problemas de gangrena e disfunção sexual. Por volta do século V d.C. dois indianos, Sushruta e Charaka, foram os primeiros a distinguir duas formas de diabetes *mellitus*, observando diferenças consoante o seu aparecimento surgia em crianças magras ou em adultos obesos, tendo estes últimos um maior período de vida após o diagnóstico (2).

No século XVII, Thomas Willis descreveu a diabetes e a urina produzida de sabor doce mas foi Matthew Dobson que, um século mais tarde, afirmou que o adocicado se devia ao açúcar, tendo já no início do século XIX Eugene Chevreul descrito que esse açúcar era a glucose, levando a que em 1849 fosse desenvolvido o doseamento da glicosúria por von Fehling (2,4).

No final do século XVIII, Thomas Cawley foi o primeiro a fazer uma ligação entre a diabetes e o pâncreas e John Rollo acrescentou-lhe a palavra grega *mellitus*, significando mel, de forma a distingui-la da diabetes insípida, tendo aconselhado como tratamento, o que actualmente se descreveria por, uma dieta com baixos níveis de hidratos de carbono e altos níveis de proteína. O médico britânico, George Harley, em 1866, mencionou que a

diabetes apresentava duas formas distintas, requerendo cada uma destas uma forma distinta de tratamento e três anos depois Henry Noyes relacionou a retinopatia com estados avançados da doença (2,5,6).

Desde tempos imemoriais até à década de 20 do século XX, a forma de diabetes mais conhecida era uma doença com elevado nível de fatalidade (7). Antes da descoberta da insulina as opções terapêuticas, mais referidas na literatura científica do século XIX e início do século XX, eram variadas, incluindo o ópio e os seus alcalóides, banhos termais, bicarbonato de sódio, salicilatos, sais de arsénico, quinina, bromina e preparações de *Atropa belladonna* e seus alcalóides, de *Syzygium jambolanum* (nome comum: jamelão), de *Phaseolus vulgaris* (feijão) e de *Vaccinum myrtillus* (mirtilo) (8). A própria metformina, fármaco extremamente utilizada na diabetes nos nossos dias, é um composto de síntese química pertencente à classe das biguanidas com origem histórica na guanidina, uma substância activa extraída da *Galega officinalis*, sendo esta também conhecida comumente apenas por galega e que foi utilizada, pelo menos a partir do século XVII, para tratar sintomatologia com analogia à actualmente observada na entidade nosológica diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2: definição infra descrita) (9).

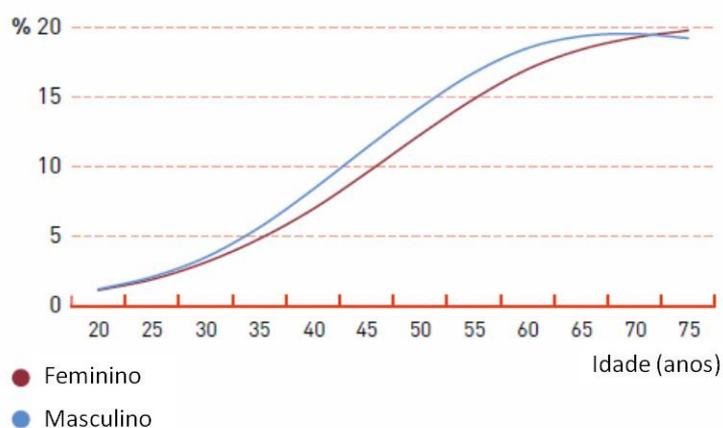
A grande alteração deu-se no século XX com a descoberta da insulina. Nicolae Paulescu começou a trabalhar com extractos pancreáticos em 1916 e em 1921 publicou o seu principal artigo, acreditando que estava no encalce do tratamento da obesidade e da diabetes. Apesar de não ter dado continuidade à sua investigação, é-lhe reconhecida a participação nas investigações conducentes à descoberta da insulina. Também em 1921, Frederic Banting, tendo como assistente Charles Best, preconizou os seus ensaios em cães, injectando extractos de pâncreas e observando uma diminuição da glicemia. Já em 1922, após ensaios em humanos e optimização do processo de purificação do extracto pancreático, a equipa liderada por Banting obteve resultados com enorme sucesso. Em 1923, a empresa Eli Lilly começou a produção e comercialização em massa de um novo medicamento: a insulina (10).

Após uma visita a Boston, o médico português Dr. Ernesto Roma foi dos primeiros a introduzir a insulina na prática médica e, conseqüentemente, fundou a primeira associação do mundo para indivíduos com diabetes, a Associação Protectora dos Diabéticos Pobres, como forma de poder ajudá-los na obtenção de tratamento com insulina (2).

Na primeira metade do século XX, duas classes terapêuticas dos actualmente denominados de antidiabéticos orais (ADO's) tiveram os primeiros desenvolvimentos pela descoberta fortuita de efeito hipoglicémico da guanidina e de derivados de sulfonamidas, como acção secundária. A investigação de derivados da guanidina, as monoguanidas e as biguanidas, revelaram que estas últimas detêm mais poder hipoglicémico e os derivados das sulfaminas deram origem às sulfonilureias (2).

2 Mortalidade e prevalência da diabetes e previsões

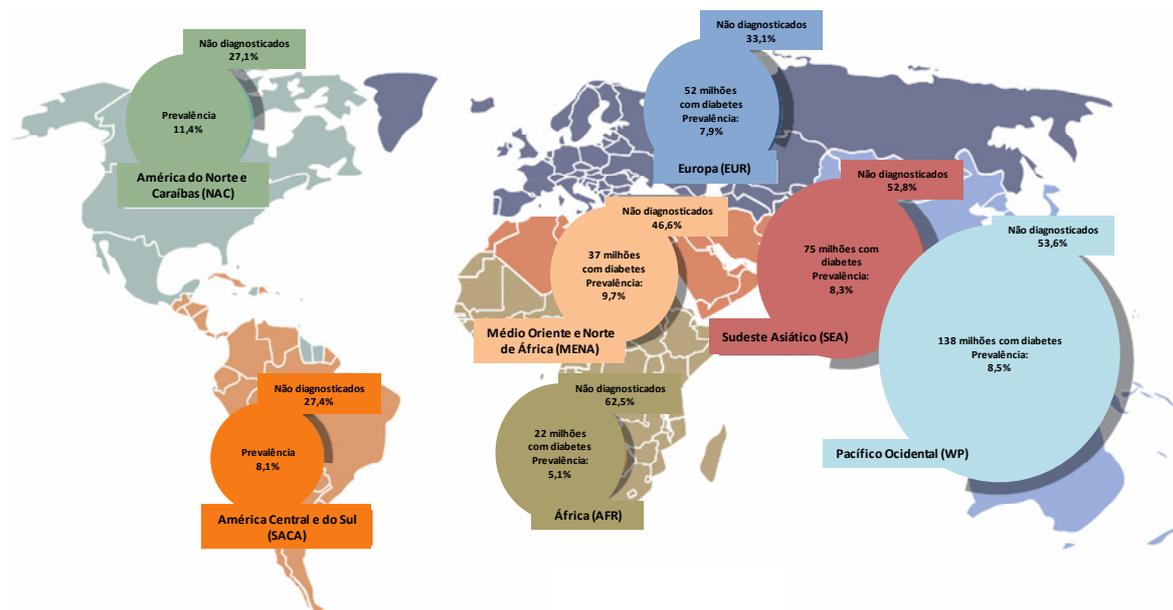
A diabetes é, actualmente, uma doença em larga escala. A prevalência da diabetes a nível mundial, na população entre os 20 e os 79 anos, é de cerca de 8,3%, o que em 2013 correspondia a 382 milhões de indivíduos e sendo que destes 46% não estão diagnosticados, ou seja, não sabem que têm esta doença e, como tal, também não estão sob tratamento (11). Calcula-se que, em 2013, cerca de 5 milhões de pessoas tenham tido como causa de morte a diabetes e que a prevalência da diabetes aumente para o valor de 10,1% até ao ano de 2035, correspondendo a acréscimo de 210 milhões de indivíduos. Dados actualizados, para 2014, estimam que o número de pessoas com diabetes já aumentou em mais 5 milhões (12). De salientar que previsões, efectuadas em 2010, referiam que a prevalência da diabetes em 2030 seria de 7,7%, para as idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, com um total de 439 milhões de pessoas com diabetes (13), ou seja, esta estimativa já está a ser suplantada por defeito.



Adaptado de: *IDF diabetes atlas 6th edition 2013* (11)

Figura 1 - Prevalência em 2013, em percentagem, de pessoas com diabetes por idade e sexo

O número estimado de pessoas com diabetes, em 2013 e a nível mundial, era superior no sexo masculino ao do sexo feminino (198 versus 184 milhões), sendo que, relativamente à variação da idade, as prevalências do sexo masculino eram sempre superiores até aos 70 anos, passando a partir dessa faixa etária a observar-se uma maior prevalência no sexo feminino (11). Esta deslocação da faixa etária para idades mais avançadas, relativamente à prevalência superior no sexo masculino, pode-se verificar com estimativas elaboradas sobre o ano 2000 em que esse efeito da idade dava-se, então, a partir dos 65 anos (14).



Adaptado de: *IDF diabetes atlas update 6th edition 2014* (12)

Figura 2 - Prevalência da diabetes por região da OMS

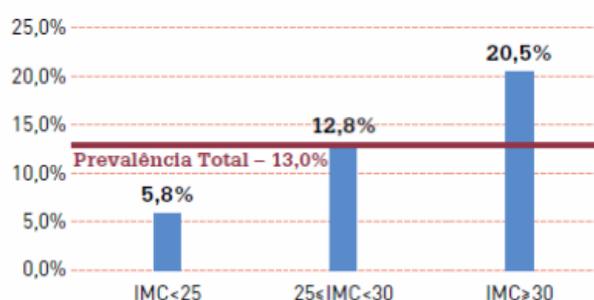
Observando a nível das regiões da Organização Mundial de Saúde (OMS), os dados de 2014 relativos aos valores extremos de prevalência da diabetes, a mais elevada revela-se na América do Norte e Caraíbas com 11,4%, sendo que destes 27,1% não estão diagnosticados, e a mais diminuta em África com 5,1%, sendo que contém uma elevadíssima percentagem de indivíduos não diagnosticados, na ordem dos 62,5%. No referente à região europeia, esta apresenta uma prevalência de 7,9%, com 33,1% de não diagnosticados (12).

No respeitante a países da região Europa, dados de 2014, indicam que o país com a prevalência mais elevada é a Turquia, com 14,7%, logo seguido de Portugal com 13,1%. Contudo, quando a prevalência é ajustada ao perfil da população mundial, a Turquia

mantém o primeiro lugar com 14,8%, passando Portugal para um quinto lugar, *ex aequo* com a Bósnia-Herzegovina, com 9,6%. Neste ano na região europeia calcula-se que tenham morrido cerca de meio milhão de pessoas devido à diabetes, com idades entre 20 e 79 anos, sendo que deste 23% terão morrido com idades inferiores a 60 anos, e que relativamente a Portugal estima-se que tenham morrido 7994 indivíduos devido a diabetes, sendo que 21% tinha menos de 60 anos (15).

Em Portugal, os dados sobre o ano 2013 mostram que a prevalência masculina de diabetes era de 15,6% e a feminina de 10,7%, sendo esta diferença estatisticamente significativa, e que mais de um quarto das pessoas entre os 60 e os 79 anos tinha diabetes. A prevalência total, entre os 20 e os 79 anos, era de 13,0%, correspondendo a mais de um milhão de indivíduos, sendo que 7,3% estavam diagnosticados com diabetes e que 5,7% não estavam diagnosticados. De 2009 a 2013, a prevalência da diabetes teve um acréscimo de 1,3 pontos percentuais, representando um aumento de cerca de 11% (16,17).

Também para o índice de massa corporal, a diabetes apresenta uma prevalência para os indivíduos obesos ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) cerca de quatro vezes superior aos indivíduos com peso normal ou de baixo peso ($\text{IMC} < 25\text{kg/m}^2$), mais concretamente, 20,5% versus 5,8%, respectivamente (17).

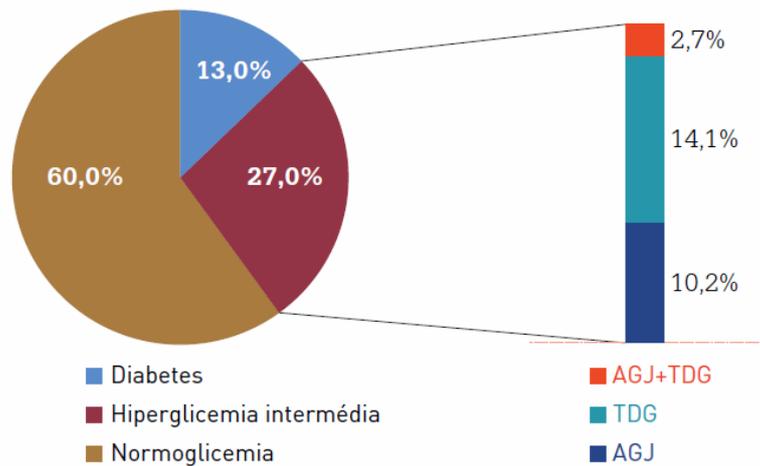


Fonte: Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014 (17)

Figura 3 - Prevalência em 2013, em percentagem, da diabetes por escalão de IMC

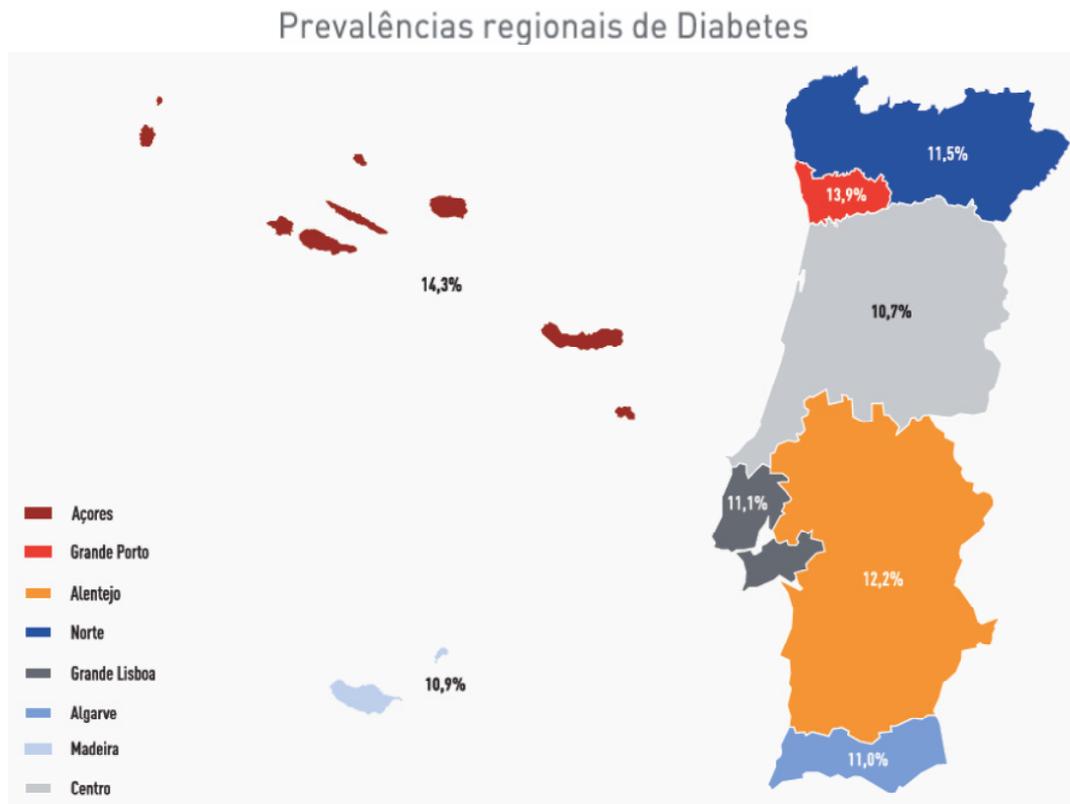
Outro dado relevante refere-se à prevalência de indivíduos com hiperglicemia intermédia, ou seja, indivíduos que não sendo ainda considerados como doentes com diabetes também já não são considerados como normoglicémicos, tendo um elevado risco de desenvolver diabetes. A prevalência de hiperglicemia intermédia refere-se a indivíduos

com anomalia da glicemia em jejum (AGJ: definição infra descrita), com tolerância diminuída à glucose (TDG: definição infra descrita) ou com ambas as condições em simultâneo. Esta prevalência, em Portugal, no ano de 2013 e também para idades compreendidas entre os 20 e 79 anos, atingia o valor de 27% (17).



Fonte: Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014 (17)

Figura 4 - Prevalência em 2013 da diabetes, da hiperglicemia intermédia e da normoglicemia em Portugal



Fonte: Estudo Prevadiab (18)

Figura 5 - Prevalências regionais da diabetes

Voltando exclusivamente à prevalência da diabetes, em indivíduos entre os 20 e 79 anos e ao ano de 2009, a nível de regiões de Portugal verificava-se que o maior valor foi obtido na população da Região Autónoma dos Açores, com uma prevalência de 14,3%, e que o menor valor pertenceu à população da região do Centro, com uma prevalência de 10,7%. De salientar que a outra Região Autónoma, também constituída por um arquipélago, a da Madeira, obteve uma prevalência de 10,9% e que as duas regiões de forte componente metropolitana, a Grande Lisboa e o Grande Porto, registaram uma prevalência de diabetes de 11,1% e de 13,9%, respectivamente (18).

3 Impacto financeiro da diabetes

Com tamanha ordem de grandeza de prevalência da diabetes também é natural que o custo financeiro despendido com esta doença adquira um valor surpreendente. Estima-se que em 2013, os cuidados de saúde com a diabetes tenha custado 548 mil milhões de dólares americanos, a nível global, ou seja 11% do total de gastos em saúde a nível mundial, valor esse com tendência para aumentar (11). Estimativas mundiais, datadas de 2010, previam para 2030 um aumento entre 30 a 34% nos gastos em cuidados de saúde com a diabetes, pressupondo um incremento de 27% nos países desenvolvidos e de 67% nos países em desenvolvimento (19).

Só na região Europa estima-se que, em 2014, tenham sido gastos em cuidados de saúde com a diabetes cerca de 24% do total de gastos mundiais, sendo, ainda assim, menos de metade do gasto na região América do Norte e Caraíbas (15).

Em Portugal, relativamente ao ano de 2013, estima-se que a despesa com a diabetes tenha sido entre 1,25 e 1,5 mil milhões de euros, o que se traduz em 0,8 a 0,9% do produto interno bruto e em 8 a 9% da despesa total em saúde, sendo que no referente ao mercado ambulatorio de medicamentos antidiabéticos os custos despendidos situaram-se na ordem dos 228,5 milhões de euros (17), dos quais 2010,0 milhões de euros foram suportados pelo SNS, correspondendo a 18% do total de encargos deste serviço com medicamentos, observando-se também que esta relação percentual tem tido uma tendência de crescimento nos últimos anos, principalmente devido ao custo e ao aumento do consumo dos medicamentos da classe dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DDP-4) (20).

4 Classificações, diagnóstico e manifestações clínicas da diabetes *mellitus*

Diabetes *mellitus* é a denominação clínica que abarca um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas pelo estado de hiperglicemia crónica, sendo este resultante de deficiente secreção de insulina, de deficiente acção da insulina, ou por ambas as deficiências (21). A diabetes *mellitus* pode ter várias etiologias, daí resultando em diferentes tipos, podendo estas ainda se subdividirem em subtipos consoantes o conhecimento da causa da diabetes (21). Existem documentos com definições e classificações da diabetes internacionais, como o elaborado pela OMS em conjunto com a Federação Internacional de Diabetes (IDF) (22), e nacionais, como a respectiva norma emitida pela Direcção-Geral da Saúde (DGS) (23). Muito divulgada e utilizada como base de documentos similares é a classificação da *American Diabetes Association* (ADA) que atribui as seguintes denominações e sub-denominações de classificação da diabetes (21):

- Diabetes *mellitus* tipo 1
 - Diabetes mediada pelo sistema imunitário
 - Diabetes idiopática
- Diabetes *mellitus* tipo 2
- Outros tipos específicos de diabetes *mellitus*
 - Defeitos genéticos das células β
 - Defeitos genéticos na acção da insulina
 - Doenças do pâncreas exócrino
 - Endocrinopatias
 - Diabetes induzida por medicamentos ou químicos
 - Infecções
 - Formas não comuns de diabetes auto-ímmunes
 - Outras síndromes genéticas por vezes associadas à diabetes
- Diabetes *mellitus* gestacional

A tarefa de atribuir um sistema de classificação, assim como de diagnóstico, exige um esforço constante e é de salientar que todos os anos a ADA revê a classificação e o diagnóstico da diabetes, como tal, a cada ano elabora alterações necessárias ou reafirma as anteriormente estabelecidas (24). Tomando como exemplo a norma Portuguesa de 2011, a classificação é muito semelhante, sendo apenas menos exaustiva na descrição de

outros tipos específicos de diabetes (23). Também deve ser referido que, por vezes, ainda se encontra na literatura a antiga classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de diabetes insulino-dependente e de diabetes não insulino-dependente (25), as quais, de um modo geral, correspondem às actualmente denominadas de diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e de DMT2, respectivamente.

Invertendo inicialmente a ordem de apresentação, de modo a no final distinguir a DMT1 da DMT2, a diabetes *mellitus* gestacional corresponde a uma diabetes que tenha sido identificada na gestante pela primeira vez e mantém-se esta classificação até ao fim da gestação. Os outros tipos específicos de diabetes são muito diversos mas com níveis de prevalência vestigiais. A DMT1 caracteriza-se por uma destruição das células β do pâncreas, conduzindo normalmente a uma absoluta deficiência de secreção de insulina. A este tipo de diabetes corresponde 5 a 10% da população com diabetes, surge normalmente em não obesos e a destruição das células β ocorre de forma muito rápida nos jovens, tendo uma cronologia mais lenta nos adultos. A DMT2 compreende-se entre uma predominância da resistência à acção da insulina com relativa deficiência de secreção de insulina a uma predominância da deficiência de secreção de insulina com relativa resistência à acção insulina. A este outro tipo de diabetes corresponde 90 a 95% da população com diabetes, surge normalmente em obesos ou em indivíduos em excesso de peso e a evolução, tanto da deficiência de secreção de insulina como da resistência à acção da insulina, ocorre de forma prolongada no tempo, levando a um lento mas progressivo aumento da hiperglicemia. Devido a um início de doença praticamente ausente de sinais e sintomas, a DMT2 tem elevadas prevalências de indivíduos não diagnosticados (21).

Para o diagnóstico de diabetes consideram-se fundamentais três formas diferentes de obtenção da glicemia medida laboratorialmente; a medição da glicemia em jejum, considerando-se um jejum de oito horas, a medição da glicemia durante duas horas após a administração de 75 gramas de glucose anidra dissolvida em água, de acordo com o teste de tolerância oral à glucose (TTOG), e a medição da hemoglobina glicosilada (HbA1c) (21).

Tabela 1 - Risco aumentado de diabetes e risco de diabetes e seus valores de glicemia

	Risco aumentado de diabetes (hiperglicemia intermédia ou pré-diabetes)	Risco de diabetes
Glicemia em jejum (8h)	100-125 mg/ dl (AGJ)	≥126mg/dl
Glicemia 2h (TTOG)	140-199 mg/ dl (TDG)	≥200mg/dl
HbA1c	5,7-6,4%	≥6,5%

Adaptado de: ADA - *Classification and diagnosis of diabetes* 2014 (21)

A HbA1c é um aducto estável resultado de uma ligação não enzimática da glucose ao grupo amino do N-terminal da cadeia β da hemoglobina, sendo o período de tempo ditado pelos 120 dias de tempo de vida do eritrócito, e a concentração de HbA1c reflecte a concentração média de glucose no sangue durante as prévias oito a doze semanas (26,27). Outra noção a reter é a correlação entre os níveis de HbA1c com a média de glucose plasmática estimada (28).

Tabela 2 - Correlação dos níveis de HbA1c com a média de glucose plasmática estimada

HbA1c (%)	Média de glucose plasmática	
	mg/dl	mmol/l
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Adaptado de: ADA - *Standards of medical care in diabetes* 2011 (28)

Qualquer medição da glicemia ou da HbA1c em caso positivo, ou seja, em valores que revelam um risco de diabetes, deve ser repetida noutro momento, de modo a poder dar uma confirmação do diagnóstico de diabetes. A excepção ocorre quando existem sintomatologia de hiperglicemia, ou mesmo de crise hiperglicémica, acompanhada de um teste ocasional de glicemia com valores $\geq 200\text{mg/dl}$ (21).

A sintomatologia de hiperglicemia difere caso se trate de DMT1 ou de DMT2, basicamente devido ao rápido desenvolvimento da doença na DMT1, acompanhada de uma total ou quase total perda de síntese de insulina. Os sintomas clássicos na DMT1 incluem poliúria, polidipsia e polifagia com perda de peso, podendo ainda apresentar

fadiga, visão turva ou desfocada e câibras musculares. Também pode apresentar infecções da pele ou do tracto geniturinário. Pela elevada glicemia apresenta glicosúria e, comumente, por escassa ou ausência de insulina desenvolve cetoacidose (29).

Os sintomas hiperglicémicos da DMT2, num doente tipo com peso excessivo, são a poliúria, a polidipsia e a fadiga. Contudo, caso a hiperglicemia não desenvolva uma crise hiperglicémica aguda, estes sintomas podem passar quase despercebidos ou o indivíduo não lhes reconhecer importância para recorrer a um clínico, fazendo com que a diabetes deste tipo seja muitas vezes diagnosticada após rasteio da glicemia ou por avaliação médica motivada por outras causas. Algumas destas causas podem estar relacionadas com a diabetes ainda não diagnosticada, tais como infecções da pele ou do tracto geniturinário ou, mais comum e mais grave mas com origem em complicações da própria diabetes, por doença macrovascular na manifestação de angina de peito, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou doença vascular periférica. Outras causas mas menos comum são o diagnóstico de DMT2 por manifestação de complicações microvasculares, tais como, retinopatia, nefropatia e neuropatia. Exactamente por, no momento do diagnóstico de DMT2, muitos sujeitos já apresentarem marcados danos tecidulares resultantes de complicações da diabetes é que se deduz que estes indivíduos por vezes estiveram entre 5 a 10 anos em constantes estados significativos de hiperglicemia (30).

No diagnóstico de hiperglicemia intermédia, também por vezes denominada por pré-diabetes visto que aponta para o conceito de risco aumentado de diabetes, importa reter dois parâmetros a AGJ e a TDG. Cada um destes parâmetros reflecte a relação com a normoglicemia no estado de jejum e no estado pós-prandial. O diagnóstico de hiperglicemia intermédia pode apresentar um destes parâmetros positivo ou o parâmetro da HbA1c entre 5,7 e 6,4%, assim como as situações cumulativas dos diversos parâmetros. O risco aumentado de diabetes considera-se ainda mais incrementado na presença de valores elevados em todos os parâmetros (21). De referir que os valores destes parâmetros não são unanimemente aceites e por vezes existem algumas discrepâncias, por exemplo a norma Portuguesa e o documento de definições da OMS/IDF consideram o limite mínimo de AGJ de 110m/dl (22,23).

5 Causas e factores de risco da diabetes *mellitus* tipo 2

A causa do surgimento da DMT2 é, actualmente, vista como uma combinação de factores genéticos e de estilo de vida. Os factores genéticos que predisõem uma pessoa para a doença são considerados como um factor essencial para o desenvolvimento da diabetes, mas estes requerem activação por parte de factores comportamentais ou ambientais, mais propriamente, os associados ao estilo de vida. Assim os factores de risco podem ser divididos como sendo modificáveis ou não modificáveis, tais como os a seguir descritos nas respectivas categorias (30,31):

- Factores de risco modificáveis:
 - Excesso de peso, obesidade e obesidade central: factores com forte impacto no risco de desenvolver diabetes;
 - Estilo de vida sedentário: factor com forte impacto no risco de desenvolver diabetes;
 - Intolerância à glucose previamente identificada: factor com forte impacto no risco de desenvolver diabetes;
 - Síndromas metabólicos: maior risco com hipertensão, ↓ colesterol HDL, ↑ colesterol LDL e ↑ triglicéridos;
 - Dieta alimentar hipercalórica;
 - Ambiente intra-uterino desfavorável;
 - Inflamação.
- Factores de risco não modificáveis:
 - Etnicidade: maior risco em latino-americanos e asiáticos;
 - História familiar de DMT2;
 - Idade: aumento do risco com a progressão da idade;
 - Género: maior risco no sexo masculino;
 - História de diabetes gestacional;
 - Síndrome de ovário policístico;
 - Síndrome de Cushing.

6 Rastreios não invasivos

Um exemplo de um rastreio, não invasivo, para a detecção de indivíduos com DMT2 não diagnosticada é o instrumento denominado FINDRISC (*Finnish diabetes risk score*), baseado em factores de risco, podendo a população de meia-idade ou em excesso de peso preencher um formulário de cinco em cinco anos (32). Este teste já foi implementado com sucesso como um instrumento prático para avaliar o risco de desenvolver diabetes a dez anos e para detectar DMT2 não diagnosticada na população europeia (33). O teste FINDRISC já foi aplicado em Portugal mas apresenta a limitação de ainda não se encontrar validado para esta população, apesar de haver o manifesto desejo de entidades públicas e de interesse público em executar este trabalho (34). Contudo, está adoptado pelo Processo Assistencial Integrado da DMT2 como instrumento de aplicação de âmbito nacional (35).

Os instrumentos que envolvem a descrição de factores de risco individuais para a diabetes, por exemplo história de diabetes gestacional ou história familiar de diabetes, ou mesmo de uma combinação de factores de risco, como por exemplo a síndrome metabólica, podem ser utilizados para definir populações em risco de diabetes e para tentar evitar que esse risco se transforme efectivamente em doença. Contudo, os valores preditivos destes instrumentos são mais fracos do que uma classificação de pré-diabetes ou de hiperglicemia intermédia, ou seja através de estudos invasivos (36).

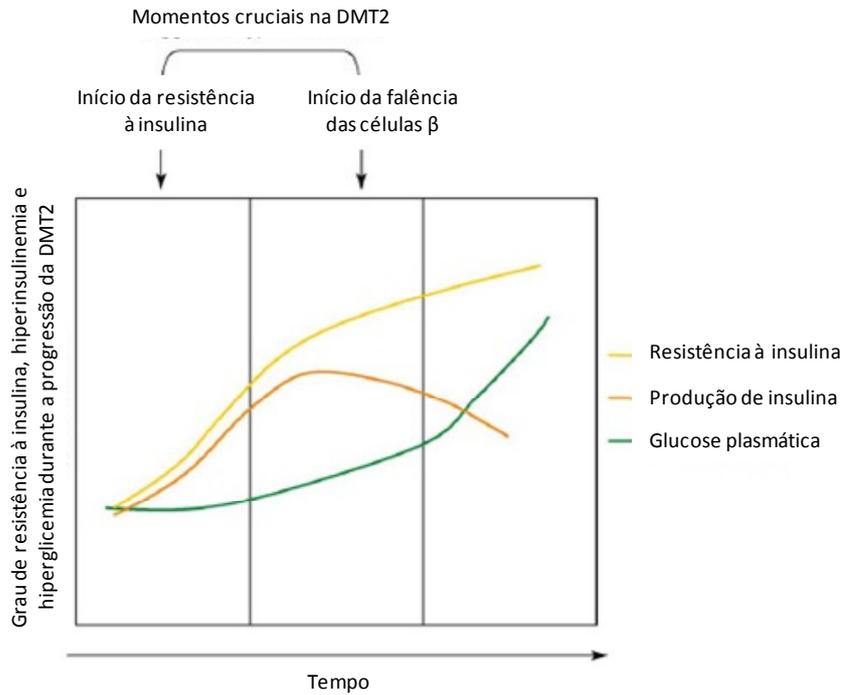
7 Insulina: secreção, acção e resistência

A manutenção da concentração normal de glucose no plasma requer um equilíbrio entre a utilização da glucose e absorção da glucose através da dieta de hidratos de carbono e, ainda, a sua produção endógena - por glicogenólise ou por gluconeogénese. Quando a glucose é absorvida, a nível intestinal, a produção endógena da glucose é suprimida e acelera a utilização de glucose através do fígado, músculo e tecido adiposo. A insulina é a principal hormona da regulação da glucose. No estado de jejum, a insulina regula a concentração plasmática da glucose, principalmente através da restrição da produção hepática de glucose e promovendo a formação de glicogénio, sendo que maiores concentrações de insulina surgem depois das refeições para estimular a utilização de glucose, promovendo nos tecidos sensíveis a esta hormona a incorporação, para além da

glucose, de aminoácidos e de ácidos gordos. O glucagon é uma potente hormona hiperglicémica que actua, quase exclusivamente, no fígado no sentido de aumentar a produção hepática de glucose de forma rápida. A ingestão de hidratos de carbono promove um aumento da concentração da insulina e a diminuição da concentração de glucagon. O aumento da concentração da insulina ocorre antes do aumento da concentração arterial de glucose prevenindo a ocorrência de episódios de hiperglicemia (37,38).

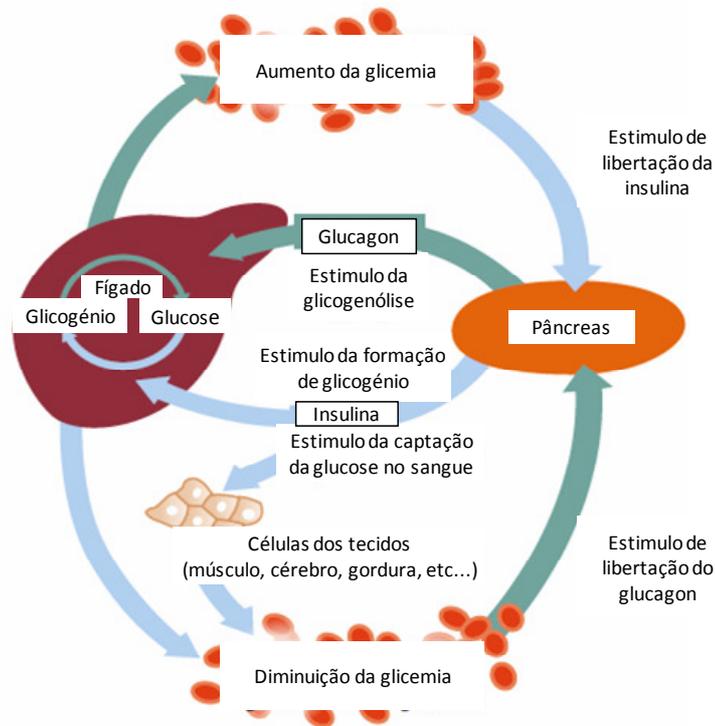
A secreção de insulina, estimulada através da perfusão intravenosa de glucose em pessoas normoglicémicas, é caracterizada pelo seu padrão bifásico, havendo um pico inicial da concentração, que sobe rapidamente, 3 a 5 minutos após o início do teste, e durando cerca de 10 minutos, seguido de um aumento mais lento e progressivo dos níveis de insulina. Esta segunda fase da secreção da insulina mantém-se enquanto houver a perfusão de glucose. Aquando do diagnóstico de DMT2, a primeira fase de secreção de insulina é, geralmente, inexistente e a sua segunda fase é mais reduzida e demorada. A primeira fase de secreção de insulina é crucial para a transição do estado de jejum para pós-prandial, tendo diversas funções como a supressão da produção hepática de glucose, a supressão da lipólise e também para atravessar a barreira endotelial para preparar as células para a acção da insulina (39).

A DMT2 é uma doença progressiva e o desenvolvimento de alterações no metabolismo da glucose surge na sequência da diminuição gradual da função das células β e do aparecimento de uma resistência à insulina. Vários estudos demonstraram que a diabetes e a pré-diabetes não se desenvolvem até que as células β deixem de compensar de forma apropriada o estado inicial da resistência periférica à insulina. Quando a sensibilidade à insulina diminui, a secreção da insulina aumenta de modo a que a tolerância à glucose se mantenha em parâmetros normais, sendo que resistência à insulina pode ter o seu início 10 a 20 anos antes do começo da doença. Além disso, a resistência à insulina exige às células β uma hipersecreção de insulina, o que também influencia a deficiência progressiva das células β na DMT2 (41).



Adaptado de: Somwar R *et al* 2005 (40)

Figura 6 - Produção e resistência à insulina e glicose plasmática durante o desenvolvimento de DMT2



Adaptado de: *IDF diabetes atlas 6th edition 2013* (11)

Figura 7 - Produção e acção da insulina

Os indivíduos com resistência à insulina requerem mais insulina para promover a incorporação da glucose nos tecidos periféricos. A deficiência de insulina resultante altera negativamente a regulação de glucose em glicogénio no fígado, a incorporação de glucose no músculo e a libertação de ácidos gordos dos tecidos adiposos, resultando em hiperglicemia pós-prandial e em jejum (42). A deficiência em insulina provoca consequentemente um aumento da concentração de glucagon. A diminuição do rácio insulina-glucagon provoca um aumento da produção hepática da glucose enquanto a diminuição absoluta da concentração plasmática de insulina ou da sua função reduz a utilização da glucose nos tecidos periféricos (37).

A obesidade é a causa mais importante para o desenvolvimento de resistência à insulina, sendo que o factor determinante da sensibilidade à insulina é a distribuição corporal da gordura e tanto não o grau de obesidade (41). Associada ao aumento da resistência insulina está principalmente a acumulação de gordura, especialmente a gordura visceral, mas também a gordura hepática e pancreática (42). Consoante o nível de resistência da insulina e como forma de compensar essa resistência, em jejum, nas pessoas obesas a secreção da insulina chega a aumentar para o dobro da insulina produzida por um indivíduo com tolerância normal à glucose. Também se tem estudado que a incorporação reduzida de glucose nos adipócitos acelera a lipólise e aumenta os níveis de ácidos gordos livres. O excesso de ácidos gordos livres em circulação está associado a um aumento da acumulação de triglicéridos intra e intermiocelulares em tecidos musculares, que por sua vez está associada a lipotoxicidade, inflamação crónica e deficiente metabolismo da glucose no músculo. Estudos em adultos de peso normal não diabéticos revelaram que o conteúdo intramiocelular de triglicéridos é um factor preditor mais relevante para a resistência à insulina no músculo do que os ácidos gordos circulantes (43). As mitocôndrias também têm sido foco de atenção, sendo que estas são as principais fontes de espécies de oxigénio reactivas, verificou-se que o estado de hiperglicemia contribui para o incremento da sua produção causando danos e morte celular, comprometimento da produção de ATP, desequilíbrio da homeostasia do cálcio e aumento do *stress* oxidativo. O mau funcionamento mitocondrial também tem sido considerado como um componente crítico no desenvolvimento da resistência à insulina, das complicações da diabetes e da obesidade (44).

8 Complicações agudas da diabetes

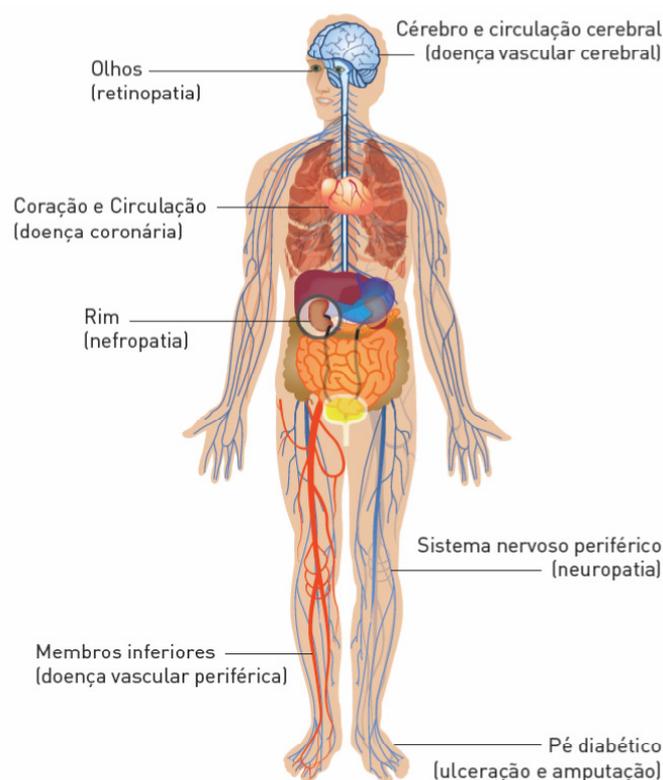
Habitualmente a designação complicações da diabetes remete para as complicações crónicas, as quais apesar da sua extrema relevância, importa não abstrair das complicações agudas da diabetes, subdividindo-se estas complicações em estados de crise hiperglicémica e estados de crise hipoglicémica.

A crise hiperglicémica inclui a cetoacidose diabética e o estado hiperglicémico hiperosmolar. Contudo, na DMT2 a cetoacidose diabética é muito menos comum do que na DMT1, visto que os doentes com DMT2 mesmo no estado hiperglicémico hiperosmolar mantêm alguma função a nível das células β pancreáticas, produzindo insulina suficiente para inibir o grau de lipólise requerido para produzir uma cetonemia. Quando comparados com doentes com cetoacidose diabética, os doentes com estado hiperglicémico hiperosmolar comumente apresentam uma hiperglicemia significativamente mais elevada (>600mg/dl). O estado hiperglicémico hiperosmolar é caracterizado por baixa diurese, desidratação e hipernatremia grave, cetonemia mínima a ausente e hiperosmolaridade do soro. Devido à elevada osmolaridade do soro e à gravidade da hipernatremia, estes doentes podem sofrer alterações graves do estado mental, podendo evoluir para o estado de coma (45).

O estado de crise hipoglicémica é outra complicação aguda da diabetes, devendo-se essencialmente a efeitos adversos do tratamento, podendo ocorrer por múltiplos factores, tais como fármacos que provocam o aumento da concentração sérica de insulina, incluído obviamente a administração insulina, atraso ou supressão de uma refeição, exercício físico não planeado, consumo de álcool, para além de factores de risco específicos do doentes, tais como, idade avançada, estado nutricional, duração da diabetes, doença renal, doença hepática, doença supra-renal e história recorrente de episódios hipoglicémicos. Os sinais e sintomas agudos da hipoglicemia são derivados da natureza reactiva-vegetativa ou por carência de glucose nos neurónios, incluindo tremores, palpitações, sudção e ansiedade, visão turva, tontura, confusão, podendo evoluir para a perda de consciência. O tratamento do estado de hipoglicemia reverte-se com a administração de glucose e, em casos mais graves, com glucagon mas na falta deste também com glucose. Apesar de ser glicemicamente controlada de forma simples e rápida, se não for tratada atempadamente, a hipoglicemia pode provocar lesões neurológicas graves e, eventualmente, a morte (46,47).

9 Complicações crónicas da diabetes

A DMT2 é uma doença caracterizada por uma fase assintomática entre o desenvolvimento de hiperglicemia diabética e diagnóstico clínico, estimando-se que esta fase tenha uma duração de pelo menos quatro a sete anos e que 30 a 50% dos doentes permanecem não diagnosticados durante este período. Este factor temporal conduz ao desenvolvimento silencioso de complicações crónicas diabéticas, chegando ao ponto de estas, por vezes, já serem detectadas em doentes recém-diagnosticados com DMT2. Alguns estudos, realizados neste tipo de doentes, encontram prevalências de complicações crónicas microvasculares, assim como da presença de factores de risco de complicações macrovasculares, bastante elevadas, tais como, cerca de 74% dos doentes diabéticos recém-diagnosticados apresentarem hiperlipidemia, 59% apresentarem hipertensão, 52% demonstrarem sinais de neuropatia, a 10% ter sido diagnosticado nefropatia e a 6% ter sido diagnosticado retinopatia, pelo que o despiste de complicações diabéticas é fortemente recomendado em doentes recém-diagnosticados (48).



Fonte: Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014 (17)

Figura 8 - Principais complicações da diabetes

Os efeitos directos e indirectos da hiperglicemia no sistema vascular são a maior causa de morbidade e mortalidade tanto na DMT1 como na DMT2. Geralmente, os efeitos crónicos da hiperglicemia estão separados em complicações microvasculares - retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas, incluindo pé diabético com as suas ulcerações e por vezes amputações - e em complicações macrovasculares - doença coronária, doença arterial periférica e AVC (49).

Resumidamente, a longo termo a diabetes conduz a complicações microvasculares e macrovasculares que incluem retinopatia com potencial perda de visão, nefropatia evoluindo para falência renal, neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, amputações e articulações de *Charcot*, neuropatia autonómica com efeitos gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares e disfunção sexual e uma maior incidência de doença aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica e cerebrovascular, apresentando ainda maior predisposição para a co-existência de hipertensão arterial e de dislipidemias (21).

9.1 Complicações diabéticas microvasculares

Apesar de a diabetes afectar os olhos de várias formas, a retinopatia diabética é uma complicação ocular grave e comum (50). A retinopatia diabética é a principal causa de diminuição grave da função visual na população em idade activa nos países desenvolvidos (51). Embora a incidência e a gravidade das complicações serem maiores nos doentes com DMT1, o elevado número de doentes com DMT2 faz com que o maior número de doentes com retinopatia diabética seja de indivíduos com DMT2.

A duração da diabetes é um factor de risco *major* associado ao desenvolvimento de retinopatia diabética. Cerca de 24% dos doentes, com menos de 5 anos de diagnóstico de DMT2, apresentam algum grau de retinopatia, sendo que se apenas se considerar os doentes tratados com insulina, a percentagem é de 40%. As taxas aumentam para 53% e 84%, respectivamente, em doentes com 20 anos de diagnóstico. A forma mais agressiva da doença, a retinopatia diabética proliferativa, desenvolve-se em 2% dos doentes, com menos de 5 anos diagnóstico de DMT2, e, aproximadamente, em 25% dos doentes, com pelo menos 25 anos diagnóstico de DMT2 (51).

A dilatação das arteríolas retinianas está associada ao desenvolvimento da retinopatia, sendo um indicador fisiológico precoce de disfunção microvascular, nomeadamente deficiente autorregulação arteriolar (50). Nos estádios iniciais desta complicação, a retinopatia assume a denominação de retinopatia diabética não-proliferativa, com alterações vasculares na retina, como micro-aneurismas, hemorragias intra-retinianas e manchas algodinosas (51). Alterações na permeabilidade vascular, provocadas pela rotura da barreira hemato-retiniana, podem resultar em qualquer fase do espectro da retinopatia diabética, com aumento da espessura da retina e depósitos lipídicos.

Com a progressão da doença ocorre oclusão gradual a nível microvascular que resulta em fenómenos de má perfusão e isquemia da retina. Os principais sinais de isquemia progressiva são alterações venosas, anomalias microvasculares intra-retinianas e agravamento da exsudação com aumento do edema retiniano e dos depósitos lipídicos. Nos estádios mais avançados da retinopatia enquadram-se na categoria da retinopatia diabética proliferativa e caracterizam-se pelo desenvolvimento de neovascularização no disco óptico e da superfície interna da retina que pode provocar hemorragia para o interior da cavidade vítrea, com diminuição súbita da acuidade visual. Pode também ocorrer a formação de membranas pré-retinianas, o descolamento da retina ou o aumento da pressão intra-ocular, neste caso, dando origem a um glaucoma secundário com pior prognóstico (51).

A nefropatia diabética, resultante de alterações renais funcionais e estruturais, provavelmente por interacção de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, manifesta-se clinicamente por uma albuminúria crescente e uma função renal decrescente. A nefropatia diabética pode ser classificada em diferentes estádios consoante a presença de albuminúria e o grau de deficiência renal. A presença de baixas concentrações de albuminúria é actualmente considerada como uma fase inicial da nefropatia diabética e não como um preditor da mesma. Ainda assim, a presença de albuminúria é preditiva para o desenvolvimento subsequente de falência renal grave (52).

Na DMT2 é mais frequente a albuminúria estar presente à data do diagnóstico do que na DMT1, assim como, a presença concomitante de hipertensão arterial também é mais frequente nos indivíduos com DMT2 (53). A nefropatia diabética é a causa mais comum no mundo que requiere transplante renal por falência renal (54). Entre 30 a 50% dos doentes com DMT2, até aos 20 anos de diagnóstico, apresentam microalbuminúria,

havendo uma prevalência de 5 a 10% de nefropatia aquando do seu diagnóstico de DMT2.

A neuropatia diabética afecta os neurónios sensoriais, autonómicos e motores do sistema nervoso periférico, pelo que todas as fibras nervosas no corpo encontram-se vulneráveis. A maioria indivíduos com diabetes não apresenta sintomas até as complicações serem graves ou irreversíveis (55).

A polineuropatia simétrica distal é a forma clínica mais comum de neuropatia diabética, afectando 90% dos diabéticos. Geralmente, a polineuropatia simétrica distal afecta os dedos e a parte distal dos pés, progredindo de forma gradual para as pernas, caracterizando-se pela perda progressiva das fibras nervosas, afectando o sistema autónomo e somático. Os sintomas positivos são dor e parestesia, sentidos como ardor, formigueiro, pontada, lancinante, sensações de frio, sensações de choque eléctrico, assim como pode ser reportada dormência ou dor provocada por toques normais, como por exemplo, ao toque da roupa na pele. A dor neuropática pode ser considerada moderada ou grave, piorando frequentemente durante a noite. Os sintomas negativos são mais comuns e surgem com o decurso da diabetes. Os doentes podem perder a habilidade de sentir, identificar ou manipular objectos pequenos e também perder a capacidade de aferir a temperatura ou de sentir estímulos perigosos ou dolorosos. A perda de inervação pode provocar a atrofia dos músculos pedais essenciais, resultando em deformidades que predis põem os doentes à formação de calos e úlceras, consequências da neuropatia diabética ligadas a elevados níveis de morbilidade e mortalidade (55,56).

Apesar da polineuropatia simétrica distal ser a neuropatia diabética mais comum, existem outras neuropatias que, pelos seus efeitos, também devem ser realçadas. A neuropatia autonómica cardiovascular tem uma incidência de 20% em doentes com DMT2. A comorbilidade desta neuropatia com a doença arterial coronária resulta numa disfunção cardiovascular sinérgica, com uma diminuição das taxas de sobrevivência aos enfartes do miocárdio e um aumento da incidência de arritmia maligna e de morte súbita. A neuropatia autonómica gastrointestinal pode provocar gastroparesia, mas também sintomas em todo o sistema gastrointestinal como refluxo gastro-esofágico, vómitos, náuseas, perda de apetite, diarreia, obstipação e incontinência fecal. Finalmente, a neuropatia autonómica geniturinária pode provocar a inabilidade de sentir o estado de enchimento da bexiga ou de sentir o início da micção, resultando em retenção urinária,

alargamento da bexiga e incontinência. Relativamente aos órgãos genitais, cerca de 50% dos doentes masculinos com diabetes e com mais de 50 anos são afectados com disfunção eréctil, passando para mais de 75%, quando a idade passa dos 60 anos. Nos doentes do sexo feminino, a disfunção sexual pode manifestar-se pela diminuição da libido, associada à secura vaginal e à dor durante o acto sexual (55).

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes. As complicações nos pés como ulceração, infecção e gangrena são responsáveis por elevada morbilidade e são as principais causas de internamento nos doentes diabéticos, representando 20% das admissões hospitalares. São igualmente responsáveis por 40 a 60% das amputações não traumáticas dos membros inferiores no mundo industrializado. A neuropatia periférica desempenha um papel central no aparecimento das úlceras em diabéticos, aumentando o risco de ulceração entre 8 a 18 vezes. A lesão mais comum do pé diabético é a úlcera e precede a amputação do membro inferior em 85% dos casos, sendo por isso um dos principais factores de risco para a amputação. A doença arterial periférica é o factor de prognóstico mais importante numa úlcera do pé (57).

Os doentes com diabetes estão em risco de desenvolverem múltiplas complicações, tornando os seus pés uma entidade susceptível de graves danos. A tríade neuropatia, isquemia e infecção interage causando alterações tecidulares, que se negligenciadas levam à amputação. Os doentes com neuropatia diabética também são propensos para desenvolverem uma outra complicação, as neuroartropatias de *Charcot*, uma deformação do pé menos comum (58).

Especificamente em relação à neuropatia, esta afecta as fibras nervosas sensoriais, motoras e autonómicas, tendo cada um destes tipos consequências sérias para o pé. A neuropatia sensorial provoca uma perda da sensação nos pés, permitindo que uma lesão não seja sentida pelo doente. A neuropatia motora provoca uma contracção dos dedos e proeminência das cabeças metatarsais, com perda das protecções plantares de gordura, pelo que o pé está mais sujeito a lesão não só pela fricção do calçado como pela distribuição anormal do peso. A neuropatia autonómica provoca uma perda de sudação, resultando numa pele seca que é mais susceptível ao aparecimento de feridas e infecções (58).

9.2 Complicações diabéticas macrovasculares

O mecanismo patológico central das complicações diabéticas macrovasculares é o processo de aterosclerose, que leva ao estreitamento das paredes arteriais em todo o corpo. A aterosclerose deriva, provavelmente, das lesões e inflamação crónica das paredes arteriais no sistema vascular periférico ou no sistema vascular coronário. Adicionalmente, existem fortes evidências de adesão plaquetária e hipercoagulabilidade na DMT2. A diabetes aumenta o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) e, embora os mecanismos precisos pelos quais a diabetes aumenta a probabilidade de formação de placa aterosclerótica ainda não estejam completamente definidos, a associação entre as duas condições considera-se estabelecida (49).

A DCV é a causa primária de morte de pessoas que sofrem de diabetes, tanto de DMT1 como de DMT2. Entre as várias complicações diabéticas macrovasculares, a doença coronária está associada à diabetes, como demonstrado pelo estudo de Framingham, tendo estudos posteriores concluído que o risco de enfarte do miocárdio em pessoas com diabetes é equivalente ao risco em pessoas não diabéticas com histórico prévio de enfarte do miocárdio. As complicações microvasculares funcionam como um preditor de eventos coronários e as mulheres aparentam ter maior risco de desenvolvimento de doença coronária do que os homens. A diabetes também é um preditor de risco para AVC. As pessoas com DMT2 têm um risco de desenvolvimento de AVC entre 150 a 400% superior ao risco dos sujeitos sem diabetes, sendo que também o risco de demência relacionada com AVC, recorrência de AVC e mortalidade relacionada com AVC são bastante elevados em indivíduos com diabetes (49).

A DMT2 ocorre, geralmente, num cenário de síndrome metabólica, que inclui obesidade abdominal, hipertensão, hiperlipidemia e coagulação aumentada, factores que também promovem a DCV. Mesmo neste cenário a DMT2 é considerada como um factor de risco independente no desenvolvimento de doença isquémica, AVC e morte (49).

A doença vascular periférica ocorre mais precocemente em pessoas com diabetes do que em pessoas sem diabetes e, habitualmente, é mais grave e difusa. O risco de ocorrência de eventos aterotrombóticos em indivíduos com doença vascular periférica aumenta com a presença de diabetes. Quando se desenvolve doença arterial periférica em doentes com diabetes o prognóstico aponta para estimativas em que, num período de 5 anos, 4% dos

doentes são sujeitos a amputação, 20% têm eventos cardiovasculares não fatais, enfarte do miocárdio ou AVC e 30% morre. O prognóstico piora nos sujeitos com diabetes que desenvolvem isquemia nos membros, sendo que, no espaço de um ano, 25% são sujeitos a amputações e 25% têm eventos cardiovasculares fatais. A verdadeira prevalência de doença vascular periférica em pessoas com diabetes é difícil de determinar, uma vez que a maioria dos doentes é assintomática ou não comunica os seus sintomas, desvalorizando-os, por a percepção da dor poder ser atenuada pela presença de neuropatia periférica (59).

Tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2

10 Terapêutica farmacológica

10.1 Insulinas e análogos

A insulina é a substância hipoglicémica mais efectiva no tratamento da diabetes. Além disso, também se considera que a insulina protege o declínio da função as células β , diminuindo o *stress* sobre as células β , facilitando a recuperação da resposta prandial e preservando as próprias as células β , ou seja, a insulina pode exercer um efeito modificador da doença (60,61).

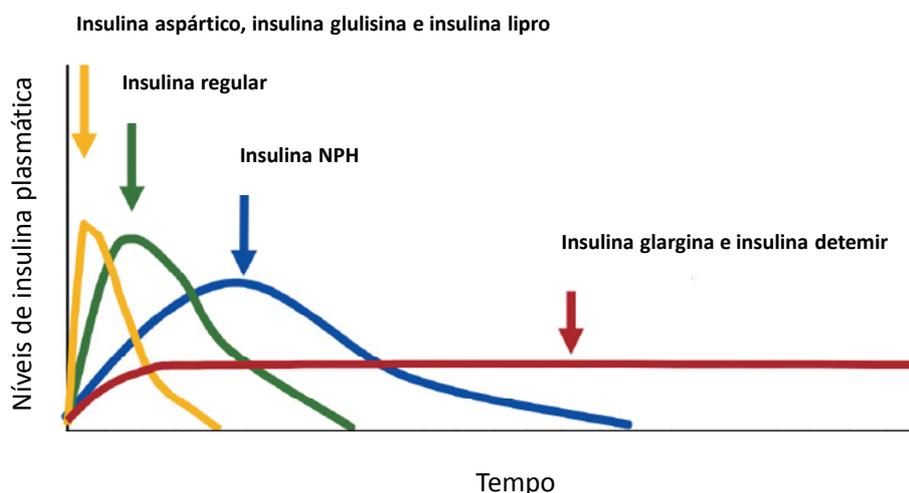
Os medicamentos de insulina humana, comumente, são a insulina regular e a insulina NPH (protamina neutra Hagedorn). A insulina regular é uma insulina de acção curta com início de acção entre os 30 e os 60 minutos, com uma actividade máxima entre as duas e as quatro horas e com uma duração de acção até oito horas. Já a insulina NPH é uma insulina de acção intermédia com início de acção entre as duas e as quatro horas, com uma actividade máxima entre as quatro e as dez horas e com uma duração de acção até as dezoito horas. O resultado da acção destes produtos pode variar grandemente de doente para doente e no próprio doente, em tempos diferentes (62).

As insulinas basais mais utilizadas são a insulina NPH e os análogos de acção lenta da insulina, a insulina glargina e a insulina detemir. Um outro análogo de acção lenta ainda não comercializado é a insulina degludec. A utilização dos análogos basais tem permitido aos doentes terem níveis de controlo glicémico equivalentes à NPH, com um menor risco de hipoglicemia, porém apenas alguns dos doentes conseguem atingir os níveis de controlo glicémico determinados nas normas clínicas. Apesar do objectivo da insulina basal exógena ser o de simular o efeito da insulina basal fisiológica, a injeção da insulina altera a cinética da exposição à insulina, pelo que a insulina injectada possui uma farmacocinética diferente da insulina endógena, onde uma taxa estável de secreção de insulina é aumentada por picos de secreção rapidamente produzidos em resposta à ingestão de alimentos. Além disso o cálculo da dose correcta a administrar da insulina NPH é difícil de calcular, uma vez que o efeito de redução de glucose pode variar não só ao longo do dia, como de dia para dia e como a insulina basal injectada pode ser

consumida em menos de vinte e quatro horas há um aumento do risco de hiperglicemia durante os períodos em que a quantidade desta insulina é insuficiente ou nula (63).

A insulina glargina e a insulina detemir apresentam perfis de actividade com um pico menor do que a insulina NPH, porém nenhuma destas moléculas apresentou um perfil de actividade ausente picos. Ambos os análogos têm uma duração de acção de, aproximadamente, vinte e quatro horas. Já a insulina degludec apresentou um perfil de actividade estável e suave, com uma duração de actuação superior a quarenta e duas horas, tendo um tempo de semi-vida de 25,4 horas, praticamente o dobro da semi-vida de insulina glargina de 12,5 horas (63).

Os análogos de acção rápida da insulina, a insulina lispro, a insulina aspártico e a insulina glulisina, são produzidos através de modificação genética da insulina humana. Estes análogos têm uma absorção rápida, com um início de acção entre os cinco e os quinze minutos, com uma duração de acção entre as três e as cinco horas e com uma actividade máxima entre os 30 e os 90 minutos na lispro, entre a uma e as três horas na aspártico e de uma hora na glulisina. O início de acção rápido destes análogos da insulina torna-os uma óptima opção para a flexibilidade dos horários das refeições (62).



Adaptado de: Petznick 2013 (64)

Figura 9 - Representação gráfica dos níveis plasmáticos de diferentes insulinas ao longo do tempo

As pré-misturas de insulina ou insulinas bifásicas foram concebidas para maximizar a conveniência do doente e reduzir o número de injeções diárias necessárias, fornecendo tanto a componente de acção rápida como a componente de acção intermédia numa

única formulação. A aplicação prática da combinação teórica de uma mistura de análogos de acção rápida e de acção prolongada não era possível uma vez que as formulações dos análogos de insulina de acção prolongada não podem ser misturadas com outras insulinas. Assim, nas pré-misturas parte dos análogos de acção rápida de insulina é protaminada, de modo a que se tone uma insulina de acção intermédia. A insulina humana bifásica contém 30% de insulina humana regular em solução e 70% de insulina humana regular protaminada. As pré-misturas bifásicas de análogos de insulina, contendo insulina aspártico ou insulina lispro e descritas como 70/30 ou 75/25, respectivamente, correspondem a 70% ou 75% de suspensão do análogo protaminado com acção intermédia e a 30% ou 25% de solução do análogo de acção rápida, respectivamente (63).

Em perspectiva estão os desenvolvimentos de análogos de insulina, denominados de insulinas de acção ultra-rápida. Comparadas com as insulinas prandiais, ou seja, as actuais insulinas de acção rápida, o objectivo é que se obtenha um início de acção ainda mais rápido e que mimetize o perfil de resposta insulínica prandial endógena das pessoas sem diabetes (61).

10.2 Antidiabéticos não insulínicos

10.2.1 Sensibilizantes da insulina

10.2.1.1 Biguanidas

As biguanidas são sensibilizadoras da acção da insulina, aumentando o seu efeito. Apesar dos mecanismos moleculares da metformina ainda não se encontram completamente identificados, ao nível celular, a metformina aumenta a sensibilidade à insulina através de vias de sinalização para a insulina. Como a metformina diminui as concentrações sanguíneas de glucose sem causar hipoglicémia, esta substância é mais correctamente classificada como sendo antihiperoglucémica e não como hipoglicémica (65).

A eficácia clínica da metformina em doentes com DMT2 requer a presença de insulina. A metformina reduz a gluconeogénese, aumentando a sensibilidade hepática à insulina. A glicogenólise hepática também é diminuída pela metformina. A absorção de glucose estimulada pela insulina a nível do tecido muscular é incrementada pela metformina (65).

10.2.1.2 Glitazonas

As glitazonas são reconhecidas como sendo sensibilizadores da acção da insulina, porém o seu mecanismo molecular preciso ainda não se encontra determinado. Contudo, sabe-se que as glitazonas ligam-se ao receptor gama activado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR- γ) que é expresso por vários tecidos sensíveis à insulina, como o tecido adiposo, o músculo-esquelético e o tecido hepático (66). Deste modo, as glitazonas diminuem os níveis de glicemia devido ao aumento significativo da sensibilidade à insulina, sendo o efeito no fígado menos pronunciado do que no músculo-esquelético (67).

10.2.2 Secretagogos de insulina

10.2.2.1 Sulfonilureias

As sulfonilureias são secretagogos da insulina. Actuam directamente nas células β do pâncreas, fechando os canais iónicos de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP) na membrana celular, aumentando o cálcio intracelular e facilitando, indirectamente, a secreção da insulina em resposta à presença de glucose. A eficácia das sulfonilureias requer um número suficiente de células β com uma reserva funcional adequada (68).

A libertação aumentada de insulina continua enquanto houver estimulação do fármaco, se as células β estiverem funcionais. As sulfonilureias podem causar hipoglicemia, uma vez que a libertação de insulina é iniciada mesmo quando as concentrações de glucose são inferiores ao limiar normal de libertação de insulina estimulada por glucose (65).

10.2.2.2 Meglitinidas

As meglitinidas têm uma rápida acção secretagoga, ligando-se ao mesmo receptor que as sulfonilureias mas num local distinto, promovem a regulação através de uma rápida estimulação da libertação de insulina (69).

A meglitinidas fecham os canais de potássio sensíveis ao ATP nas células β , provocando uma despolarização da membrana celular e subsequente influxo de iões de cálcio (Ca^{2+}) e secreção de insulina. Ao contrário das sulfonilureias, as meglitinidas têm uma actuação rápida e de curta duração pelo que devem ser administradas às refeições para melhorar a utilização da glucose pós-prandial (66).

10.2.3 Inibidores da DPP-4 e agonistas dos receptores da GLP-1

A glucose administrada por via oral é um estimulador mais robusto da secreção de insulina do que a glucose administradas por via intravenosa, sendo que 20 a 80% da resposta insulínica após ingestão de glucose se deve à produção intestinal de incretinas, que se mantêm não estimuladas após a administração intravenosa de glucose. O polipéptido insulínico dependente da glucose (GIP) e o péptido 1 glucagon-semelhante (GLP-1) pertencem ao tipo de hormonas denominado incretinas, sendo que a grande maioria do efeito deste tipo de hormonas nos humanos deve-se às acções do GIP e do GLP-1 (70,71).

A estimulação da secreção da insulina pelas células β , mediada pelas incretinas, é caracterizada por ser dependente de glucose, sendo o seu efeito hipoglicémico diminuído assim que a glicemia volta a estar em valores normais. O GIP e o GLP-1 são rapidamente degradados pela protease dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), enzima que se encontra ligada às membranas celulares. Os inibidores da DPP-4 surgem, por isso, como uma alternativa ao uso de agonistas dos receptores do GLP-1 (70,71).

Os agonistas dos receptores do GLP-1 aparentam ter efeitos nos comportamentos de ingestão de alimentos, promovendo uma sensação de saciedade precoce, através de vias vagais e centrais, reduzindo ainda a motilidade gástrica e intestinal. Estes agentes estimulam a secreção de insulina pelas células β e inibem a secreção de glucagon pelas células α , ambas em dependência da concentração sanguínea de glucose (70,71).

10.2.4 Inibidores das α -glucosidases

Os inibidores das α -glucosidases inibem competitivamente, de forma reversível, as glucosidases presentes na mucosa do intestino delgado, mais concretamente nos enterócitos das vilosidades intestinais. Esta inibição impede a finalização da digestão dos glúcidos, pois estas enzimas quebram os polissacáridos complexos e dissacáridos em glucose e outros monossacáridos absorvíveis. A inibição das glucosidases atrasa a digestão dos glúcidos e o subsequente atraso na absorção de glucose, diminuindo principalmente o aumento do nível de glicemia pós-prandial (66).

10.2.5 Inibidores do SGLT-2

A maioria da reabsorção de glicose no filtrado glomerular, aproximadamente 90% em indivíduos saudáveis, é mediada através do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A inibição farmacológica do SGLT2 aumenta a excreção urinária de glicose, diminuindo os seus níveis plasmáticos através de uma via independente da insulina. Os inibidores do SGLT2 representam uma nova classe de medicamentos que, apenas recentemente, estão disponíveis para tratar a DM2 (72).

10.2.6 Análogos da amilina

A amilina, também denominado por polipéptido amilóide dos ilhéus ou péptido associado à diabetes, é produzido pelas células β pancreáticas e é co-secretado com a insulina num rácio de 1:100 de amilina por insulina. O análogo solúvel da amilina, o acetato de pramlintida, tem uma acção sinérgica com a insulina. Aquando das refeições, quando este análogo é administrado de modo subcutâneo em combinação com insulina prandial, a pramlintida provoca uma redução mais acentuada da hiperglicemia pós-prandial e, concomitantemente, uma redução dos níveis de glucagon do que com a insulina em monoterapia. A amilina pode, ainda, contribuir para a melhoria dos níveis de glicose através de efeitos anoréxicos por via central, da inibição da libertação da grelina, do atraso no esvaziamento gástrico e da redução das necessidades a nível da dose de insulina (73).

10.3 Perspectivas futuras

A diabetes ou especificamente a DM2 são áreas onde existe uma intensa pesquisa científica. No que respeita à possibilidade de novos tratamentos é algo que, pela sua própria natureza, não escapa à actividade exploratória da indústria farmacêutica. Muitas das novas moléculas para a DM2 só o tempo, através de resultados em ensaios clínicos e avaliação pelas autoridades, ditará a sua chegada ou não ao mercado de medicamentos. Aqui não se procura fazer uma resenha exhaustiva de tratamentos em estudo mas sim apresentar resumidamente dois exemplos com diferentes abordagens ao tratamento da DM2.

10.3.1 Antagonistas do receptor de glucagon

Muitas vezes a DMT2 tem sido reduzida a uma visão exclusiva da associação entre a resistência à insulina e a relativa insulinopenia. Contudo, tem sido encontrada em muitos doentes com DMT2 uma hipersecreção desregulada de glucagon, originando hiperglicemia, que parece estar ligada à disfunção das células α . O glucagon exerce o seu efeito hiperglicémico, através do receptor específico de glucagon, aumentando a gluconeogénese e a glicogenólise e inibindo a glicogénese, sendo este receptor altamente expresso nos hepatócitos. Os antagonistas do receptor específico do glucagon são um alvo potencial para o arsenal terapêutico da DMT2 (70).

Os antagonistas do receptor do glucagon ainda não se encontram disponíveis para uso comercial em humanos, mas foi demonstrado num ensaio em humanos saudáveis, com um antagonista específico, que reduz a produção hepática de glucose, abrindo perspectivas promissoras para a diminuição da HbA1c, apontando também, em contraponto, para alguma possibilidade de hepatotoxicidade dose-dependente e para a alteração do perfil lipídico, com aumento da lipoproteína LDL (70). Contudo, irão certamente ocorrer mais estudos desta nova classe terapêutica.

10.3.2 Diabetes *mellitus* tipo 2 e agentes anti-inflamatórios

O tecido adiposo contribui para a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias no sangue, especialmente o factor de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1β (IL- 1β), cujos efeitos pró-apoptóticos nas células β são reconhecidos. A diacereína é uma substância normalmente utilizada na doença reumatóide que, através de um mecanismo ainda não totalmente determinado, reduz a concentração de TNF- α e de IL- 1β em circulação. Num ensaio clínico que incluiu doentes com DMT2, controlado com placebo, aleatorizado e com dupla ocultação, concluiu-se que os doentes tratados com diacereína apresentavam uma redução da glicemia em jejum e da glicemia pós-prandial, uma diminuição significativa dos níveis da HbA1c e um aumento significativo dos picos precoces e tardios de secreção de insulina, quando comparados com o grupo placebo (70).

11 Controlo glicémico baixo com terapia intensiva *versus* controlo glicémico superior com terapia não intensiva: principais estudos

Os denominados grandes estudos envolvendo pessoas com DMT2, que tiveram como objectivo relacionar um controlo glicémico mais restritivo, através de um tratamento mais intenso, com as complicações a longo termo, são o *United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS), o *Action to control cardiovascular risk in diabetes* (ACCORD), o *Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron modified-release controlled evaluation* (ADVANCE) e o *Veterans Affairs diabetes trial* (VADT). Estes estudos pela sua importância vêm muitas vezes referidos na literatura e são alvo de longos debates. Lateralmente, um outro estudo com o mesmo objectivo mas realizado em indivíduos com DMT1, o *Diabetes control and complications trial* (DCCT), também desperta interesse na comparação dos resultados obtidos nas complicações da diabetes.

O UKPDS 33 (74) investigou durante dez anos 3 867 doentes com DMT2 recém-diagnosticada, com uma mediana da idade de 54 anos, e divulgou os efeitos da diferença entre o grupo de indivíduos com controlo glicémico restrito, através de tratamento intensivo com sulfonilureia ou insulina, e o grupo de indivíduos com controlo glicémico mais lato, através de tratamento convencional. O grupo tratado intensivamente atingiu o valor médio de HbA1c de 7,0% e o grupo tratado no modelo convencional atingiu o valor médio de HbA1c de 7,9%, ou seja, o tratamento intensivo da glicemia encontrou-se associado a uma diminuição relativa de 11% da HbA1c. O tratamento intensivo da glicemia quando comparado com o tratamento convencional revelou uma redução de 16% do risco de desenvolver enfarte do miocárdio, ultrapassando ligeiramente o limiar superior do convencionalmente aceite como estatisticamente significativo ($p=0,052$). Nas outras formas de DCV não foram assinaladas quaisquer diferenças. Também referente ao tratamento convencional, o tratamento intensivo da glicemia diminuiu o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares em 25%, assim como diminuiu a progressão dos níveis de albuminúria e a evolução da retinopatia.

O UKPDS 34 (75) concluiu que, para os indivíduos com DMT2 e com excesso de peso, a escolha de primeira linha farmacoterapêutica deveria ser a metformina. Esta decisão baseou-se na diminuição do risco de complicações da diabetes, no menor aumento de peso e nas poucas hipoglicemias verificadas neste tipo de doentes quando tratados com

metformina, com vista a um controlo glicémico restritivo, em comparação com tratados com sulfonilureias ou com insulina, também com vista a um controlo glicémico restritivo.

O UKPDS 80 (76) divulgou dados actualizados dos indivíduos tratados intensivamente e não intensivamente, após dez anos do fim dessa exigência terapêutica e do seu controlo glicémico associado. Logo após o primeiro ano foram perdidas as diferenças de HbA1c entre os tratados intensivamente e tratados convencionalmente. No entanto, os tratados intensivamente mantiveram uma redução do risco de complicações microvasculares, de enfarte do miocárdio e de qualquer causa de morte, assim como, continuaram a ser evidentes os benefícios da terapêutica com metformina nos indivíduos com DMT2 e com excesso de peso.

O estudo *Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)* (77) testou a possível redução de eventos cardiovasculares, especificamente enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte por causa cardiovascular, através de uma terapêutica intensiva, com vista a obter um valor alvo de HbA1c $\leq 6,0\%$, em doentes com DMT2 com DCV estabelecida ou com factores de risco cardiovasculares adicionais. O estudo envolveu 10 251 indivíduos, com uma média de idade de 62 anos, com a mediana da HbA1c de 8,1% e com 35% dos participantes com evento cardiovascular prévio, aleatorizando os participantes em função do tipo de tratamento. O estudo foi interrompido após três anos e meio de seguimento por se verificar maior mortalidade, com significado estatístico ($p=0,04$), no grupo com tratamento intensivo do que no grupo com tratamento padrão. Após um ano de seguimento, no referente à HbA1c, o grupo com tratamento intensivo atingiu a mediana de 6,4% e o com grupo tratamento padrão quedou-se pela mediana de 7,5%. Com forte significado estatístico ($p<0,001$) foram as mais frequentes hipoglicemias graves e os mais frequentes aumentos de peso superiores a dez quilogramas verificados no grupo com tratamento intensivo.

O estudo *Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron modified-release controlled evaluation (ADVANCE)* (78) aleatorizou 11 140 indivíduos com DMT2 em função de um tratamento com glicazida e outros fármacos, com vista a obter uma HbA1c $\leq 6,5\%$, e de um tratamento comum, tendo como reflexo um controlo glicémico habitual. O principal objectivo do estudo focava-se num agregado de complicações macrovasculares *major* - morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio não

fatal e AVC não fatal - e de complicações microvasculares *major* - nefropatia e retinopatia - avaliadas em conjunto e em separado. Após cinco anos de seguimento, o grupo com tratamento intensivo teve uma média de HbA1c de 6,5% e o grupo com tratamento comum obteve uma média de HbA1c de 7,3%. Relativamente ao grupo com tratamento comum, o grupo com tratamento intensivo obteve uma redução relativa de 10% na combinação de eventos *major* macrovasculares e microvasculares e uma redução relativa de 21% na nefropatia. Também neste estudo as hipoglicemias graves ocorreram mais frequentemente no grupo de tratamento intensivo, estando associado a um elevado significado estatístico ($p < 0,001$).

No *Veterans Affairs diabetes trial* (VADT) (79) participaram 1 791 militares veteranos, com uma média de idade de 60 anos, com uma média de 11,5 anos desde o diagnóstico de DMT2, com 40% dos participantes com registo de evento cardiovascular prévio e que tinham uma resposta glicémica à terapêutica para DMT2 considerada sub-ótima. Os veteranos foram aleatorizados em função do tipo de tratamento, sendo que o grupo com uma terapêutica intensiva visava obter um controlo glicémico médio de HbA1c com um valor absoluto 1,5% inferior ao verificado no grupo com terapêutica comum. O objectivo principal era detecção da primeira ocorrência de um evento *major* de natureza cardiovascular composto por enfarte do miocárdio, AVC, morte por causas cardiovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, cirurgia de doença vascular, doença coronária inoperável e amputação por gangrena isquémica. Após 5,6 anos de seguimento, o grupo com tratamento intensivo teve uma mediana de HbA1c de 6,9% e o grupo com tratamento comum obteve uma mediana de HbA1c de 8,4%. Não se obtiveram diferenças significativas entre os dois tipos de tratamento em relação ao agregado de eventos *major* de natureza cardiovascular, a qualquer causa de morte ou às complicações microvasculares, excepto para a progressão do nível de albuminúria ($p = 0,001$). A frequência de hipoglicemias no grupo com tratamento intensivo foi de 24% e no grupo com tratamento comum foi de 18%.

O *Diabetes control and complications trial* (DCCT) (80) aleatorizou 1 441 participantes com DMT1 em função de um regime de insulinoterapia intensivo e de um regime de insulinoterapia convencional. O estudo concluiu que, comparativamente ao grupo com insulinoterapia convencional, o grupo com insulinoterapia intensiva obtinha melhores resultados no surgimento mais tardio ou no abrandamento da progressão da retinopatia,

da nefropatia, especificamente dos níveis de albuminúria, e da neuropatia. No campo das complicações macrovasculares também se registaram melhores resultados no grupo com insulinoterapias intensiva, mas sem alcançar significado estatístico. Este mesmo grupo registou duas a três vezes mais hipoglicemias graves que o grupo com insulinoterapia convencional.

O UKPDS e o DCCT chegaram a resultados relativamente semelhantes, revelando que uma maior agressividade no controlo glicémico, especialmente nos estágios iniciais da doença, pode resultar numa redução das complicações microvasculares e macrovasculares (81,82). Contudo, não existem dados robustos de como a redução dos níveis de HbA1c diminuem o risco de complicações macrovasculares (83).

Ao contrário do estudo ACCORD, os estudos ADVANCE e VADT revelaram que o controlo intensivo da glicemia não estava associado a maiores taxas de mortalidade cardiovascular ou qualquer outra causa mas também não reportaram efeitos benéficos nas complicações macrovasculares com esse mesmo controlo glicémico intensivo (82,84). Uma análise secundária ao estudo VADT sugeriu que havia maiores benefícios cardiovasculares no grupo de tratamento intensivo em doentes com menor duração de diabetes (81,84). Um artigo de revisão da literatura concluiu que o controlo agressivo da glicemia e da pressão arterial, em doentes com DMT2 e com hipertensão arterial, não providencia benefícios adicionais nas complicações cardiovasculares relativamente ao controlo habitual da glicemia e da pressão arterial, com excepção dos AVC's (85).

Os quatros grandes estudos, UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, reportaram que um controlo glicémico intensivo resultou em efeitos positivos nas várias complicações microvasculares, sendo a prevenção da albuminúria o mais comum. O maior controlo glicémico também melhorou as condições na retinopatia e na neuropatia no UKPDS e ACCORD (82).

De realçar que, um dos raciocínios para a utilização da HbA1c para fins diagnósticos ser baseado, grandemente, nos dados que demonstram que as complicações microvasculares da diabetes ocorrem mais frequentemente nos indivíduos com HbA1c $\geq 6,5\%$ (86).

Estudos mais recentes aumentaram a complexidade da relação entre controlo glicémico restrito e as complicações crónicas uma vez que deve ser considerado o rácio benefício-risco, havendo necessidade de desenvolvimento de terapias individualizadas (81).

Os doentes com DMT2 têm um risco aumentado de DCV e de complicações microvasculares. Os resultados dos estudos apontam para a necessidade de haver optimização das abordagens terapêuticas, de modo a prevenir estas complicações da diabetes. Alguns indicadores obtidos com objectivos glicémicos, especialmente com HbA1c $\leq 6,5\%$, não são suportadas por evidências em estudos controlados e aleatorizados, devendo-se optar por uma terapia individualizada. Os resultados dos estudos levantam questões quanto ao papel que o controlo da glicemia a níveis restritivos tem na prevenção de complicações, nomeadamente como equilibrar os potenciais benefícios deste tipo de controlo com os riscos para o doente e como determinar qual o alvo glicémico para cada um dos doentes. O alvo glicémico deverá ter em conta dois pontos, as características clínicas - idade, duração da diabetes, co-morbilidades, complicações macrovasculares, complicações microvasculares e historial de hipoglicemias graves - e o contexto psico-socioeconómico (82).

12 Normas de orientação clínica para o tratamento da hiperglicemia

As normas de orientação clínica para o tratamento da hiperglicemia em indivíduos com DMT2 resultam de uma extensa avaliação da literatura científica realizada sob determinadas condições pelo grupo de peritos de determinada instituição. Essas condições fornecem a metodologia necessária para se poder chegar a níveis de evidência científicos, de modo a hierarquizar a abundante informação. Como a informação não é estática, devido a novos estudos e a novos tratamentos, os quais incluem outros novos estudos, periodicamente a norma de orientação clínica tem de entrar num processo de reavaliação, culminando na publicação de uma actualização da norma ou, caso tenha sido sujeita a uma profunda alteração, na publicação de uma nova norma clínica, neste caso específico para o tratamento da hiperglicemia na DMT2.

Diversos organismos elaboram normas de orientação clínica para o tratamento da hiperglicemia na DMT2, desde organismos internacionais a organismos de diversos países e desde acordos entre diferentes organismos, por vezes de países ou regiões diferentes, a consensos entre associações científicas de diferentes âmbitos, das quais apresentam-se algumas das mais divulgadas. As normas Portuguesas são referidas no sub-ponto seguinte com maior desenvolvimento.

A nível internacional existe a norma da Federação Internacional da Diabetes (IDF) (87), do Reino Unido a norma elaborada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (88), conhecida abreviadamente como norma NICE, do Canadá a norma da Associação de Diabetes (CDA) (89), dos EUA a norma da Associação Americana de Diabetes (ADA) (90) e a norma da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e do Colégio Americano de Endocrinologia (91), conhecidas como norma AACE/ACE, entre os EUA e a Europa a denominada posição comum entre a ADA e a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) (92) e, finalmente, da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) a norma com a colaboração da EASD (93).

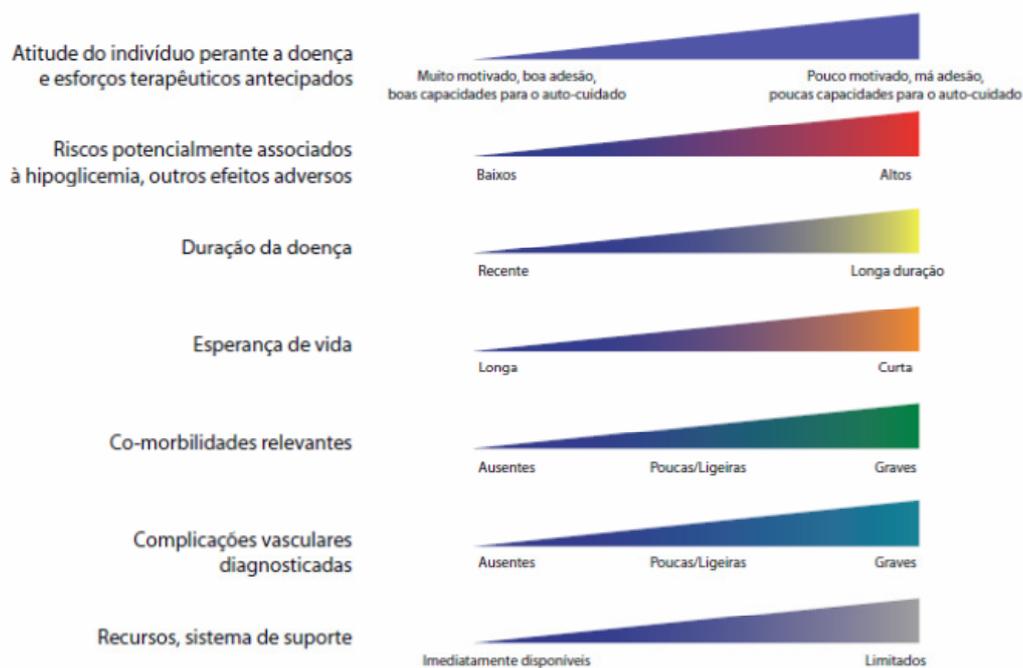
Para grupos populacionais específicos têm sido desenvolvidas normas de tratamento, principalmente, para os idosos, nomeadamente elaboradas pela IDF (94), pelo Grupo de Trabalho Europeu para a Diabetes nos Idosos (EDWPOP) (95) e pela ADA, a qual incluiu como capítulo dentro da norma de geral (96). No polo oposto, a associação canadiana (CDA) publicou uma norma de clínica de tratamento específica para crianças e jovens com DMT2 (97).

12.1 Normas Portuguesas

A norma de orientação clínica para o tratamento da hiperglicemia na DMT2 da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), de 2007, determinava que valor de HbA1c desejável seria igual ou inferior a 6,5%. Referindo, contudo, que nalguns doentes este objectivo poderia não ser aplicável, sendo necessário um julgamento clínico baseado nos possíveis riscos e benefícios de um regime mais intensivo, nomeadamente considerando aspectos como a esperança de vida e o risco de hipoglicemia (98).

As recomendações clínicas da SPD, de 2013 e tendo por base a posição conjunta da ADA e da EASD, entraram em consideração com a personalização do alvo glicémico. Basicamente, consoante determinadas variáveis a abordagem ao tratamento da hiperglicemia deveria ser mais ou menos rigoroso. Os riscos de hipoglicemias, a duração da diabetes, a esperança de vida ou as co-morbilidades relevantes passaram a contribuir directamente para uma abordagem ao tratamento da hiperglicemia menos rigorosa (99).

ABORDAGEM AO TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA: MAIS RIGOROSO → MENOS RIGOROSO



Fonte: Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia da diabetes tipo 2 - 2013 (99)

Figura 10 - Várias condicionantes para uma abordagem personalizada ao tratamento da hiperglicemia

As recomendações clínicas da SPD de 2013 aceitaram que os critérios da ADA, de HbA1c com valores inferiores a 7,0% para a maioria dos doentes, fossem uma forma aceitável de retardar a incidência de doença microvascular. No entanto, propôs valores alvo de HbA1c mais rigorosos, por exemplo, 6,0% a 6,5% em doentes selecionados, nomeadamente com doença recentemente diagnosticada, esperança de vida elevada e sem DCV significativa, no caso de puderem atingir esses valores sem hipoglicemias significativas ou outros efeitos adversos do tratamento. Também propôs valores alvo de HbA1c menos restritivos, nomeadamente de 7,5% a 8,0% ou mesmo ligeiramente superiores, em doentes com história de hipoglicemia grave, esperança de vida limitada, complicações em estágio avançado e multimorbilidades clinicamente relevantes, bem como nos doentes em que o valor alvo fosse difícil de atingir, apesar de formação intensiva no autotratamento, de aconselhamento repetido e de doses eficazes de múltiplos agentes redutores da glicemia, incluindo a insulina (99).

As recomendações clínicas do tratamento da hiperglicemia na DMT2 da SPD, de 2013, procederam a uma ampla revisão da literatura científica relativamente aos medicamentos indicados para esta doença, incluindo as principais vantagens e desvantagens (99).

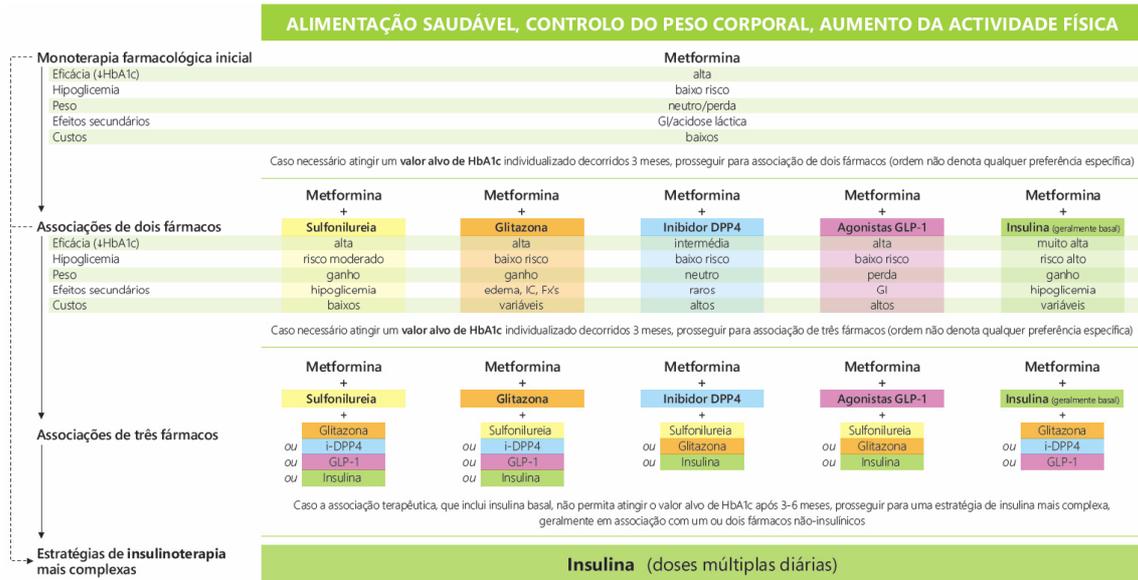
Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	- Metformina	Ativa a AMP-cinase	- ↓ Produção hepática de glicose	- Ampla experiência - Sem ganho ponderal - Sem hipoglicemia - Provavelmente ↓ eventos C (UKPDS)	- Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, câibras abdominais) - Risco de acidose láctica (raro) - Défice de Vitamina B12 - Múltiplas contra-indicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, etc.	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2ª geração - Gliburida/glibenclámda - Glipizida - Gliclazidab - Glimepirida	Encerram os canais de K ⁺ nas membranas plasmáticas das células β	- ↑ Secreção de insulina	- Ampla experiência - ↓ Risco microvascular (UKPDS)	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - ? Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio - Durabilidade do efeito reduzida	Reduzidos Genéricos disponíveis
Meglitinidas (glinidas)	- Repaglinida - Nateglinida	Encerram os canais de K ⁺ nas membranas plasmáticas das células β	- ↑ Secreção de insulina	- ↓ Picos pós-prandiais da glicose - Flexibilidade da dosagem	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - ? Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio - Regime posológico frequente	Elevados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	- Pioglitazona - Rosiglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	- ↑ Sensibilidade da insulina	- Sem hipoglicemia - Durabilidade - ↑ C-HDL - ↓ Triglicéridos (pioglitazona) - ? ↓ Eventos CV (ProACTIVE, pioglitazona)	- Ganho ponderal - Edema/insuficiência cardíaca - Fraturas ósseas - ↑ C-LDL (rosiglitazona) - ↑ EAM (meta-análises, rosiglitazona) - ? ↑ Carcinoma vesical (pioglitazona)	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores das α-Glucosidases intestinais	- Acarbose - Miglitol - Voglibose	Inibem as α-glicosidases intestinais	- Retardam a digestão/absorção intestinal dos hidratos de carbono	- Sem hipoglicemia - ↓ Picos pós-prandiais da glicose - ? ↓ Eventos CV (STOP-NIDDM) - Não-sistémico	- De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c - Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia) - Esquema de administração frequente	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores da DPP-4	- Sitagliptina - Vildagliptina - Saxagliptina - Linagliptina - Alogliptina	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	- ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) - ↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)	- Sem hipoglicemia - Bem tolerado	- De eficácia geralmente moderada sobre a HbA1c - Urticária/angioedema - ? Pancreatite	Elevados
Sequestradores dos ácidos biliares	- Colesevelam	Liga-se aos ácidos biliares no intestino, aumentando a produção hepática de ácidos biliares; ? ativação do receptor X do farnesóide (FXR) no fígado	- Desconhecidas - ? ↓ Produção de glicose hepática - ? ↑ Níveis de incretina	- Sem hipoglicemia - ↓ C-LDL	- Eficácia geralmente modesta na HbA1c - Obstipação - ↑ Triglicéridos - Pode ↓ absorção de outros medicamentos	Elevados
Agonistas da dopamina-2	- Bromocriptina (ação rápida)	Ativa os receptores dopaminérgicos	- Modula a regulação hipotalâmica do metabolismo - ↑ Sensibilidade à insulina	- Sem hipoglicemia - ? ↓ Eventos CV (Cycloset Safety Trial)	- Eficácia geralmente modesta na HbA1c - Tonturas/síncope - Náuseas - Fadiga - Rinite	Elevados
Agonistas dos receptores da GLP-1	- Exenatida - Exenatida de libertação prolongada - Liraglutida	Ativam os receptores da GLP-1	- ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) - ↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose) - Atrasa o esvaziamento gástrico - ↑ Saciedade	- Sem hipoglicemia - Redução de peso - ? Potencial para melhoria da massa/função das células β - ? Ações protectoras a nível cardiovascular	- Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) - ? Pancreatite aguda - Hiperplasia das células C /carcinoma medular da tiroide em animais - Injetável - Requer de formação	Elevados
Miméticos da amilina	- Pramlintida	Ativa os receptores da amilina	- ↓ Secreção do glucagon - Atrasa o esvaziamento gástrico - ↑ Saciedade	- ↓ Picos pós-prandiais da glicose - Redução do peso	- Eficácia geralmente modesta na HbA1c - Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) - Hipoglicemia, exceto se a dose de insulina for simultaneamente reduzida - Injetável - Regime de toma frequente	Elevados
Insulinas	- NPH humana - Regular Humana - Lispro - Aspártica - Glulisina - Glargina - Detemir - Pré-misturada (diversos tipos)	Ativam os receptores da insulina	- ↑ Utilização da glicose - ↓ Produção hepática da glicose	- Universalmente eficaz - Eficácia teoricamente ilimitada - ↓ Risco microvascular (UKPDS)	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - ? Efeitos mitogénicos - Injetável - Requer formação - "Estigma" (para os doentes)	Variáveis

Adaptado de: Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia da diabetes tipo 2 - 2013 (99)

Figura 11 - Classes de medicamentos antidiabéticos: mecanismos de acção, vantagens, desvantagens e custos

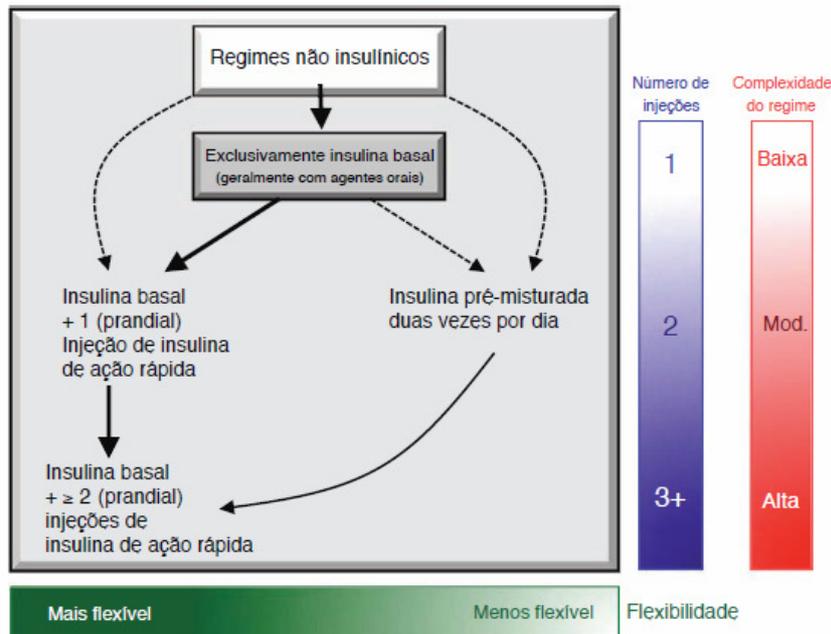
As recomendações clínicas da SPD, de 2013, do tratamento da hiperglicemia na DMT2 procederam a uma actualização do esquema terapêutico aconselhado, incluindo ainda um esquema específico de insulino-terapia. O tratamento proposto deve ter sempre em atenção uma alimentação saudável, um controlo do peso e um regular exercício físico. Em termos de terapêutica farmacológica, esta deve ser iniciada com metformina, excepto se contra-indicada, e, caso não se atinja o controlo glicémico desejável, adiciona-se um segundo fármaco, podendo ser uma sulfonilureia (excepcionalmente também pode ser uma meglitinida), uma glitazona, um inibidor da DPP-4, um agonista da GLP-1 ou o início

de insulino-terapia. Caso volte a não atingir o alvo glicémico pretendido, adiciona-se mais um fármaco de classe terapêutica distinta ou dá-se início ou reforça-se a insulino-terapia. Por fim, para atingir o nível de controlo desejado, caso tenha estado apenas sujeito a medicamentos não insulínicos, inicia-se insulino-terapia (99).



Adaptado de: Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia da diabetes tipo 2 - 2013 (99)

Figura 12 - Esquema farmacoterapêutico da SPD para o tratamento da hiperglicemia na DMT2



Fonte: Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia da diabetes tipo 2 - 2013 (99)

Figura 13 - Esquema de insulino-terapia da SPD na DMT2

No respeitante à insulina, quem tiver resultados de HbA1c >10% deve ser considerada a sua iniciação. Os esquemas de insulino-terapia devem ter em atenção o grau de complexidade e de flexibilidade que se adaptam ao indivíduo em concreto. Habitualmente começa-se com uma insulina basal e, caso seja necessário alterar o esquema, adiciona-se uma insulina de acção rápida ou suspende-se a insulina basal e passa-se para duas administrações diárias de insulina pré-misturada. Por fim, poder-se-á chegar ao ponto de administrar uma insulina basal auxiliada com múltiplas injeções diárias de insulina de acção rápida (99).

Já em 2015 surgiu uma proposta de actualização das recomendações da SPD publicadas em 2013 com base no parecer conjunto da ADA e da EASD, justificando-se que foram publicados vários artigos relativamente à eficácia e segurança das diferentes classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia, incluindo nomeadamente uma nova classe terapêutica. No entanto, afirma que "os novos dados conhecidos não são considerados como suficientes para justificar uma alteração global do documento, pelo que a actualização deverá surgir como uma adenda às recomendações 2013" (100).

A norma de tratamento da DMT2 da DGS, publicada em 2013, também realizou uma extensa pesquisa bibliográfica dos fármacos indicados para esta doença, contendo os seus efeitos e informações sobre as possíveis associações terapêuticas, incluindo tabelas sobre o valor esperado de redução de HbA1c em cada fármaco e nas principais associações, baseado em níveis de evidência científica (101).

A norma de tratamento da DMT2 da DGS preconiza o início farmacológico com metformina, excepto se contra-indicado, sugerindo também diferentes adições de fármacos caso os objectivos terapêuticos não sejam alcançados, nomeadamente terapia dupla e terapia tripla, e em sujeitos recém-diagnosticados com um valor de HbA1c >10% estabelece o início imediato de insulino-terapia (101). Dirigida aos médicos do SNS, a DGS emitiu uma norma específica para a prescrição de metformina em primeira linha de tratamento, excepto nos casos devidamente fundamentados nesse mesmo documento (102). A DGS também publicou uma norma para a insulino-terapia na DMT2, considerada uma opção no tratamento em doentes recém-diagnosticados marcadamente sintomáticos com glicemias elevadas de HbA1c de 10 a 12% ou quando a terapêutica não farmacológica associada aos antidiabéticos não insulínicos não for suficiente para uma adequada compensação metabólica (103).

Tabela 3 - Medicamentos antidiabéticos em monoterapia e valores de redução de HbA1c espectáveis, com respectivos níveis de evidência estabelecidos pela DGS

Antidiabéticos	Valor de redução da HbA1c	Nível de evidência
Insulina	> 1,5 %	muito elevada
Sulfonilureias	1 - 1,5 %	elevada
Metformina	1 - 1,5 %	elevada
Pioglitazona	1 %	elevada
Nateglinida	0,5 %	moderada ou baixa
Inibidores DPP-4	0,4 - 0,7 %	moderada ou baixa
Acarbose	0,5 %	moderada ou baixa

Fonte: Abordagem terapêutica farmacológica na diabetes *mellitus* tipo 2 - DGS 2013

Tabela 4 - Medicamentos antidiabéticos em associação e valores de redução de HbA1c espectáveis, com respectivos níveis de evidência estabelecidos pela DGS

Antidiabéticos	Associação ADO versus metformina Valor da redução da HbA1c (diferença média, IC 95%)	Nível de evidência
Metformina + SU	1 % (0,75 - 1,25)	elevada
Metformina + TZD	0,66 % (0,45 - 0,86)	elevada
Metformina + iDPP-4	0,69 % (0,56 - 0,82)	moderada

Fonte: Abordagem terapêutica farmacológica na diabetes *mellitus* tipo 2 - DGS 2013

Em termos de alvo glicémico personalizável, a norma de tratamento da DGS já contempla diferentes tipos de condições. Preferencialmente o alvo de HbA1c deve ser igual ou inferior a 7%, baseando a recomendação num bom nível de evidência na redução a longo prazo das complicações microvasculares e, também com bom nível de evidência, na redução a longo prazo da doença macrovascular quando se implementa este alvo glicémico nos recém-diagnosticados. No entanto, também afirma que indivíduos seleccionados - jovens, com maior IMC, com menos duração de diabetes e sem complicações cardiovasculares - esse alvo pode ser deslocalizado para HbA1c igual ou inferior a 6,5%, desde que não provoque hipoglicemias significativas. No extremo oposto de valor de controlo glicémico com HbA1c igual ou inferior a 9%, estão os indivíduos com mais de 75 anos com vários problemas crónicos, ou alterações moderadas a graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas a graves das atividades da vida diária (101).

Proposta de trabalho

A presente dissertação, desejando abordar a DMT2, desde a origem pretendeu ter como núcleo central de estudo o indivíduo com esta patologia e a medicação antidiabética, podendo as populações a serem alcançadas ter um carácter mais global ou mais específico e obtidas de forma directa ou indirecta, consoante a fonte de informação disponível e o desenho de estudo. De salientar, que a nível de medicamentos antidiabéticos, sempre se considerou a inclusão de insulinas e análogos, o que poderia levar a estudos não exclusivamente específicos de populações com DMT2.

Outro aspecto importante foi que a presente dissertação tivesse como fontes de informação, para os estudos a realizar, bases de dados informáticas com uma dimensão apreciável. O plano envolvia trabalhos de base populacional, tendo sido desenvolvido o *Estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS*, e trabalhos em clínica especializada em diabetes, com a execução dos estudos *Perfis de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes mellitus tipo 2 em consulta de diabetologia* e *Modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2*.

O primeiro trabalho, sobre consumo de medicamentos antidiabéticos em Portugal, é um estudo de base populacional em que se planeou observar a evolução total deste tipo de medicamentos, incluindo insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos, ao longo do tempo, ou seja, a sua tendência, isto a nível nacional com inclusão de observações a nível de divisões territoriais. O plano previa o mesmo para os dados dos diversos patamares das sub-divisões classificativas destes medicamentos até ao medicamento específico, tal como é consumido no mercado.

No segundo trabalho, sobre perfis de prescrição de antidiabéticos e de objectivos terapêuticos na DMT2, optou-se por estudar uma população seguida em clínica especializada em diabetes, tendo a escolha recaído sobre a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP). O plano de estudo previu a recolha de múltiplos dados genericamente habituais na consulta de diabetologia e todo o perfil de prescrição de medicamentos antidiabéticos a que cada doente estava sujeito. O principal objectivo terapêutico teve em vista a HbA1c, para determinar níveis de controlo glicémico, tendo como objectivos secundários outras metas terapêuticas como os controlos lipídicos e o controlo da tensão arterial. O desenho do estudo teve como preocupação que a

terapêutica antidiabética instituída tivesse um tempo suficiente para que o seu reflexo se traduzisse na HbA1c. Relativamente aos perfis de prescrição instituídos, o plano de estudos previu uma descrição sob diversas formas de classificação de medicamentos ou de estratificação por alguma variável, nomeadamente a duração da diabetes, pois calculou-se logo de início que seriam múltiplos os perfis farmacoterapêuticos, por este ter sido especificado em detalhe na recolha da fonte de dados; cada medicamento prescrito, excepto a referência a marcas comerciais. Subjacente à caracterização de diversas variáveis, esteve a análise de associações estatísticas entre essas variáveis e o controlo glicémico ou o tipo de tratamento instituído.

No terceiro trabalho, sobre modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com DMT2, utilizando a base de dados obtida no segundo trabalho, *Perfis de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes mellitus tipo 2 em consulta de diabetologia*, o estudo tinha como objectivo a obtenção de um modelo de regressão logística com as variáveis explicativas para o sucesso glicémico, com controlo de efeito de confundimentos. O plano previa a criação de um primeiro modelo, e que serviria de modelo de referência, para a resposta do controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0\%$, por se adequar melhor ao tipo de população em questão. Também para este modelo de referência, a nível de tratamento farmacoterapêutico optou-se pela forma descritiva mais simples, ou seja, tratados exclusivamente com ADO's, tratados com ADO's conjugados com insulina e tratados exclusivamente com insulina. Com modelo de referência finalizado, ou seja, após construção e selecção do modelo, a validação e o diagnóstico do modelo e a capacidade discriminativa do modelo, passava-se à segunda etapa de verificar como seria a re-estimação do modelo, adaptando a resposta para o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 6,5\%$. Por fim, o modelo de referência seria adaptado para comparar tratamentos farmacoterapêuticos específicos, sempre com dois modelos, um para a resposta $HbA1c \leq 8,0\%$ e outro para $HbA1c \leq 6,5\%$. Os tratamentos estudados foram metformina conjugada com sulfonilureias *versus* metformina conjugada com inibidores da DPP-4 e insulina *versus* insulina conjugada com metformina.

PARTE I - Estudio de base poblacional

Estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS

1 Enquadramento

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu, em 1977, a utilização de medicamentos como a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos na sociedade, com especial ênfase nas consequências médicas, sociais e económicas resultantes (104). Sobre esta definição inicial muito se desenvolveu e tanto a OMS como vários investigadores têm dado relevo à concepção científica dos estudos de utilização de medicamentos, com vista a um melhor conhecimento do uso do medicamento e do seu uso racional (105–112).

Em 2003, a OMS publicou um documento guia denominado *Introduction to Drug Utilization Research*, no qual é inicialmente dado ênfase aos estudos que abordam o padrão de utilização de medicamentos, de preferência contemplando a sua evolução temporal, como forma de avaliar a exposição de uma população a medicamentos e suas tendências, servindo também de base para a comparação com outras populações (105).

No entanto, para que estes estudos pudessem ser efectivamente realizados, com o objectivo de comparar a exposição de populações a medicamentos, havia a necessidade de criar um sistema de classificação harmonizado de medicamentos e uma unidade comparativa de uso do medicamento. Esta necessidade já era anterior a 1977, sendo explicitada pela OMS em 1969 e acabando por ser desenvolvida, essencialmente, por investigadores de países nórdicos e institucionalmente pelo Conselho Nórdico de Medicamentos, em estreita colaboração com a OMS. Daqui resultou o sistema de classificação de medicamentos ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) e o conceito e estabelecimento da dose diária definida (DDD) atribuída a cada medicamento. Em 1982 foi formalmente constituído o Centro de Colaboração da OMS para a Metodologia de Estatísticas do Medicamento (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), o qual passou ser a instituição responsável pela classificação ATC dos medicamentos e pela atribuição da respectiva DDD (113,114).

O sistema de classificação ATC caracteriza-se por ser constituído por cinco níveis, com respectiva codificação. O primeiro nível é definido pela acção do medicamento em determinado sistema ou órgão, sendo codificado por uma letra, por exemplo a letra A corresponde a medicamentos com acção no tracto alimentar e no metabolismo. O segundo nível é definido pelas propriedades farmacológicas ou terapêuticas e é

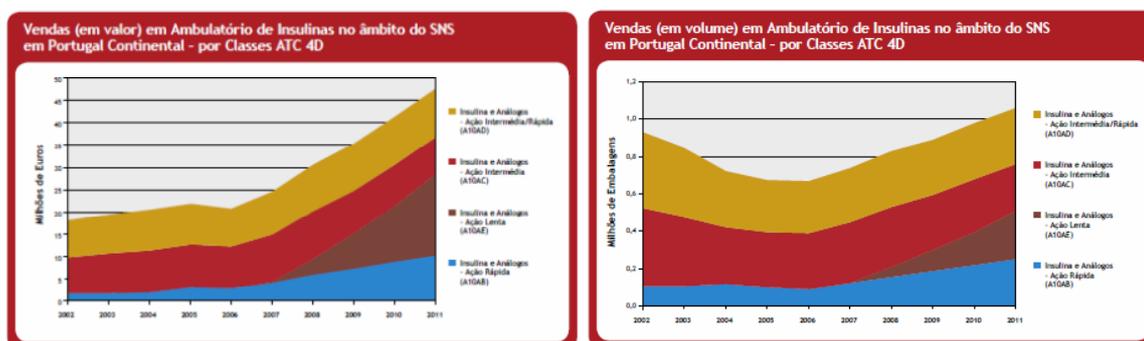
constituído por dois números, seguindo o exemplo anterior da letra A abre-se uma cascata de classificações onde se encontra o código A10 que representa os medicamentos utilizados na diabetes. O terceiro e quarto nível são definidos pelas propriedades químicas, farmacológicas ou terapêuticas e a codificação é feita por uma letra para cada um destes níveis, como exemplo do terceiro nível tem-se o código A10A que inclui as insulinas e análogos e do quarto nível o código A10AB que integra as insulinas e análogos injectáveis de acção rápida. Finalmente, o quinto nível é definido pela substância química do próprio medicamento, sendo constituído por dois números, e, como exemplo conclusivo, no quinto nível o código A10AB01 inclui a insulina humana, pertencente a toda esta cascata de classificação. Como resultado deste sistema, cada medicamento fica classificado em determinado grupo e subgrupo, consoante os níveis, sendo-lhe atribuído um código alfanumérico de sete caracteres (113).

A DDD é uma dose definida para um determinado fármaco como uma dose diária média de manutenção, para a principal indicação terapêutica, para um adulto. A DDD, para determinado medicamento, apenas é estabelecida após a atribuição do seu código ATC. A DDD acaba por ser uma unidade de medida e, devido ao seu conceito, não reflectindo necessariamente as doses prescritas, as quais estão relacionadas com características do doente ou com outras indicações terapêuticas. Com esta unidade de medida possibilita-se a comparação da utilização de medicamentos em diferentes populações, devendo os valores de consumo populacionais ser apresentados em unidades de dose diária definida, por 1000 habitantes, por dia (DHD) (113).

Como resultado do envolvimento inicial de investigadores e instituições de países nórdicos, os estudos de utilização de medicamentos foram precocemente objecto de interesse nos países nórdicos europeus e o desenvolvimento das suas bases de dados, a nível nacional ou regional, chegou ao ponto de estas conterem informações sobre o utente, o prescriptor, o medicamento e a farmácia, possibilitando também a interligação de dados das diversas origens, o que no limite levou à formação de uma coorte nórdica (115). Como consequência da criação e manutenção destas estruturas, resulta constantemente uma enorme variedade de estudos farmacoepidemiológicos (116).

No entanto, a maioria das bases de dados de medicamentos, a níveis nacionais ou regionais, foram na sua origem constituídas por motivos administrativos ou comerciais e, como tal, para além de não estarem relacionadas com o diagnóstico do consumidor,

muitos dos seus dados são expressos em valor monetário e em volume de embalagens, não sendo estes indicadores informativos da exposição da população a medicamentos (Figura 14: exemplificadora). Contudo, este tipo de bases de dados são as mais comuns para as estatísticas de medicamentos e estudos descritivos de padrão de consumo de medicamentos. Para ultrapassar a limitação, de dados de exposição a medicamentos, deve ser aplicada neste tipo de estudos a DDD atribuída a cada medicamento (109).



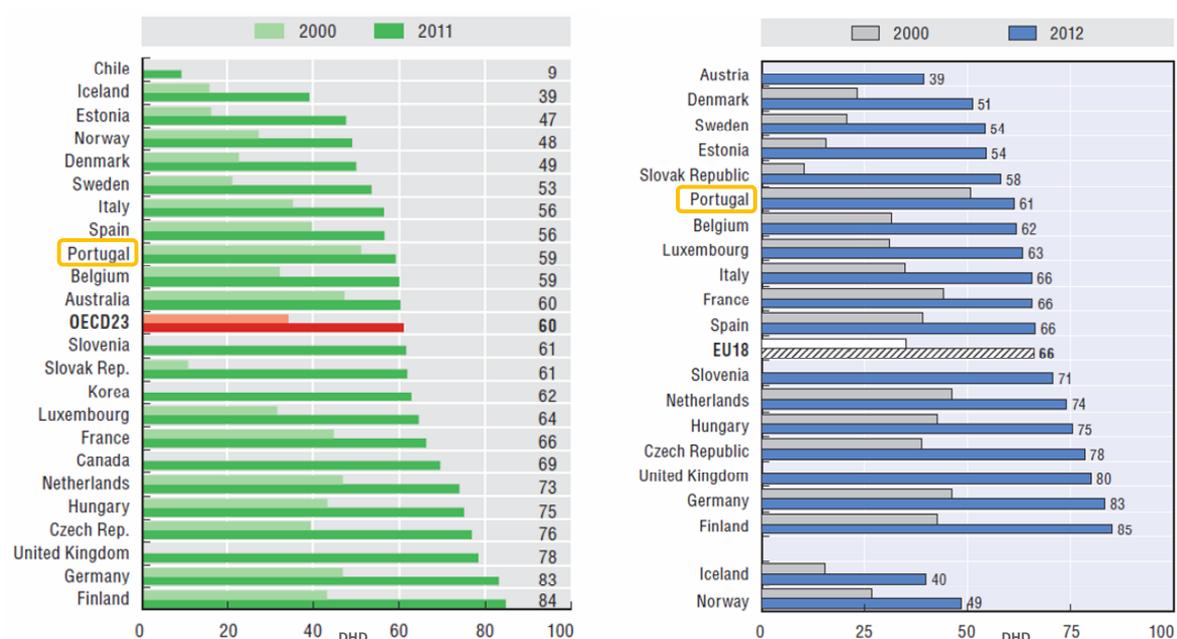
Fonte: OND, Relatório Anual da Diabetes 2012 (117)

Figura 14 - Vendas de insulinas em Portugal, em valor e em volume

Os estudos quantitativos de base populacional têm limitações, nomeadamente em relação ao próprio consumo. A principal deve-se a que podem estar sobrestimados por nem todos os medicamentos dispensados serem efectivamente consumidos. Também em relação ao local de dispensa, em rigor, este não significa a localidade do consumidor (107).

Os medicamentos antidiabéticos têm características de utilização que se adaptam bem aos estudos de consumo de medicamentos, devido à população alvo, indicação terapêutica e continuidade do tratamento, não sendo necessário, como noutros medicamentos, corrigir a uma parte da população, como nos contraceptivos orais, ou compreender as limitações inerentes a distintas indicações terapêuticas ou usos esporádicos e contínuos (110). Mesmo assim, existem diferenças no conjunto dos medicamentos antidiabéticos não insulínicos que, embora não limitando em relação à diabetes *mellitus* em geral, limitam parcialmente a abordagem em relação a uma melhor definição da patologia pois, enquanto as insulinas e análogos são indicados para diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e para a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), os antidiabéticos não insulínicos não são indicados para a primeira.

A observação de diferenças no consumo de medicamentos é patente na comparação entre países (118–120), assim como a variação do consumo a nível temporal (121) ou a nível regional (122) num determinado país.



Adaptado de: OCDE *Health at a Glance* 2013 (123) e de OCDE *Health at a Glance: Europe* 2014 (124)

Figura 15 - Consumo medicamentos para a diabetes (A10), em DHD, em vários países da OCDE em 2000, 2011 e 2012

A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) tem publicado dados de consumo de medicamentos utilizados na diabetes, classificados como ATC A10, podendo-se desta forma seguir a evolução do consumo total destes medicamentos ao longo dos anos, em diversos países (123–127). Apesar de ser uma informação importante, para observar a evolução de consumo em cada país e permitir a comparação entre diversos estados, estes dados de consumo de medicamentos de antidiabéticos estão agregados, o que impossibilita a compreensão do padrão de consumo das insulinas e dos antidiabéticos não insulínicos, incluindo as subclasses.

Pelos motivos acima explicitados, tornou-se pertinente determinar o padrão de consumo de antidiabéticos em Portugal, com a identificação do consumo dos vários medicamentos existentes no mercado, a sua evolução ao longo do tempo e com variabilidade a nível de divisões administrativas.

2 Objectivos e metodologia

2.1 Objectivo geral

Caracterizar o consumo de insulinas e antidiabéticos orais em Portugal, entre os anos de 2005 e 2014.

2.1.1 Objectivos específicos

Caracterizar o consumo de medicamentos antidiabéticos, pelo segundo nível de código ATC (A10), em Portugal continental, por distritos e por regiões, em unidades de DHD, entre os anos de 2005 e 2014.

Caracterizar o consumo de insulinas e análogos (ATC A10A) em Portugal continental, por distritos e por regiões, em unidades de DHD, entre os anos de 2005 e 2014, e por níveis ATC subsequentes.

Caracterizar o consumo de antidiabéticos não insulínicos (ATC A10B) em Portugal continental, por distritos e por regiões, em unidades de DHD, entre os anos de 2005 e 2014, e por níveis ATC subsequentes.

Analisar a média de consumo de medicamentos antidiabéticos, no segundo, terceiro e quarto nível ATC, por agrupamentos de distritos em norte e sul e em litoral e interior.

2.2 Metodologia

2.2.1 Tipo de estudo

Estudo observacional descritivo, de orientação longitudinal.

2.2.2 Local de estudo

O estudo foi efectuado sobre uma base de dados fornecida pelo Infarmed, que contém informação relativa aos medicamentos prescritos e dispensados à população em ambulatório no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Fora deste âmbito está a dispensa em meio hospitalar e noutros subsistemas de saúde. A informação é obtida pela conferência de facturas das farmácias comunitárias de Portugal continental pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS).

No caso da base de dados para o estudo foram fornecidos os dados do consumo de mercados do SNS de antidiabéticos pelo quinto nível do código ATC, agregados por distritos de Portugal continental, com a informação correspondente a cada ano do período entre 2005 e 2014.

2.2.3 Variáveis

A classificação ATC da OMS consiste na classificação de cada medicamento com uma hierarquia de cinco níveis. Para este estudo o nível mais elevado da hierarquia da classificação ATC é o código designado por A10 que corresponde a medicamentos para o tracto alimentar e metabólico e usados na diabetes. Para além da codificação ATC, o Centro de Colaboração da OMS para a Metodologia Estatística do Medicamento define o conceito e estabelece a DDD. O Centro defende que este sistema, tanto para a classificação ATC como para a respectiva DDD atribuída, deve ser o mais estável possível. Todos os anos é publicada uma norma para aplicação no ano seguinte, estando também disponível na página electrónica do Centro (www.whocc.no) (128) a consulta da classificação ATC e da respectiva DDD para cada medicamento, assim como, listas de alterações de ATC ou DDD e ano da sua revisão. Para efeitos do presente estudo seguiram-se as normas ATC/DDD de 2014, para aplicação em 2015 (129).

Para os medicamentos alvo do presente estudo, todos os medicamentos têm de estar classificados pelo código ATC, isto é, pelo quinto nível, e estabelecida a sua DDD, sendo o número total de DDD, em determinada unidade territorial e período de tempo, obtido através da aplicação de cada DDD ao total consumido desse medicamento, de acordo com as suas diversas apresentações. A própria base de dados cedida pelo Infarmed já continha a informação do número total de DDD para cada medicamento pelo quinto nível do código ATC, relativamente aos dezoito distritos e por cada ano entre 2005 e 2014. Contudo, esta informação não estava disponível para os ADO's com associação de fármacos, pelo que o número de DDD destas teve de ser calculado através de uma base de dados gerada pela mesma fonte de informação, contendo dados a nível da apresentação de cada medicamento em causa, possibilitando o cálculo da variável pretendida.

A DHD é outro conceito utilizado no presente estudo. Para a obtenção desta variável são necessários o número de DDD para cada medicamento, a população de determinada unidade territorial e o número de dias de determinado período de tempo.

Tabela 5 - Medicamentos antidiabéticos em estudo e respetivos códigos ATC e DDD

A10 - Medicamentos antidiabéticos		A10 - Medicamentos antidiabéticos	
A10A - Insulinas e análogos		A10B - Antidiabéticos não insulínicos	
A10AB - Insulinas de acção rápida		A10BA - Biguanidas	
A10B01 - Insulina rápida humana	40 unidades	A10BA01 - Fenformina	0,1g
A10B04 - Insulina rápida lispro	40 unidades	A10BA02 - Metformina	2,0g
A10B05 - Insulina rápida aspártico	40 unidades	A10BB - Sulfonilureias	
A10B06 - Insulina rápida glulisina	40 unidades	A10BB01 - Glibenclamida	7mg (microcristalina) 10 mg
A10AC - Insulinas de acção intermédia		A10BB07 - Glipizida	10mg
A10AC01 - Insulina intermédia humana	40 unidades	A10BB09 - Glicazida	60mg
A10D - Insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida		A10BB12 - Glimepirida	2mg
A10B01 - Insulina combinada humana	40 unidades	A10BD - ADO's com associação de fármacos	
A10B05 - Insulina combinada aspártico	40 unidades	A10BD02 - Metformina + Glibenclamida	2 doses unitárias
A10AE - Insulinas de acção lenta		A10BD03 - Metformina + Rosiglitazona	2 doses unitárias
A10E01 - Insulina lenta humana	40 unidades	A10BD05 - Metformina + Pioglitazona	2 dose unitárias
A10AE04 - Insulina lenta glargina	40 unidades	A10BD06 - Glimepirida + Pioglitazona	1 dose unitária
A10AE05 - Insulina lenta detemir	40 unidades	A10BD07 - Metformina + Sitagliptina	2 doses unitárias
		A10BD08 - Metformina + Vildagliptina	2 doses unitárias
		A10BD10 - Metformina + Saxagliptina	1 dose unitária (libertação prolongada) 2 doses unitárias (libertação imediata)
		A10BF - Inibidores das alfa-glucosidases	
		A10BF01 - Acarbose	0,3g
		A10BG - Glitazonas	
		A10BG0 - Rosiglitazona	6mg
		A10BG03 - Pioglitazona	30mg
		A10BH - Inibidores da DPP-4	
		A10BH01 - Sitagliptina	0,1g
		A10BH02 - Vildagliptina	0,1g
		A10BH03 - Saxagliptina	5mg
		A10BH03 - Linagliptina	5mg
		A10BX - Outros antidiabéticos não insulínicos	
		A10BX03 - Nateglinida	0,36g 0,286 mg
		A10BX04 - Exenatido	(injecção de depósito) 15µg
		A10BX07 - Liraglutido	1,2mg
		A10BX09 - Dapaglifozina	10mg

Fonte: Centro de Colaboração da OMS para a Metodologia Estatística do Medicamento 2015 (128)

Tabela 6 - Média da população anual residente em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	10001053,5	10017040,0	10034679,0	10047363,0	10055535,0	10058931,5	10044483,5	10003808,5	9947598,5	9894165,5
Norte	3269174,0	3272002,5	3274166,5	3272439,5	3267922,5	3261127,0	3253871,0	3242269,5	3223756,5	3204614,5
Braga	846036,5	848075,5	849852,5	850522,0	850399,5	849531,0	849012,5	847884,5	844861,0	841449,0
Bragança	144317,0	143017,0	141772,0	140382,0	138936,0	137422,0	135917,0	134290,5	132410,5	130646,0
Porto	1810771,5	1815187,0	1819102,0	1820859,0	1820982,0	1819889,5	1817821,5	1812489,5	1803295,5	1793709,5
Viana do Castelo	249875,0	249299,5	248749,0	248003,5	247091,0	245998,0	244727,5	243154,0	241146,5	239065,5
Vila Real	218174,0	216423,5	214691,0	212673,0	210514,0	208286,5	206392,5	204451,0	202043,0	199744,5
Centro	2390396,5	2385680,0	2380962,0	2374629,5	2367215,5	2358687,0	2346302,5	2329739,0	2311436,0	2293334,0
Aveiro	718600,0	718738,5	718786,0	718240,5	717180,5	715728,5	713967,0	711524,0	708240,0	704729,0
Castelo Branco	203898,5	202673,0	201567,0	200282,5	198913,0	197528,5	195557,5	193015,5	190431,5	187990,0
Coimbra	438253,0	437162,0	435997,0	434723,0	433384,5	431807,5	428933,5	424783,0	420475,5	416479,5
Guarda	172624,0	170722,5	168794,0	166745,0	164669,0	162525,5	160276,5	157922,5	155508,0	153299,0
Leiria	467413,5	468561,5	469748,0	470559,5	471139,0	471532,5	470630,5	468491,5	466087,5	463445,5
Viseu	389607,5	387822,5	386070,0	384079,0	381929,5	379564,5	376937,5	374002,5	370693,5	367391,0
Lisboa e Vale do Tejo	3466723,0	3481829,0	3498752,0	3516525,0	3533886,0	3549998,5	3558653,5	3553986,0	3541067,5	3531806,0
Lisboa	2191567,5	2201093,0	2211753,5	2223396,0	2235151,0	2246095,5	2251944,5	2248721,5	2240008,0	2235320,0
Santarém	456317,0	456196,0	456265,5	456065,0	455563,0	454872,0	453321,5	450767,5	447820,5	444052,0
Setúbal	818838,5	824540,0	830733,0	837064,0	843172,0	849031,0	853387,5	854497,0	853239,0	852434,0
Alentejo	453725,5	451360,0	449121,5	446447,0	443555,0	440555,0	436934,5	432549,0	427964,5	422498,0
Beja	158122,5	157282,0	156524,5	155608,0	154619,0	153630,0	152485,5	151205,0	149913,5	148296,0
Évora	171686,0	171012,5	170374,0	169531,5	168567,5	167546,0	166341,5	164834,0	163151,0	161091,5
Portalegre	123917,0	123065,5	122223,0	121307,5	120368,5	119379,0	118107,5	116510,0	114900,0	113110,5
Algarve	421034,5	426168,5	431677,0	437322,0	442956,0	448564,0	448722,0	445265,0	443374,0	441913,0
Faro	421034,5	426168,5	431677,0	437322,0	442956,0	448564,0	448722,0	445265,0	443374,0	441913,0

Uma vez que a base de dados compilada pelo ACSS e cedida pelo Infarmed fornece a informação por distrito, não é possível ter uma exacta informação a nível de regiões de saúde ou das regiões estabelecidas pela nomenclatura comum das unidades territoriais estatísticas II, conhecidas por NUTS II. Contudo, o agrupamento de distritos permite a aproximação possível à efectiva região de saúde. Como tal, para efeitos do presente estudo criaram-se regiões artificiais, às quais se deram os mesmos nomes das regiões de saúde, agrupando-se os distritos da seguinte forma:

- Região Norte: distritos de Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real;
- Região Centro: distritos de Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu;
- Região de Lisboa e Vale do Tejo: distritos de Lisboa, Santarém e Setúbal;
- Região do Alentejo: distritos de Beja, Évora e Portalegre;
- Região do Algarve: distrito de Faro.

A informação da média da população anual residente em Portugal continental e em cada distrito, para cada ano do período em estudo, ou seja de 2005 a 2014, foi obtida pela extração de uma base de dados directamente do local da *internet* do Instituto Nacional de Estatística (130).

2.2.4 Programas informáticos

O ficheiro com os dados do consumo de mercado dos medicamentos antidiabéticos foi recebido em formato xls, sendo os cálculos aritméticos e os gráficos realizados no programa informático *Microsoft Office Excel 2007*.

Os cálculos estatísticos foram realizados no programa informático *SPSS (v20)*. O nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$, com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

3 Resultados

3.1 Medicamentos antidiabéticos: insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10)

O consumo de medicamentos antidiabéticos, insulinas e antidiabéticos não insulínicos, apresentou a nível de Portugal continental um crescimento de 66,7% no período entre os anos de 2005 e 2014, passando de 59,3 DHD para 82,2 DHD, e um crescimento de 21,3% entre os anos 2010 e 2014, correspondendo a uma variação média anual de 6,7% entre 2005 e 2014 e a uma variação média anual de 4,3% entre 2010 e 2014.

Tabela 7 - Consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	49,3	52,3	55,4	60,8	64,6	67,8	70,2	73,6	78,9	82,2
Norte	49,2	51,8	55,5	61,7	65,5	69,5	71,3	75,7	80,8	84,6
Braga	45,1	47,9	51,0	57,3	61,1	65,8	66,8	70,6	74,7	78,1
Bragança	54,9	59,1	63,3	68,9	72,9	77,5	81,2	84,0	92,2	97,5
Porto	49,2	51,8	55,5	61,7	65,7	69,2	70,9	75,5	80,5	84,3
Viana do Castelo	53,2	56,0	61,1	66,7	70,2	74,0	76,3	80,7	86,3	89,3
Vila Real	55,9	57,3	61,4	68,7	70,1	76,7	81,4	86,6	94,9	100,2

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Centro	52,8	56,7	60,1	65,8	69,5	72,8	76,1	79,8	84,5	87,8
Aveiro	48,8	52,3	56,1	62,3	66,4	70,5	72,0	75,0	79,1	81,8
Castelo Branco	53,4	59,1	62,3	66,9	70,0	69,4	73,8	77,6	83,1	87,2
Coimbra	54,5	58,3	61,3	66,8	69,2	72,6	78,5	81,8	86,6	89,4
Guarda	54,5	59,2	63,0	68,6	71,6	74,7	80,0	83,1	86,8	91,4
Leiria	59,1	62,9	66,4	71,8	75,6	77,8	78,7	82,7	87,1	89,4
Viseu	49,9	53,3	56,0	61,7	66,9	72,2	77,2	82,4	89,1	94,0
Lisboa e Vale do Tejo	47,0	49,7	52,2	56,8	60,9	63,5	65,7	68,2	74,1	76,9
Lisboa	43,5	46,1	48,4	52,5	56,6	58,8	60,9	62,9	68,6	71,2
Santarém	58,1	61,2	64,4	71,8	77,4	82,4	86,6	92,2	97,9	101,7
Setúbal	50,1	53,0	55,7	60,1	63,3	66,0	67,2	69,7	75,9	79,0
Alentejo	60,3	62,6	66,9	71,8	76,6	79,2	83,7	86,5	93,4	98,3
Beja	67,9	69,5	72,5	76,2	81,5	85,3	90,1	93,4	97,8	103,7
Évora	57,6	61,0	65,7	72,3	77,1	79,2	83,1	85,5	93,4	97,8
Portalegre	54,3	56,1	61,5	65,4	69,5	71,2	76,2	78,9	87,6	91,8
Algarve	37,8	40,7	43,1	47,1	50,4	51,5	54,3	56,6	60,7	62,9
Faro	37,8	40,7	43,1	47,1	50,4	51,5	54,3	56,6	60,7	62,9

Tabela 8 - Variação percentual do consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	66,7	21,3	6,7	4,3
Norte	71,9	21,7	7,2	4,3
Braga	73,0	18,7	7,3	3,7
Bragança	77,5	25,8	7,8	5,2
Porto	71,1	21,8	7,1	4,4
Viana do Castelo	67,9	20,8	6,8	4,2
Vila Real	79,3	30,7	7,9	6,1
Centro	66,2	20,5	6,6	4,1
Aveiro	67,8	16,1	6,8	3,2
Castelo Branco	63,5	25,7	6,3	5,1
Coimbra	64,1	23,1	6,4	4,6
Guarda	67,9	22,4	6,8	4,5
Leiria	51,3	14,8	5,1	3,0
Viseu	88,4	30,3	8,8	6,1
Lisboa e Vale do Tejo	63,7	21,1	6,4	4,2
Lisboa	63,6	21,3	6,4	4,3
Santarém	75,1	23,4	7,5	4,7
Setúbal	57,6	19,7	5,8	3,9
Alentejo	63,1	24,1	6,3	4,8
Beja	52,8	21,6	5,3	4,3
Évora	69,9	23,5	7,0	4,7
Portalegre	69,1	29,0	6,9	5,8
Algarve	66,7	22,1	6,7	4,4
Faro	66,7	22,1	6,7	4,4

Comparativamente, a nível regional e durante todo o período em estudo, o consumo de antidiabéticos foi sempre inferior no Algarve, com 37,8 DHD em 2005 e 62,9 DHD em 2014, e sempre superior no Alentejo, com 60,3 DHD em 2005 e 98,3 DHD em 2014.

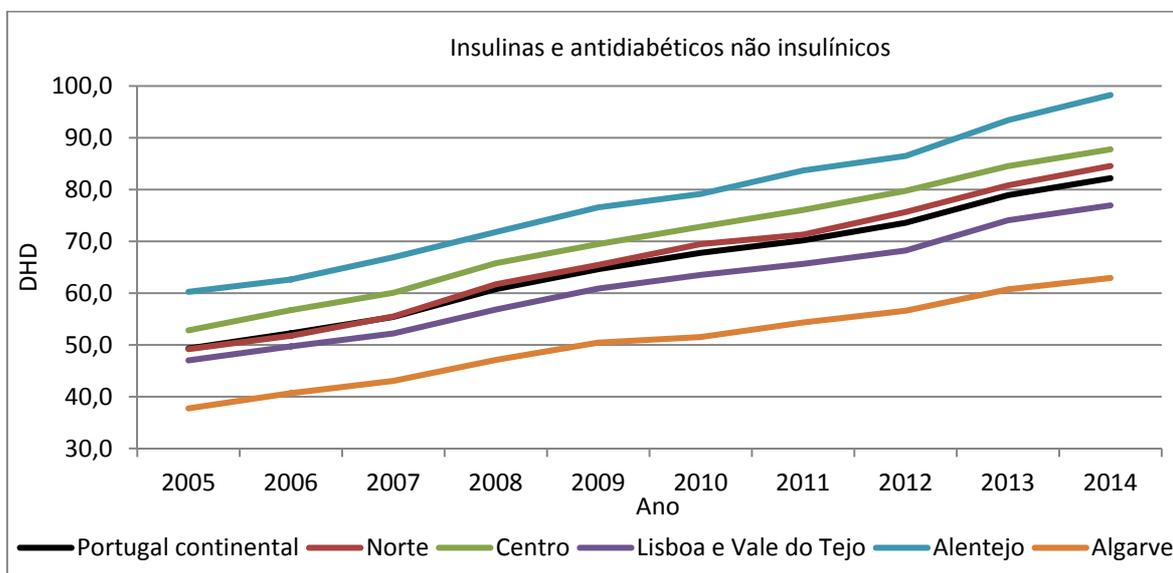


Figura 16 - Consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

A nível distrital, Faro teve sempre o menor consumo de antidiabéticos, com 37,8 DHD em 2005 e de 62,9 DHD em 2014, e Beja teve sempre o maior consumo, com 67,9 DHD em 2005 e 103,7 DHD em 2014. Contudo, neste período o maior aumento relativo verificou-se em Viseu (88,4%) e o menor em Leiria (51,3%).

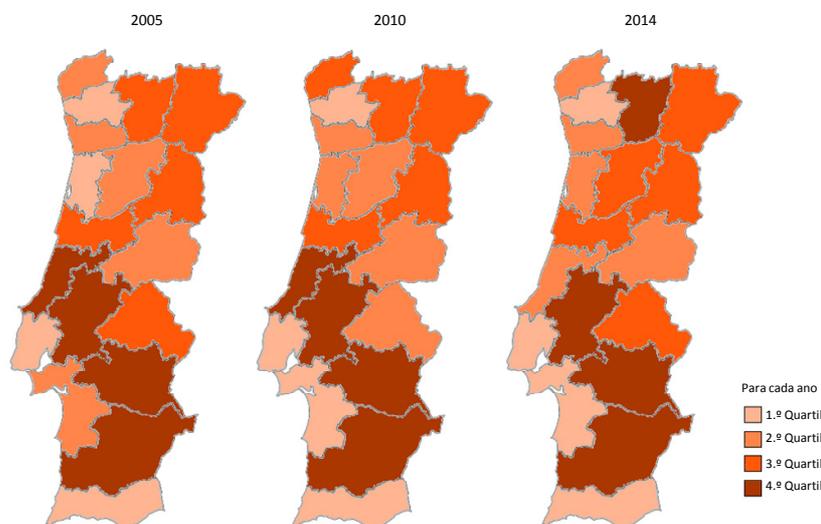


Figura 17 - Mapas do consumo de insulinas e antidiabéticos não insulínicos (A10) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

De salientar que, a nível distrital, o consumo de antidiabéticos por vezes é bem distinto do apresentado a nível da região a que se agrega. Por exemplo, em 2014, os distritos de Vila Real e de Santarém apresentaram consumos de 100,2 DHD e de 101,7 DHD, respectivamente, tendo no mesmo ano a região Norte e região de Lisboa e Vale do Tejo apresentado consumos de 84,6 DHD e de 76,9 DHD, respectivamente.

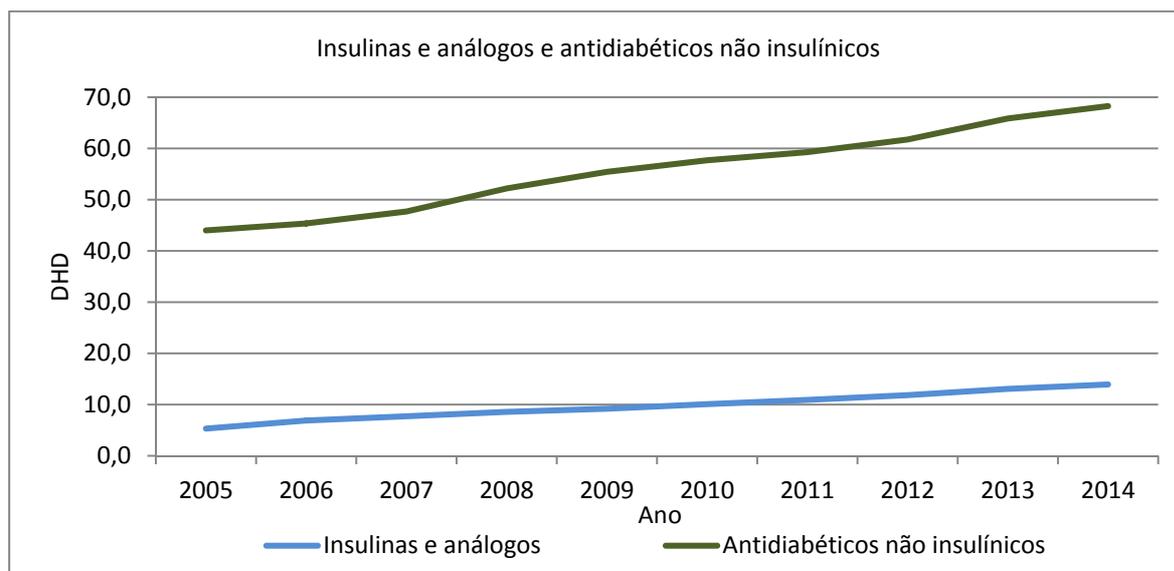


Figura 18 - Consumos de insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos por 3.º nível ATC (A10A e A10B) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

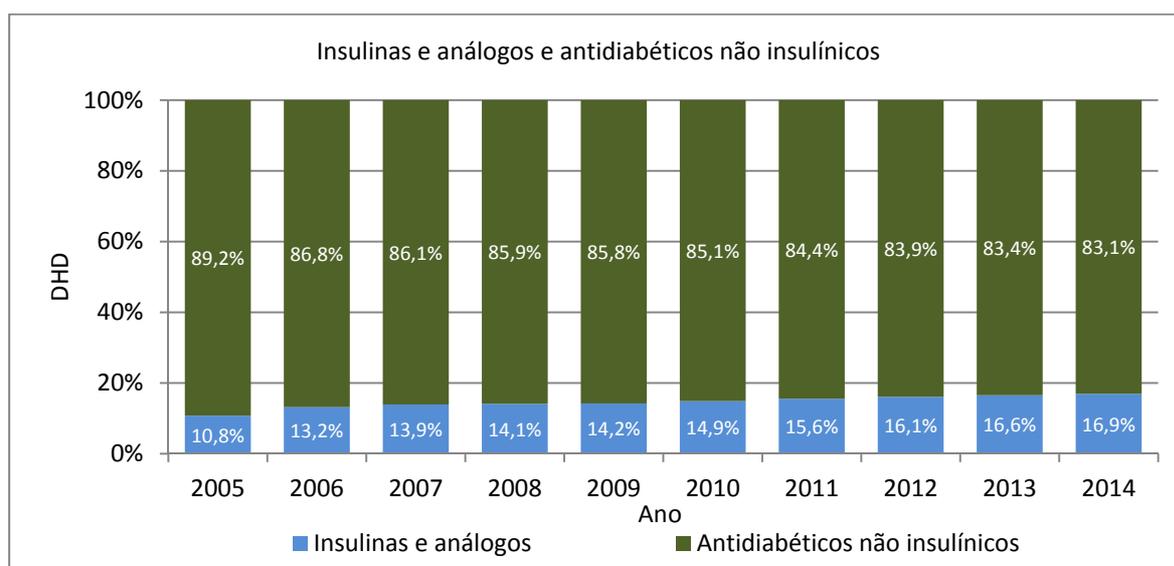


Figura 19 - Percentagens de consumos de insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos por 3.º nível ATC (A10A e A10B) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Entre 2005 e 2014, tanto o consumo de insulinas e análogos como o consumo de antidiabéticos não insulínicos tiveram um crescimento contínuo em Portugal continental, tendo o primeiro aumentado 162,0%, situando-se em 2014 no valor de 13,9 DHD, e o segundo aumentado 55,1%, com um valor de consumo de 68,3 DHD em 2014.

O peso relativo do consumo de insulinas e análogos, em relação ao consumo total de medicamentos antidiabéticos, foi tendo um crescimento gradual desde os 10,8% em 2005 até os 16,9% em 2014.

3.1.1 Insulinas e análogos (A10A)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de insulinas e análogos passou de 5,3 DHD para 13,9 DHD, equivalendo a um crescimento de 162,0% e a um crescimento médio anual de 16,2%. No período entre 2010 e 2014 a variação foi de 38,1%, correspondendo a uma variação média anual de 7,6%.

Tabela 9 - Consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	5,3	6,9	7,7	8,6	9,2	10,1	10,9	11,8	13,1	13,9
Norte	5,4	6,5	7,4	8,2	8,6	9,4	10,0	11,0	12,2	13,0
Braga	4,3	5,8	6,5	7,2	7,6	8,5	8,9	9,7	10,7	11,4
Bragança	7,0	8,7	9,7	10,7	11,4	12,5	13,4	13,9	15,1	15,9
Porto	5,7	6,6	7,6	8,5	8,9	9,6	10,2	11,2	12,4	13,1
Viana do Castelo	5,0	6,2	7,1	7,9	8,6	9,2	10,3	11,5	13,2	13,9
Vila Real	5,7	6,8	7,8	8,8	9,1	10,2	11,1	12,3	14,0	15,0
Centro	6,6	8,8	9,8	10,7	11,5	12,7	13,8	14,9	16,3	17,3
Aveiro	5,8	7,7	8,8	9,6	10,1	11,1	11,6	12,6	13,6	14,5
Castelo Branco	7,5	10,7	11,6	12,4	13,3	14,0	15,4	16,3	17,0	17,6
Coimbra	8,8	11,6	12,7	13,7	14,1	15,0	16,3	17,2	18,7	19,7
Guarda	6,3	8,2	9,2	10,3	10,7	11,6	13,3	14,5	15,7	16,8
Leiria	6,7	9,2	10,0	10,9	11,2	12,1	12,6	13,7	14,8	15,7
Viseu	5,5	6,6	7,5	8,6	10,9	13,9	16,1	17,9	20,2	21,7
Lisboa e Vale do Tejo	4,4	6,0	6,7	7,5	8,1	8,8	9,6	10,3	11,5	12,4
Lisboa	4,0	5,5	6,1	6,9	7,3	7,7	8,3	8,8	9,9	10,6
Santarém	5,6	7,1	7,9	9,0	11,2	13,1	15,1	16,9	18,6	20,0
Setúbal	4,7	6,5	7,4	8,1	8,6	9,4	10,0	10,8	12,1	13,0
Alentejo	6,0	7,4	8,2	9,1	10,5	12,1	13,8	15,0	16,3	17,6
Beja	6,2	7,4	8,3	9,2	12,0	14,6	17,2	19,1	20,5	22,2
Évora	5,6	7,2	7,9	8,9	9,8	10,9	12,2	12,8	14,0	15,2
Portalegre	6,2	7,7	8,6	9,2	9,7	10,6	11,9	12,6	14,0	14,9
Algarve	4,6	6,3	7,1	7,7	8,4	9,1	10,0	11,0	12,1	12,7
Faro	4,6	6,3	7,1	7,7	8,4	9,1	10,0	11,0	12,1	12,7

Entre as regiões, o Centro teve os maiores consumos de insulinas e análogos até 2011, com 6,6 DHD em 2005 e 13,8 DHD em 2011, e o Alentejo teve os maiores consumos a partir de 2012, com 15,0 DHD em 2012 e 17,6 DHD em 2014. No período em estudo, o maior aumento verificou-se na região do Alentejo, com um incremento de 195,2%, e o menor aumento na Região Norte, com um crescimento de 142,4%.

A região de Lisboa e Vale do Tejo apresentou os menores consumos de insulina e análogos em todo o período em análise, com 4,4 DHD, 8,8 DHD e 12,4 DHD, relativamente a 2005, 2010 e 2014.

Tabela 10 - Variação percentual do consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	162,0	38,1	16,2	7,6
Norte	142,4	37,4	14,2	7,5
Braga	163,5	34,0	16,3	6,8
Bragança	126,6	26,8	12,7	5,4
Porto	130,5	37,2	13,0	7,4
Viana do Castelo	178,0	51,0	17,8	10,2
Vila Real	163,1	46,5	16,3	9,3
Centro	160,0	35,5	16,0	7,1
Aveiro	151,3	30,9	15,1	6,2
Castelo Branco	134,6	25,8	13,5	5,2
Coimbra	124,6	31,1	12,5	6,2
Guarda	168,7	44,3	16,9	8,9
Leiria	134,6	29,8	13,5	6,0
Viseu	296,1	56,9	29,6	11,4
Lisboa e Vale do Tejo	182,0	40,5	18,2	8,1
Lisboa	165,3	37,5	16,5	7,5
Santarém	255,4	53,0	25,5	10,6
Setúbal	175,0	38,3	17,5	7,7
Alentejo	195,2	45,2	19,5	9,0
Beja	259,1	52,3	25,9	10,5
Évora	173,4	39,5	17,3	7,9
Portalegre	140,1	40,4	14,0	8,1
Algarve	179,5	40,3	18,0	8,1
Faro	179,5	40,3	18,0	8,1

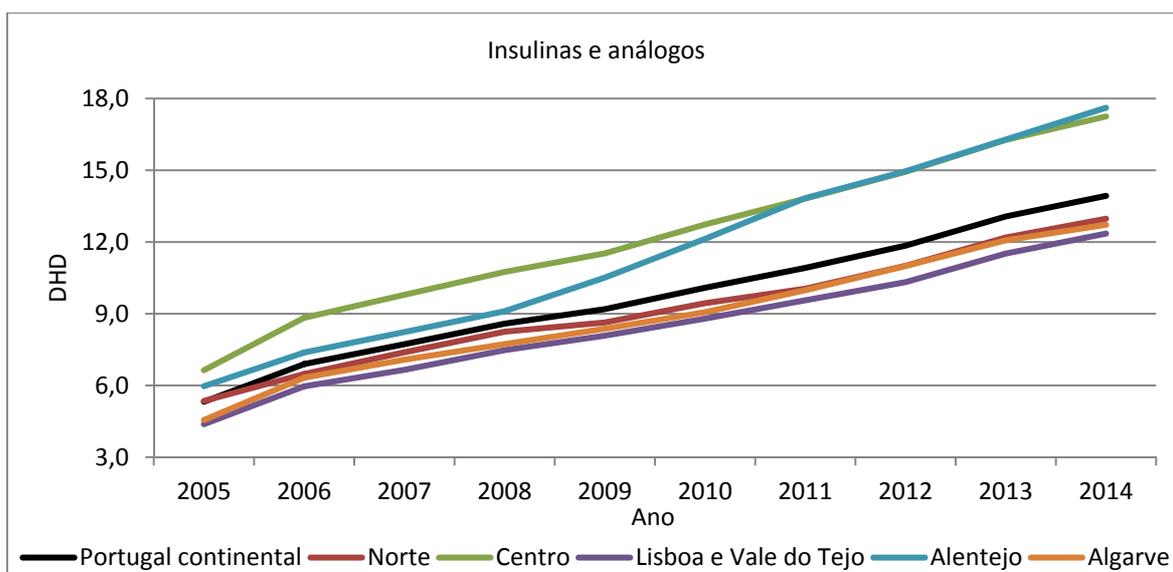


Figura 20 - Consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

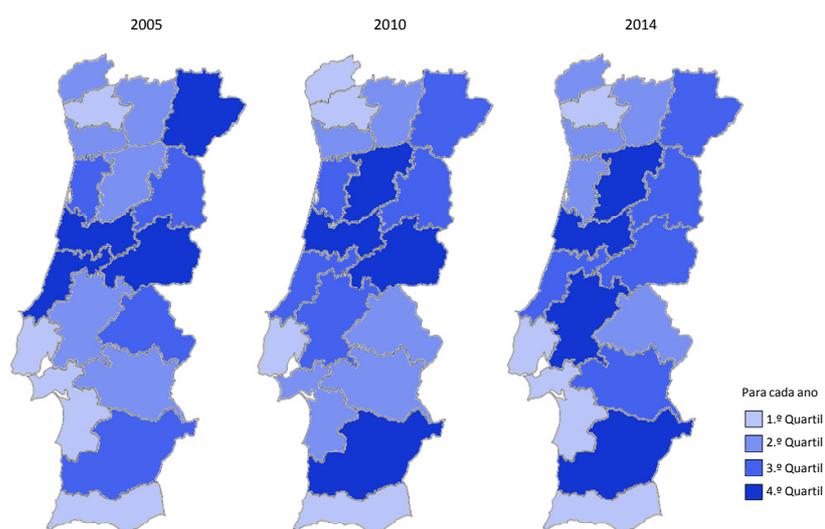


Figura 21 - Mapas do consumo de insulinas e análogos (A10A) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

A nível distrital, em 2014, os menores consumos de insulinas e análogos registara-se em Lisboa, com 10,6 DHD, e os maiores consumos em Beja com 22,2 DHD, tendo o maior crescimento desde 2005 pertencido ao distrito de Viseu com 296,1% e o menor ao distrito de Bragança com 126,6%.

Em Portugal continental as diversas insulinas e análogos partiram em 2005 de posições de valores de consumo opostas às verificadas em 2014. Para este último ano, as insulinas de acção lenta obtiveram um consumo de 4,8 DHD, enquanto as insulinas de acção rápida atingiram o valor de 3,7 DHD, as insulinas de acção intermédia combinada com acção

rápida apresentaram o valor de 3,1 DHD e as insulinas de acção intermédia registaram o menor valor de consumo, com 2,4 DHD.

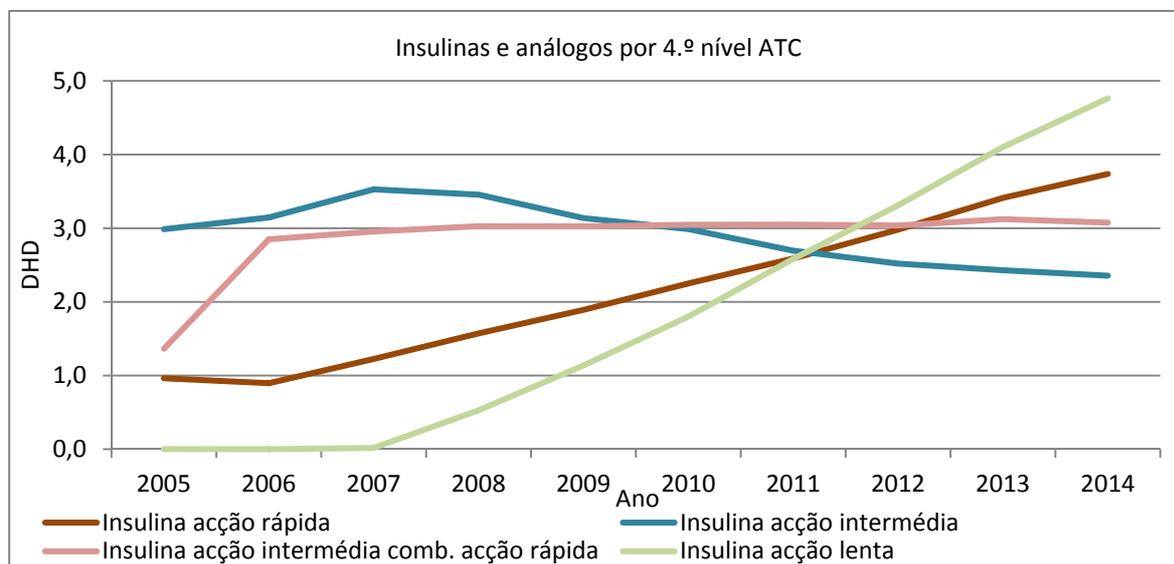


Figura 22 - Consumos de insulinas e análogos por 4.º nível ATC (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

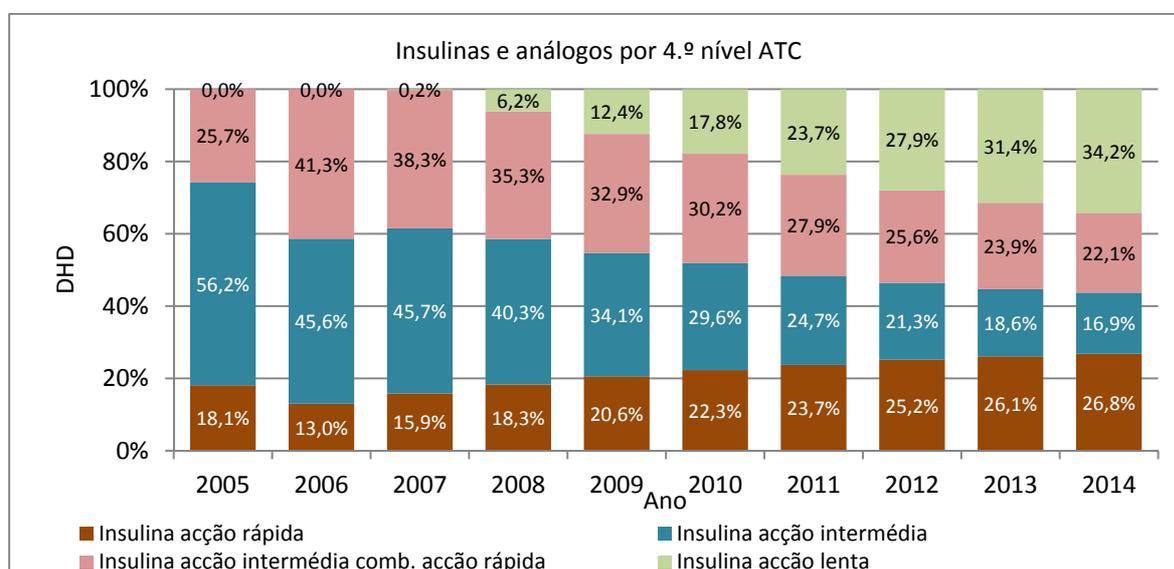


Figura 23 - Percentagem de consumos de insulinas e análogos por 4.º nível ATC (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

O consumo de insulinas de acção rápida e o consumo de insulinas de acção lenta tiveram um forte crescimento, sendo que estas últimas tinham de um nível de partida residual. Entre os anos de 2010 e 2014, as insulinas de acção lenta obtiveram um aumento de consumo de 164,7%, as de acção rápida de 66,1% e as de acção combinada de 0,9%.

Enquanto as insulinas de acção intermédia tiveram neste período um decréscimo de consumo de 21,2%.

A nível dos pesos relativos dos consumos das diversas insulinas, as insulinas de acção intermédia passaram de uma quota de 56,2%, em 2005, para 16,9%, em 2014. As insulinas de acção lenta que, em 2005 tinham valores residuais, deram os primeiros sinais claros aumento de consumo em 2008 e alcançaram em 2014 a quota de 34,2%.

3.1.1.1 Insulinas de acção rápida (A10AB)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de insulinas de acção rápida passou de 1,0 DHD para 3,7 DHD, equivalendo a um crescimento de 288,0% e a um crescimento médio anual de 28,8%. Entre 2010 e 2014 a variação foi de 66,1%, correspondendo a uma variação média anual de 13,2%.

Tabela 11 - Consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	1,0	0,9	1,2	1,6	1,9	2,2	2,6	3,0	3,4	3,7
Norte	0,8	0,7	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,3	3,6
Braga	0,6	0,6	0,9	1,2	1,6	2,2	2,5	2,9	3,3	3,6
Bragança	0,5	0,5	0,7	1,1	1,4	1,7	1,9	2,2	2,6	3,0
Porto	1,0	0,9	1,2	1,6	2,0	2,3	2,6	3,0	3,4	3,7
Viana do Castelo	0,5	0,4	0,8	1,3	1,7	2,1	2,8	3,3	4,0	4,2
Vila Real	0,7	0,7	0,9	1,1	1,4	1,8	2,1	2,5	2,9	3,2
Centro	1,4	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,9	3,4	3,8	4,2
Aveiro	1,1	1,0	1,2	1,4	1,8	2,1	2,4	2,9	3,3	3,7
Castelo Branco	1,4	1,3	1,8	2,1	2,5	2,7	3,3	4,0	4,3	4,6
Coimbra	2,3	2,1	2,4	2,8	3,0	3,3	3,8	4,3	4,8	5,2
Guarda	1,0	1,1	1,4	1,9	2,1	2,4	3,0	3,3	3,7	4,0
Leiria	1,1	1,0	1,4	1,9	2,2	2,6	2,8	3,1	3,4	3,8
Viseu	1,3	1,2	1,5	1,8	2,0	2,4	2,9	3,3	3,9	4,4
Lisboa e Vale do Tejo	0,9	0,8	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,8	3,3	3,6
Lisboa	0,9	0,8	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,2	3,5
Santarém	0,9	0,8	1,1	1,4	1,7	2,1	2,4	2,9	3,5	3,8
Setúbal	0,9	0,9	1,3	1,7	2,0	2,4	2,6	3,0	3,5	3,8
Alentejo	0,6	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0	2,4	2,7	3,1	3,4
Beja	0,4	0,4	0,5	0,8	1,1	1,4	1,9	2,3	2,5	3,0
Évora	0,8	0,7	1,0	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,3	3,5
Portalegre	0,7	0,8	1,2	1,6	1,8	2,4	2,7	3,0	3,6	3,9
Algarve	0,8	0,7	1,1	1,4	1,7	2,1	2,5	2,9	3,2	3,4
Faro	0,8	0,7	1,1	1,4	1,7	2,1	2,5	2,9	3,2	3,4

Tabela 12 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	288,0	66,1	28,8	13,2
Norte	361,6	64,4	36,2	12,9
Braga	494,5	64,6	49,4	12,9
Bragança	550,5	74,1	55,1	14,8
Porto	285,2	58,7	28,5	11,7
Viana do Castelo	777,6	96,7	77,8	19,3
Vila Real	370,3	74,6	37,0	14,9
Centro	201,2	64,4	20,1	12,9
Aveiro	226,6	71,5	22,7	14,3
Castelo Branco	222,0	74,3	22,2	14,9
Coimbra	126,0	55,0	12,6	11,0
Guarda	289,2	71,1	28,9	14,2
Leiria	236,6	47,2	23,7	9,4
Viseu	234,1	83,5	23,4	16,7
Lisboa e Vale do Tejo	301,6	69,1	30,2	13,8
Lisboa	293,8	70,4	29,4	14,1
Santarém	331,3	83,7	33,1	16,7
Setúbal	306,1	59,5	30,6	11,9
Alentejo	445,7	74,2	44,6	14,8
Beja	671,2	113,9	67,1	22,8
Évora	358,7	59,6	35,9	11,9
Portalegre	417,4	62,6	41,7	12,5
Algarve	334,2	59,4	33,4	11,9
Faro	334,2	59,4	33,4	11,9

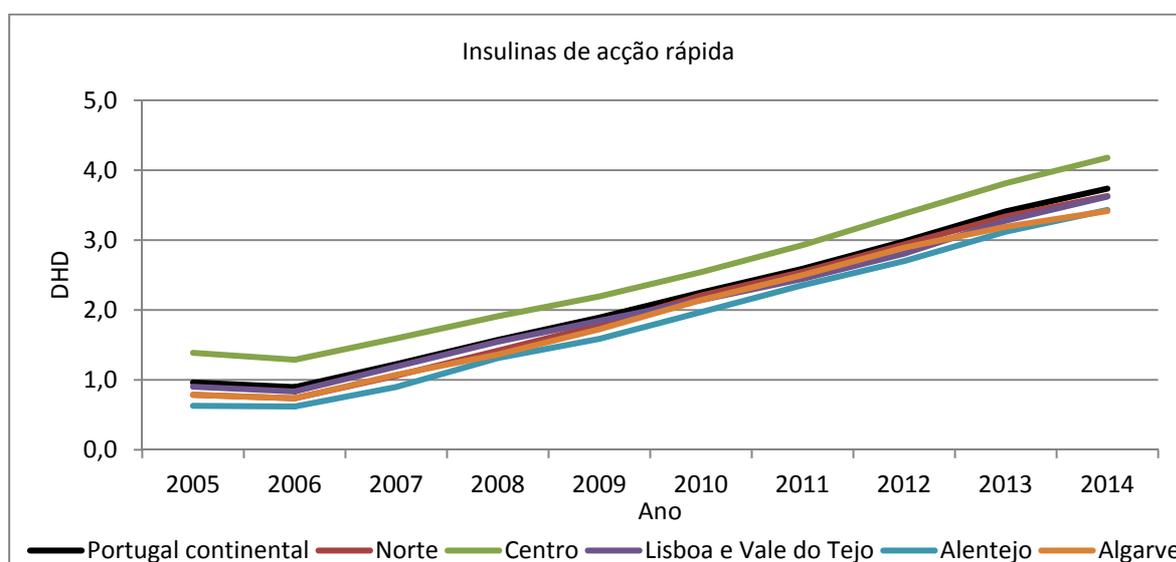


Figura 24 - Consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Entre as regiões, o Centro teve sempre os maiores consumos de insulinas de acção rápida, com 1,4 DHD em 2005 e 4,2 DHD em 2014. Neste mesmo período, apesar do

maior aumento registado, de 445,7%, os menores consumos foram sempre registados na região do Alentejo, obtendo no último ano 3,4 DHD, o mesmo valor da região do Algarve

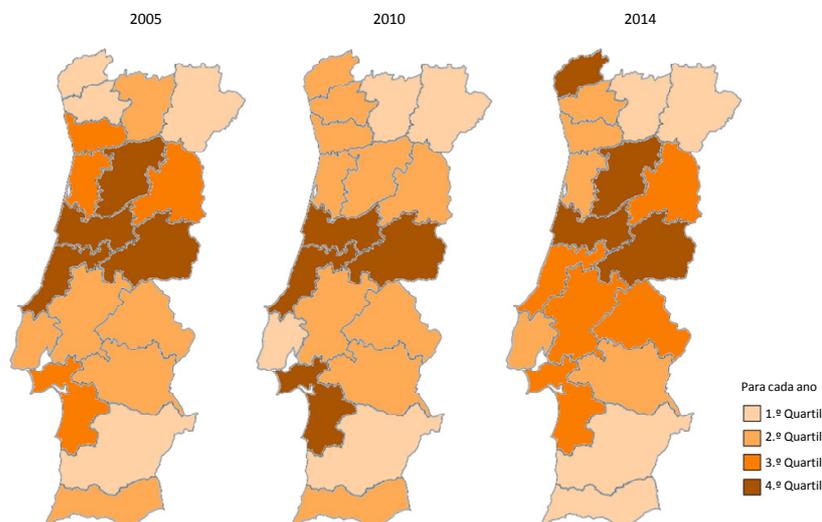


Figura 25 - Mapas do consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em 2014, o maior consumo de insulinas de acção rápida registou-se no distrito de Coimbra com 5,2 DHD e o menor no distrito de Bragança e no distrito de Beja ambos com o valor de 3,0 DHD.

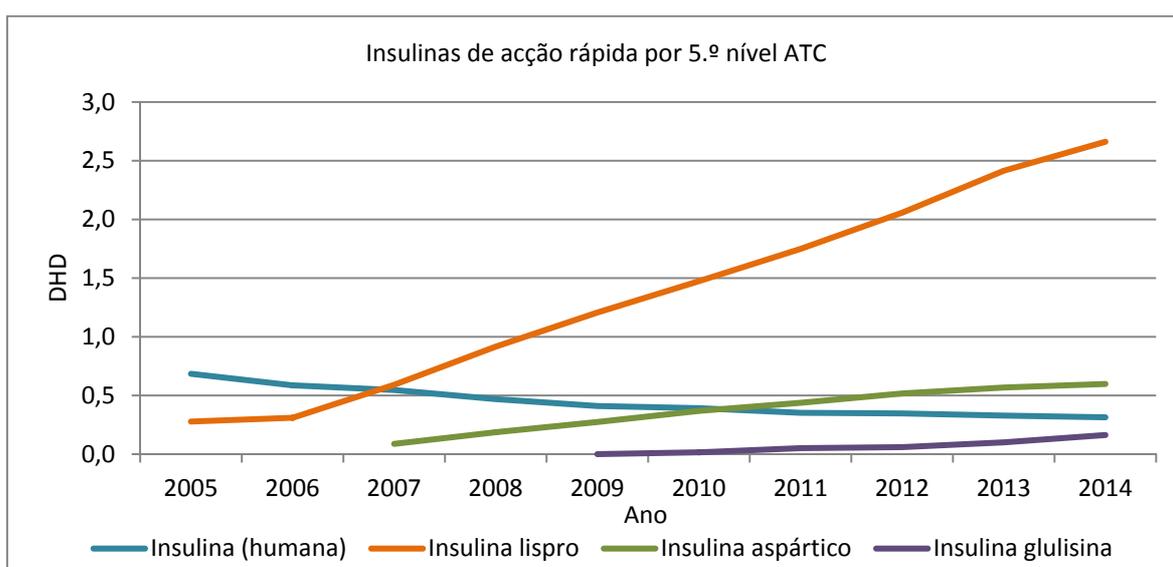


Figura 26 - Consumos de insulinas e análogos de acção rápida por 5.º nível ATC (A10AB01, A10AB04, A10AB05 e A10AB06) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto das insulinas de acção rápida, a insulina lispro registou o maior valor de consumo com 2,7 DHD, seguida da insulina aspártico com 0,6 DHD, da insulina humana com 0,3 DHD e da insulina glulisina com 0,2 DHD, a qual só começou a apresentar valores de consumo em 2009.

3.1.1.2 Insulinas de acção intermédia (A10AC)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de insulinas de acção intermédia passou de 3,0 DHD para 2,4 DHD, equivalendo a um decréscimo de 21,1% e a um decréscimo médio anual de 2,1%. No período entre 2010 e 2014 o decréscimo foi de 21,2%, sendo o decréscimo médio anual de 4,2%.

Tabela 13 - Consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	3,0	3,1	3,5	3,5	3,1	3,0	2,7	2,5	2,4	2,4
Norte	3,9	4,2	4,7	4,7	4,2	4,0	3,6	3,3	3,1	3,0
Braga	3,2	3,4	3,8	3,9	3,5	3,3	2,8	2,4	2,2	2,2
Bragança	5,4	5,9	6,4	6,1	5,9	5,8	5,4	5,0	4,7	4,5
Porto	4,3	4,5	5,0	5,0	4,5	4,2	3,8	3,6	3,5	3,3
Viana do Castelo	4,0	4,4	4,9	5,0	4,8	4,6	4,0	3,3	3,0	2,6
Vila Real	3,3	3,2	3,7	3,7	3,4	3,5	3,2	2,9	2,8	2,6
Centro	2,8	3,0	3,3	3,3	3,0	2,9	2,6	2,3	2,2	2,0
Aveiro	2,7	2,9	3,4	3,4	3,1	2,9	2,4	2,1	2,0	1,8
Castelo Branco	2,5	2,7	3,0	2,9	2,5	2,3	2,1	1,9	1,7	1,6
Coimbra	3,1	3,4	3,6	3,4	3,1	3,0	2,9	2,8	2,7	2,6
Guarda	2,1	2,2	2,6	2,6	2,4	2,3	2,1	2,0	1,9	1,7
Leiria	3,6	3,7	3,9	3,7	3,3	3,2	2,8	2,6	2,3	2,0
Viseu	2,1	2,3	2,7	2,7	2,7	2,7	2,5	2,4	2,4	2,3
Lisboa e Vale do Tejo	2,2	2,3	2,6	2,5	2,3	2,2	2,0	1,9	2,0	2,0
Lisboa	2,0	2,0	2,3	2,2	2,0	1,9	1,8	1,7	1,8	1,8
Santarém	3,1	3,3	3,6	3,5	3,1	3,0	2,8	2,8	2,8	2,8
Setúbal	2,5	2,6	3,0	2,8	2,5	2,4	2,2	2,1	2,1	2,1
Alentejo	4,0	4,0	4,4	4,3	3,8	3,7	3,4	3,2	3,1	3,0
Beja	4,7	4,8	5,4	5,3	4,7	4,7	4,5	4,4	4,3	4,3
Évora	3,0	3,0	3,3	3,2	2,9	2,8	2,4	2,3	2,2	2,2
Portalegre	4,3	4,2	4,6	4,3	3,7	3,4	3,2	2,9	2,8	2,6
Algarve	1,9	1,9	2,2	2,2	2,0	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6
Faro	1,9	1,9	2,2	2,2	2,0	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6

Tabela 14 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	-21,1	-21,2	-2,1	-4,2
Norte	-25,0	-26,8	-2,5	-5,4
Braga	-32,3	-34,7	-3,2	-6,9
Bragança	-17,0	-23,4	-1,7	-4,7
Porto	-22,4	-22,0	-2,2	-4,4
Viana do Castelo	-33,9	-42,5	-3,4	-8,5
Vila Real	-19,9	-25,7	-2,0	-5,1
Centro	-26,6	-28,2	-2,7	-5,6
Aveiro	-35,1	-39,1	-3,5	-7,8
Castelo Branco	-35,4	-30,5	-3,5	-6,1
Coimbra	-15,2	-11,7	-1,5	-2,3
Guarda	-16,8	-24,5	-1,7	-4,9
Leiria	-42,7	-35,5	-4,3	-7,1
Viseu	9,2	-16,2	0,9	-3,2
Lisboa e Vale do Tejo	-9,5	-7,2	-1,0	-1,4
Lisboa	-7,6	-4,8	-0,8	-1,0
Santarém	-6,9	-5,8	-0,7	-1,2
Setúbal	-14,7	-12,8	-1,5	-2,6
Alentejo	-23,4	-17,1	-2,3	-3,4
Beja	-9,1	-9,1	-0,9	-1,8
Évora	-27,4	-23,6	-2,7	-4,7
Portalegre	-39,7	-23,9	-4,0	-4,8
Algarve	-12,4	-11,6	-1,2	-2,3
Faro	-12,4	-11,6	-1,2	-2,3

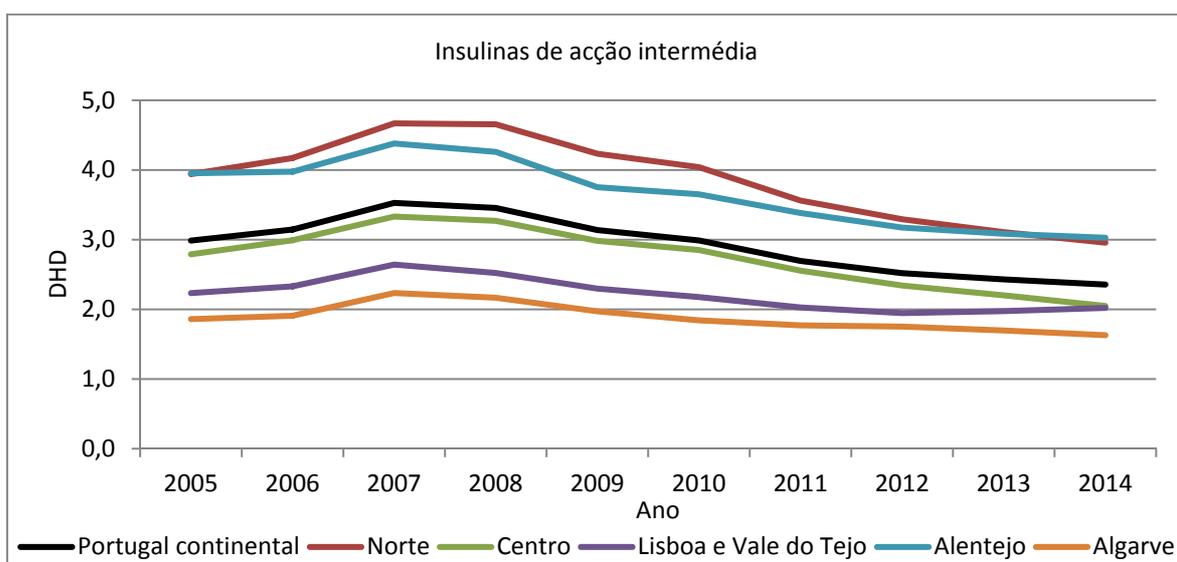


Figura 27 - Consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Entre as regiões, o Norte e o Alentejo tiveram sempre os maiores consumos de insulinas de acção intermédia, com 3,9 DHD e 4,0 DHD, respectiva e relativamente a 2005, e com 3,0 DHD, para ambos relativamente a 2014. Neste mesmo período, os menores consumos verificaram-se na região do Algarve com 1,9 DHD e 1,6 DHD, respectivos a 2005 e 2014.

Em 2014, o maior consumo de insulinas de acção intermédia registou-se no distrito de Bragança com 4,5 DHD e o menor no distrito de Castelo Branco e no distrito de Faro ambos com o valor de 1,6 DHD. No período de 2010 a 2014, o maior decréscimo de consumo deste tipo de insulinas deu-se em Viana do Castelo na ordem dos 42,5%.

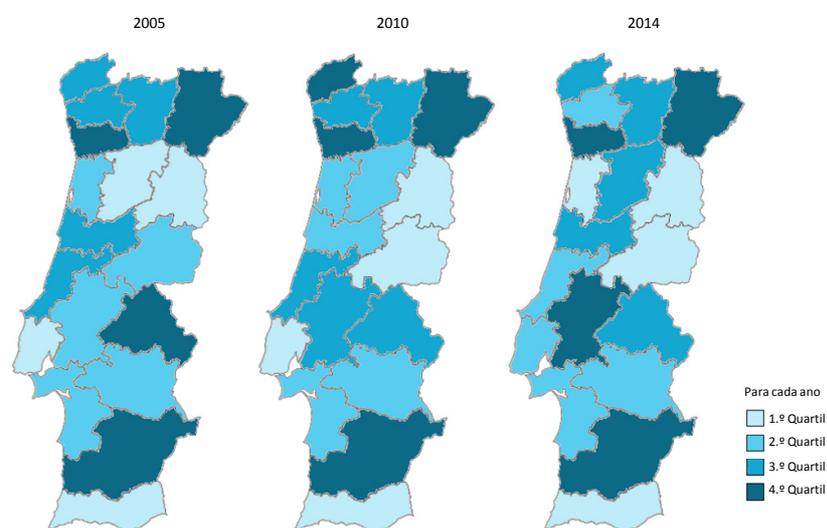


Figura 28 - Mapas do consumo de insulinas de acção intermédia (A10AC) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

De referir que relativamente ao quinto nível ATC, pertencente às insulinas de acção intermédia, apenas existe consumo de insulina humana (A10AC01).

3.1.1.3 Insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida passou de 1,4 DHD para 3,1 DHD, equivalendo a um crescimento de 125,4% e a um crescimento médio anual de 12,5%. Entre 2010 e 2014 o crescimento foi de 0,9%, sendo o crescimento médio anual de 0,2%.

Tabela 15 - Consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	1,4	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1	3,1
Norte	0,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6	1,7	1,9	1,9
Braga	0,6	1,8	1,8	1,8	1,6	1,5	1,4	1,4	1,6	1,6
Bragança	1,2	2,3	2,6	2,9	2,7	2,6	2,5	2,6	2,7	2,7
Porto	0,5	1,3	1,3	1,4	1,5	1,5	1,5	1,7	1,8	1,9
Viana do Castelo	0,5	1,4	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3	1,2
Vila Real	1,7	2,9	3,2	3,5	3,3	3,4	3,4	3,3	3,6	3,4
Centro	2,5	4,5	4,8	5,0	5,1	5,2	5,3	5,2	5,3	5,2
Aveiro	1,9	3,8	4,1	4,3	4,4	4,5	4,5	4,5	4,4	4,4
Castelo Branco	3,5	6,7	6,8	6,6	7,0	7,0	7,0	6,5	6,0	5,6
Coimbra	3,4	6,1	6,7	7,0	7,1	7,4	7,7	7,4	7,6	7,3
Guarda	3,1	5,0	5,2	5,5	5,4	5,6	5,7	5,8	5,7	5,6
Leiria	2,0	4,4	4,7	4,8	4,7	4,7	4,6	4,8	5,1	5,1
Viseu	2,1	3,1	3,3	3,4	3,7	3,8	3,9	4,0	4,1	4,0
Lisboa e Vale do Tejo	1,2	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,8	2,7
Lisboa	1,1	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,5	2,6	2,5
Santarém	1,7	3,0	3,2	3,4	3,4	3,4	3,5	3,5	3,6	3,5
Setúbal	1,3	3,0	3,1	3,1	3,1	3,0	3,0	2,9	3,0	3,0
Alentejo	1,4	2,8	2,9	3,1	3,2	3,1	3,3	3,2	3,2	3,1
Beja	1,1	2,1	2,4	2,6	2,8	2,6	2,8	2,8	2,9	2,8
Évora	1,8	3,4	3,6	3,7	3,8	3,7	3,9	3,7	3,8	3,6
Portalegre	1,2	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0	3,1	3,0	2,9	2,8
Algarve	1,9	3,7	3,8	3,8	3,7	3,6	3,4	3,3	3,4	3,4
Faro	1,9	3,7	3,8	3,8	3,7	3,6	3,4	3,3	3,4	3,4

Tabela 16 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	125,4	0,9	12,5	0,2
Norte	202,3	14,5	20,2	2,9
Braga	190,0	5,2	19,0	1,0
Bragança	132,4	4,5	13,2	0,9
Porto	281,6	26,5	28,2	5,3
Viana do Castelo	128,1	-3,5	12,8	-0,7
Vila Real	97,3	0,6	9,7	0,1
Centro	111,2	-1,1	11,1	-0,2
Aveiro	127,7	-2,8	12,8	-0,6
Castelo Branco	57,5	-20,6	5,8	-4,1
Coimbra	116,9	-1,3	11,7	-0,3
Guarda	78,0	-0,6	7,8	-0,1
Leiria	158,2	9,8	15,8	2,0
Viseu	91,7	5,7	9,2	1,1
Lisboa e Vale do Tejo	120,4	-1,9	12,0	-0,4
Lisboa	123,5	-2,5	12,4	-0,5
Santarém	105,4	0,7	10,5	0,1
Setúbal	125,2	-1,8	12,5	-0,4

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Alentejo	124,8	-1,2	12,5	-0,2
Beja	160,3	6,2	16,0	1,2
Évora	99,9	-2,5	10,0	-0,5
Portalegre	135,8	-7,3	13,6	-1,5
Algarve	77,7	-5,3	7,8	-1,1
Faro	77,7	-5,3	7,8	-1,1

Entre as regiões, o Centro teve sempre os consumos maiores de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida, com 2,5 DHD em 2005 e 5,2 DHD em 2014. Contudo, o maior crescimento, com o valor de 202,3%, verificou-se na região Norte. Neste mesmo período, os menores consumos foram sempre registados na região de Lisboa e Vale do Tejo com 1,2 DHD em 2005 e 2,7 DHD em 2014. De salientar que, no período de 2010 a 2014, verificaram-se decréscimos de consumo deste tipo de insulinas, excepto na região Norte onde o crescimento foi na ordem dos 14,5%.

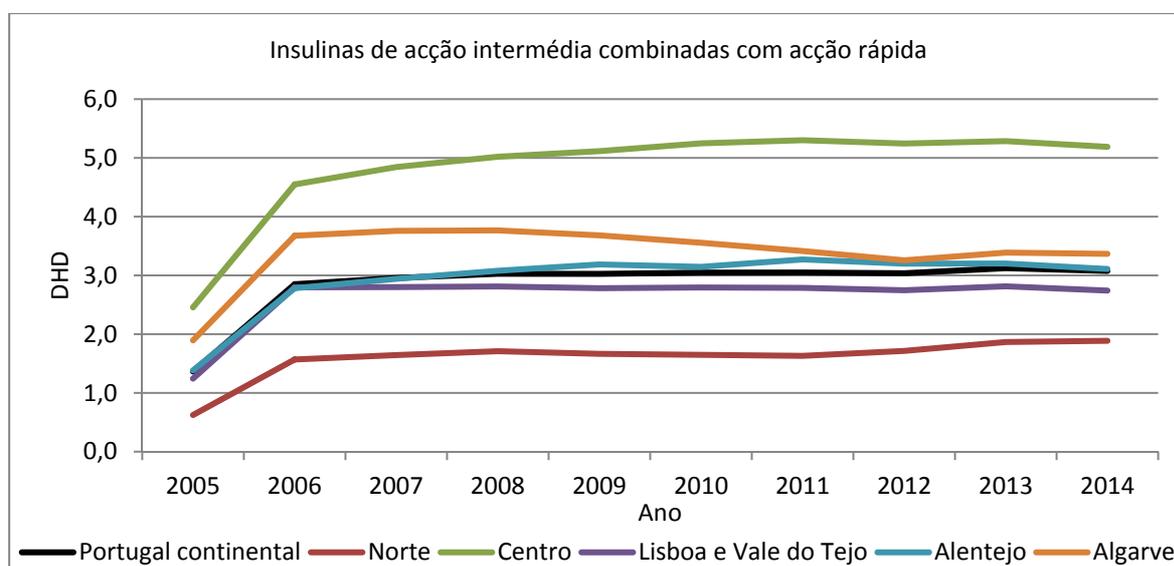


Figura 29 - Consumo de insulinas de acção intermédia combinadas com acção rápida (A10AD) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Em 2014, o maior consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida registou-se no distrito de Coimbra com 7,3 DHD e o menor no distrito de Viana do Castelo com o valor de 1,2 DHD. No período de 2010 a 2014, em contraciclo com a maioria dos distritos, o distrito do Porto obteve um destacado valor de crescimento do consumo deste tipo de insulinas, com um aumento de 26,5%.

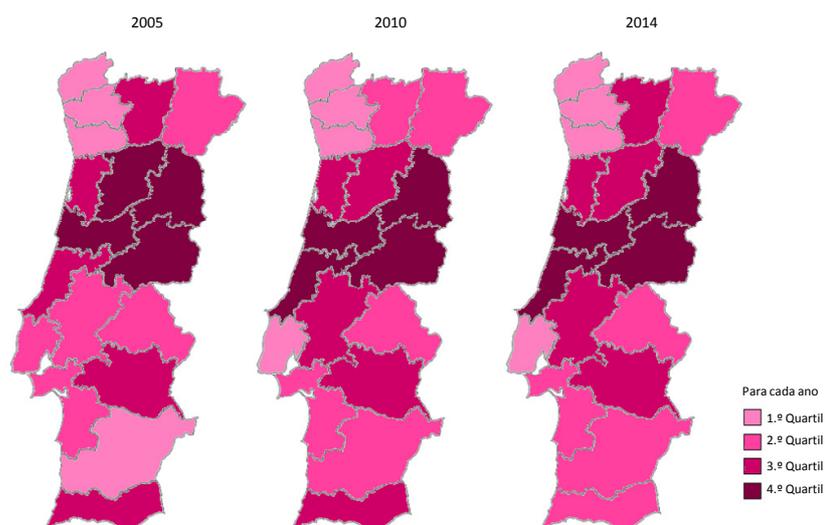


Figura 30 - Mapas do consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto das insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida, a insulina aspártico com 1,7 DHD, a qual só começou a apresentar valores de consumo em 2007, registou o maior valor de consumo, seguida da insulina humana com 1,4 DHD.

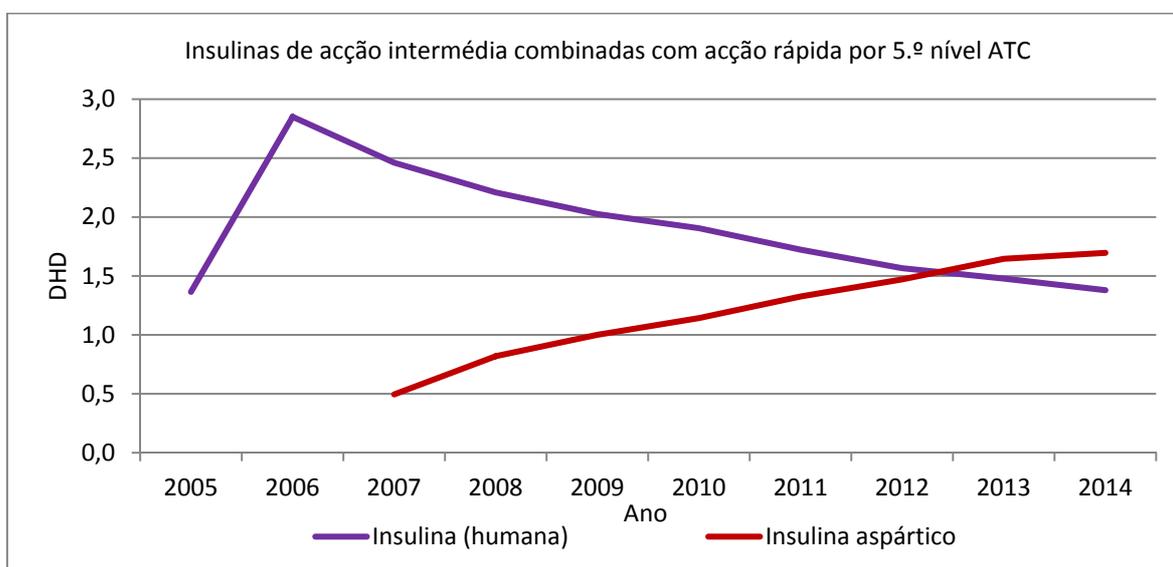


Figura 31 - Consumos de insulinas e análogos de acção intermédia combinadas com acção rápida por 5.º nível ATC (A10AD01 e A10AD05) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

3.1.1.4 Insulinas de acção lenta (A10AE)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de insulinas de acção lenta passou de um valor residual inferior a 0,1 DHD para 4,8 DHD. Entre 2010 e 2014 apresentou um crescimento de 164,7%, correspondente a um crescimento médio anual de 32,9%.

Tabela 17 - Consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,1	1,8	2,6	3,3	4,1	4,8
Norte	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,0	1,5	2,3	3,1	3,9	4,5
Braga	<0,1	<0,1	<0,1	0,3	0,8	1,5	2,2	2,9	3,6	4,1
Bragança	<0,1	<0,1	<0,1	0,6	1,5	2,4	3,4	4,2	5,1	5,7
Porto	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,0	1,5	2,3	2,9	3,7	4,3
Viana do Castelo	0	0	<0,1	0,3	0,7	1,2	2,3	3,5	5,0	5,9
Vila Real	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	0,9	1,5	2,5	3,6	4,7	5,7
Centro	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,2	2,1	3,0	4,0	5,0	5,8
Aveiro	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	0,9	1,5	2,3	3,1	4,0	4,7
Castelo Branco	<0,1	<0,1	<0,1	0,7	1,3	2,0	3,1	4,0	5,0	5,8
Coimbra	<0,1	<0,1	<0,1	0,6	0,9	1,3	1,9	2,7	3,6	4,6
Guarda	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	0,8	1,4	2,5	3,5	4,4	5,5
Leiria	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,0	1,6	2,4	3,2	4,0	4,7
Viseu	<0,1	<0,1	<0,1	0,7	2,6	5,0	6,7	8,2	9,8	11,1
Lisboa e Vale do Tejo	<0,1	<0,1	<0,1	0,6	1,2	1,7	2,3	2,8	3,4	4,0
Lisboa	<0,1	<0,1	<0,1	0,6	0,8	1,1	1,5	1,8	2,3	2,7
Santarém	<0,1	<0,1	<0,1	0,8	3,0	4,5	6,4	7,7	8,8	9,9
Setúbal	<0,1	<0,1	<0,1	0,6	1,0	1,6	2,2	2,8	3,5	4,1
Alentejo	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	2,0	3,4	4,8	5,9	6,9	8,0
Beja	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	3,4	5,8	8,0	9,7	10,8	12,1
Évora	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,3	2,2	3,3	4,0	4,8	6,0
Portalegre	<0,1	0	<0,1	0,4	1,2	1,9	2,9	3,7	4,7	5,7
Algarve	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	1,0	1,5	2,3	3,1	3,8	4,3
Faro	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	1,0	1,5	2,3	3,1	3,8	4,3

Entre as regiões, todas partiram de níveis residuais de consumo de insulina de acção lenta. Contudo, em 2014, o maior valor de consumo registou-se na região do Alentejo, com 8,0 DHD, e o menor na região de Lisboa e Vale do Tejo, com 4,0 DHD. Todas as regiões apresentaram um forte crescimento nos últimos anos.

Em 2014, o maior consumo de insulinas de acção lenta registou-se no distrito de Beja com 12,1 DHD e o menor no distrito de Lisboa com o valor de 2,7 DHD. Tal como nas regiões, todos os distritos registaram um forte crescimento nos últimos anos.

Tabela 18 - Variação percentual do consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)*	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)*	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	n.d.	164,7	n.d.	32,9
Norte	n.d.	191,3	n.d.	38,3
Braga	n.d.	168,8	n.d.	33,8
Bragança	n.d.	138,9	n.d.	27,8
Porto	n.d.	177,3	n.d.	35,5
Viana do Castelo	n.d.	382,5	n.d.	76,5
Vila Real	n.d.	290,9	n.d.	58,2
Centro	n.d.	179,2	n.d.	35,8
Aveiro	n.d.	206,2	n.d.	41,2
Castelo Branco	n.d.	194,0	n.d.	38,8
Coimbra	n.d.	253,0	n.d.	50,6
Guarda	n.d.	295,3	n.d.	59,1
Leiria	n.d.	184,7	n.d.	36,9
Viseu	n.d.	123,2	n.d.	24,6
Lisboa e Vale do Tejo	n.d.	136,1	n.d.	27,2
Lisboa	n.d.	139,0	n.d.	27,8
Santarém	n.d.	118,0	n.d.	23,6
Setúbal	n.d.	162,2	n.d.	32,4
Alentejo	n.d.	139,2	n.d.	27,8
Beja	n.d.	108,0	n.d.	21,6
Évora	n.d.	174,0	n.d.	34,8
Portalegre	n.d.	204,1	n.d.	40,8
Algarve	n.d.	182,6	n.d.	36,5
Faro	n.d.	182,6	n.d.	36,5

*Valores de 2005 vestigiais (n.d. - não determinado)

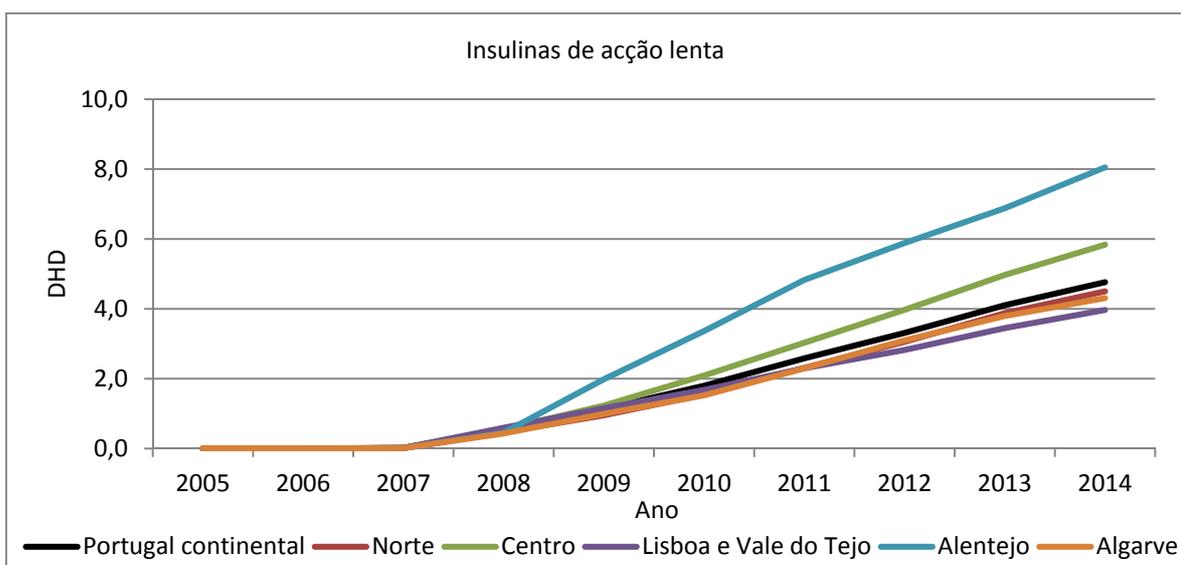


Figura 32 - Consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

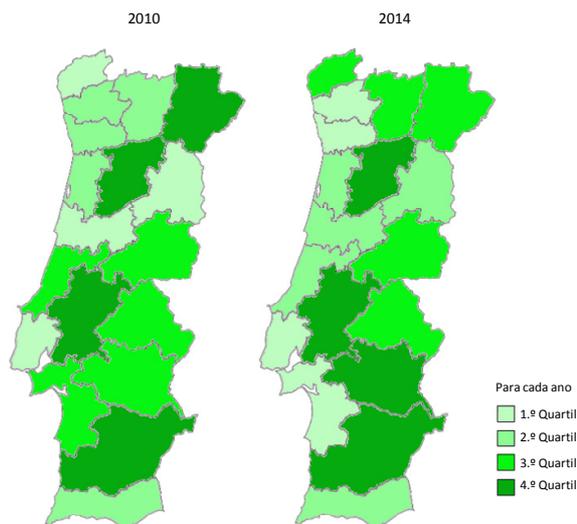


Figura 33 - Mapas do consumo de insulinas de acção lenta (A10AE) em DHD, por distritos, em 2010 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto das insulinas de acção lenta, a insulina glargina registou o maior valor de consumo, com 3,1 DHD, a qual só começou a apresentar valores de consumo em 2007, seguida da insulina detemir com 1,6 DHD, começando esta a apresentar valores de consumo em 2008. De referir que, neste conjunto, a insulina humana teve uma expressão residual entre 2005 e 2007.

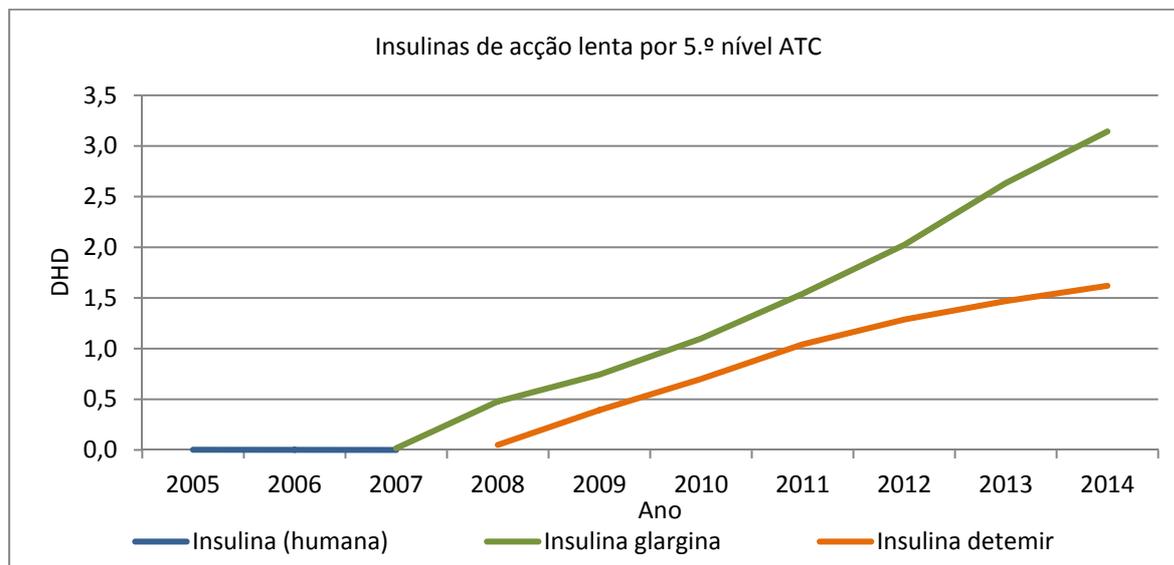


Figura 34 - Consumos de insulinas e análogos de acção lenta por 5.º nível de ATC (A10AE01, A10AE04 e A10AE05) em DHD, entre 2005 e 2014, em Portugal continental

3.1.2 Antidiabéticos não insulínicos (A10B)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de antidiabéticos não insulínicos passou de 44,0 DHD para 68,3 DHD, equivalendo a um crescimento de 55,1% e a um crescimento médio anual de 5,5%. Entre os anos de 2010 e 2014 o crescimento foi de 18,3%, sendo o crescimento médio anual de 3,7%.

Tabela 19 - Consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	44,0	45,4	47,7	52,2	55,4	57,7	59,3	61,7	65,8	68,3
Norte	43,8	45,3	48,1	53,5	56,8	60,0	61,3	64,6	68,6	71,6
Braga	40,8	42,1	44,6	50,1	53,5	57,3	57,9	61,0	64,0	66,6
Bragança	47,9	50,4	53,6	58,2	61,4	65,0	67,8	70,0	77,1	81,7
Porto	43,6	45,1	47,9	53,2	56,9	59,6	60,7	64,3	68,2	71,1
Viana do Castelo	48,2	49,8	54,0	58,8	61,7	64,7	66,0	69,2	73,1	75,4
Vila Real	50,2	50,5	53,7	59,9	61,1	66,5	70,3	74,4	80,9	85,2
Centro	46,2	47,9	50,3	55,0	57,9	60,1	62,3	64,8	68,3	70,5
Aveiro	43,0	44,6	47,3	52,7	56,2	59,4	60,4	62,4	65,4	67,3
Castelo Branco	45,9	48,4	50,7	54,6	56,7	55,4	58,4	61,3	66,1	69,7
Coimbra	45,7	46,7	48,6	53,1	55,0	57,6	62,2	64,6	67,9	69,7
Guarda	48,2	50,9	53,8	58,3	60,9	63,0	66,7	68,6	71,2	74,6
Leiria	52,4	53,6	56,4	60,9	64,4	65,8	66,1	69,1	72,3	73,7
Viseu	44,4	46,8	48,6	53,1	55,9	58,3	61,1	64,5	68,9	72,3
Lisboa e Vale do Tejo	42,6	43,8	45,6	49,4	52,8	54,7	56,1	57,9	62,5	64,6
Lisboa	39,6	40,6	42,3	45,6	49,4	51,1	52,6	54,0	58,7	60,7
Santarém	52,5	54,1	56,5	62,8	66,2	69,4	71,5	75,3	79,3	81,7
Setúbal	45,4	46,5	48,3	52,0	54,7	56,6	57,2	58,9	63,8	66,0
Alentejo	54,3	55,3	58,7	62,7	66,1	67,0	69,8	71,5	77,1	80,6
Beja	61,7	62,2	64,2	66,9	69,5	70,7	72,9	74,3	77,3	81,4
Évora	52,0	53,8	57,8	63,4	67,4	68,3	71,0	72,7	79,4	82,6
Portalegre	48,1	48,4	52,9	56,3	59,8	60,5	64,3	66,3	73,6	76,9
Algarve	33,2	34,4	36,0	39,4	42,1	42,5	44,4	45,6	48,7	50,2
Faro	33,2	34,4	36,0	39,4	42,1	42,5	44,4	45,6	48,7	50,2

Tabela 20 - Variação percentual do consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	55,1	18,3	5,5	3,7
Norte	63,3	19,2	6,3	3,8
Braga	63,4	16,4	6,3	3,3
Bragança	70,4	25,7	7,0	5,1
Porto	63,3	19,4	6,3	3,9
Viana do Castelo	56,5	16,5	5,6	3,3
Vila Real	69,8	28,2	7,0	5,6

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Centro	52,7	17,3	5,3	3,5
Aveiro	56,6	13,3	5,7	2,7
Castelo Branco	51,9	25,7	5,2	5,1
Coimbra	52,4	21,0	5,2	4,2
Guarda	54,8	18,4	5,5	3,7
Leiria	40,7	12,0	4,1	2,4
Viseu	62,7	23,9	6,3	4,8
Lisboa e Vale do Tejo	51,5	18,0	5,2	3,6
Lisboa	53,4	18,8	5,3	3,8
Santarém	55,7	17,8	5,6	3,6
Setúbal	45,4	16,6	4,5	3,3
Alentejo	48,5	20,3	4,9	4,1
Beja	32,1	15,2	3,2	3,0
Évora	58,8	20,9	5,9	4,2
Portalegre	59,9	27,0	6,0	5,4
Algarve	51,2	18,2	5,1	3,6
Faro	51,2	18,2	5,1	3,6

Entre as regiões, o Alentejo sempre teve consumos de antidiabéticos não insulínicos substancialmente superiores às restantes regiões, com 54,3 DHD em 2005 e 80,6 DHD em 2014. Neste mesmo período, os menores consumos registados foram sempre substancialmente inferiores na região do Algarve com 33,2 DHD em 2005 e 50,2 DHD em 2014. O maior crescimento, no período em estudo, verificou-se na região Norte com o valor de 63,3%.

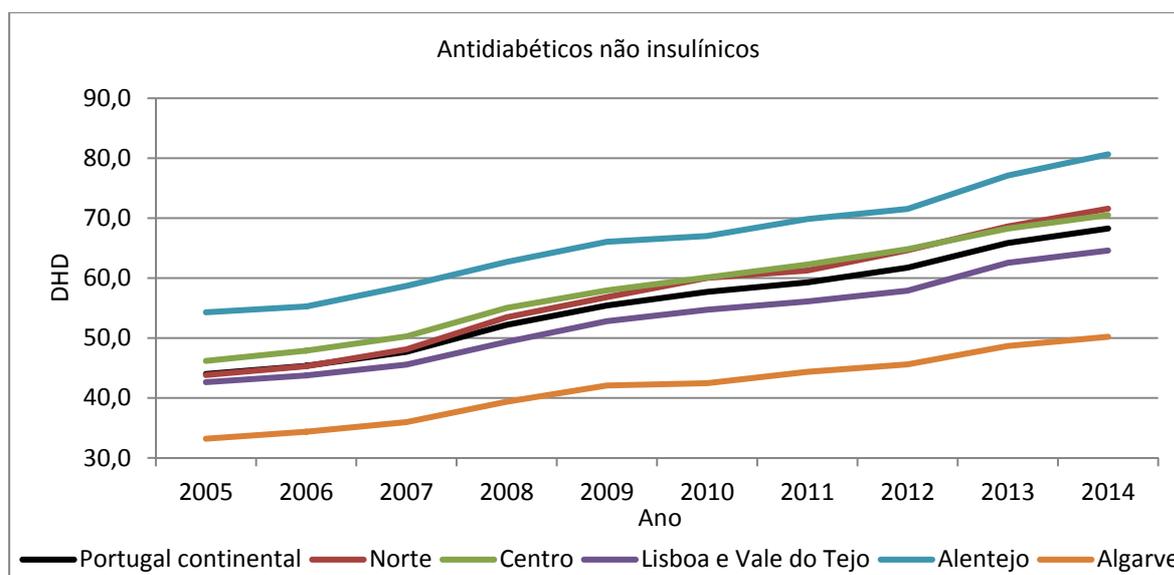


Figura 35 - Consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Em 2014, o maior consumo de antidiabéticos não insulínicos registou-se no distrito de Vila Real com 85,2 DHD e o menor no distrito de Faro com o valor de 50,2 DHD. No período de 2010 a 2014, também o distrito de Vila Real obteve o maior crescimento com 28,2%.

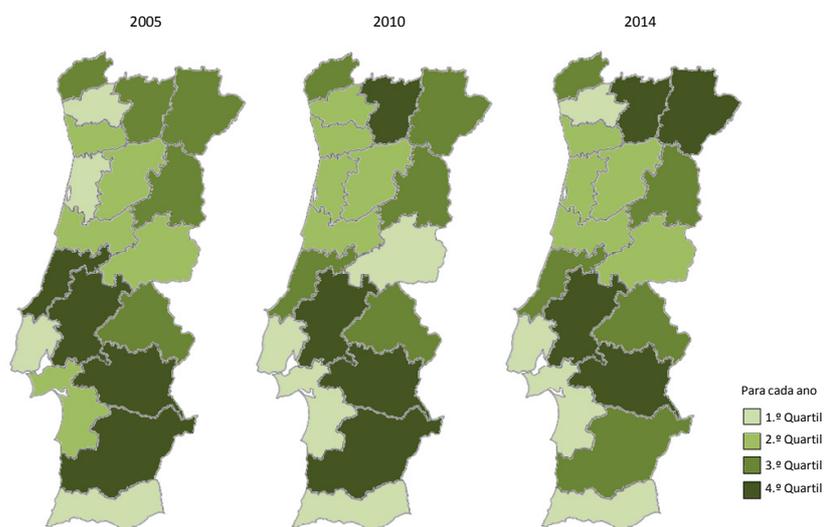


Figura 36 - Mapas do consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, os vários antidiabéticos não insulínicos tiveram níveis de consumo bastante diversos, podendo, contudo, dividir-se em dois grupos. No grupo de maiores níveis de consumo encontram-se as biguanidas com 22,1 DHD, os antiabéticos norais (ADO's) com associação de fármacos com 18,9 DHD e as sulfonilureias com 18,8 DHD. Por inerência ao conceito de medicamento ADO com associação de fármacos, o efeito do seu consumo no respectivo consumo de cada classe terapêutica compreende-se melhor na descrição específica da secção dos ADO's com associação de fármacos e nas descrições específicas das secções de cada classe terapêutica para as quais existe complementaridade com este tipo de medicamentos. No outro grupo, o de menores níveis de consumo, encontram-se os inibidores da DPP-4 com 5,6 DHD, os inibidores das alfa-glucosidases com 1,5 DHD, as glitazonas com 0,8 DHD e o grupo denominado de outros antidiabéticos não insulínicos com 0,6 DHD.

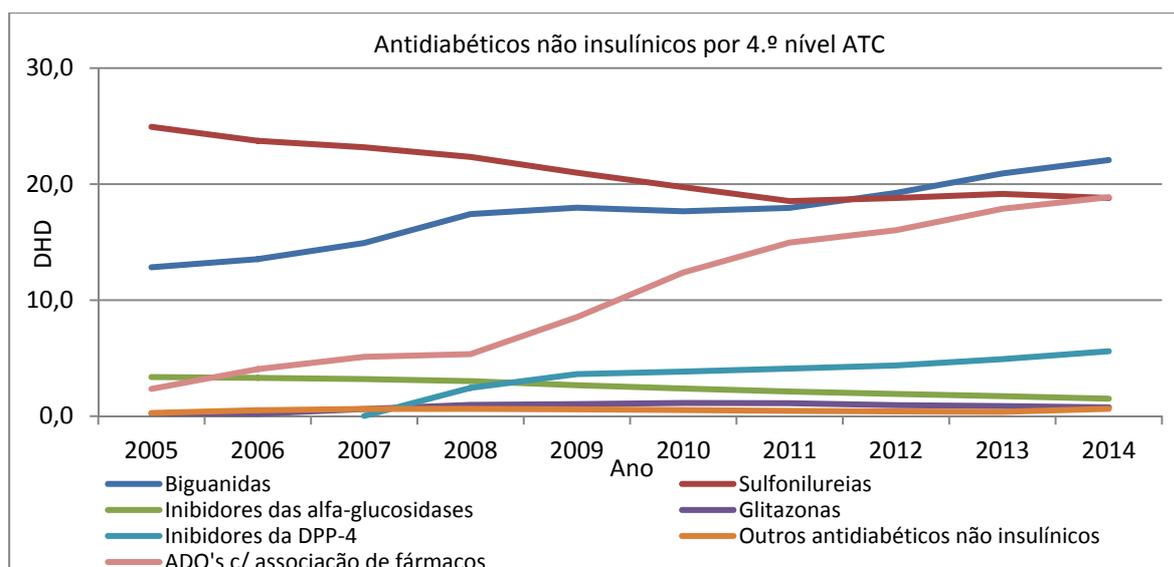


Figura 37 - Consumos de antidiabéticos não insulínicos por 4.º nível ATC (A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

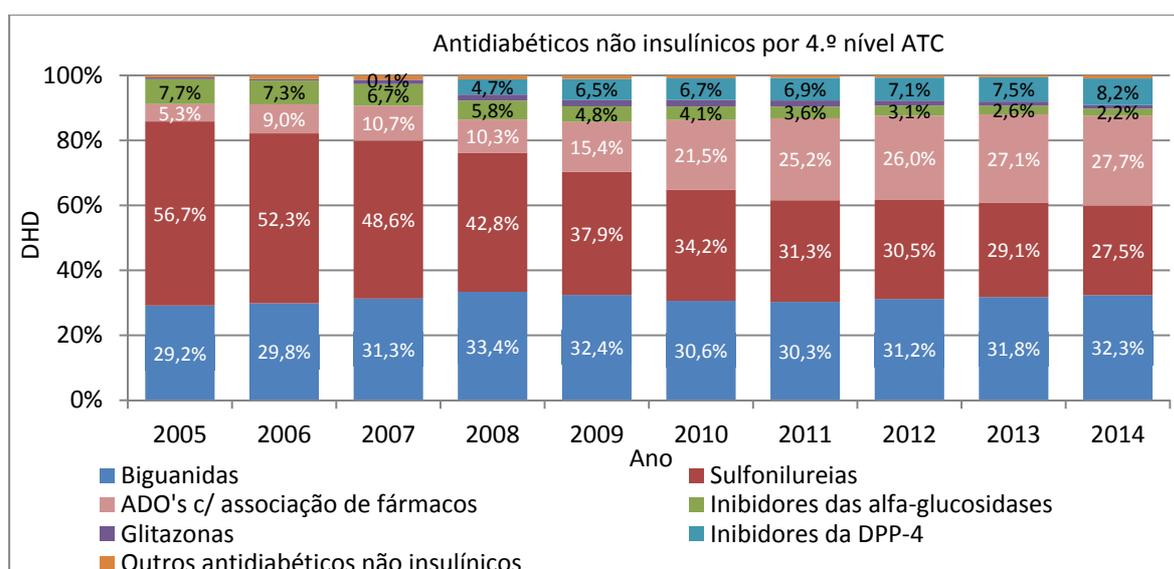


Figura 38 - Percentagem de consumos de antidiabéticos não insulínicos por 4.º nível ATC (A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Entre 2005 e 2014, o consumo de sulfonilureias teve um decréscimo de 24,6% e o consumo de inibidores das alfa-glucosidases um decréscimo de 55,2%. O maior crescimento do consumo foi, em larga medida, dos ADO's com associação de fármacos de 702,1%. O consumo de glitazonas aumentou 229,3%, de outros antidiabéticos não insulínicos 131,1% e de biguanidas 72,0%. Os inibidores da DPP-4 que, começaram a apresentar valores de consumo de mercado em 2007, tiveram entre 2010 e 2014 um

crescimento de 45,7%. De registar que neste mesmo período o maior crescimento pertence igualmente aos ADO's com associação de fármacos com um aumento de 52,4%.

A nível dos pesos relativos dos consumos dos diversos antidiabéticos não insulínicos, entre 2005 e 2014, as sulfonilureias passaram de uma quota de 56,7% para 27,5%, as biguanidas de 29,2% e 32,3% em 2014 e os ADO's com associação de fármacos de 5,3% para 27,7%.

3.1.2.1 Biguanidas (A10BA)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de biguanidas passou de 12,8 DHD para 22,1 DHD, equivalendo a um crescimento de 72,0% e a uma média de crescimento anual de 7,2%. Entre 2010 e 2014 a variação foi de 25,0%, sendo a média da variação anual de 5,0%.

Tabela 21 - Consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	12,8	13,5	14,9	17,4	18,0	17,7	18,0	19,2	20,9	22,1
Norte	12,1	12,6	14,1	16,8	17,3	17,3	17,7	19,6	21,3	22,8
Braga	11,5	11,9	13,2	15,9	16,1	16,1	16,2	17,9	19,4	21,0
Bragança	10,6	11,2	12,3	14,4	14,9	14,9	15,7	17,1	19,1	20,7
Porto	12,2	12,9	14,4	17,3	18,0	18,0	18,3	20,4	22,2	23,6
Viana do Castelo	13,8	14,2	15,7	18,0	18,2	18,1	18,6	20,4	22,0	23,4
Vila Real	12,3	12,2	13,5	16,6	16,6	16,9	18,0	19,8	22,5	24,5
Centro	13,2	14,1	15,8	18,5	18,9	18,4	18,8	20,2	21,5	22,4
Aveiro	13,1	13,7	15,2	18,1	18,6	18,4	18,2	19,0	19,8	20,3
Castelo Branco	11,9	12,9	14,5	16,9	16,9	15,3	16,2	17,6	19,4	20,4
Coimbra	13,3	14,5	16,1	18,8	19,3	19,3	20,8	21,8	23,0	23,7
Guarda	12,5	13,9	16,0	18,6	18,5	17,3	17,1	18,4	19,4	20,4
Leiria	15,4	16,5	18,4	20,9	21,2	20,2	20,3	22,7	24,4	25,6
Viseu	11,5	12,4	13,9	16,5	17,1	17,0	17,9	19,7	21,4	23,0
Lisboa e Vale do Tejo	13,5	14,3	15,6	17,8	18,6	18,2	18,3	19,1	20,9	22,0
Lisboa	13,4	14,1	15,4	17,5	18,3	18,0	18,2	18,8	20,6	21,5
Santarém	15,8	16,9	18,1	21,0	21,4	20,4	20,2	21,7	23,5	25,0
Setúbal	12,6	13,4	14,6	17,0	17,6	17,4	17,5	18,4	20,5	21,8
Alentejo	14,9	15,4	16,5	18,8	19,6	19,0	19,9	20,9	22,8	24,3
Beja	14,4	14,9	15,9	17,9	18,7	18,6	19,8	20,9	22,4	24,3
Évora	15,6	15,9	16,6	19,3	20,2	19,3	20,1	21,1	23,3	24,8
Portalegre	14,5	15,3	17,2	19,1	19,8	19,3	20,0	20,7	22,7	23,5
Algarve	9,1	9,5	10,0	11,7	11,9	11,0	11,2	11,9	12,9	13,2
Faro	9,1	9,5	10,0	11,7	11,9	11,0	11,2	11,9	12,9	13,2

Tabela 22 - Variação percentual do consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	72,0	25,0	7,2	5,0
Norte	88,9	31,9	8,9	6,4
Braga	81,9	30,6	8,2	6,1
Bragança	95,0	38,8	9,5	7,8
Porto	93,3	31,0	9,3	6,2
Viana do Castelo	70,3	29,4	7,0	5,9
Vila Real	99,1	44,9	9,9	9,0
Centro	70,6	22,1	7,1	4,4
Aveiro	55,8	10,4	5,6	2,1
Castelo Branco	71,0	32,9	7,1	6,6
Coimbra	77,9	22,6	7,8	4,5
Guarda	63,1	18,2	6,3	3,6
Leiria	66,6	26,4	6,7	5,3
Viseu	100,7	35,5	10,1	7,1
Lisboa e Vale do Tejo	62,8	21,0	6,3	4,2
Lisboa	60,4	19,2	6,0	3,8
Santarém	58,9	22,5	5,9	4,5
Setúbal	72,7	25,0	7,3	5,0
Alentejo	63,2	27,5	6,3	5,5
Beja	68,7	30,5	6,9	6,1
Évora	59,0	28,6	5,9	5,7
Portalegre	62,2	22,1	6,2	4,4
Algarve	45,3	19,7	4,5	3,9
Faro	45,3	19,7	4,5	3,9

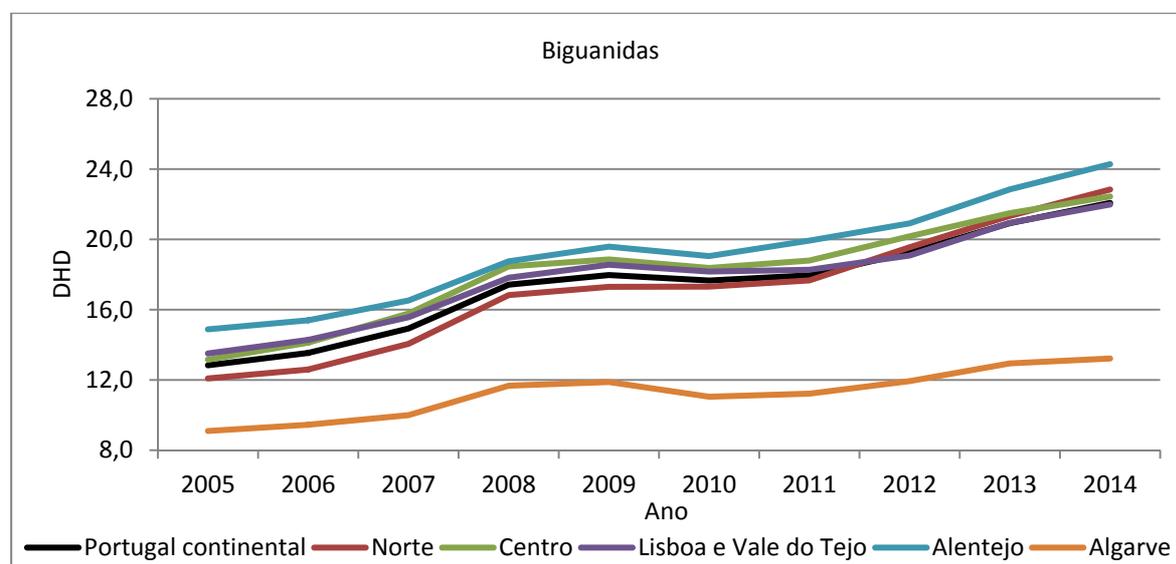


Figura 39 - Consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Entre as regiões, o Alentejo teve sempre os maiores consumos de biguanidas, com 14,9 DHD em 2005 e 24,3 DHD em 2014. Neste mesmo período, foram substancialmente

inferiores os constantes menores consumos, a nível regional, registados no Algarve, com 9,1 DHD em 2005 e 13,2 DHD em 2014, verificando-se também nesta região o menor crescimento, com o valor de 45,3%. Neste mesmo período, o maior crescimento observou-se na região Norte, obtendo o valor de 88,9%.

Em 2014, o maior consumo de biguanidas registou-se no distrito de Évora com 24,8 DHD e o menor no distrito de Faro com o valor de 13,2 DHD. No período de 2010 a 2014, o distrito de Vila Real obteve o maior crescimento com 44,9%.

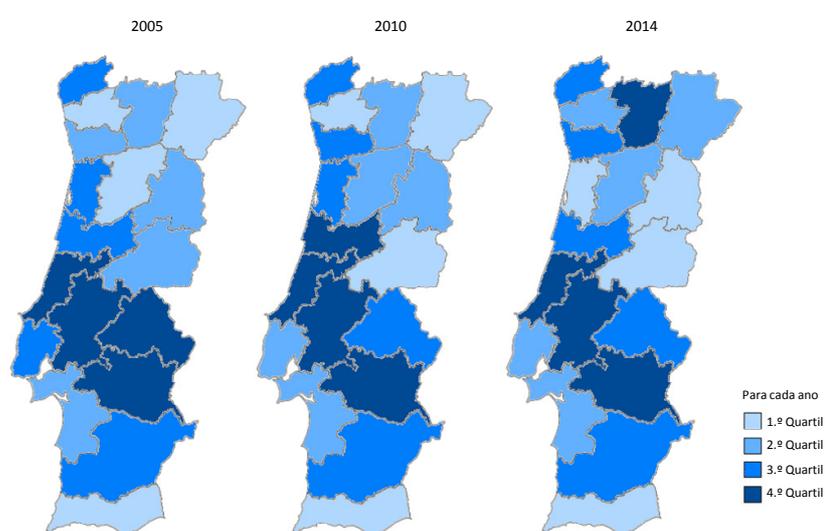


Figura 40 - Mapas do consumo de biguanidas (A10BA) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

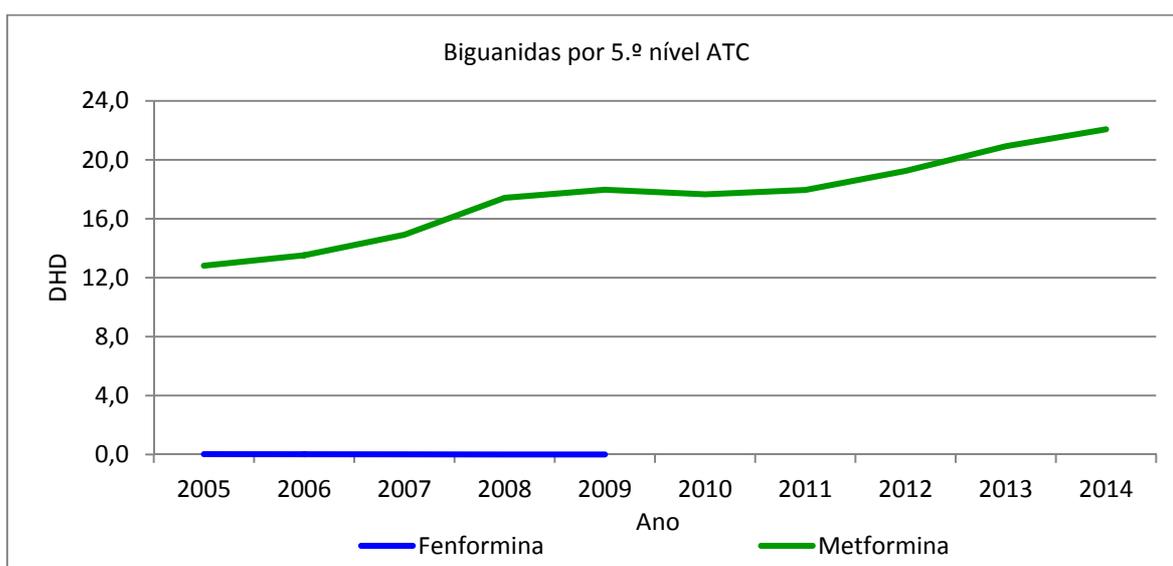


Figura 41 - Consumos de biguanidas por 5.º nível ATC (A10BA01 e A10BA02) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, a única biguanida disponível era a metformina, a qual registou o consumo de 22,1 DHD. Partindo de um consumo de metformina de 12,8 DHD em 2005, observou-se um crescimento de 72,2% até 2014. No período em estudo, a outra biguanida foi a fenformina com dados de consumo até 2009, a qual registou sempre valores residuais.

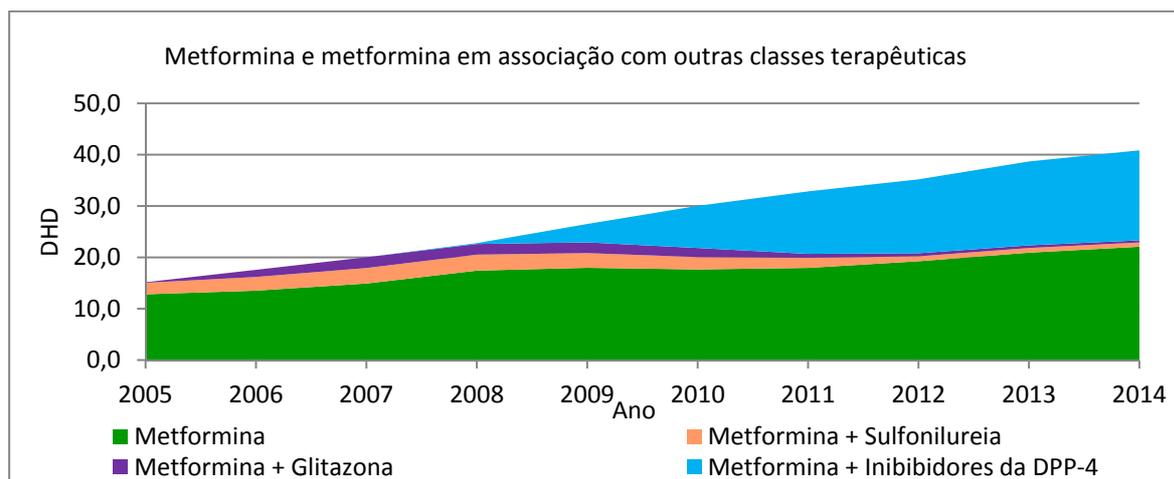


Figura 42 - Consumos de metformina e metformina em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, a metformina representou um consumo de 22,1 DHD, acrescida de metformina em associação com sulfonilureias, com glitazonas ou com inibidores das DPP-4 com consumos de 0,8 DHD, de 0,4 DHD e de 17,5 DHD, respectivamente.

3.1.2.2 Sulfonilureias (A10BB)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de sulfonilureias passou de 24,9 DHD para 18,8 DHD, equivalendo a um decréscimo de 24,6% e a uma média de decréscimo anual de 2,5%. Entre 2010 e 2014 o decréscimo foi de 4,7%, correspondente a uma média de decréscimo anual de 0,9%.

Tabela 23 - Consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	24,9	23,7	23,2	22,3	21,0	19,7	18,5	18,8	19,2	18,8
Norte	25,2	24,2	23,9	23,3	21,9	21,0	19,7	20,3	20,6	20,4
Braga	22,4	21,4	21,1	20,8	19,5	19,1	18,0	18,8	18,9	18,9
Bragança	32,3	31,8	32,1	32,3	31,1	29,3	27,7	27,4	28,6	28,2
Porto	25,2	24,3	23,9	23,2	21,8	20,7	19,3	20,0	20,3	20,1
Viana do Castelo	26,4	25,1	25,7	24,9	23,1	21,6	19,8	20,0	19,9	18,8
Vila Real	30,6	28,1	27,3	27,1	25,0	24,9	24,5	25,7	26,6	26,1
Centro	26,5	25,3	24,5	23,5	21,8	20,3	19,0	19,0	19,1	18,4
Aveiro	24,0	23,2	23,0	22,5	21,4	20,4	19,0	18,9	18,9	18,4
Castelo Branco	27,7	26,7	25,5	23,9	22,0	19,0	17,3	17,2	17,7	17,5
Coimbra	26,3	24,5	23,3	22,3	20,1	19,0	18,5	18,4	18,2	17,1
Guarda	29,0	28,5	28,1	27,1	25,5	24,2	23,6	23,3	22,8	21,8
Leiria	29,9	27,9	27,0	25,7	23,9	21,6	19,6	20,3	20,7	19,7
Viseu	25,4	24,5	23,6	22,4	20,2	18,8	17,5	17,6	17,8	17,5
Lisboa e Vale do Tejo	23,4	22,2	21,5	20,7	19,6	18,5	17,4	17,6	18,1	17,9
Lisboa	20,9	19,6	19,0	18,3	17,6	16,6	15,7	15,9	16,6	16,4
Santarém	28,7	27,3	26,6	25,8	24,3	23,4	22,7	23,5	23,8	23,6
Setúbal	27,4	26,3	25,5	24,2	22,4	20,9	19,2	18,7	19,3	18,9
Alentejo	32,3	30,5	30,4	29,3	27,6	25,3	23,8	23,8	24,3	24,1
Beja	41,3	38,8	37,8	35,4	33,1	30,5	28,1	27,2	26,5	26,1
Évora	28,5	27,4	27,8	27,5	26,4	24,3	23,2	23,9	25,2	24,8
Portalegre	26,3	24,1	24,7	23,8	22,4	19,9	18,9	19,3	20,3	20,3
Algarve	18,2	17,2	16,4	15,1	13,8	12,4	11,5	11,6	11,8	11,4
Faro	18,2	17,2	16,4	15,1	13,8	12,4	11,5	11,6	11,8	11,4

Tabela 24 - Variação percentual do consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	-24,6	-4,7	-2,5	-0,9
Norte	-19,2	-2,8	-1,9	-0,6
Braga	-15,5	-0,9	-1,5	-0,2
Bragança	-12,9	-3,7	-1,3	-0,7
Porto	-20,2	-3,0	-2,0	-0,6
Viana do Castelo	-28,7	-12,7	-2,9	-2,5
Vila Real	-14,8	4,7	-1,5	0,9
Centro	-30,5	-9,2	-3,0	-1,8
Aveiro	-23,4	-10,2	-2,3	-2,0
Castelo Branco	-37,0	-8,0	-3,7	-1,6
Coimbra	-35,1	-9,9	-3,5	-2,0
Guarda	-24,9	-10,1	-2,5	-2,0
Leiria	-34,3	-9,0	-3,4	-1,8
Viseu	-30,9	-6,8	-3,1	-1,4
Lisboa e Vale do Tejo	-23,5	-3,0	-2,4	-0,6
Lisboa	-21,3	-1,0	-2,1	-0,2
Santarém	-17,8	0,5	-1,8	0,1
Setúbal	-30,9	-9,2	-3,1	-1,8

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Alentejo	-25,6	-4,7	-2,6	-0,9
Beja	-36,9	-14,5	-3,7	-2,9
Évora	-12,8	2,3	-1,3	0,5
Portalegre	-22,5	2,3	-2,3	0,5
Algarve	-37,6	-8,0	-3,8	-1,6
Faro	-37,6	-8,0	-3,8	-1,6

Entre as regiões, o Alentejo teve sempre os maiores consumos de sulfonilureias, com 32,3 DHD em 2005 e 24,1 DHD em 2014. Neste mesmo período, os menores consumos foram sempre registados na região do Algarve, com 18,2 DHD em 2005 e 11,4 DHD em 2014, verificando-se também nesta região o maior decréscimo, com o valor de 37,6%. O menor decréscimo observou-se na região Norte, com o valor de 19,2%.

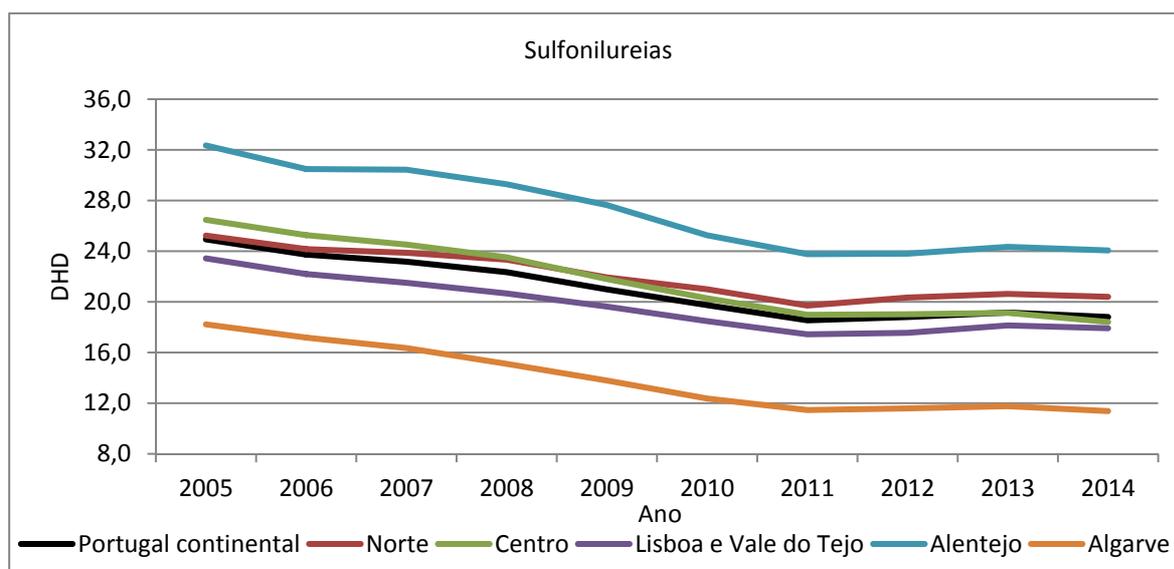


Figura 43 - Consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Em 2014, o maior consumo de sulfonilureias registou-se no distrito de Bragança com 28,2 DHD e o menor no distrito de Faro com o valor de 11,4 DHD. No período de 2010 a 2014, o distrito de Beja obteve o maior decréscimo com 14,5%.

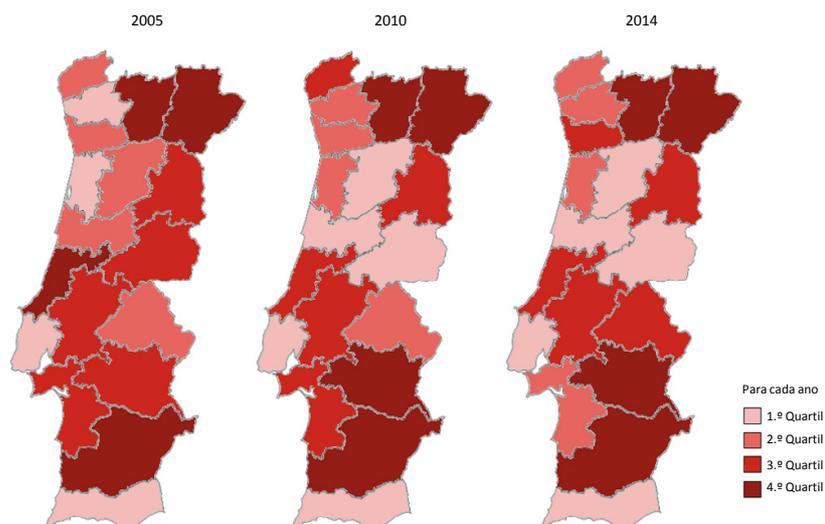


Figura 44 - Mapas do consumo de sulfonilureias (A10BB) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto das sulfonilureias, a gliclazida registou o maior valor de consumo com 13,9 DHD, seguida da glimepirida com 3,8 DHD, da glibenclamida com 1,0 DHD e, por fim, a glipizida com 0,1 DHD.

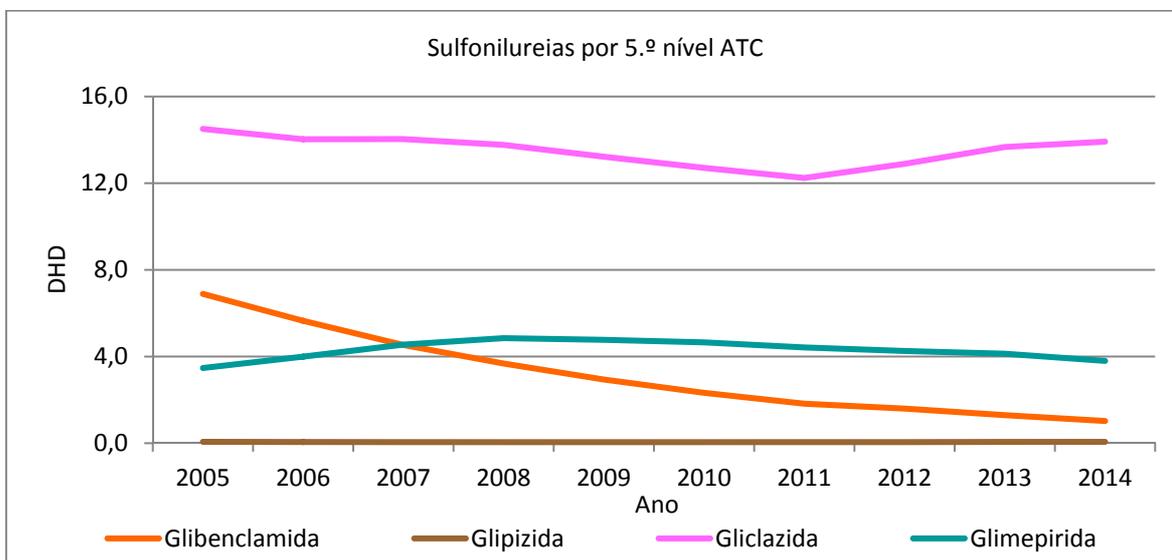


Figura 45 - Consumos de sulfonilureias por 5.º nível ATC (A10BB01, A10BB07, A10BB09 e A10BB12) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, as sulfonilureias representaram um consumo de 18,8 DHD, acrescidas de sulfonilureias em associação com metformina ou com glitazonas com consumos de 0,8 DHD e de 0,1 DHD, respectivamente.

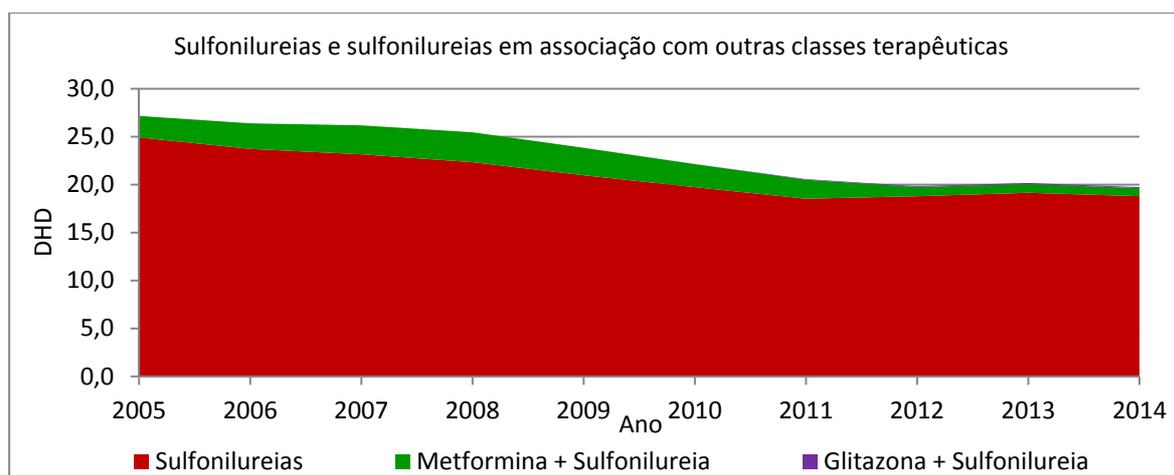


Figura 46 - Consumos de sulfonilureias e sulfonilureias em associação com outras classes terapêutica em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

3.1.2.3 Inibidores das alfa-glucosidases (A10BF)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de inibidores das alfa-glucosidases passou de 3,4 DHD para 1,5 DHD, equivalendo a um decréscimo de 55,2% e a um decréscimo médio anual de 5,5%. Entre 2010 e 2014 o decréscimo foi de 36,7%, sendo o decréscimo médio anual de 7,3%.

Tabela 25 - Consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	3,4	3,3	3,2	3,0	2,7	2,4	2,1	1,9	1,7	1,5
Norte	3,6	3,5	3,4	3,2	2,8	2,5	2,2	2,0	1,8	1,6
Braga	4,3	4,1	4,0	3,8	3,4	3,1	2,8	2,5	2,3	2,0
Bragança	3,7	3,8	3,8	3,4	2,9	2,3	2,1	1,9	1,7	1,5
Porto	3,2	3,1	3,0	2,8	2,4	2,1	1,8	1,6	1,5	1,3
Viana do Castelo	4,1	4,1	4,0	3,8	3,5	3,3	3,0	2,6	2,4	2,1
Vila Real	4,3	4,0	3,7	3,7	3,2	3,0	2,6	2,4	2,1	1,7
Centro	3,6	3,5	3,4	3,2	2,8	2,6	2,3	2,1	1,9	1,6
Aveiro	3,6	3,4	3,2	2,9	2,5	2,2	1,9	1,7	1,5	1,3
Castelo Branco	2,9	2,7	2,5	2,2	1,8	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0
Coimbra	3,3	3,2	3,0	2,9	2,5	2,2	2,0	1,8	1,6	1,4
Guarda	3,9	3,8	3,8	3,6	3,1	2,7	2,4	2,2	2,0	1,8
Leiria	3,6	3,7	3,7	3,5	3,0	2,6	2,3	2,1	1,9	1,5
Viseu	4,1	4,3	4,4	4,3	4,1	4,0	3,8	3,6	3,3	2,9
Lisboa e Vale do Tejo	2,9	2,9	2,8	2,7	2,4	2,1	1,9	1,7	1,6	1,4
Lisboa	2,6	2,5	2,4	2,3	2,1	1,8	1,6	1,4	1,3	1,1
Santarém	4,3	4,3	4,3	4,3	3,8	3,6	3,3	3,1	3,0	2,7
Setúbal	3,1	3,1	3,0	2,9	2,6	2,3	2,0	1,8	1,6	1,4

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Alentejo	4,4	4,2	4,1	3,6	3,1	2,6	2,4	2,1	2,0	1,8
Beja	3,8	3,6	3,6	3,3	2,9	2,4	2,1	1,8	1,7	1,6
Évora	5,6	5,6	5,4	4,7	4,1	3,5	3,1	2,8	2,6	2,3
Portalegre	3,4	3,0	2,9	2,4	2,1	1,8	1,7	1,6	1,4	1,3
Algarve	2,7	2,9	2,8	2,6	2,4	2,1	1,9	1,7	1,4	1,2
Faro	2,7	2,9	2,8	2,6	2,4	2,1	1,9	1,7	1,4	1,2

Tabela 26 - Variação percentual do consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	-55,2	-36,7	-5,5	-7,3
Norte	-56,4	-37,7	-5,6	-7,5
Braga	-52,7	-35,5	-5,3	-7,1
Bragança	-60,7	-36,2	-6,1	-7,2
Porto	-58,8	-38,8	-5,9	-7,8
Viana do Castelo	-49,5	-36,9	-4,9	-7,4
Vila Real	-60,5	-42,3	-6,1	-8,5
Centro	-54,6	-36,5	-5,5	-7,3
Aveiro	-63,6	-41,8	-6,4	-8,4
Castelo Branco	-67,2	-34,7	-6,7	-6,9
Coimbra	-58,6	-37,8	-5,9	-7,6
Guarda	-54,0	-33,6	-5,4	-6,7
Leiria	-57,2	-41,8	-5,7	-8,4
Viseu	-28,5	-26,5	-2,8	-5,3
Lisboa e Vale do Tejo	-53,0	-35,6	-5,3	-7,1
Lisboa	-57,6	-39,3	-5,8	-7,9
Santarém	-37,0	-23,6	-3,7	-4,7
Setúbal	-54,1	-37,1	-5,4	-7,4
Alentejo	-59,2	-32,2	-5,9	-6,4
Beja	-57,7	-31,8	-5,8	-6,4
Évora	-58,7	-33,8	-5,9	-6,8
Portalegre	-62,9	-28,8	-6,3	-5,8
Algarve	-55,4	-42,6	-5,5	-8,5
Faro	-55,4	-42,6	-5,5	-8,5

Entre as regiões, o Alentejo teve sempre os consumos maiores de inibidores das alfa-glucosidases, com 4,4 DHD em 2005 e 1,8 DHD em 2014, apenas sendo igualado pela região Centro nos anos 2010 e 2012. O Alentejo também apresentou o maior decréscimo a nível de regiões, na ordem de 59,2%, aproximando-se esta região desde 2010 dos níveis de consumo da região Centro e da região Norte. Neste mesmo período, os menores consumos verificaram-se na região de Lisboa e Vale do Tejo e na região do Algarve com

2,9 DHD e 2,7 DHD, respectivamente, em 2005 e com 1,4 DHD e 1,2 DHD, respectivamente, em 2014.

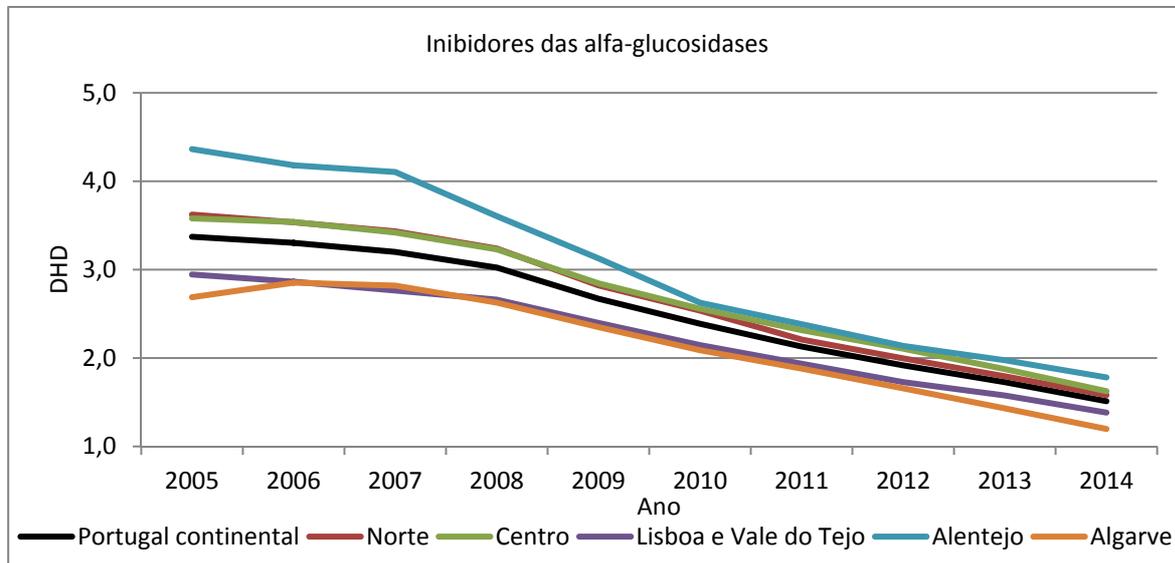


Figura 47 - Consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Em 2014, o maior consumo de inibidores das alfa-glucosidases registou-se no distrito de Viseu com 2,9 DHD e o menor no distrito de Castelo Branco com o valor de 1,0 DHD. No período de 2010 a 2014, o distrito de Faro obteve o maior decréscimo com 42,6%.

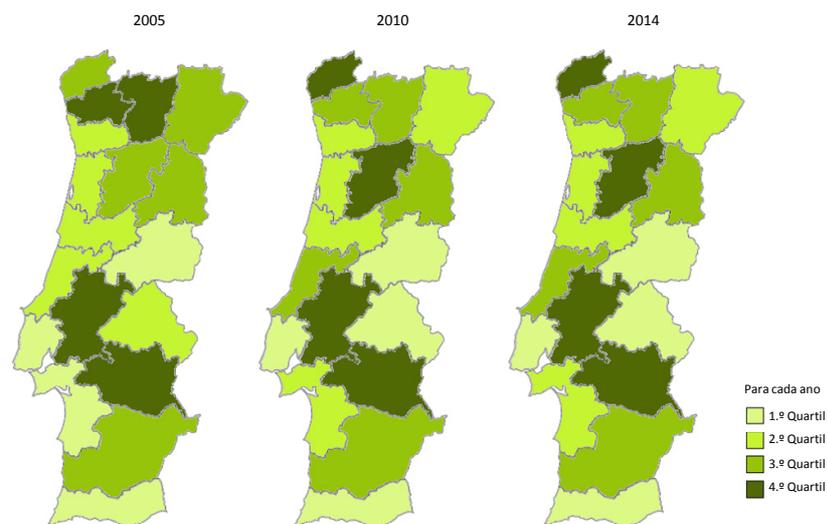


Figura 48 - Mapas do consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

De referir que, relativamente ao quinto nível ATC pertencente aos inibidores das alfa-glucosidases, apenas existe consumo de acarbose (A10BF01). Também não existem medicamentos de inibidores das alfa-glucosidases com associação farmacológica.

3.1.2.4 Glitazonas (A10BG)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de glitazonas passou de 0,2 DHD para 0,8 DHD, equivalendo a um crescimento de 229,3% e a um crescimento médio anual de 22,9%. Contudo, entre 2010 e 2014 verificou-se um decréscimo de 33,3%, correspondendo a um decréscimo médio anual de 6,7%.

Tabela 27 - Consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	0,2	0,2	0,6	1,0	1,0	1,1	1,1	1,0	0,9	0,8
Norte	0,2	0,2	0,7	1,2	1,3	1,4	1,3	1,1	1,0	0,9
Braga	0,2	0,2	0,6	0,9	1,0	1,0	1,0	0,8	0,7	0,7
Bragança	0,2	0,1	0,8	1,3	1,2	1,2	1,1	0,8	0,9	0,9
Porto	0,3	0,2	0,6	1,1	1,3	1,4	1,4	1,2	1,0	0,9
Viana do Castelo	0,3	0,2	0,7	1,1	1,3	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0
Vila Real	0,3	0,3	1,7	3,0	2,6	2,5	2,2	2,0	1,9	1,8
Centro	0,3	0,2	0,6	1,0	1,0	1,1	1,0	0,8	0,7	0,6
Aveiro	0,3	0,3	0,6	1,0	1,0	1,0	0,9	0,7	0,6	0,6
Castelo Branco	0,2	0,2	0,6	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,7
Coimbra	0,2	0,2	0,6	0,8	0,7	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5
Guarda	0,2	0,2	0,6	1,0	1,1	1,2	1,3	1,1	0,9	0,8
Leiria	0,2	0,2	0,9	1,4	1,5	1,5	1,5	1,3	1,0	0,8
Viseu	0,3	0,2	0,4	0,7	0,8	0,9	0,7	0,6	0,5	0,5
Lisboa e Vale do Tejo	0,2	0,2	0,5	0,8	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8	0,7
Lisboa	0,2	0,2	0,5	0,7	0,8	0,9	0,9	0,7	0,7	0,5
Santarém	0,2	0,2	0,6	1,1	1,2	1,4	1,4	1,3	1,2	1,0
Setúbal	0,1	0,1	0,5	0,8	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	0,9
Alentejo	0,3	0,2	0,5	0,7	0,8	1,0	1,0	0,9	1,1	1,0
Beja	0,3	0,3	0,7	1,0	1,1	1,6	1,8	1,6	1,6	1,5
Évora	0,4	0,3	0,5	0,7	0,7	0,8	0,7	0,6	0,8	0,8
Portalegre	0,2	0,1	0,3	0,5	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6	0,5
Algarve	0,3	0,2	0,9	1,3	1,3	1,4	1,5	1,3	1,2	1,0
Faro	0,3	0,2	0,9	1,3	1,3	1,4	1,5	1,3	1,2	1,0

Tabela 28 - Variação percentual do consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	229,3	-33,3	22,9	-6,7
Norte	256,8	-35,4	25,7	-7,1
Braga	194,6	-34,6	19,5	-6,9
Bragança	304,1	-28,3	30,4	-5,7
Porto	244,5	-38,1	24,5	-7,6
Viana do Castelo	247,8	-26,7	24,8	-5,3
Vila Real	581,8	-29,7	58,2	-5,9
Centro	140,0	-41,9	14,0	-8,4
Aveiro	65,3	-46,3	6,5	-9,3
Castelo Branco	306,2	-12,2	30,6	-2,4
Coimbra	118,5	-40,0	11,9	-8,0
Guarda	329,3	-30,6	32,9	-6,1
Leiria	320,7	-45,1	32,1	-9,0
Viseu	59,2	-48,3	5,9	-9,7
Lisboa e Vale do Tejo	277,7	-29,3	27,8	-5,9
Lisboa	167,2	-36,9	16,7	-7,4
Santarém	578,4	-28,4	57,8	-5,7
Setúbal	521,6	-12,5	52,2	-2,5
Alentejo	217,3	-5,5	21,7	-1,1
Beja	372,9	-1,4	37,3	-0,3
Évora	96,2	-3,0	9,6	-0,6
Portalegre	215,8	-23,4	21,6	-4,7
Algarve	265,7	-24,9	26,6	-5,0
Faro	265,7	-24,9	26,6	-5,0

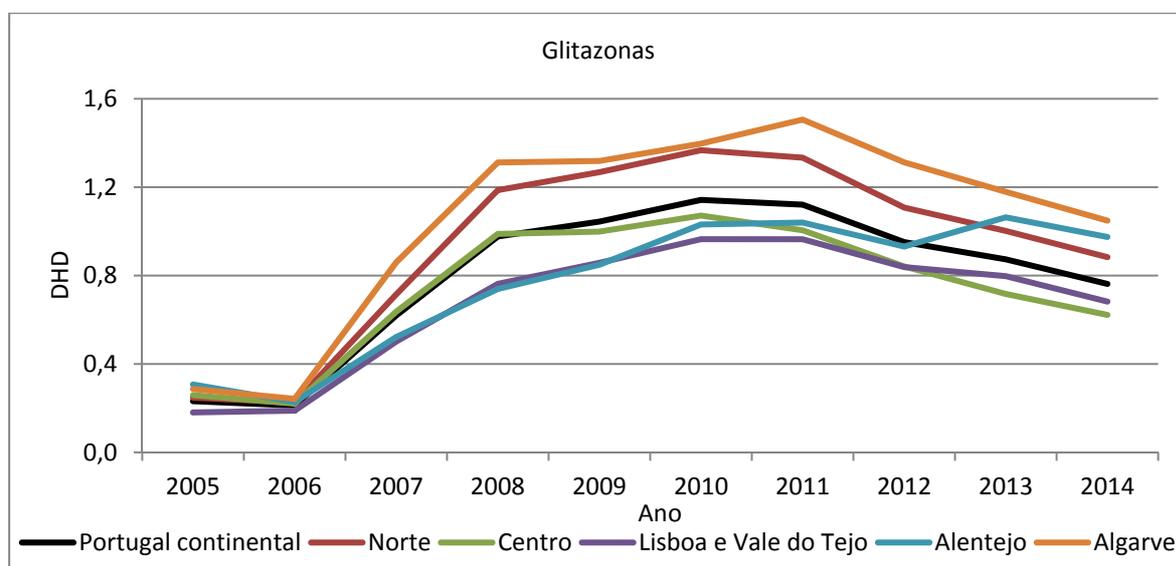


Figura 49 - Consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Partindo em 2005 de valores de consumo de glitazonas entre 0,2 e 0,3 DHD nas diversas regiões, em 2014 a região do Algarve e a região do Alentejo obtiveram o maior consumo

de glitazonas com 1,0 DHD, verificando-se o menor consumo na região Centro com 0,6 DHD, coincidindo nesta região o maior decréscimo de consumo, com uma diminuição de 41,9% entre 2010 e 2014.

Em 2014, o maior consumo de glitazonas registou-se no distrito de Vila Real com 1,8 DHD e o menor com 0,5 DHD em três distritos, Viseu, Lisboa e Portalegre. No período de 2010 a 2014, o distrito de Viseu também obteve o maior decréscimo com uma diminuição do consumo de 48,3%.

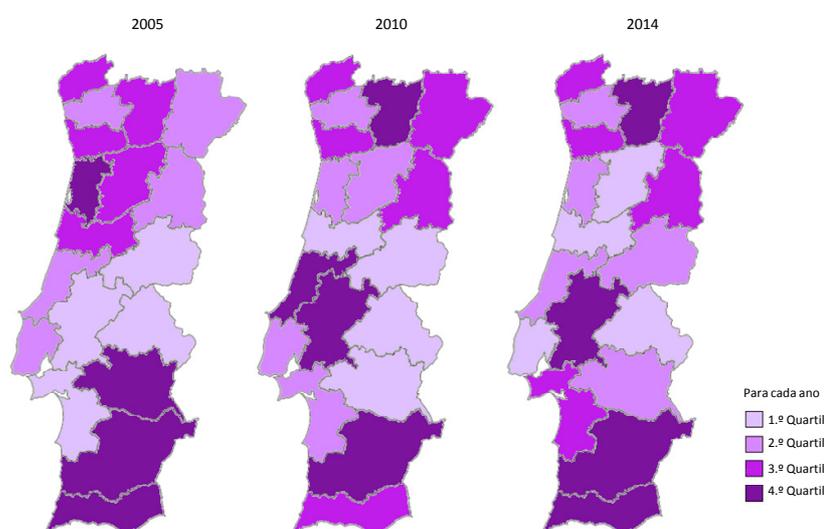


Figura 50 - Mapas do consumo de glitazonas (A10BG) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

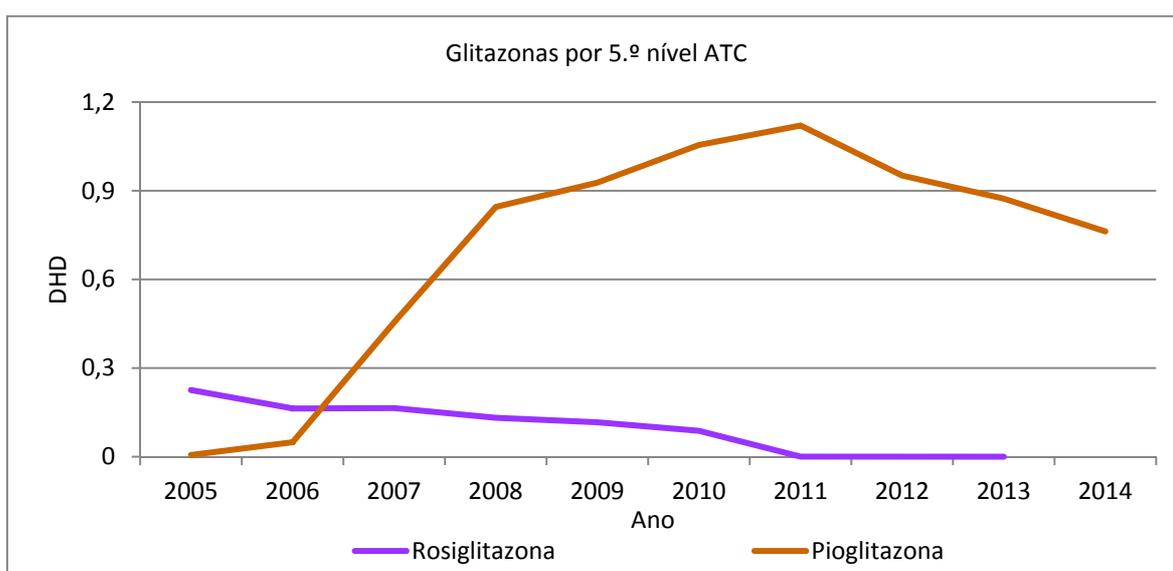


Figura 51 - Consumos de glitazonas por 5.º nível ATC (A10BG02 e A10BG03) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto das glitazonas, a pioglitazona obteve um consumo de 1,1 DHD e a rosiglitazona não teve consumo no mercado devido à sua descontinuação, ficando a pioglitazona como única representante desta classe terapêutica.

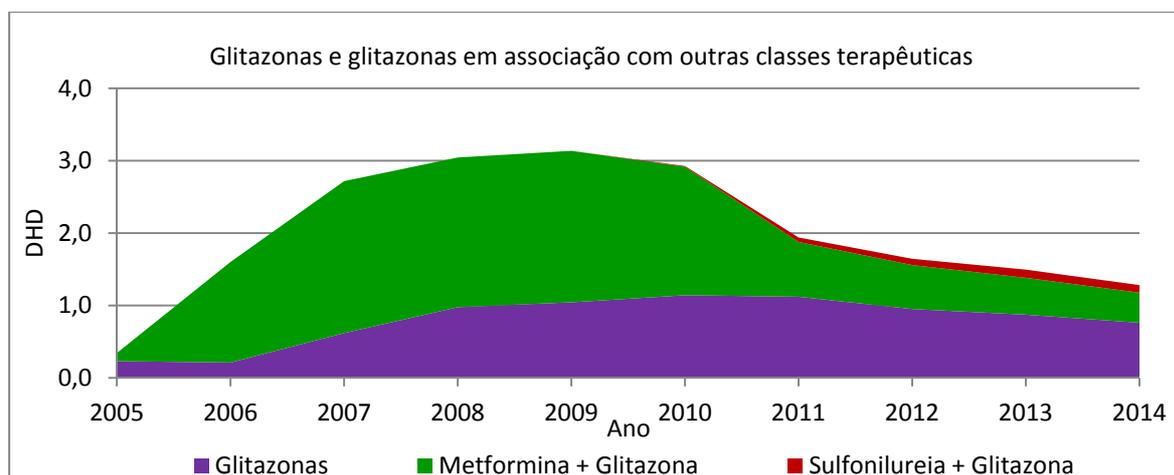


Figura 52 - Consumos de glitazonas e glitazonas em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, as glitazonas representaram um consumo de 0,8 DHD, acrescidas de glitazonas em associação com metformina ou com sulfonilureias com consumos de 0,4 DHD e de 0,1 DHD, respectivamente.

3.1.2.5 Inibidores da DPP-4 (A10BH)

Em Portugal continental, o consumo de inibidores da DPP-4 surgiu em 2007. Em 2014 o seu consumo representou 5,6 DHD. Entre 2010 e 2014 apresentou um crescimento de 45,7%, equivalendo a uma média de crescimento anual de 9,1%.

Partindo em 2007 de valores residuais de consumo de inibidores da DPP-4 em todas as regiões, o Alentejo teve sempre o maior consumo, obtendo 6,7 DHD em 2014, e a região do Algarve e a região de Lisboa e Vale do Tejo tiveram os menores consumos, ambos com 5,3 DHD em 2014.

Tabela 29 - Consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2007 e 2014

Território	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	<0,1	2,4	3,6	3,8	4,1	4,4	4,9	5,6
Norte	<0,1	2,5	3,7	3,9	4,2	4,4	4,9	5,5
Braga	<0,1	2,5	3,7	4,0	4,0	4,1	4,4	4,9
Bragança	<0,1	1,6	2,2	2,3	2,9	3,5	4,3	5,6
Porto	<0,1	2,6	3,8	4,1	4,3	4,5	5,0	5,6
Viana do Castelo	<0,1	2,8	4,1	4,3	4,6	5,2	6,0	6,4
Vila Real	<0,1	2,0	2,8	3,1	4,0	4,5	5,5	6,6
Centro	<0,1	2,8	4,0	4,1	4,3	4,5	5,1	6,0
Aveiro	<0,1	2,7	3,8	3,9	3,9	4,3	5,0	5,8
Castelo Branco	<0,1	3,3	4,3	3,9	3,8	3,9	4,3	5,1
Coimbra	<0,1	2,7	3,6	3,7	4,1	4,4	5,1	6,0
Guarda	<0,1	2,9	4,1	3,9	3,9	4,1	4,8	6,4
Leiria	<0,1	2,8	4,6	4,9	5,2	5,1	5,5	6,1
Viseu	<0,1	2,8	4,0	4,1	4,6	5,0	5,6	6,6
Lisboa e Vale do Tejo	<0,1	2,1	3,3	3,6	3,9	4,2	4,7	5,3
Lisboa	<0,1	1,8	3,0	3,4	3,8	4,1	4,6	5,2
Santarém	<0,1	3,2	4,6	4,9	5,0	5,5	6,2	6,8
Setúbal	<0,1	2,2	3,2	3,4	3,7	4,0	4,4	4,8
Alentejo	<0,1	3,0	4,3	4,3	4,7	5,0	5,7	6,7
Beja	<0,1	2,8	4,2	4,3	4,9	5,4	5,8	6,7
Évora	<0,1	3,4	4,8	4,7	4,8	4,9	5,5	6,4
Portalegre	<0,1	2,5	3,8	3,8	4,3	4,7	6,0	7,3
Algarve	<0,1	2,3	3,2	3,3	3,5	3,6	4,2	5,3
Faro	<0,1	2,3	3,2	3,3	3,5	3,6	4,2	5,3

Tabela 30 - Variação percentual do consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2010 e 2014, e respectiva variação percentual média anualizada

Território	2010-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	45,7	9,1
Norte	40,4	8,1
Braga	21,3	4,3
Bragança	144,0	28,8
Porto	37,8	7,6
Viana do Castelo	47,8	9,6
Vila Real	110,4	22,1
Centro	45,9	9,2
Aveiro	47,8	9,6
Castelo Branco	31,0	6,2
Coimbra	63,3	12,7
Guarda	63,4	12,7
Leiria	23,5	4,7
Viseu	58,4	11,7
Lisboa e Vale do Tejo	47,5	9,5
Lisboa	53,1	10,6
Santarém	38,2	7,6
Setúbal	40,5	8,1

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2010-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Alentejo	56,4	11,3
Beja	55,0	11,0
Évora	37,4	7,5
Portalegre	91,6	18,3
Algarve	62,2	12,4
Faro	62,2	12,4

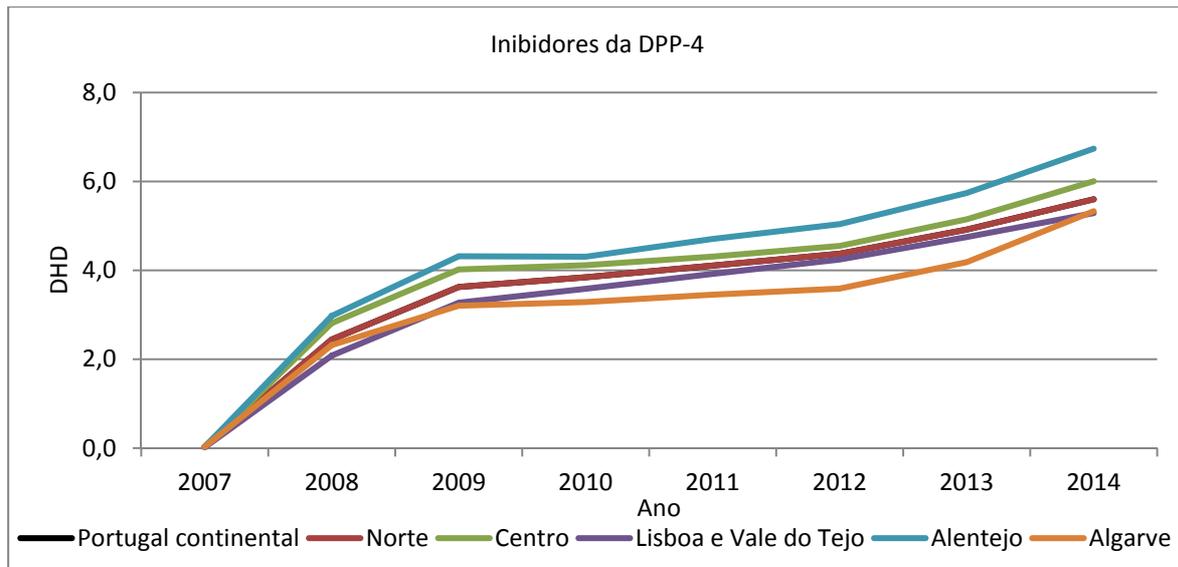


Figura 53 - Consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2007 e 2014

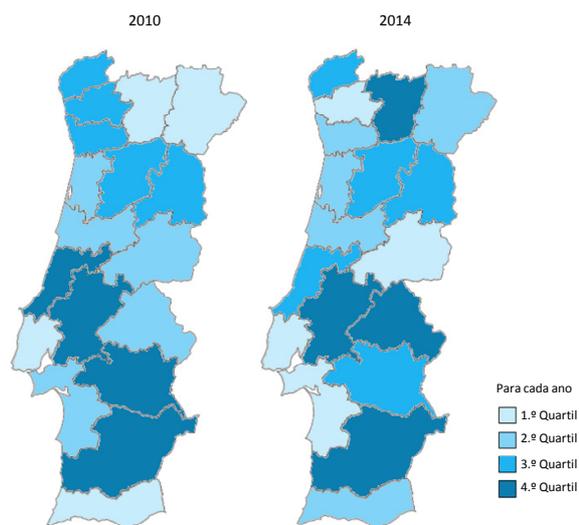


Figura 54 - Mapas do consumo de inibidores da DPP-4 (A10BH) em DHD, por distritos, em 2010 e 2014

Em 2014, o maior consumo de inibidores da DPP-4 registou-se no distrito de Portalegre com 7,3 DHD e o menor no distrito de Setúbal com 4,8 DHD. No período de 2010 a 2014, o distrito de Bragança obteve o maior crescimento com 144,0%.

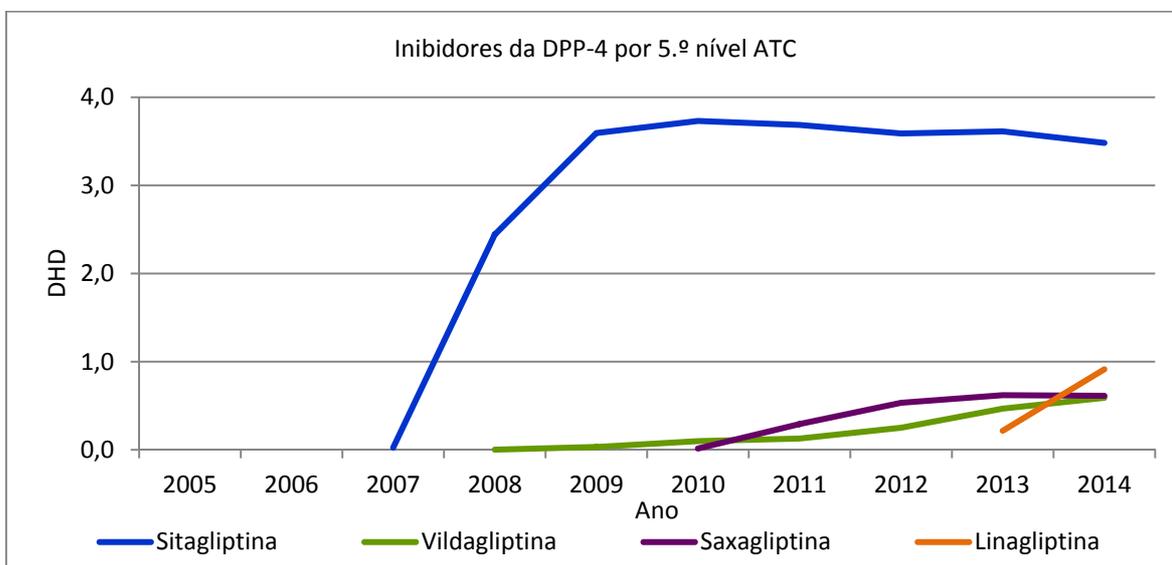


Figura 55 - Consumos de inibidores da DPP-4 por 5.º nível ATC (A10BH01, A10BH02, A10BH03 e A10BH05) em DHD, em Portugal continental, entre 2007 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto dos inibidores da DPP-4, a sitagliptina registou o maior valor de consumo com 3,5 DHD, seguida da linagliptina com 0,9 DHD, tendo esta começado a apresentar valores de consumo apenas em 2013, e em último lugar a saxagliptina e a vildagliptina ambas com 0,6 DHD.

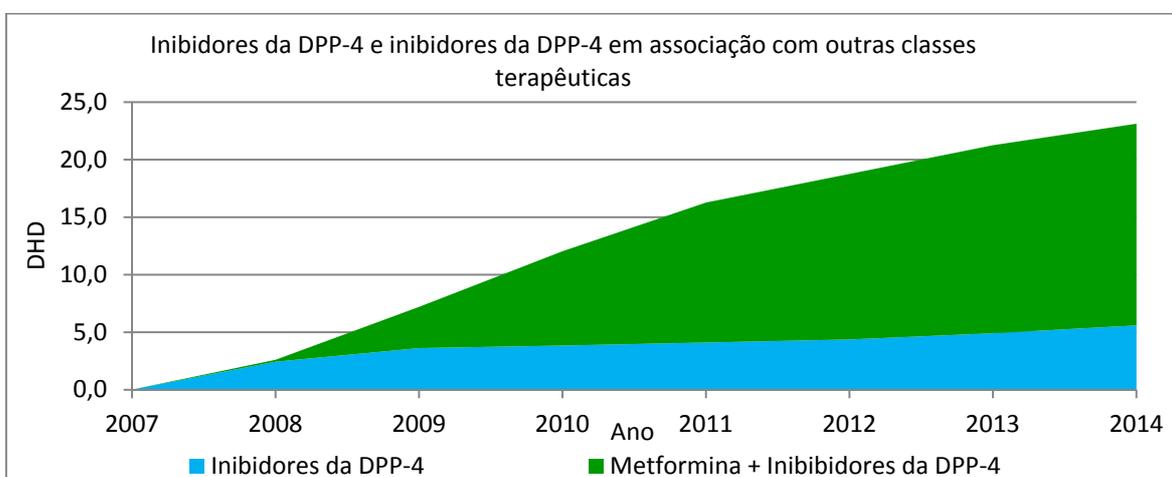


Figura 56 - Consumos de inibidores da DPP-4 e de inibidores da DPP-4 em associação com outras classes terapêuticas em DHD, em Portugal continental, entre 2007 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, os inibidores da DPP-4 representaram um consumo de 5,6 DHD, acrescidos de inibidores das DPP-4 em associação com metformina com consumos de 17,5 DHD.

3.1.2.6 Outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX)

Em Portugal continental, o consumo de outros antidiabéticos não insulínicos em 2005 foi de 0,3 DHD e em 2014 foi de 0,6 DHD, equivalendo, a uma variação de 131,1% e a uma variação média anual de 13,1%. Entre 2010 e 2014 o crescimento foi de 20,3%, correspondendo a uma média de crescimento anual de 4,1%.

Tabela 31 - Consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,6
Norte	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3	0,7
Braga	0,3	0,6	0,9	0,9	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,6
Bragança	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,7
Porto	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,6
Viana do Castelo	0,3	0,6	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,9
Vila Real	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,6
Centro	0,3	0,6	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,6
Aveiro	0,2	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3	0,7
Castelo Branco	0,3	0,8	1,0	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,7
Coimbra	0,3	0,5	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,5
Guarda	0,5	1,0	1,2	1,1	1,0	0,8	0,7	0,6	0,5	0,8
Leiria	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,6
Viseu	0,4	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,4	0,7
Lisboa e Vale do Tejo	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,6
Lisboa	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,6
Santarém	0,3	0,7	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5
Setúbal	0,2	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,7
Alentejo	0,2	0,5	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7
Beja	0,1	0,5	0,6	0,7	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5
Évora	0,2	0,4	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,6
Portalegre	0,2	0,7	0,9	0,8	0,9	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1
Algarve	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,6
Faro	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,6

Tabela 32 - Variação percentual do consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	131,1	20,3	13,1	4,1
Norte	143,6	23,5	14,4	4,7
Braga	114,0	-18,5	11,4	-3,7
Bragança	181,2	35,6	18,1	7,1
Porto	149,5	52,3	15,0	10,5
Viana do Castelo	228,9	30,4	22,9	6,1
Vila Real	112,4	75,8	11,2	15,2
Centro	103,7	19,1	10,4	3,8
Aveiro	163,6	28,6	16,4	5,7
Castelo Branco	110,2	41,8	11,0	8,4
Coimbra	89,8	13,3	9,0	2,7
Guarda	60,7	-3,3	6,1	-0,7
Leiria	79,3	16,8	7,9	3,4
Viseu	91,2	15,7	9,1	3,1
Lisboa e Vale do Tejo	141,5	22,6	14,1	4,5
Lisboa	137,4	19,3	13,7	3,9
Santarém	59,7	-14,0	6,0	-2,8
Setúbal	224,1	61,1	22,4	12,2
Alentejo	276,2	11,9	27,6	2,4
Beja	290,2	24,3	29,0	4,9
Évora	213,8	6,6	21,4	1,3
Portalegre	334,3	10,1	33,4	2,0
Algarve	56,6	-3,3	5,7	-0,7
Faro	56,6	-3,3	5,7	-0,7

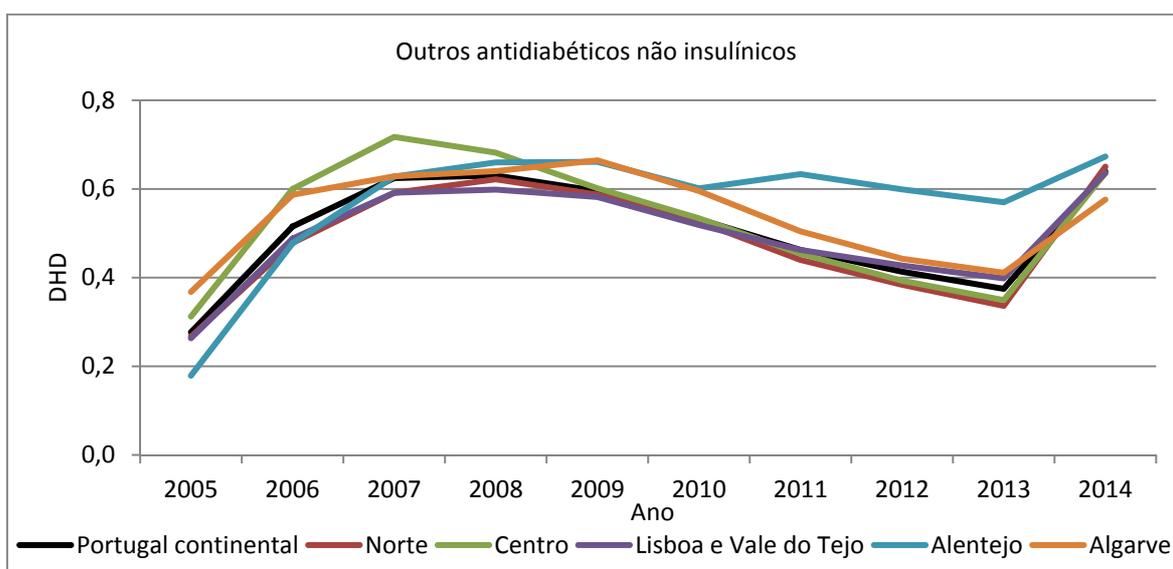


Figura 57 - Consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Entre as regiões, em 2014 a região do Alentejo e a região Norte obtiveram o valor de consumo de outros antidiabéticos não insulínicos de 0,7 DHD, tendo as restantes regiões obtido o valor de 0,6 DHD. Entre 2005 e 2014, a região do Alentejo teve o maior crescimento de 276,2% e entre 2010 e 2014 a região Norte registou o maior incremento com 23,5%.

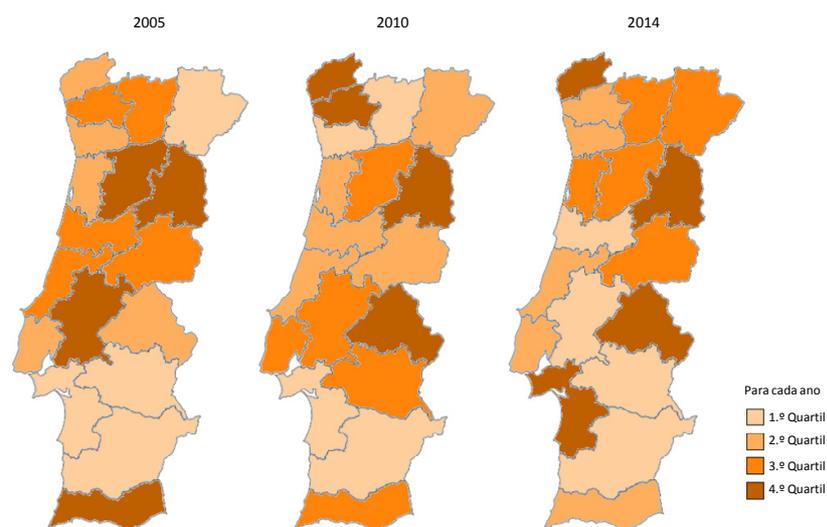


Figura 58 - Mapas do consumo de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em 2014, o maior consumo de outros antidiabéticos não insulínicos registou-se no distrito de Portalegre com 1,1 DHD e o menor com 0,5 DHD em três distritos, Coimbra, Santarém e Beja. No período de 2010 a 2014, o distrito de Vila Real obteve o maior crescimento com 75,8%.

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto dos outros antidiabéticos não insulínicos, a nateglinida e o liraglutido registaram os maiores valores de consumo, ambos com 0,3 DHD, tendo o liraglutido começado a apresentar valores de consumo apenas em 2014, seguidos do exenatido e da dapaglifozina ambos com valores residuais. Contudo, estes dois últimos fármacos também surgiram no mercado apenas em 2014.

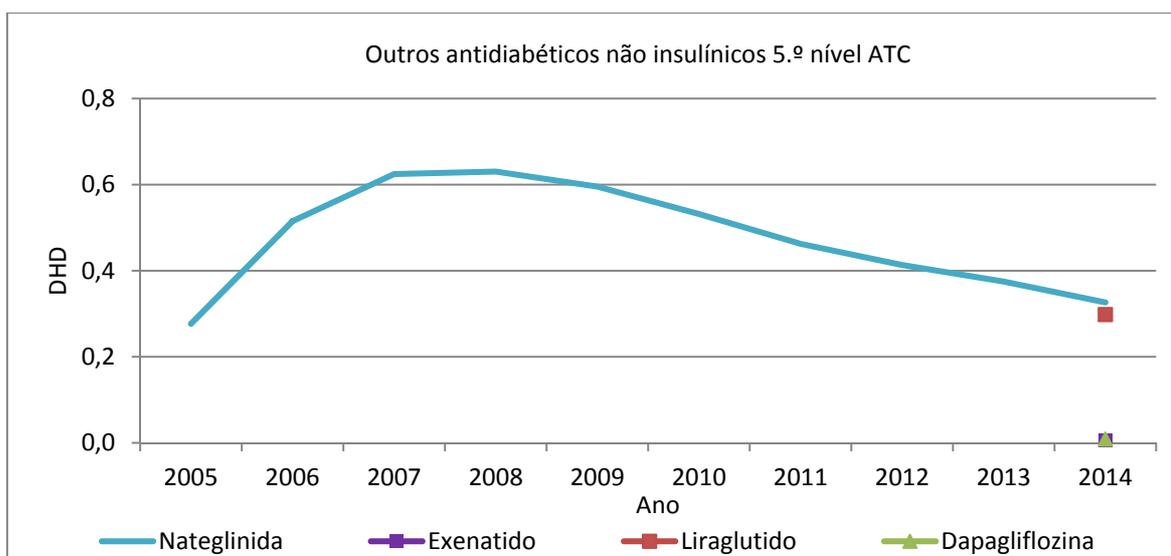


Figura 59 - Consumos de outros antidiabéticos não insulínicos por 5.º nível ATC (A10BX03, A10BX04, A10BX07 e A10BX09) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

3.1.2.7 Antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD)

Em Portugal continental, no período entre os anos de 2005 e 2014, o consumo de ADO's com associação de fármacos passou de 2,4 DHD para 18,9 DHD, equivalendo a um crescimento de 702,1% e a uma média de crescimento anual de 70,2%. Entre 2010 e 2014 a variação foi de 52,4%, sendo a variação média anual de 10,5%.

Tabela 33 - Consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Portugal continental	2,4	4,1	5,1	5,3	8,5	12,4	15,0	16,0	17,9	18,9
Norte	2,4	4,3	5,4	5,8	9,2	13,4	15,7	16,9	18,6	19,7
Braga	2,1	3,8	4,8	5,2	8,9	13,2	15,2	16,3	17,8	18,6
Bragança	0,8	3,1	4,2	4,6	8,6	14,5	17,9	18,9	22,1	24,2
Porto	2,5	4,3	5,4	5,7	9,1	12,8	15,2	16,3	18,0	19,0
Viana do Castelo	3,4	5,6	7,0	7,3	10,9	15,5	18,1	19,2	21,3	22,9
Vila Real	2,3	5,4	6,9	7,1	10,5	15,6	18,6	19,7	22,1	23,9
Centro	2,4	4,1	5,2	5,3	8,8	13,2	16,4	17,7	19,5	20,8
Aveiro	1,8	3,6	4,7	4,8	8,4	12,8	15,9	17,5	19,3	20,3
Castelo Branco	2,8	5,0	6,6	6,7	10,1	14,5	18,4	20,1	22,3	24,4
Coimbra	2,3	3,8	4,9	5,0	8,2	12,1	15,6	17,2	19,1	20,5
Guarda	2,1	3,5	4,1	4,0	7,6	12,9	17,7	18,9	20,7	22,6
Leiria	2,9	4,7	5,7	6,0	9,7	14,3	16,8	17,2	18,4	19,4
Viseu	2,9	4,6	5,5	5,7	9,1	13,0	16,1	17,7	19,9	21,1
Lisboa e Vale do Tejo	2,3	3,7	4,6	4,8	7,5	10,9	13,1	14,0	15,9	16,7
Lisboa	2,3	3,7	4,4	4,6	7,0	9,9	12,0	12,7	14,6	15,4
Santarém	3,3	4,8	6,1	6,6	10,2	15,0	18,3	19,7	21,3	22,1
Setúbal	1,9	3,2	4,2	4,3	7,4	11,1	13,4	14,7	16,6	17,4

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Território	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Alentejo	2,2	4,5	6,4	6,7	9,9	14,2	17,4	18,1	20,6	22,1
Beja	1,6	4,1	5,5	5,8	8,9	12,9	15,8	17,0	18,8	20,7
Évora	1,8	4,4	7,0	7,2	10,5	15,3	18,4	18,9	21,5	22,9
Portalegre	3,5	5,2	6,9	7,1	10,1	14,2	18,0	18,4	21,5	22,9
Algarve	2,5	4,1	5,3	5,7	8,9	11,7	14,3	15,1	16,8	17,5
Faro	2,5	4,1	5,3	5,7	8,9	11,7	14,3	15,1	16,8	17,5

Tabela 34 - Variação percentual do consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental, regiões e distritos, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Território	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Portugal continental	702,1	52,4	70,2	10,5
Norte	731,6	47,5	73,2	9,5
Braga	789,8	41,1	79,0	8,2
Bragança	2904,7	66,7	290,5	13,3
Porto	665,8	48,4	66,6	9,7
Viana do Castelo	568,2	47,6	56,8	9,5
Vila Real	917,7	52,9	91,8	10,6
Centro	764,7	57,8	76,5	11,6
Aveiro	1019,4	58,3	101,9	11,7
Castelo Branco	760,3	68,5	76,0	13,7
Coimbra	801,8	68,9	80,2	13,8
Guarda	964,0	75,1	96,4	15,0
Leiria	559,5	35,6	55,9	7,1
Viseu	632,0	62,8	63,2	12,6
Lisboa e Vale do Tejo	625,1	53,8	62,5	10,8
Lisboa	577,1	54,8	57,7	11,0
Santarém	577,3	47,5	57,7	9,5
Setúbal	835,1	56,5	83,5	11,3
Alentejo	900,9	56,4	90,1	11,3
Beja	1154,7	60,7	115,5	12,1
Évora	1187,2	49,9	118,7	10,0
Portalegre	550,0	61,4	55,0	12,3
Algarve	588,2	49,4	58,8	9,9
Faro	588,2	49,4	58,8	9,9

Entre as regiões, excepto o ano de 2005, o Alentejo teve sempre os maiores consumos de ADO's com associação de fármacos com 4,5 DHD em 2006 e 22,1 DHD em 2014, e os menores consumos verificaram-se sempre na região de Lisboa e Vale do Tejo com 3,7 DHD em 2006 e com 16,7 DHD em 2014. No período entre 2005 e 2014, o maior crescimento verificou-se na região do Alentejo com 900,9% e o menor crescimento na região do Algarve com 588,2%. Entre 2010 e 2014, o maior crescimento foi na região Centro com 57,8% e o menor crescimento foi na região Norte com 47,5%.

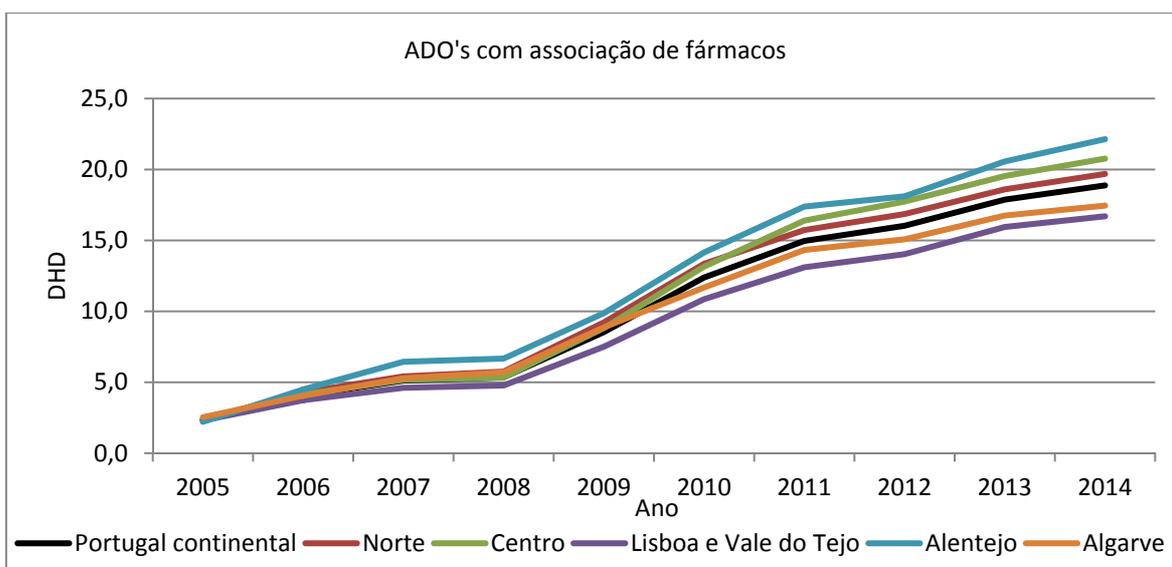


Figura 60 - Consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, em Portugal continental e regiões, entre 2005 e 2014

Em 2014, o maior consumo de ADO's com associação de fármacos registou-se no distrito de Bragança com 24,4 DHD e o menor no distrito de Lisboa com 15,4 DHD. No período de 2010 a 2014, o distrito da Guarda obteve o maior crescimento com 75,1%.

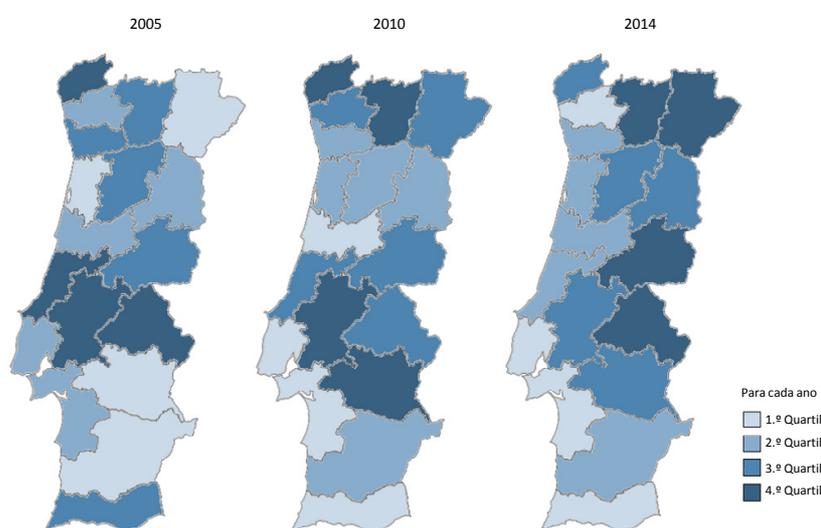


Figura 61 - Mapas do consumo de ADO's com associação de fármacos (A10BD) em DHD, por distritos, em 2005, 2010 e 2014

Em Portugal continental, no ano 2014, relativamente ao conjunto dos ADO's com associação de fármacos, a metformina associada à vildagliptina e a metformina associada à sitagliptina registaram os maiores valores de consumo com 9,7 DHD e 7,7 DHD,

respectivamente. Seguem-se a metformina associada à glibenclamida com 0,8 DHD e a metformina associada à pioglitazona com 0,4 DHD. Por fim, a glimepirida associada à pioglitazona com 0,1 DHD e a metformina associada à saxagliptina com 0,1 DHD, sendo que esta última associação começou a apresentar valores de consumo apenas em 2014. A metformina associada à rosiglitazona apresentou valores muito vestigiais de consumo desde a sua descontinuação, verificáveis nos consumos de mercado desde 2011. Provavelmente, estes valores infinitesimais até 2014 devem-se a pagamentos registados nesses anos mas de consumos de anos anteriores. Contudo, são valores vestigiais que aparecem na base de dados.

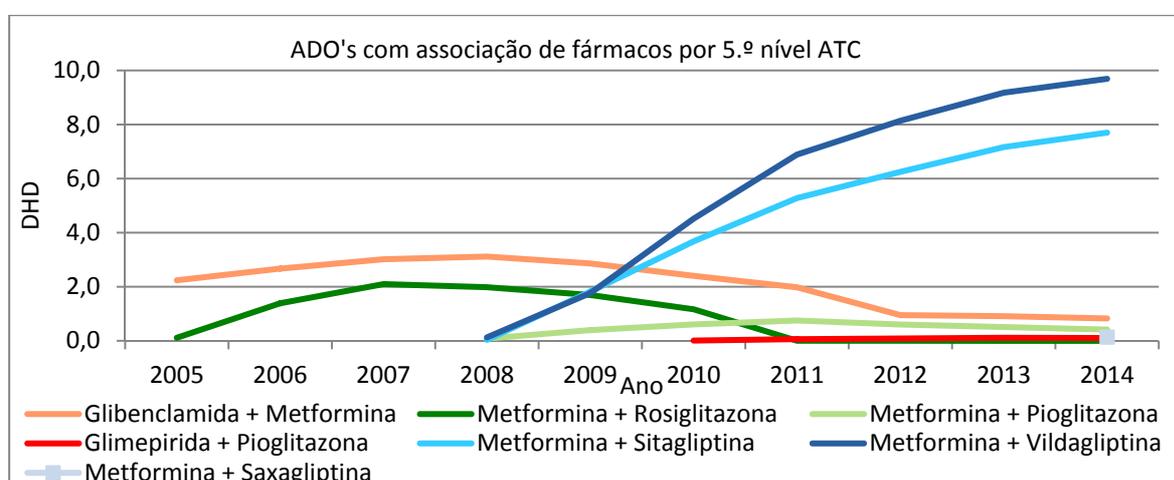


Figura 62 - Consumos de ADO's com associação de fármacos por 5.º nível ATC (A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD06, A10BD07, A10BD08 e A10BD10) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

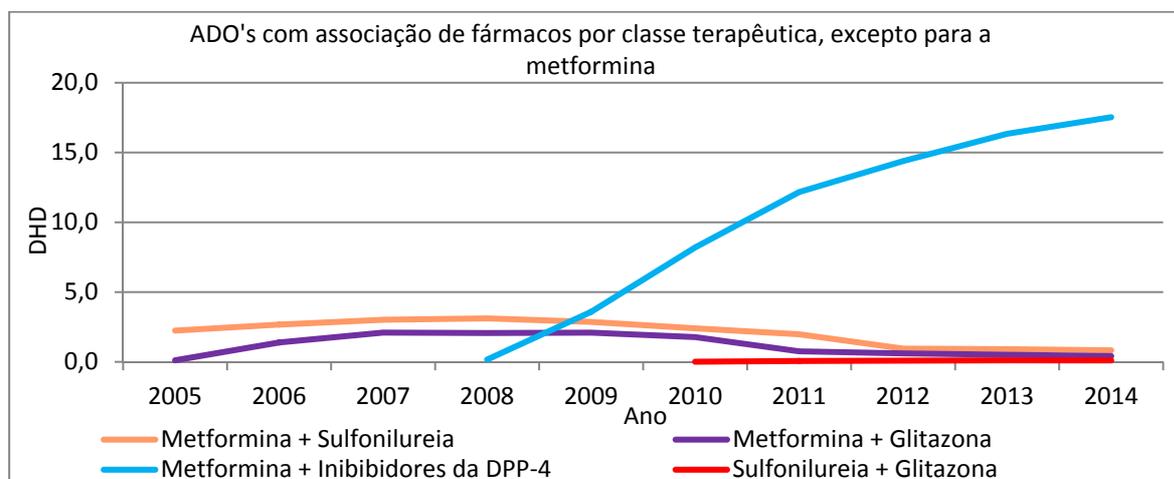


Figura 63 - Consumos de ADO's com associação de fármacos por classe terapêutica, excepto para a metformina, em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Agregando os diversos ADO's com associação de fármacos por classes terapêuticas, excepto para a metformina, em Portugal continental para o ano 2014, os ADO's contendo metformina associada a inibidores da DPP-4 representaram o maior consumo com 17,5 DHD. Seguem-se os ADO's contendo metformina associada a sulfonilureias com 0,8 DHD, os ADO's contendo metformina associada a glitazonas com 0,4 DHD e, por fim, os ADO's contendo sulfonilureias associadas a glitazonas com 0,1 DHD.

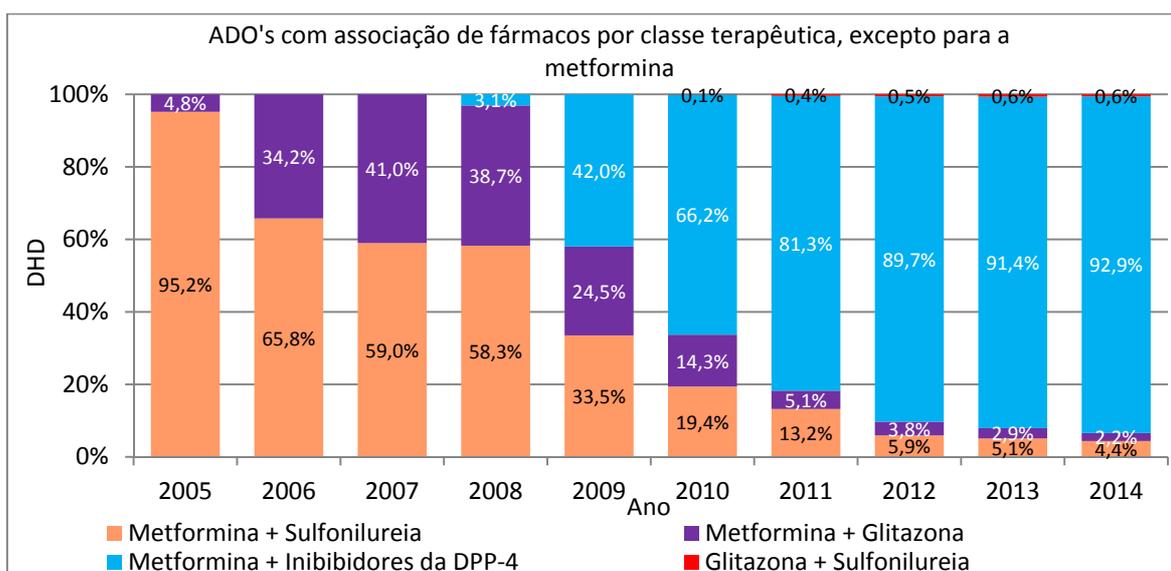


Figura 64 - Percentagem de consumos de ADO's com associação de fármacos por classe terapêutica, excepto para a metformina, em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

A nível dos pesos relativos dos consumos dos diversos ADO's com associação de fármacos, a associação de metformina com sulfonilureia representava uma quota de 95,2%, em 2005, passando para 4,4%, em 2014. A associação de metformina com inibidores da DPP-4 surgiram em 2008, começando com uma quota de 3,1%, passando para a representação quase total, com uma quota de 92,9% em 2014.

3.2 Síntese de resultados para Portugal continental

Observando os quadros que resumem os dados de consumo dos diversos medicamentos antidiabéticos em Portugal continental entre os anos de 2005 e 2014 (Tabela 35, Tabela 36 e Tabela 37), verifica-se que em todos os anos houve um aumento do consumo de medicamentos antidiabéticos em DHD, tal como nas suas duas componentes, as insulinas e análogos e os antidiabéticos não insulínicos. Os antidiabéticos passaram de 49,3 DHD

para 82,2 DHD, correspondendo a um crescimento de 66,7% e a uma média de crescimento anual de 6,7%. As insulinas e análogos começaram com valores de 5,3 DHD e terminaram com 13,9 DHD, correspondendo a um incremento de 162,0% e a um incremento médio anual de 16,2%, e os antidiabéticos não insulínicos registaram valores iniciais de 44,0 DHD e finais de 68,3 DHD, correspondendo a um aumento de 55,1% e a um aumento médio anual de 5,5%. O peso relativo das insulinas e análogos, no total de consumo de medicamentos antidiabéticos, aumentou todos os anos, passando de 10,8% para 16,9%, obviamente ganhando quota aos antidiabéticos não insulínicos que diminuíram de 89,2% para 83,1%.

Tabela 35 - Consumos de insulinas e antidiabéticos não insulínicos por 2.º, 3.º e 4.º nível ATC (A10; A10A e A10B; A10AB, A10AC, A10AD, A10AE, A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Medicamento	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Antidiabéticos	49,3	52,3	55,4	60,8	64,6	67,8	70,2	73,6	78,9	82,2
Insulinas e análogos	5,3	6,9	7,7	8,6	9,2	10,1	10,9	11,8	13,1	13,9
Insulinas de acção rápida	1,0	0,9	1,2	1,6	1,9	2,2	2,6	3,0	3,4	3,7
Insulinas de acção intermédia	3,0	3,1	3,5	3,5	3,1	3,0	2,7	2,5	2,4	2,4
Insulinas de acção combinada	1,4	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1	3,1
Insulinas de acção lenta	<0,1	<0,1	<0,1	0,5	1,1	1,8	2,6	3,3	4,1	4,8
Antidiabéticos não insulínicos	44,0	45,4	47,7	52,2	55,4	57,7	59,3	61,7	65,8	68,3
Biguanidas	12,8	13,5	14,9	17,4	18,0	17,7	18,0	19,2	20,9	22,1
Sulfonilureias	24,9	23,7	23,2	22,3	21,0	19,7	18,5	18,8	19,2	18,8
Inibidores das α -glucosidases	3,4	3,3	3,2	3,0	2,7	2,4	2,1	1,9	1,7	1,5
Glitazonas	0,2	0,2	0,6	1,0	1,0	1,1	1,1	1,0	0,9	0,8
Inibidores da DPP-4	-	-	<0,1	2,4	3,6	3,8	4,1	4,4	4,9	5,6
Outros antidiabéticos não insulínicos	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,6
ADO's c/ associação de fármacos	2,4	4,1	5,1	5,3	8,5	12,4	15,0	16,0	17,9	18,9

Nos diversos tipos de insulina, verificou-se ao longo de todos os anos um aumento do consumo de insulinas de acção lenta, de valores vestigiais em 2005 para 4,8 DHD em 2014, e de insulinas de acção rápida, de 1,0 DHD em 2005 para 3,7 DHD em 2014, atingindo respectivamente um peso relativo no consumo de insulinas e análogos de 34,2% e de 26,8% em 2014, contrastando com as quotas registadas em 2005 de residual para as insulinas de acção lenta e de 18,1% para as insulinas de acção rápida.

As insulinas de acção intermédia obtiveram inicialmente um ligeiro crescimento de consumo para de seguida iniciar um decréscimo, atingindo em 2014 um valor inferior ao de 2005, ou seja, 3,0 DHD em 2005 e 2,4 DHD em 2014, correspondendo a um

decréscimo de 21,1% e a um decréscimo médio anual de 2,1%, sendo que o decréscimo médio anual passou para 4,2% entre 2010 e 2014. Quanto às insulinas de acção intermédia combinadas com acção rápida obtiveram um crescimento entre 2005 e 2006 e de 2006 a 2014 uma estabilização do seu consumo com ligeiros aumentos ao longo do tempo, tendo um consumo de 1,4 DHD em 2005 e 3,1 DHD em 2014. Este crescimento e estabilização é bem patente no crescimento de 125,4% entre 2005 e 2014 mas de apenas 0,9% de 2010 a 2014. O peso relativo das insulinas de acção intermédia foi de 56,2% em 2005, deslizando até aos 16,9% em 2014. O peso relativo das insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida foi de 25,7% em 2005 e 41,3% em 2006, diminuindo gradualmente até aos 22,1% em 2014.

Tabela 36 - Variação percentual dos consumos de insulinas e antidiabéticos não insulínicos por 2.º, 3.º e 4.º nível ATC (A10; A10A e A10B; A10AB, A10AC, A10AD, A10AE, A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD) em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014 e entre 2010 e 2014, e respectivas variações percentuais médias anualizadas

Medicamento	2005-2014 (%)	2010-2014 (%)	Média anualizada 2005-2014 (%)	Média anualizada 2010-2014 (%)
Antidiabéticos	66,7	21,3	6,7	4,3
Insulinas e análogos	162,0	38,1	16,2	7,6
Insulinas de acção rápida	288,0	66,1	28,8	13,2
Insulinas de acção intermédia	-21,1	-21,2	-2,1	-4,2
Insulinas de acção combinada	125,4	0,9	12,5	0,2
Insulinas de acção lenta	n.d.*	164,7	n.d.*	32,9
Antidiabéticos não insulínicos	55,1	18,3	5,5	3,7
Biguanidas	72,0	25,0	7,2	5,0
Sulfonilureias	-24,6	-4,7	-2,5	-0,9
Inibidores das α -glucosidases	-55,2	-36,7	-5,5	-7,3
Glitazonas	229,3	-33,3	22,9	-6,7
Inibidores da DPP-4	-	45,7	-	9,1
Outros antidiabéticos não insulínicos	131,1	20,3	13,1	4,1
ADO's c/ associação de fármacos	702,1	52,4	70,2	10,5

*Valores de 2005 vestigiais (n.d. - não determinado)

Nos diversos tipos de antidiabéticos não insulínicos os três grandes grupos de consumo foram as biguanidas, as sulfonilureias e os ADO's com associação de fármacos. Em relação às biguanidas, por conveniência, referir-se-á apenas à metformina, visto que a fenformina apenas esteve no mercado no início do período do presente estudo e que, mesmo nesse tempo, teve sempre valores residuais.

A metformina obteve um aumento de consumo em todos os anos, com a excepção de 2010, passando de 12,8 DHD para 22,1 DHD de 2005 a 2014, correspondendo a um aumento de 72,2% e a um aumento de 25,0% de 2010 a 2014, ou seja, um aumento médio anual de 7,2% e de 5,0%, respectivamente para cada período.

Tabela 37 - Percentagens dos consumos relativos de insulinas e análogos e de antidiabéticos não insulínicos de 3.º nível ATC (A10A e A10B) e de 4.º nível ATC, nos dois subconjuntos específicos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE e A10BA, A10BB, A10BF, A10BG, A10BH, A10BX e A10BD), em DHD, em Portugal continental, entre 2005 e 2014

Antidiabéticos	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Insulinas e análogos	10,8%	13,2%	13,9%	14,1%	14,2%	14,9%	15,6%	16,1%	16,6%	16,9%
Insulinas de acção rápida	18,1%	13,0%	15,9%	18,3%	20,6%	22,3%	23,7%	25,2%	26,1%	26,8%
Insulinas de acção intermédia	56,2%	45,6%	45,7%	40,3%	34,1%	29,6%	24,7%	21,3%	18,6%	16,9%
Insulinas de acção combinada	25,7%	41,3%	38,3%	35,3%	32,9%	30,2%	27,9%	25,6%	23,9%	22,1%
Insulinas de acção lenta	<0,1%	<0,1%	0,2%	6,2%	12,4%	17,8%	23,7%	27,9%	31,4%	34,2%
Antidiabéticos não insulínicos	89,2%	86,8%	86,1%	85,9%	85,8%	85,1%	84,4%	83,9%	83,4%	83,1%
Biguanidas	29,2%	29,8%	31,3%	33,4%	32,4%	30,6%	30,3%	31,2%	31,8%	32,3%
Sulfonilureias	56,7%	52,3%	48,6%	42,8%	37,9%	34,2%	31,3%	30,5%	29,1%	27,5%
Inibidores das α -glucosidases	7,7%	7,3%	6,7%	5,8%	4,8%	4,1%	3,6%	3,1%	2,6%	2,2%
Glitazonas	0,5%	0,5%	1,3%	1,9%	1,9%	2,0%	1,9%	1,5%	1,3%	1,1%
Inibidores da DPP-4	-	-	0,1%	4,7%	6,5%	6,7%	6,9%	7,1%	7,5%	8,2%
Outros antidiabéticos não insulínicos	0,6%	1,1%	1,3%	1,2%	1,1%	0,9%	0,8%	0,7%	0,6%	0,9%
ADO's c/ associação de fármacos	5,3%	9,0%	10,7%	10,3%	15,4%	21,5%	25,2%	26,0%	27,1%	27,7%

As sulfonilureias obtiveram uma diminuição de consumo em todos os anos até 2011, observando-se posteriormente ligeiras oscilações. O seu consumo foi de 24,9 DHD em 2005 e de 18,8 DHD em 2014, correspondendo a um decréscimo de 24,6% e a um decréscimo médio anual de 2,5%, enquanto entre 2010 e 2014 o decréscimo foi de 4,7%, equivalendo a um decréscimo médio anual de 0,9%.

A evolução dos consumos de metformina e das sulfonilureias fez com que em 2012 o consumo de metformina ultrapassasse o consumo de sulfonilureias. No respeitante ao peso relativo no consumo de antidiabéticos não insulínicos, a metformina passou de 29,2% em 2005 para 33,4% em 2008 e terminou em 2014 com 32,3%. Em todos os anos, as sulfonilureias diminuíram o seu peso relativo desde 56,7% em 2005 até 27,5% em 2014. Se parte destes valores relativos resultam das variações dos próprios consumos absolutos de cada grupo de medicamentos a outra parte é, essencialmente, devida ao extraordinário aumento do consumo de ADO's com associação de fármacos.

O consumo de ADO's com associação de fármacos cresceu em todos os anos do estudo, passando de 2,4 DHD em 2005 para 18,9 DHD em 2014, equivalendo a um incrível aumento de 702,1% e, caso se considere o período entre 2010 e 2014, a um aumento de 52,4%, correspondentes aos crescimentos médios anuais de 70,2% e de 10,5%, respectivamente para cada período. O consumo de ADO's com associação de fármacos passou a ser o segundo maior grupo a nível de consumo em 2014, ultrapassando as sulfonilureias por uma escassa décima de DHD. Salienta-se que, se em 2005 o grupo dos ADO's com associação de fármacos representava apenas 5,3% do consumo de antidiabéticos não insulínicos, em 2014 passou a representar 27,7%.

Noutro patamar estiveram os inibidores das alfa-glucosidases e os inibidores da DPP-4. O consumo dos primeiros decresceu todos os anos, inversamente ao sucedido no consumo dos segundos, os quais apenas entraram no mercado em 2007. Deste modo, os inibidores das alfa-glucosidases passaram de um consumo de 3,4 DHD em 2005 para 1,5 DHD em 2014, correspondendo a um decréscimo de 55,2% e a um decréscimo médio anual de 5,5%, com um valor relativo de 7,7% no consumo de antidiabéticos em 2005 e de 2,2% em 2014. Enquanto os inibidores da DPP-4 subiram nos valores de consumo desde o seu aparecimento até aos 5,6 DHD em 2014, correspondendo a um aumento de 45,7% entre 2010 e 2014, equivalendo a um crescimento médio anual de 9,1%, e a um valor relativo de 8,2% em 2014.

No nível inferior de consumo situaram-se o grupo das glitazonas e o grupo denominado de outros antidiabéticos não insulínicos. No caso das glitazonas, o seu consumo teve a seguinte ordem temporal: crescimento inicialmente até 2010, estabilização e decréscimo após 2011, tendo entre 2010 e 2014 um decréscimo de 33,3%, equivalendo a um decréscimo médio anual de 6,7%. O peso relativo das glitazonas no consumo de antidiabéticos foi em 2005 de 0,5%, situando-se em 2010 em 2,0% e quedou-se pelos 1,1% em 2014. Em relação aos outros antidiabéticos não insulínicos, o seu consumo foi sempre bastante diminuto, sendo de 0,3 DHD em 2005 e de 0,6 DHD em 2014. Em 2014 entraram no mercado três novos medicamentos integrados neste grupo de classificação ATC: o liraglutido, o exenatido e a dapaglifozina. O consumo do grupo dos outros antidiabéticos não insulínicos cresceu 20,3% entre 2010 e 2014, correspondendo a uma variação média anual de 4,1%. O seu peso relativo no consumo de antidiabéticos foi de 0,6% em 2005, o mesmo em 2013, e de 0,9% em 2014.

3.3 Análise de consumos médios distritais em agrupamentos regionais empíricos

A formação de conjuntos de distritos em agrupamentos regionais empíricos permite a observação de medidas de tendência central, de dispersão e de percentis dos consumos de mercado de medicamentos antidiabéticos em DHD em cada nova unidade territorial, incluindo os de outros níveis de códigos ATC e nos diversos anos em estudo.

O agrupamento de distritos em norte e sul e em litoral e interior possibilita a comparação estatística de médias de consumo de medicamentos em DHD nessas duas divisões territoriais. Para efectuar essa comparação, com o baixo número de dezoito observações, opta-se por um teste não paramétrico, mais concretamente pelo teste U de Mann-Whitney.

No agrupamento norte optou-se por englobar os distritos atribuídos à região Norte e à região Centro e no agrupamento sul os distritos incluídos na região de Lisboa e Vale do Tejo, na região do Alentejo e na região do Algarve. No agrupamento litoral alocaram-se todos os distritos com limites marítimos, excepto o distrito de Beja que, apesar de ter uma costa atlântica, é um território predominantemente interior.

Tabela 38 - Agrupamento de distritos em norte e sul e em litoral e interior

Agrupamento de distritos do norte	Agrupamento de distritos do sul	Agrupamento de distritos do litoral	Agrupamento de distritos do interior
Aveiro	Beja	Aveiro	Beja
Braga	Évora	Braga	Bragança
Bragança	Faro	Coimbra	Castelo Branco
Castelo Branco	Lisboa	Faro	Évora
Coimbra	Portalegre	Leiria	Guarda
Guarda	Santarém	Lisboa	Portalegre
Leiria	Setúbal	Porto	Santarém
Porto		Setúbal	Vila Real
Viana do Castelo		Viana do Castelo	Viseu
Vila Real			
Viseu			

3.3.1 Agrupamento de distritos em norte e sul

3.3.1.1 Medicamentos antidiabéticos (A10)

A média de consumo de medicamentos antidiabéticos nos distritos do norte foi de 52,6 DHD, 72,8 DHD e 89,4 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 52,8 DHD, 70,6 DHD e 86,9 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014,

respectivamente. Em nenhum dos anos as diferenças entre os valores das médias de consumo de antidiabéticos obtiveram significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de antidiabéticos nos distritos do norte foi registado em Braga com 78,1 DHD e nos distritos do sul foi em Faro com 62,9 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de antidiabéticos nos distritos do norte foi verificado em Vila Real com 100,2 DHD e nos distritos do sul foi em Beja com 103,7 DHD.

Tabela 39 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de medicamentos antidiabéticos (A10) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de medicamentos antidiabéticos - A10 (DHD)						
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014		
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	
N	11	7	11	7	11	7	
Média	52,59 [†]	52,75 [†]	72,76 [‡]	70,62 [‡]	89,38 [‡]	86,88 [‡]	
Mediana	53,37	54,28	72,64	71,17	89,35	91,80	
Desvio padrão	3,936	9,993	3,840	12,621	6,523	15,955	
Mínimo	45,12	37,75	65,79	51,53	78,08	62,92	
Máximo	59,05	67,85	77,84	85,26	100,22	103,66	
Percentis	25	49,25	43,54	69,40	58,76	84,26	71,25
	50	53,37	54,28	72,64	71,17	89,35	91,80
	75	54,94	58,12	76,70	82,44	94,04	101,74

Teste U de Mann-Whitney: [†]p=0,860; [‡]p=1,000; [‡]p=0,860

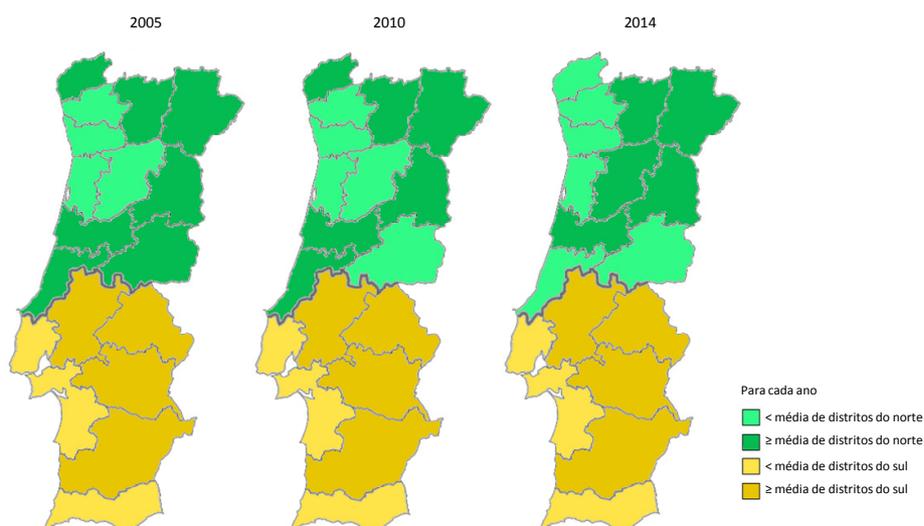


Figura 65 - Mapas das médias de consumo de medicamentos antidiabéticos (A10), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014

3.3.1.2 Insulinas e análogos (A10A) e antidiabéticos não insulínicos (A10B)

A média de consumo de insulinas e análogos nos distritos do norte foi de 6,2 DHD, 11,6 DHD e 15,9 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 5,3 DHD, 10,8 DHD e 15,5 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente. Em cada ano em análise a média de consumo de insulinas e análogos nos distritos do norte foi sempre superior à média dos distritos do sul, não revelando estas diferenças significado estatístico.

Tabela 40 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de insulinas e análogos (A10A) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de insulinas e análogos - A10A (DHD)						
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014		
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	
N	11	7	11	7	11	7	
Média	6,20*	5,27*	11,61 [†]	10,77 [†]	15,94 [‡]	15,53 [‡]	
Mediana	5,77	5,58	11,65	10,65	15,67	14,94	
Desvio padrão	1,234	0,860	2,118	2,387	2,940	4,166	
Mínimo	4,34	3,99	8,53	7,71	11,43	10,60	
Máximo	8,78	6,23	15,04	14,60	21,74	22,24	
Percentis	25	5,49	4,55	9,57	9,07	13,95	12,72
	50	5,77	5,58	11,65	10,65	15,67	14,94
	75	7,00	6,19	13,86	13,07	17,57	19,99

Teste U de Mann-Whitney: *p=0,104; [†]p=0,425; [‡]p=0,596

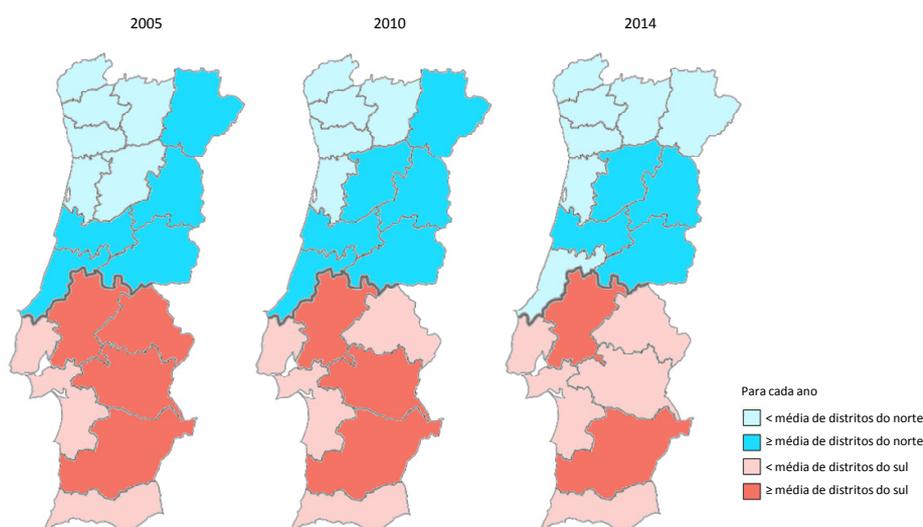


Figura 66 - Mapas das médias de consumo de insulinas e análogos (A10A), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014

Em 2014, o menor consumo de insulinas e análogos nos distritos do norte foi registado em Braga com 11,4 DHD e nos distritos do sul foi em Lisboa com 10,6 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas e análogos nos distritos do norte foi verificado em Viseu com 21,7 DHD e nos distritos do sul foi em Beja com 22,2 DHD.

A média de consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi de 46,4 DHD, 61,2 DHD e 73,4 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 47,5 DHD, 59,9 DHD e 71,4 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente. Em nenhum dos anos as diferenças entre os valores das médias de consumo de antidiabéticos não insulínicos obtiveram significado estatístico.

Tabela 41 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) nos distritos do norte e nos distritos do sul (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de antidiabéticos não insulínicos - A10B (DHD)						
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014		
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	
N	11	7	11	7	11	7	
Média	46,39 [*]	47,48 [*]	61,15 [†]	59,85 [†]	73,39 [‡]	71,35 [‡]	
Mediana	45,88	48,06	59,58	60,52	72,30	76,85	
Desvio padrão	3,388	9,292	3,934	10,569	5,752	12,626	
Mínimo	40,78	33,20	55,43	42,46	66,64	50,20	
Máximo	52,37	61,66	66,48	70,66	85,24	82,59	
Percentis	25	43,55	39,55	57,60	51,05	69,67	60,65
	50	45,88	48,06	59,58	60,52	72,30	76,85
	75	48,20	52,49	64,99	69,37	75,40	81,75

Teste U de Mann-Whitney: ^{*}p=0,724; [†]p=0,930; [‡]p=1,000

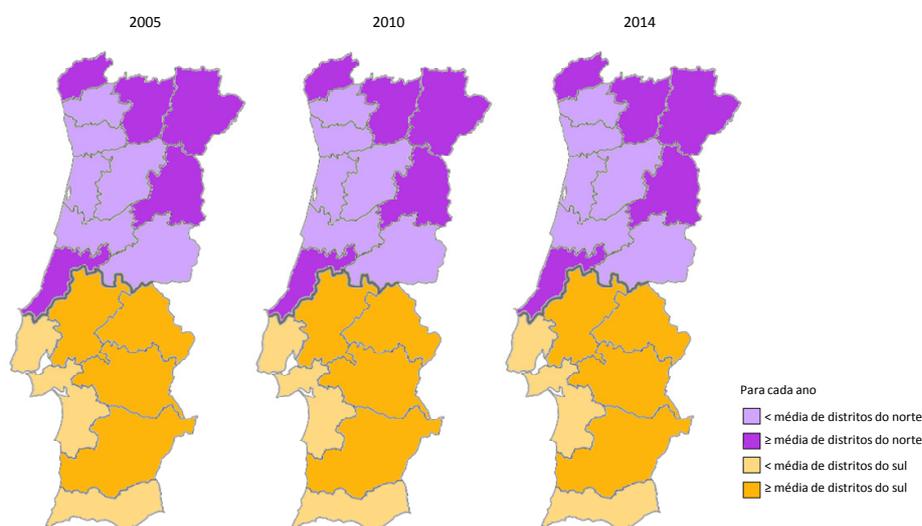


Figura 67 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2005, 2010 e 2014

Em 2014, o menor consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi registado em Braga com 66,6 DHD e nos distritos do sul foi em Faro com 50,2 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi verificado em Vila Real com 85,2 DHD e nos distritos do sul foi em Évora com 82,6 DHD.

3.3.1.3 Tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE)

Em 2014, a média de consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do norte foi de 3,9 DHD e 2,5 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 3,6 DHD e 2,5 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de insulinas de acção rápida ou de insulinas de acção intermédia obtiveram significado estatístico. De notar que as médias de consumo são apresentadas no texto com uma casa decimal, ou seja, neste caso as médias de consumo de insulinas de acção intermédia nos diferentes agrupamentos de distritos não são exactamente iguais, daí ter-se procedido ao teste estatístico por uma razão sistemática.

Tabela 42 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)								
	Ins. acção rápida (A10AB)		Ins. acção intermédia (A10AC)		Ins. acção combinada (A10AD)		Ins. acção lenta (A10AE)		
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	
N	11	7	11	7	11	7	11	7	
Média	3,93 [†]	3,56 [†]	2,48 ^{**}	2,49 ^{**}	3,90 [†]	3,07 [†]	5,63 [‡]	6,40 [‡]	
Mediana	3,80	3,52	2,28	2,17	4,02	2,97	5,46	5,73	
Desvio padrão	0,638	0,289	0,827	0,894	1,927	0,419	1,919	3,374	
Mínimo	2,97	3,05	1,63	1,63	1,24	2,51	4,09	2,74	
Máximo	5,18	3,86	4,47	4,29	7,31	3,63	11,08	12,10	
Percentis	25	3,57	3,42	1,77	1,83	1,87	2,76	4,58	4,10
	50	3,80	3,52	2,28	2,17	4,02	2,97	5,46	5,73
	75	4,36	3,81	2,64	2,84	5,57	3,47	5,76	9,89

Teste U de Mann-Whitney: ^{*} p=0,211, ^{**} p=1,000; [†] p=0,425; [‡] p=0,930

Em 2014, o menor consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do norte foi registado em Bragança com 3,0 DHD e na Guarda com 1,7 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Beja com 3,0 DHD e em Faro

com 1,6 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do norte foi verificado em Coimbra com 5,2 DHD e em Bragança com 4,5 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Portalegre com 3,9 DHD e em Beja com 4,3 DHD, respectivamente.

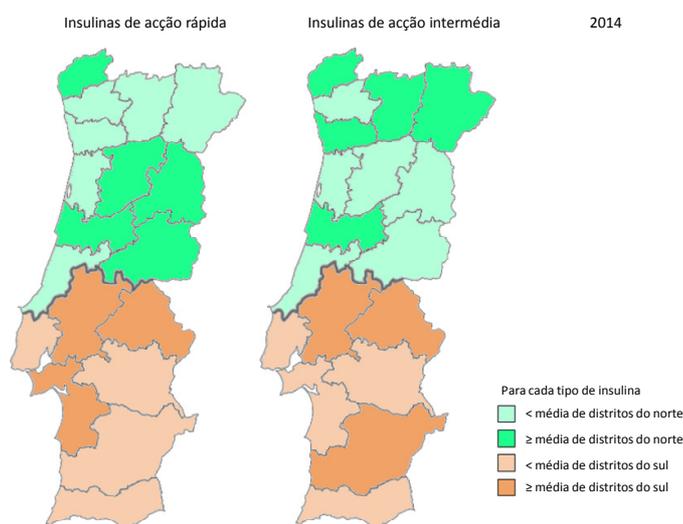


Figura 68 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) e de insulinas de acção intermédia (A10AC), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014

Em 2014, a média de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do norte foi de 3,9 DHD e 5,6 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 3,1 DHD e 6,4 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida ou de insulinas de acção lenta obtiveram significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do norte foi registado em Viana do Castelo com 1,2 DHD e em Braga com 4,1 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi, em ambos os casos, em Lisboa com 2,5 DHD e com 2,7 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do norte foi verificado em Coimbra com 7,3 DHD e em Viseu com 11,1 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Évora com 3,6 DHD e em Beja com 12,1 DHD, respectivamente.

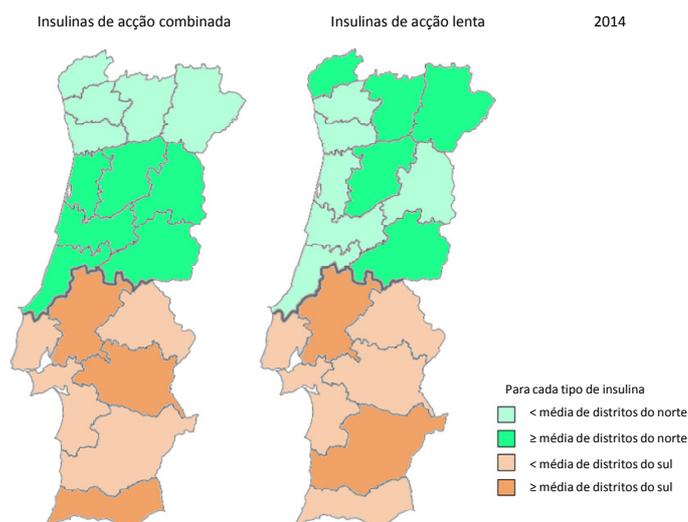


Figura 69 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) e de insulinas de acção lenta (A10AE), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014

3.3.1.4 Tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX)

Em 2014, a média de consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do norte foi de 22,4 DHD e 20,4 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 22,0 DHD e 20,2 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de biguanidas ou de sulfonilureias obtiveram significado estatístico.

Tabela 43 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD e A10BH) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)							
	Biguanidas (A10BA)		Sulfonilureias (A10BB)		ADO's com associação de fármacos (A10BD)		Inibidores da DPP-4 (A10BH)	
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul
N	11	7	11	7	11	7	11	7
Média	22,42*	22,02*	20,36**	20,22**	21,53 [†]	19,86 [†]	5,91 [‡]	6,06 [‡]
Mediana	23,01	23,50	18,90	20,33	21,15	20,68	6,04	6,41
Desvio padrão	1,908	4,126	3,641	5,181	2,157	3,070	0,575	0,936
Mínimo	20,34	13,22	17,09	11,38	18,57	15,36	4,88	4,83
Máximo	25,59	25,05	28,19	26,08	24,40	22,93	6,58	7,25
Percentis								
25	20,42	21,45	17,53	16,41	19,35	17,40	5,60	5,17
50	23,01	23,50	18,90	20,33	21,15	20,68	6,04	6,41
75	23,66	24,79	21,76	24,83	23,88	22,91	6,44	6,75

Teste U de Mann-Whitney: *p=0,536; **p=0,860; [†]p=0,328; [‡]p=0,596

Em 2014, o menor consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do norte foi registado em Castelo Branco com 20,4 DHD e em Coimbra com 17,1 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi, em ambos os casos, em Faro com 13,2 DHD e com 11,4 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do norte foi verificado em Leiria com 25,6 DHD e em Bragança com 28,2 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Santarém com 25,0 DHD e em Beja com 26,1 DHD, respectivamente.

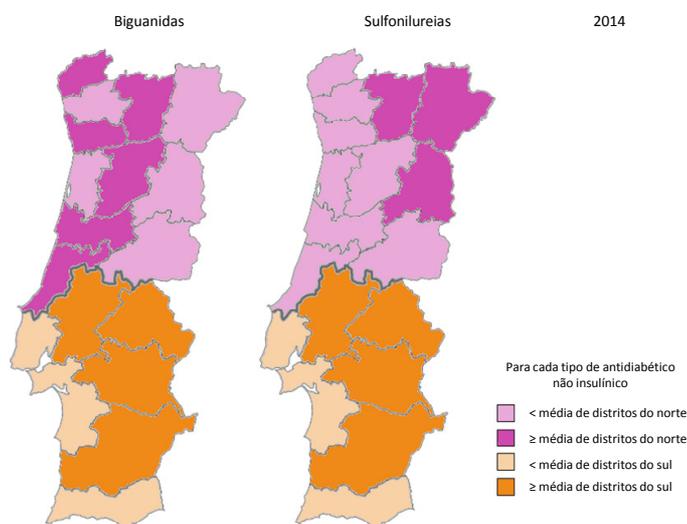


Figura 70 - Mapas das médias de consumo de biguanidas (A10BA) e de sulfonilureias (A10BB), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014

Em 2014, a média de consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do norte foi de 21,5 DHD e 5,9 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 19,9 DHD e 6,1 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de ADO's com associação de fármacos ou de inibidores da DPP-4 obtiveram significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do norte foi registado, em ambos os casos, em Braga com 18,6 DHD e com 4,9 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Lisboa com 15,4 DHD e em Setúbal com 4,8 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do norte foi verificado em Castelo Branco com 24,4 DHD e em Vila Real com 6,6 DHD, respectivamente, e nos

distritos do sul foi, em ambos os casos, em Portalegre com 22,9 DHD e com 7,3 DHD, respectivamente.

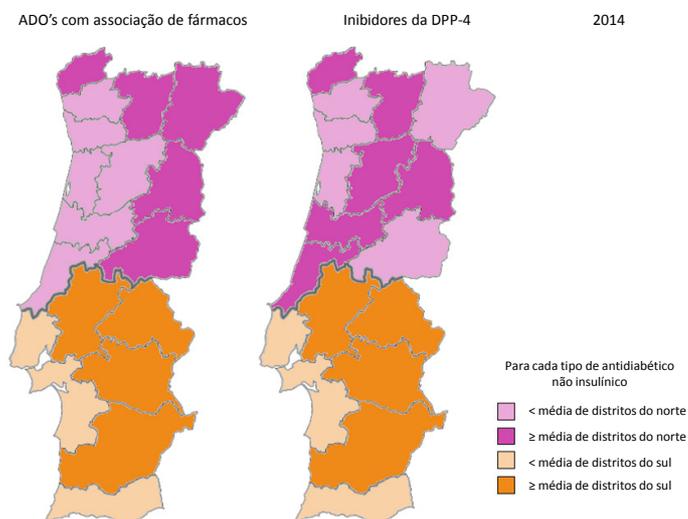


Figura 71 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD) e de inibidores da DPP-4 (A10BH), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014

Em 2014, a média de consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi de 1,7 DHD, 0,8 DHD e 0,7 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi de 1,7 DHD, 0,9 DHD e 0,7 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas ou de outros antidiabéticos não insulínicos obtiveram significado estatístico. Tal como já acima mencionado, as médias de consumo são apresentadas no texto com uma casa decimal, ou seja, neste caso tanto as médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidases como as médias de consumo de outros antidiabéticos não insulínicos, nos diferentes agrupamentos de distritos, não são exactamente iguais, procedendo-se ao teste estatístico por uma razão sistemática.

Em 2014, o menor consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi registado em Castelo Branco com 1,0 DHD, em Viseu com 0,5 DHD e em Coimbra com 0,5 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Lisboa com 1,1 DHD, em Portalegre com 0,5 DHD e em Beja com 0,5 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de inibidores das alfa-

glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do norte foi verificado em Viseu com 2,9 DHD, em Vila Real com 1,8 DHD e em Viana do Castelo com 0,9 DHD, respectivamente, e nos distritos do sul foi em Santarém com 2,7 DHD, em Beja com 1,6 DHD e em Portalegre com 1,1 DHD, respectivamente.

Tabela 44 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BF, A10BG e A10BX) nos distritos do norte e nos distritos do sul em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)						
	Inibidores das alfa-glucosidases (A10BF)		Glitazonas (A10BG)		Outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX)		
	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	Distritos do norte	Distritos do sul	
N	11	7	11	7	11	7	
Média	1,68*	1,66*	0,83†	0,90†	0,67‡	0,65‡	
Mediana	1,54	1,44	0,84	0,88	0,66	0,58	
Desvio padrão	0,524	0,617	0,359	0,356	0,091	0,194	
Mínimo	0,97	1,10	0,45	0,51	0,52	0,49	
Máximo	2,91	2,71	1,78	1,55	0,86	1,07	
Percentis	25	1,30	1,10	0,56	0,54	0,63	0,54
	50	1,54	1,44	0,84	0,88	0,66	0,58
	75	2,03	2,31	0,87	1,05	0,69	0,70

Teste U de Mann-Whitney: *p=0,659, †p=0,425; ‡p=0,285

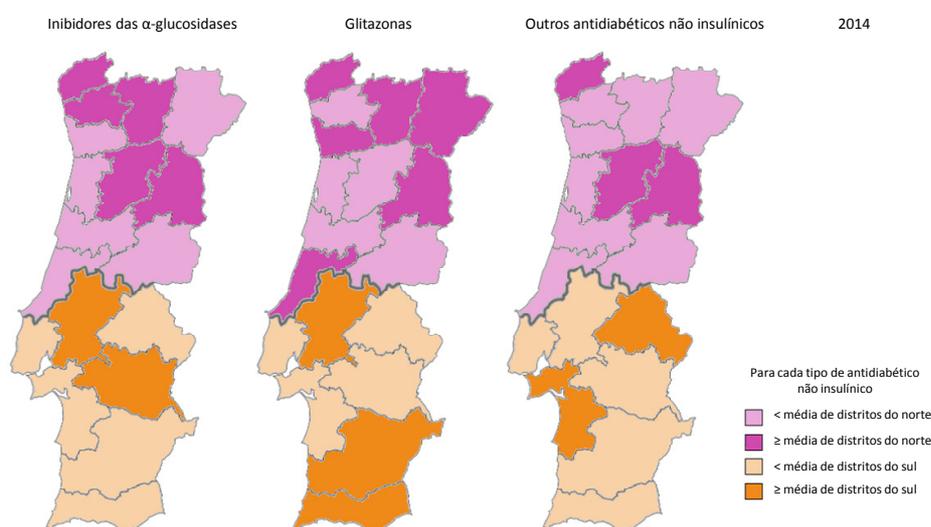


Figura 72 - Mapas das médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidases (A10BF), de glitazonas (A10BG) e de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX), em DHD, por distritos do norte e por distritos do sul em 2014

3.3.2 Agrupamento de distritos em litoral e interior

3.3.2.1 Medicamentos antidiabéticos (A10)

A média de consumo de medicamentos antidiabéticos nos distritos do litoral foi de 49,0 DHD, 67,4 DHD e 80,6 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 56,3 DHD, 76,5 DHD e 96,2 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente. Em cada ano em análise a média de consumo de antidiabéticos nos distritos do litoral foi sempre bem inferior à média dos distritos do interior, revelando qualquer destas diferenças significado estatístico.

Tabela 45 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de medicamentos antidiabéticos (A10) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de medicamentos antidiabéticos - A10 (DHD)					
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014	
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior
N	9	9	9	9	9	9
Média	49,03*	56,27*	67,35 [†]	76,51 [†]	80,60 [‡]	96,17 [‡]
Mediana	49,25	54,94	69,15	76,70	81,82	97,54
Desvio padrão	6,339	4,962	8,090	5,260	9,043	5,409
Mínimo	37,75	49,93	51,53	69,40	62,92	87,25
Máximo	59,05	67,85	77,84	85,26	89,39	103,66
Percentis						
25	44,33	53,83	62,27	71,68	74,66	91,61
50	49,25	54,94	69,15	76,70	81,82	97,54
75	53,84	57,85	73,31	80,84	89,35	100,98

Teste U de Mann-Whitney: *p=0,019; [†]p=0,014; [‡]p<0,001

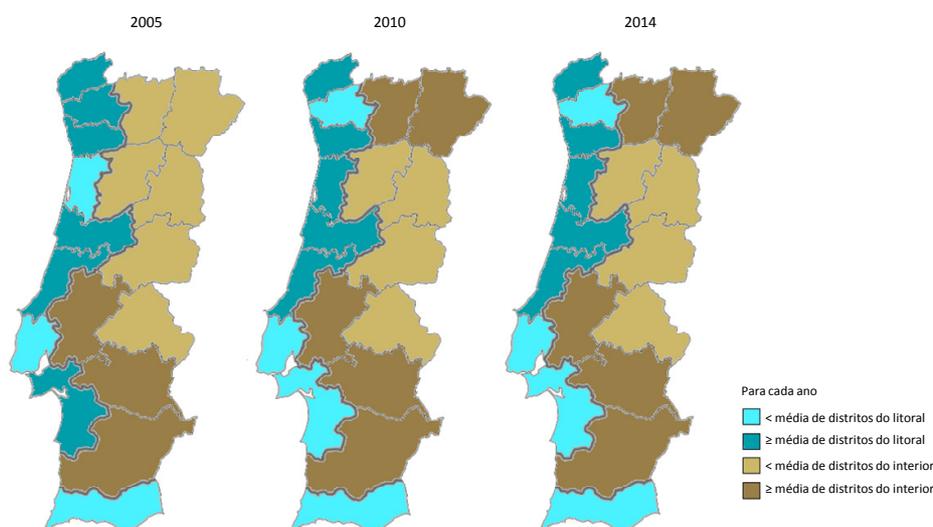


Figura 73 - Mapas das médias de consumo de medicamentos antidiabéticos (A10), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014

Em 2014, o menor consumo de antidiabéticos nos distritos do litoral foi registado em Faro com 62,9 DHD e nos distritos do interior foi em Castelo Branco com 87,2 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de antidiabéticos nos distritos do litoral foi verificado em Coimbra com 89,4 DHD e nos distritos do interior foi em Beja com 103,7 DHD.

3.3.2.2 Insulinas e análogos (A10A) e antidiabéticos não insulínicos (A10B)

A média de consumo de insulinas e análogos nos distritos do litoral foi de 5,5 DHD, 10,2 DHD e 13,9 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 6,2 DHD, 12,4 DHD e 17,7 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente. Em cada ano em observação a média de consumo de insulinas e análogos nos distritos do litoral foi sempre inferior à média dos distritos do interior, tendo a amplitude aumentado em 2010 e ainda mais em 2014, obtendo significado estatístico as diferenças de médias referentes a 2010 e a 2014.

Em 2014, o menor consumo de insulinas e análogos nos distritos do litoral foi registado em Lisboa com 10,6 DHD e nos distritos do interior foi em Portalegre com 14,9 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas e análogos nos distritos do litoral foi verificado em Coimbra com 19,7 DHD e nos distritos do interior foi em Beja com 22,2 DHD.

Tabela 46 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de insulinas e análogos (A10A) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de insulinas e análogos - A10A (DHD)					
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014	
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior
N	9	9	9	9	9	9
Média	5,51 [*]	6,17 [*]	10,19 [†]	12,38 [†]	13,86 [‡]	17,71 [‡]
Mediana	5,02	6,19	9,38	12,52	13,14	16,81
Desvio padrão	1,483	0,688	2,235	1,598	2,672	2,902
Mínimo	3,99	5,49	7,71	10,22	10,60	14,94
Máximo	8,78	7,49	15,04	14,60	19,71	22,24
Percentis						
25	4,45	5,60	8,80	10,79	12,08	15,11
50	5,02	6,19	9,38	12,52	13,14	16,81
75	6,23	6,63	11,58	13,91	15,09	20,87

Teste U de Mann-Whitney: ^{*}p=0,161; [†]p=0,031; [‡]p=0,004

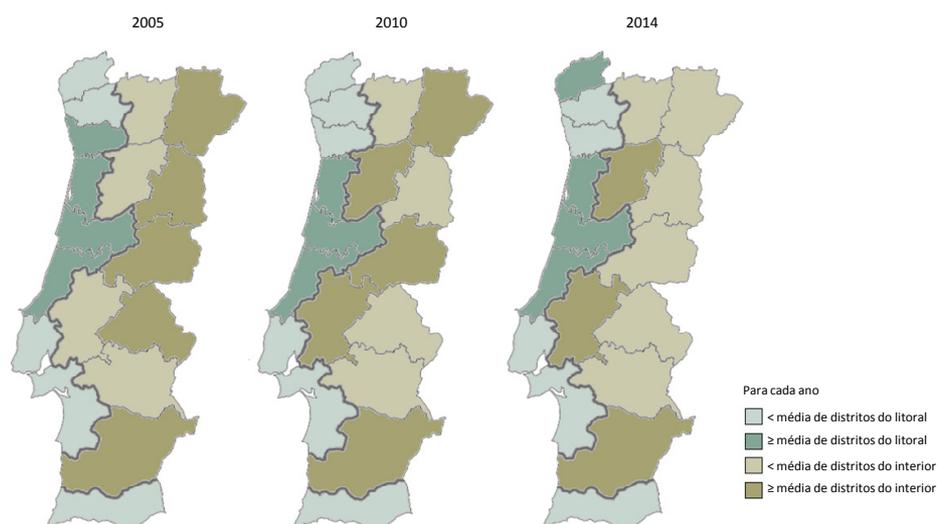


Figura 74 - Mapas das médias de consumo de insulinas e análogos (A10A), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014

A média de consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi de 43,5 DHD, 57,2 DHD e 66,7 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 50,1 DHD, 64,1 DHD e 78,5 DHD, nos anos de 2005, 2010 e 2014, respectivamente. Em cada ano em análise a média de consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi sempre bem inferior à média dos distritos do interior, revelando qualquer destas diferenças significado estatístico.

Tabela 47 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B) nos distritos do litoral e nos distritos do interior (DHD), em 2005, 2010 e 2014

	Consumo de antidiabéticos não insulínicos - A10B (DHD)						
	Ano 2005		Ano 2010		Ano 2014		
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	
N	9	9	9	9	9	9	
Média	43,53 [*]	50,10 [*]	57,16 [†]	64,13 [‡]	66,74 [‡]	78,46 [‡]	
Mediana	43,55	48,20	57,60	64,99	67,31	81,42	
Desvio padrão	5,459	5,064	7,039	5,212	7,602	5,307	
Mínimo	33,20	44,44	42,46	55,43	50,20	69,68	
Máximo	52,37	61,66	65,77	70,66	75,40	85,24	
Percentis	25	40,17	46,91	53,81	59,43	63,32	73,46
	50	43,55	48,20	57,60	64,99	67,31	81,42
	75	46,95	52,24	62,16	68,85	72,40	82,17

Teste U de Mann-Whitney: ^{*}p=0,014; [†]p=0,031; [‡]p=0,001

Em 2014, o menor consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi registado em Faro com 50,2 DHD e nos distritos do interior foi em Castelo Branco com 69,7 DHD. Para o mesmo ano, o maior consumo de antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi verificado em Viana do Castelo com 75,4 DHD e nos distritos do interior foi em Vila Real com 85,2 DHD.

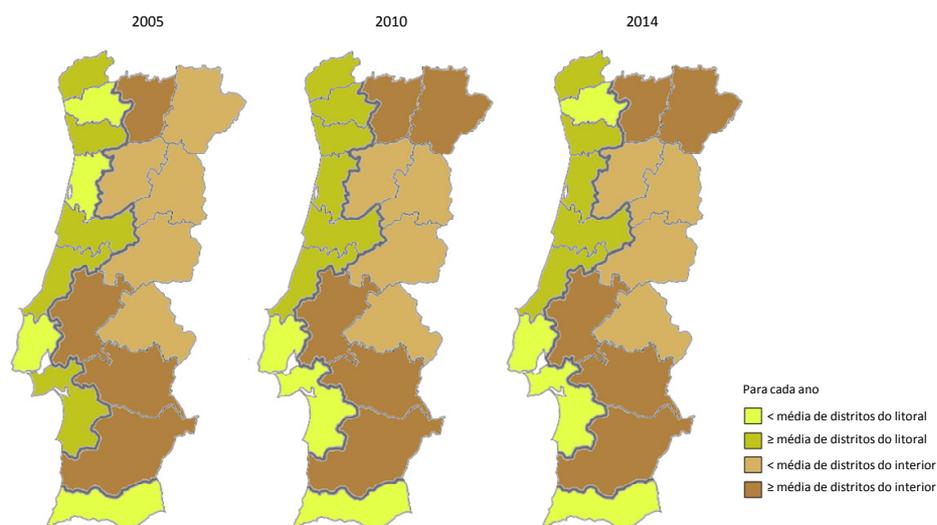


Figura 75 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos não insulínicos (A10B), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2005, 2010 e 2014

3.3.2.3 Tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE)

Em 2014, a média de consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do litoral foi de 3,9 DHD e 2,2 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 3,7 DHD e 2,7 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias de consumo de insulinas de acção rápida ou de insulinas de acção intermédia obtiveram significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do litoral foi registado, em ambos os casos, em Faro com 3,4 DHD e com 1,6 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Bragança com 3,0 DHD e em Castelo Branco com 1,6 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas de acção rápida e de insulinas de acção intermédia nos distritos do litoral foi verificado em Coimbra com 5,2 DHD e no Porto com 3,3 DHD, respectivamente,

e nos distritos do interior foi em Castelo Branco com 4,6 DHD e em Bragança com 4,5 DHD, respectivamente.

Tabela 48 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de insulinas e análogos (A10AB, A10AC, A10AD e A10AE) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)								
	Ins. acção rápida (A10AB)		Ins. acção intermédia (A10AC)		Ins. acção combinada (A10AD)		Ins. acção lenta (A10AE)		
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	
N	9	9	9	9	9	9	9	9	
Média	3,87 [†]	3,71 [†]	2,23 ^{**}	2,74 ^{**}	3,38 [†]	3,77 [†]	4,37 [‡]	7,49 [‡]	
Mediana	3,68	3,79	2,10	2,59	2,97	3,47	4,31	5,76	
Desvio padrão	0,542	0,580	0,534	1,014	1,952	1,113	0,813	2,706	
Mínimo	3,42	2,97	1,63	1,63	1,24	2,70	2,74	5,46	
Máximo	5,18	4,62	3,30	4,47	7,31	5,58	5,86	12,10	
Percentis	25	3,55	3,12	1,80	1,95	1,75	2,78	4,09	5,73
	50	3,68	3,79	2,10	2,59	2,97	3,47	4,31	5,76
	75	4,01	4,20	2,64	3,57	4,77	4,79	4,70	10,48

Teste U de Mann-Whitney: ^{*}p=0,730, ^{**}p=0,387; [†]p=0,340; [‡]p=0,001

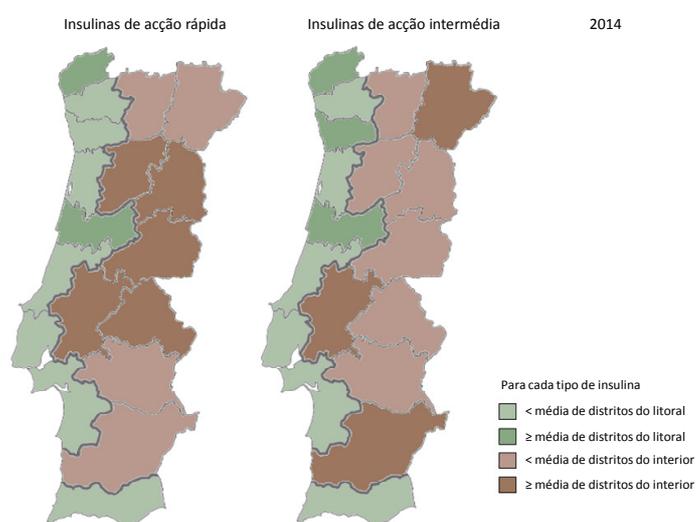


Figura 76 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção rápida (A10AB) e de insulinas de acção intermédia (A10AC), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014

Em 2014, a média de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do litoral foi de 3,4 DHD e 4,8 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 3,8 DHD e 7,9 DHD, respectivamente. O facto da média de consumo de insulinas de acção lenta ter sido superior nos distritos do interior em relação à média de consumo dos distritos do litoral obteve significado

estatístico. No caso da diferença entre os valores das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida não se verificou significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do litoral foi registado em Viana do Castelo com 1,2 DHD e Lisboa com 2,7 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Bragança com 2,7 DHD e na Guarda com 5,5 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e de insulinas de acção lenta nos distritos do litoral foi verificado em Coimbra com 7,3 DHD e em Viana do Castelo com 5,9 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi na Guarda com 5,6 DHD e em Beja com 12,1 DHD, respectivamente.

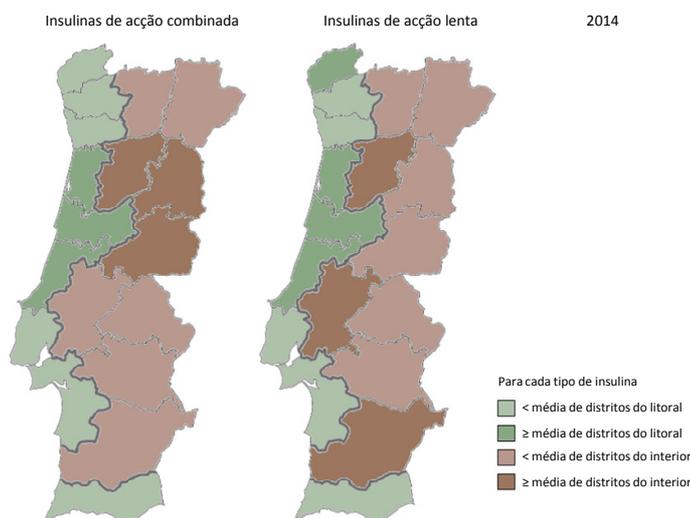


Figura 77 - Mapas das médias de consumo de insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida (A10AD) e de insulinas de acção lenta (A10AE), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014

3.3.2.4 Tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BG, A10BH e A10BX)

Em 2014, a média de consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do litoral foi de 21,6 DHD e 17,7 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 23,0 DHD e 22,9 DHD, respectivamente. O facto da média de consumo de sulfonilureias ter sido superior nos distritos do interior em relação à média de consumo dos distritos do litoral obteve significado estatístico. No caso da diferença entre os valores das médias de consumo de biguanidas não se verificou significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do litoral foi registado, em ambos os casos, em Faro com 13,2 DHD e com 11,4 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi, em ambos os casos, em Castelo Branco com 20,4 DHD e com 17,5 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de biguanidas e de sulfonilureias nos distritos do litoral foi verificado em Leiria com 25,6 DHD e no Porto com 20,1 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Santarém com 25,0 DHD e em Bragança com 28,2 DHD, respectivamente.

Tabela 49 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BA, A10BB, A10BD e A10BH) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)								
	Biguanidas (A10BA)		Sulfonilureias (A10BB)		ADO's com associação de fármacos (A10BD)		Inibidores da DPP-4 (A10BH)		
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	
N	9	9	9	9	9	9	9	9	
Média	21,56*	22,96*	17,74**	22,87**	18,98 [†]	22,76 [†]	5,57 [‡]	6,38 [‡]	
Mediana	21,78	23,50	18,83	23,56	18,99	22,91	5,62	6,57	
Desvio padrão	3,532	1,955	2,655	3,856	2,164	1,300	0,546	0,641	
Mínimo	13,22	20,38	11,38	17,45	15,36	20,68	4,83	5,12	
Máximo	25,59	25,05	20,11	28,19	22,88	24,40	6,36	7,25	
Percentis	25	20,65	20,55	16,75	18,93	17,43	21,63	5,02	6,01
	50	21,78	23,50	18,83	23,56	18,99	22,91	5,62	6,57
	75	23,63	24,66	19,31	26,10	20,40	24,05	6,05	6,73

Teste U de Mann-Whitney: *p=0,489, **p=0,011; [†]p<0,001; [‡]p=0,011

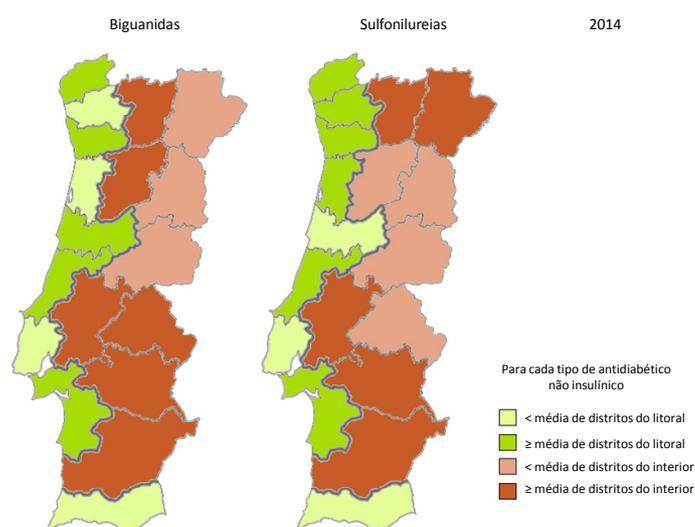


Figura 78 - Mapas das médias de consumo de biguanidas (A10BA) e de sulfonilureias (A10BB), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014

Em 2014, a média de consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 sulfonilureias nos distritos do litoral foi de 19,0 DHD e 5,6 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 22,8 DHD e 6,4 DHD, respectivamente. O facto das médias de consumo de ADO's com associação de fármacos e de consumo de inibidores da DPP-4 terem sido superiores nos distritos do interior em relação às médias de consumo dos distritos do litoral obteve, em ambos os casos, significado estatístico.

Em 2014, o menor consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do litoral foi registado em Lisboa com 15,4 DHD e em Setúbal com 4,8 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Beja com 20,7 DHD e em Castelo Branco com 5,1 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do litoral foi verificado, em ambos os casos, em Viana do Castelo com 22,9 DHD e com 6,4 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Castelo Branco com 24,4 DHD e em Portalegre com 7,3 DHD, respectivamente.

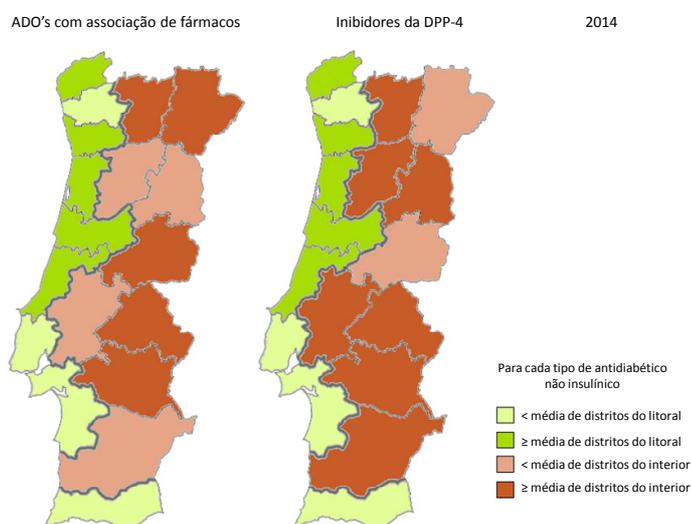


Figura 79 - Mapas das médias de consumo de antidiabéticos orais com associação de fármacos (A10BD) e de inibidores da DPP-4 (A10BH), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014

Em 2014, a média de consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi de 1,5 DHD, de 0,8 DHD e 0,7 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi de 1,9 DHD, de 1,0 DHD e 0,7 DHD, respectivamente. Em nenhum dos casos as diferenças entre os valores das médias

de consumo de inibidores das alfa-glucosidasas, de glitazonas ou de outros antidiabéticos não insulínicos obtiveram significado estatístico. Repetindo a explicação acima mencionada, as médias de consumo são apresentadas no texto com uma casa decimal, ou seja, neste caso as médias de consumo de outros antidiabéticos não insulínicos nos diferentes agrupamentos de distritos não são exactamente iguais, procedendo-se ao teste estatístico por uma razão sistemática.

Tabela 50 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: consumos dos tipos de antidiabéticos não insulínicos (A10BF, A10BG e A10BX) nos distritos do litoral e nos distritos do interior em 2014 (DHD)

	Consumo em 2014 (DHD)						
	Inibidores das alfa-glucosidasas (A10BF)		Glitazonas (A10BG)		Outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX)		
	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	Distritos do litoral	Distritos do interior	
N	9	9	9	9	9	9	
Média	1,48 [*]	1,86 [*]	0,77 [†]	0,95 [†]	0,65 [‡]	0,68 [‡]	
Mediana	1,37	1,71	0,84	0,85	0,63	0,66	
Desvio padrão	0,342	0,657	0,203	0,448	0,096	0,170	
Mínimo	1,10	0,97	0,51	0,45	0,52	0,49	
Máximo	2,05	2,91	1,05	1,78	0,86	1,07	
Percentis	25	1,25	1,36	0,55	0,61	0,59	0,55
	50	1,37	1,71	0,84	0,85	0,63	0,66
	75	1,78	2,51	0,94	1,29	0,68	0,74

Teste U de Mann-Whitney: ^{*}p=0,190; [†]p=0,730; [‡]p=0,730

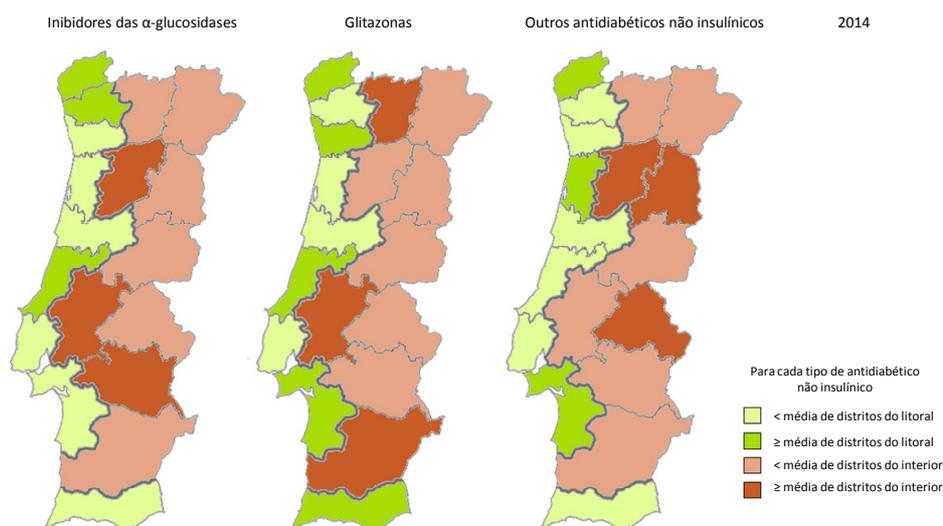


Figura 80 - Mapas das médias de consumo de inibidores das alfa-glucosidasas (A10BF), de glitazonas (A10BG) e de outros antidiabéticos não insulínicos (A10BX), em DHD, por distritos do litoral e por distritos do interior em 2014

Em 2014, o menor consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi registado em Lisboa com 1,1 DHD, em Coimbra com 0,5 DHD e também em Coimbra com 0,5 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Castelo Branco com 1,0 DHD, em Viseu com 0,5 DHD e em Beja com 0,5 DHD, respectivamente. Para o mesmo ano, o maior consumo de inibidores das alfa-glucosidases, de glitazonas e de outros antidiabéticos não insulínicos nos distritos do litoral foi verificado em Viana do Castelo com 2,1 DHD, em Faro com 1,0 DHD e novamente em Viana do Castelo com 0,9 DHD, respectivamente, e nos distritos do interior foi em Viseu com 2,9 DHD, em Vila Real com 1,8 DHD e em Portalegre com 1,1 DHD, respectivamente.

4 Discussão

As possibilidades de extração de resultados neste trabalho têm limitações decorrentes da metodologia empregue, principalmente as inerentes à fonte de informação. Esta não permite a relação entre o consumo de mercado e variáveis do paciente ou do prescriptor, desde sócio-demográficas a clínicas. Apenas se pode inferir, com uma certa razoabilidade, que os medicamentos antidiabéticos são essencialmente consumidos por pessoas com diabetes, as insulinas e análogos por pessoas com DMT1 e DMT2 e antidiabéticos não insulínicos por pessoas com DMT2. Contudo, o presente trabalho permite caracterizar os níveis de exposição de uma população a determinado medicamento, ou grupos de medicamentos, e as suas modificações ao longo do tempo, assim como, estabelecer comparações entre essas exposições em diferentes populações. Em bom rigor deve-se ter presente as limitações inerentes aos resultados relativos à exposição de uma população a um medicamento, nomeadamente em duas nuances, a área geográfica do local de consumo de mercado e a área geográfica da população consumidora e a população residente nessa mesma área geográfica e seu efectivo consumo, ou seja, a aquisição por uma população e a efectiva administração desse medicamento.

O presente estudo apresenta resultados de exposição de determinadas populações a medicamentos mas estes podem pecar por defeito, visto que apenas cobrem o consumo a nível do SNS em ambulatório. Contudo, relativamente a este conjunto de medicamentos, insulinas e antidiabéticos não insulínicos, o valor monetário do mercado

do SNS em ambulatório, em relação ao valor do mercado total em ambulatório desses mesmos medicamentos, correspondeu a 80,9%, 78,3%, 79,6%, 83,8%, 87,8% e 96,5%, respectivamente entre 2006 e 2011 (117), e o valor monetário do mercado do conjunto total de medicamentos em ambulatório do SNS, não apenas de antidiabéticos, em relação ao valor do mercado total de medicamentos em ambulatório, correspondeu a 71,8%, 71,5%, 70,1%, 75,6% e 76,8%, respectivamente entre 2010 e 2014 (131).

Salienta-se que até 2014 todos os antidiabéticos não insulínicos existentes no mercado eram de via de administração oral. Também até 2014, o grupo dos outros antidiabéticos não insulínicos era constituído exclusivamente pela nateglinida, pertencente à classe terapêutica das meglitinidas. Para maior comodidade comunicacional, na comparação de dados com outros estudos, excepto para o ano de 2014, dar-se-á preferência à denominação de ADO's para os antidiabéticos não insulínicos e de outros ADO's ou nateglinida ou meglitinida para os outros antidiabéticos não insulínicos.

Um artigo publicado em 2006 que, comparando dez países europeus, Portugal no último ano incluído no estudo, o de 2003, apresentou os valores totais de consumo de antidiabéticos em DHD que dividiam-se nas seguintes percentagens de cada grupo terapêutico: as insulinas representavam menos de 20%, as sulfonilureias mais de 50% e as biguanidas mais de 30% (118). Em comparação com o presente estudo e com a evolução até ao ano de 2014, verifica-se que, se bem que as insulinas ainda representavam menos de 20% do total de consumo de antidiabéticos, concretamente 16,9%, as biguanidas representavam pouco mais de 25% desse mesmo total, cerca de 27%, e as sulfonilureias representavam pouco menos de 25%, na ordem dos 23%, observando-se essencialmente uma diminuição do peso relativo do consumo de sulfonilureias.

Um estudo sobre o consumo de antidiabéticos em Portugal, entre 2000 e 2009, registou um aumento progressivo do consumo de insulinas e de antidiabéticos orais (132). Tomando os valores do último ano, verifica-se um consumo de antidiabéticos de 53,5 DHD, subdividindo-se em 9,1 DHD para as insulinas e 44,4 DHD para os antidiabéticos orais. Os consumos destes últimos subdividiram-se em 22,6 DHD para as biguanidas, 14,0 DHD para as sulfonilureias, 2,6 DHD para os inibidores das alfa-glucosidases, 2,7 DHD para as glitazonas, 1,8 DHD para os inibidores da DPP-4 e 0,6 DHD para as meglitinidas. Comparativamente, para Portugal continental e para o mesmo ano, o consumo de antidiabéticos revelou-se maior no presente estudo, sendo que este acréscimo deveu-se

a um maior resultado no consumo de antidiabéticos orais e a um valor ligeiramente superior para o consumo de insulinas. Relativamente aos antidiabéticos orais, os grupos de grande consumo foram os mesmos, as biguanidas e as sulfonilureias, mas com valores de consumo das sulfonilureias bastante diferentes no presente estudo. Os resultados de consumo dos inibidores das alfa-glucosidases e das meglitinidas foram exatamente os mesmos, as glitazonas apresentaram valores inferiores e os inibidores da DPP-4 apresentaram valores superiores no presente estudo. As diferenças de resultados acima descritas talvez possam ser explicadas, em grande parte, devido a duas causas. A primeira devido à metodologia do estudo em referência não ter individualizado o grupo de ADO's com associação de fármacos, que no presente estudo e para o ano de 2009 já representavam um valor de consumo de 8,5 DHD, tendo esse grupo sido subdividido nos respectivos grupos das suas moléculas constituintes. A segunda devido à alteração, ocorrida em 2011, da DDD estabelecida para a glicazida, que passou de 160 mg para 60 mg, levando consequentemente a um aumento do número de DDD consumidas, mesmo sem alteração do total de unidades consumidas de cada apresentação deste medicamento.

No estudo que se tem estado a comparar foram apresentados resultados de consumo a nível de divisão regional, verificando-se variações de consumo entre as diversas regiões (132). Assim, e tomando com referência o ano de 2009, as insulinas registaram maiores valores de consumo na região do Centro e de Lisboa e Vale do Tejo com 11,3 DHD e 10,1 DHD, respectivamente, e menores na região do Alentejo e do Norte com 5,6 DHD e 7,7 DHD, respectivamente. Os antidiabéticos orais registaram maiores valores de consumo na região de Lisboa e Vale do Tejo e do Centro com 54,2 DHD e 45,5 DHD, respectivamente, e menores na região do Alentejo e do Algarve com 30,9 DHD e 36,2 DHD, respectivamente. Esta situação não se reflete no presente estudo, com as insulinas a terem um maior consumo na região do Centro e na região do Alentejo e menor na região de Lisboa e Vale do Tejo e região do Algarve e com os antidiabéticos orais a terem um maior consumo na região do Alentejo e do Centro e menor na região do Algarve e de Lisboa e Vale do Tejo. Deste modo, as maiores discrepâncias, a nível de posições obtidas, ocorrem na região do Alentejo, com a sua maior posição relativamente ao consumo de insulinas e ao consumo de antidiabéticos orais verificados no presente estudo, e na região de Lisboa e Vale do Tejo, com a sua menor a posição também relativamente ao consumo

de insulinas e ao consumo de antidiabéticos orais. As menores discrepâncias, a nível de posição obtida, ocorrem na região do Algarve com a sua menor a posição relativamente ao consumo de insulinas. A mais provável explicação para tais diferenças de resultados poder-se-á justificar com uma diferença metodológica a nível da noção de região. No presente estudo, as várias regiões foram criadas artificialmente por junção de distritos e das respectivas populações, enquanto no estudo em referência são referidas as regiões de saúde e as populações das actuais cinco NUTS II, o que porventura poderá estar na origem das maiores discrepâncias verificarem-se na região do Alentejo e na região de Lisboa e Vale do Tejo.

Outros resultados para o consumo de antidiabéticos orais em Portugal foram apresentados compreendendo os anos 2004 a 2012, tendo neste período o valor total de consumo de antidiabéticos orais passado de 53,0 DHD para 68,7 DHD (133). A metformina, em 2012, apresentava um valor de 22,1 DHD, registando-se o nível de consumo deste medicamento relativamente estável desde 2008. Os ADO's com metformina associada a inibidores da DPP-4 obtiveram um consumo de 17,2 DHD em 2012. Apesar do presente estudo compreender um período ligeiramente maior, este é sobreponível com a quase totalidade do período em questão, sendo que nos anos homólogos todos os resultados de consumo são superiores ao do presente estudo. A nível do consumo total de antidiabéticos orais, os valores de 2004 no estudo em referência só foram superados no presente estudo em 2009. O presente estudo só atingiu o mesmo valor de consumo de metformina em 2014 e não verificou a referida estabilidade de consumo de metformina entre 2008 e 2012. O de consumo dos ADO's com associação de metformina a inibidores da DPP-4 apresentou valores para 2012 que afastam-se positivamente 2,8 DHD dos valores apresentados no presente estudo para o mesmo ano, só sendo superados em 0,3 DHD no ano de 2014. O facto do estudo em referência apresentar valores de consumo superiores, em parte, seria previsível por este partir de dados do mercado total. Contudo, os motivos para tal amplitude de resultados, relativamente ao presente estudo, poderão ser de múltipla origem, sendo que tal determinação carece da existência de dados detalhados sobre o consumo fora do SNS.

Um artigo publicado em 2015 comparou dados de consumo de antidiabéticos não insulínicos entre Portugal e a Holanda referentes ao período de 2004 a 2013 (134). Salienta-se que os dados de consumo em Portugal não são nem do mercado do SNS nem

do mercado total, correspondendo ao consumo de mercado de 81,7% das farmácias Portuguesas. Neste período, em Portugal o consumo de antidiabéticos não insulínicos passou de 52,9 DHD para 70,0 DHD, equivalendo a um aumento de 32,3%. No mesmo período na Holanda o consumo de antidiabéticos não insulínicos alterou-se de 44,9 DHD para 50,7 DHD, correspondendo a um incremento de 12,9%. Em Portugal e em 2013, o consumo de metformina foi de 23,0 DHD, seguido do consumo de sulfonilureias com 20,7 DHD e do consumo de inibidores da DPP-4 associados a metformina com 16,7 DHD. Na Holanda, também para 2013, o consumo de metformina representava 48,1% do total do consumo de antidiabéticos não insulínicos, que conjuntamente com as sulfonilureias perfaziam mais de 90%. Os inibidores da DPP-4 e os agonistas dos receptores da GLP-1 correspondiam a menos de 5% e, finalmente, os ADO's com associação de fármacos tinham uma representação residual. A comparação entre os dados deste artigo e o estudo presente deve ter em conta que o primeiro aborda o território de Portugal e que o segundo o território de Portugal continental e que os dois estudos suportam-se em diferentes fontes, sendo que ambos analisam um período de dez anos contínuos apenas diferindo os seus limites por um ano. O estudo em apreço revelou para 2004 um consumo de antidiabéticos não insulínicos que no presente estudo verificou-se em 2005 com valores aproximados, sendo o correspondente crescimento durante uma década superior no presente trabalho. O artigo apresentou para 2013 um consumo de metformina que no presente estudo nem em 2014 foi registado, com uma diferença de consumo entre os dois estudos de 2,9 DHD, relativamente a 2013. Também para 2013, o artigo revelou um consumo de sulfonilureias e de inibidores da DPP-4 associados a metformina que no presente estudo foi aproximadamente semelhante para as sulfonilureias e foi ligeiramente inferior, menos quatro décimas de DHD, para inibidores da DPP-4 associados a metformina. As diferenças dos dados de consumo de antidiabéticos não insulínicos entre Portugal e a Holanda são tão amplas que as conclusões do presente estudo e do artigo em questão tornam-se, mesmo quantitativamente, semelhantes. Os consumos de antidiabéticos não insulínicos em Portugal foram superiores aos observados na Holanda, com tendência para o incremento dessa diferença. O consumo de antidiabéticos não insulínicos em 2004 na Holanda diferia 4,4 DHD do consumo verificado em Portugal no presente estudo em 2005. Contudo, o crescimento de 12,9% observado entre 2004 e 2013 na Holanda e o crescimento de 55,1% entre 2005 e 2014 em Portugal, verificado no

presente estudo, culminam numa acentuada diferença de consumo de antidiabéticos não insulínicos de 15,1 DHD em 2013.

Um estudo do Infarmed sobre consumo de antidiabéticos entre 2000 e 2013, baseado em dados do mercado ambulatorial do SNS, apresentou resultados de consumo de antidiabéticos de 39 DHD em 2000 e de 79 DHD em 2013, equivalendo a um incremento de 103%, de consumo de ADO's de 34 DHD em 2000 e de 66 DHD em 2013, correspondendo a um aumento de 94%, e de consumo de insulinas e análogos de 5 DHD em 2000 e de 13 DHD em 2013, correspondendo a um aumento de 160% (20). Neste período verificou-se o aumento do consumo de biguanidas e a diminuição de sulfonilureias. Desde o aparecimento dos inibidores da DPP-4 e dos medicamentos desta classe terapêutica em associação com metformina que estes têm vindo sempre a aumentar os seus consumos no mercado e a aumentar significativamente os seus pesos relativos entre os ADO's. Em 2013 os distritos com maior consumo de ADO's foram Bragança, Vila Real, Santarém, Évora e Beja e os menores foram Lisboa e Faro. Numa comparação entre oito nações, a saber Portugal, Inglaterra, Holanda, Dinamarca, Alemanha, Espanha, França e Itália, relativamente a 2013 e ao consumo de antidiabéticos, o peso relativo do consumo de insulinas e análogos foi em Portugal e em Itália, com valores semelhantes, o mais baixo deste conjunto de nações, seguidas de França, Espanha e Inglaterra. Com valores acima de 30% surge a Holanda e a Dinamarca e na ordem dos 40% aparece a Alemanha. Em relação às biguanidas, Portugal teve o menor peso relativo, seguido de Inglaterra, França e Espanha. Com valores acima de 40% surgem a Holanda e a Alemanha e na ordem dos 60% encontra-se a Dinamarca. Também referente a 2013 e em relação ao consumo de ADO's, o peso relativo conjunto dos consumos dos inibidores da DPP-4 na forma de medicamento mono-fármaco e na forma de medicamento em associação com as biguanidas foi maior em Portugal, mas não muito diferente de Espanha, seguidos pela Alemanha, França e Dinamarca e num patamar bem inferior pela Inglaterra, a Holanda e a Itália. Relativamente aos dados de Portugal, o trabalho descrito em comparação com o presente estudo parte da mesma fonte de dados; o consumo de antidiabéticos do mercado ambulatorial do SNS. Para comodidade de leitura, confirma-se que os dados de consumo em 2013 são idênticos ao do presente estudo, incluindo os dados relativos aos consumos por distrito. Tal como no período abordado no presente estudo, também no trabalho em comparação verificou-se que,

entre 2000 a 2013, o aumento relativo de consumo de insulinas e análogos foi superior ao incremento relativo de consumo de antidiabéticos não insulínicos. A excelente comparação gráfica dos dados de consumo de medicamentos antidiabéticos com nações europeias desenvolvidas torna mais claro o que já vinha a ser esboçado em comparações com outros estudos acima descritos.

Numa publicação de 2013 da OCDE (123), que inclui dados de consumo de antidiabéticos, os valores referentes a Portugal indicam um consumo de 59 DHD em 2011 e noutra publicação de 2014 (124), também da OCDE, indica um valor de consumo de antidiabéticos de 61 DHD em 2012 (Figura 15). No entanto, na base de dados estatística de saúde da OCDE obtém-se para Portugal uma série contínua de dados de 2000 a 2013 (Tabela 51) (135). Através destes dados verifica-se que houve um crescimento de consumo de medicamentos para a diabetes de 2000 até 2003, de 2004 até 2009 e de 2012 para 2013, com decréscimos nos anos intervalares. Em comparação com os resultados do presente trabalho observa-se que, sendo superiores os valores apresentados pela OCDE até 2009, estes passam a inferiores de 2010 a 2013. De salientar que, neste último ano a diferença entre o valor da OCDE e o do presente trabalho é de 15,8 DHD. De momento ainda existem poucos países com dados referente a 2013, mais precisamente seis países, mas Portugal com o valor de 78,9 DHD, resultante do presente estudo, seria o primeiro país com maior consumo de antidiabéticos e não o quarto país, passando a ser seguido pela Itália, em segundo lugar, e pelo Canadá, em terceiro lugar. Em referência ao ano de 2012 existem dados da OCDE para vinte e três países, estando Portugal na décima terceira posição dos países com maior consumo de antidiabéticos, com o valor de 61,3 DHD. O valor de 73,6 DHD, obtido no presente estudo em 2012, colocaria Portugal na sétima posição hierárquica de países com maior consumo de antidiabéticos, acima da Eslovénia com 70,6 DHD e abaixo da Holanda com 74,0 DHD.

Os dados apresentados pela OCDE para Portugal são fornecidos pelo Infarmed e são referentes ao consumo total de medicamentos antidiabéticos no mercado ambulatório (136,137) e não apenas ao consumo de medicamentos antidiabéticos referente ao mercado ambulatório suportado pelo SNS, conhecendo-se essa informação por via da ACSS através conferência de facturas respeitantes ao SNS. Contudo, como anteriormente descrito, o presente estudo encontrou um nível de consumo de antidiabéticos superior ao apresentado pela OCDE entre 2010 e 2013. Ora, em teoria, o mercado do SNS não poderá

ser menor que o mercado total. Adianta-se como hipóteses explicativas que ainda haja dados a recolher a nível do mercado total em ambulatório ou a existência de lacunas na recolha de informação.

Tabela 51 - Consumo de antidiabéticos (A10), em DHD, em vários países da OCDE entre 2000 e 2013

País*	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Grécia	39,7	47,0	51,9	58,3	67,7									
França	44,2	48,1	50,6	53,7	55,1	59,2	60,8	61,5	62,8	65,7				
Chile									7,5	7,8	7,9	8,8		
Israel														36,8
Áustria											38,4	37,7	39,4	
Islândia	15,3	17,6	19,7	21,1	22,2	24,0	25,8	26,0	26,8	28,9	31,7	38,5	39,9	42,6
Noruega	26,7	29,7	32,3	33,8	36,6	39,5	42,2	44,0	46,2	47,2	48,3	48,4	48,5	
Dinamarca	23,2	25,0	27,3	29,7	32,4	34,9	37,2	39,9	43,2	45,1	47,6	49,4	51,1	
Suécia	20,6	26,1	30,1	35,0	42,9	44,6	46,1	47,3	49,5	50,9	51,9	53,0	54,1	55,8
Estónia	15,7	17,0	18,8	19,2	22,5	21,1	29,8	34,1	40,2	41,2	45,2	47,1	54,4	
Canadá								50,6	51,4	51,7	52,6	54,0	54,8	
Eslováquia	10,3	31,2	33,6	35,0	33,8	36,5	38,0	43,4	48,6	50,0	57,8	61,3	58,0	65,6
Austrália	46,5	49,0	50,0	49,9	52,5	52,8	53,8	56,4	57,4	57,5	57,8	59,6	60,5	
Portugal	50,6	56,8	61,6	62,3	58,9	58,0	58,4	62,3	69,0	67,3	62,5	58,6	61,3	63,1
Bélgica	31,5	34,0	35,7	37,9	40,9	42,5	44,8	47,1	52,4	55,0	58,0	59,7	61,8	
Luxemburgo	31,0	33,6	36,3	38,1	38,2	50,0	50,4	51,9	60,6	63,6	63,8	64,0	63,4	64,2
Coreia									59,8	68,1	65,5	63,0	64,0	
Itália		34,7	36,7	40,5	43,1	45,9	47,8	49,4	51,4	53,7	55,0	55,9	65,5	66,6
Espanha	39,1	43,2	46,0	48,9	51,7	53,3	55,7	58,3	60,4	62,0	55,8	56,0	66,4	
Eslovénia							46,0	48,8	51,2	54,3	55,5	61,0	70,6	
Holanda		46,3	49,9	53,9	57,9	60,6	60,2	68,5	70,8	70,5	72,3	72,9	74,0	
Hungria	42,7	45,6	49,1	52,3	54,8	54,6	58,1	58,5	53,0	62,4	70,7	74,5	75,3	
República Checa	38,8	47,4	48,6	50,0	47,1	52,8	54,6	63,8	62,8	68,4	73,7	76,3	78,3	
Reino Unido								63,3	67,0	70,5	74,9	77,8	79,9	
Alemanha	46,3	53,0	56,3	61,1	59,0	63,6	66,0	71,1	76,3	79,4	81,4	82,6	83,2	
Finlândia	42,6	48,3	52,5	58,0	62,5	66,4	70,4	72,3	77,5	79,9	83,3	84,2	85,0	

*Ordenado por valor ascendente de consumo em 2012. Dados extraídos e adaptado de: OCDE.Stat (135)

O consumo de antidiabéticos em Espanha, no ano de 2006, registou um valor de 55,7 DHD, sendo que as insulinas representaram 13,5 DHD, subdividindo-se em 1,8 DHD para as de acção rápida, 4,2DHD para as de acção intermédia, 5,1 DHD para as de acção intermédia combinada com acção rápida e 2,5 DHD para as de acção lenta. Relativamente aos ADO's, os consumos destes subdividiram-se em 13,4 DHD para a metformina, 22,0 DHD para as sulfonilureias, 2,2 DHD para os inibidores das alfa-glucosidases, 1,0 DHD para as glitazonas, 3,1 DHD para os designados por outros antidiabéticos orais e 0,6 DHD para os ADO's com associação de fármacos (138). Comparativamente com o presente estudo,

para o mesmo ano, Portugal apresentava um menor consumo de antidiabéticos, pouco mais de metade do consumo de insulinas e um superior consumo de ADO's orais. Todos os tipos de insulinas tiveram um menor consumo, sendo que as insulinas de acção lenta tinham uma expressão residual enquanto em Espanha já representava 2,5 DHD, nível que em Portugal foi atingido no ano de 2011. Relativamente aos ADO's, os grupos de grande consumo, biguanidas e sulfonilureias, registaram valores semelhantes nos dois países. As diferenças mais assinaláveis referem-se aos ADO's com associação de fármacos, com muito maior expressão em Portugal, e aos designados por outros ADO's por razão inversa. Ainda relativamente a Espanha, dados referentes a 2008 apresentavam um consumo de antidiabéticos de 60,7 DHD (139), valor este praticamente coincidente com o valor obtido para o mesmo ano no presente estudo.

Os medicamentos para a diabetes nos países nórdicos, nomeadamente Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia, relativamente ao ano de 2008, apresentaram uma grande amplitude de consumo, tendo a Finlândia os consumos mais elevados de antidiabéticos com 77,5 DHD, de insulinas com 27,1 DHD e de ADO's com 50,4 DHD e a Islândia os consumos mais diminutos de antidiabéticos com 26,8 DHD, de insulinas com 8,6 DHD e de ADO's com 18,2 DHD (140). Os restantes países obtiveram resultados mais homogéneos, visto que os valores de consumo de antidiabéticos situaram-se em 42,5 DHD na Dinamarca, 46,6 DHD na Noruega e 49,5 DHD na Suécia. Este quadro de consumo faz com que, comparativamente com o mesmo ano, Portugal situou-se no consumo de antidiabéticos entre a Suécia e a Finlândia, no consumo de insulinas com o mesmo valor de consumo da Islândia e no consumo de ADO's acima da Finlândia, ou seja, acima de qualquer destes países nórdicos. Na comparação dos consumos de ADO's entre os países nórdicos e Portugal, uma das conclusões a extrair é que em qualquer destes países os consumos de biguanidas foram superiores aos consumos de sulfonilureias, facto que no presente estudo apenas se manifestou em Portugal de 2012 em diante, tendo em conta apenas medicamentos sem associação de fármacos. Outra conclusão a extrair é relativa ao consumo de ADO's com associação de fármacos pois a sua expressão nos países nórdicos foi entre 0,4 DHD e 0,6 DHD, excepto na Finlândia com um consumo de 2,1 DHD, valores bastante abaixo do obtido em Portugal de 2,4 DHD. Também nos consumos de inibidores das alfa-glucosidases e de inibidores da DPP-4 registaram-se valores abaixo dos obtidos em Portugal, de 3,0 DHD e de 2,4 DHD, respectivamente, tendo sido registados,

no conjunto dos países nórdicos considerados, os maiores valores de consumo de inibidores das alfa-glucosidases na Finlândia com 2,1 DHD e de inibidores da DPP-4 na Dinamarca e na Finlândia com 0,7 DHD.

Dados relativos à Austrália, referentes aos anos de 2008 a 2010, permitem a comparação com os resultados do presente estudo (141). Durante este período o consumo de medicamentos antidiabéticos cresceu ligeiramente, de 59,2 DHD para 59,9 DHD, o consumo de insulinas passou de 17,1 DHD para 18,3 DHD e o consumo de ADO's decresceu de 42,6 DHD para 41,6 DHD. Em referência ao ano de 2010, o consumo de insulinas subdividia-se em 5,5 DHD para as de acção rápida, em 1,2 DHD para as de acção intermédia, em 5,8 DHD para as de acção intermédia combinada com acção rápida e em 5,9 DHD para as de acção lenta, sendo que reflectia, relativamente a 2008, um aumento das insulinas de acção rápida e de acção lenta e uma diminuição das insulinas de acção intermédia. O consumo de ADO's foi calculado sem a criação do grupo de medicamentos com associação de fármacos, se bem que para cada molécula fosse calculado o valor de consumo em separado, ou seja, proveniente dos respectivos medicamentos de monofármaco e de associação de fármacos. Deste modo o consumo apresentado de ADO's em 2010 inclui 2,1 DHD provenientes de medicamentos de associação de fármacos, sendo que, para o mesmo ano, esses subdividem-se em 18,3 DHD para a metformina (0,9 DHD proveniente de associação de fármacos), 19,4 DHD para as sulfonilureias (0,6 DHD de associação de fármacos), 0,1 DHD para os inibidores das alfa-glucosidases, 2,3 DHD para as glitazonas (0,2 DHD de associação de fármacos), 1,3 DHD para os inibidores da DPP-4 (0,4 DHD de associação de fármacos) e menos de 0,1 DHD para outros antidiabéticos. Comparativamente a 2008 verificou-se um aumento de metformina e uma diminuição de todos os outros medicamentos. Os dados Australianos permitem observar que existe uma muito maior utilização de insulina neste país do que em Portugal, praticamente de todos os tipos excepto das insulinas de acção intermédia. O consumo de ADO's é menor na Austrália e, se bem que o perfil de consumo destes medicamentos revele as suas especificidades, a maior diferença verifica-se na diminuta utilização de ADO's com associação de fármacos, nomeadamente de metformina associada a inibidores da DPP-4, na qual essa diferença é bastante acentuada.

Um país emergente revelou dados de consumo de antidiabéticos com interesse para o presente estudo. O consumo de antidiabéticos na Malásia, no ano de 2008, registou um

valor de 46,7 DHD, sendo que as insulinas representaram 3,7 DHD e os ADO's 43,0 DHD (142). O principal consumo de insulinas devia-se às insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida com um valor de 1,8 DHD. No respeitante aos ADO's, dividiam-se essencialmente em metformina com 13,6 DHD e em sulfonilureias com 27,8 DHD, sendo que todos os restantes itens obtiveram valores inferiores a uma unidade de DHD. A comparação com os dados do presente estudo, para o ano de 2008, permite concluir que se está perante um diferente perfil de consumo. Contudo, quando se compara com os dados de Portugal do ano de 2005, apesar de grandes diferenças no consumo de insulinas, de inibidores das alfa-glucosidases e de ADO's com associação de fármacos, os valores de consumo de ADO's, de metformina e de sulfonilureias são relativamente semelhantes.

Um estudo de consumo de antidiabéticos na Sérvia, referente a 2010, revelou um consumo de 47,3 DHD, sendo que as insulinas representavam de 22,0% e, no respeitante exclusivamente à proporção nos ADO's, a metformina e as sulfonilureias representavam 44,1% e 55,6%, respectivamente (120). Para este mesmo ano, Portugal apresentava um valor de consumo de antidiabéticos bastante superior mas no que concerne ao consumo de insulina, apesar dos valores relativos serem bem superiores na Sérvia, os valores absolutos de DHD não são muito distantes, com cerca de 10 DHD em ambos os países. Assim sendo, verifica-se uma maior distância a nível de consumo de ADO's, com valores cerca de três vezes superiores em Portugal. Contudo, a percentagem de consumo de metformina e de sulfonilureias, no grupo dos ADO's, revelou-se superior na Sérvia e a percentagem de consumo dos restantes antidiabéticos foi praticamente vestigial.

O consumo de antidiabéticos na Estónia, no ano de 2010, registou um valor de 45,2 DHD, sendo que as insulinas representaram 13,8 DHD, subdividindo-se em 4,9 DHD para as de acção rápida, 0,6 DHD para as de acção intermédia, 2,3 DHD para as de acção intermédia combinada com acção rápida e 6,0 DHD para as de acção lenta. Relativamente aos ADO's com um consumo total de 31,4 DHD, estes subdividiram-se em 15,1 DHD para a metformina, 14,8 DHD para as sulfonilureias, 0,3 DHD para as glitazonas, 1,0 DHD para os inibidores da DPP-4 e 0,2 DHD para os ADO's com associação de fármacos (143). Estes valores de consumo têm subido constantemente desde 2006, tanto a nível de insulinas como de ADO's. Nas insulinas verificou-se um grande aumento das insulinas de acção lenta e uma grande diminuição das insulinas de acção intermédia. Nos ADO's, detectou-se

um aumento do consumo de metformina e uma estabilização do consumo de sulfonilureias. Apesar dos restantes grupos de antidiabéticos apresentarem um aumento do seu consumo, os seus valores absolutos são bastante residuais. No ano de 2010, Portugal apresentou um consumo de medicamentos antidiabéticos superior, verificando-se o inverso quando se observa o consumo de insulinas. Destas, o consumo de insulinas de acção lenta foi o mais relevante na Estónia e o menos em Portugal, assim como o consumo de insulinas de acção intermédia foi dos mais relevantes em Portugal e o menos na Estónia. Contudo, em termos de tendência, também em Portugal se verificava um aumento do consumo de insulina de acção lenta e uma diminuição do consumo de insulina de acção intermédia. Relativamente ao consumo de antidiabéticos orais no ano de 2010, em Portugal verificou-se um consumo quase duas vezes superior ao consumo na Estónia. Contudo, nesse ano na Estónia deu-se a passagem, ainda que marginalmente, do consumo de metformina sobre o consumo de sulfonilureias, algo que sucedeu em Portugal em 2012. A nível de ADO's com associação de fármacos, enquanto na Estónia os seus valores de consumo apresentaram-se residuais, em Portugal estes medicamentos revelaram um valor de consumo de grande expressão e com enorme tendência para o seu aumento.

Em Itália, dados relativos a 2011, indicam que o consumo de antidiabéticos situou-se em 53,3 DHD, sendo que destes, 9,9 DHD pertenciam ao consumo de insulinas e 17,7 DHD ao consumo de metformina (144). Os dados também revelam diferentes valores do consumo de antidiabéticos nas diferentes regiões italianas, registando-se o menor valor de 38,6 DHD na região de Trento e o maior valor de 77,3 DHD na região da Sicília. Em comparação com Portugal, para o ano de 2011, no presente estudo o consumo de antidiabéticos foi superior, o consumo de insulinas foi ligeiramente menor e o consumo de metformina foi exactamente o mesmo. No respeitante a divisões administrativas e também para 2011, verificou-se que a nível regional o afastamento por maior consumo de antidiabéticos relativamente ao consumo em Portugal continental foi 19,2%, referente à região do Alentejo, e a nível distrital o afastamento por maior consumo foi 28,3%, referente ao distrito de Beja, enquanto em Itália o maior valor de consumo foi 45,0% superior na região da Sicília. O afastamento por menor consumo de antidiabéticos em Portugal, a nível regional e distrital, foi 23,7% inferior na região do Algarve e igualmente no distrito

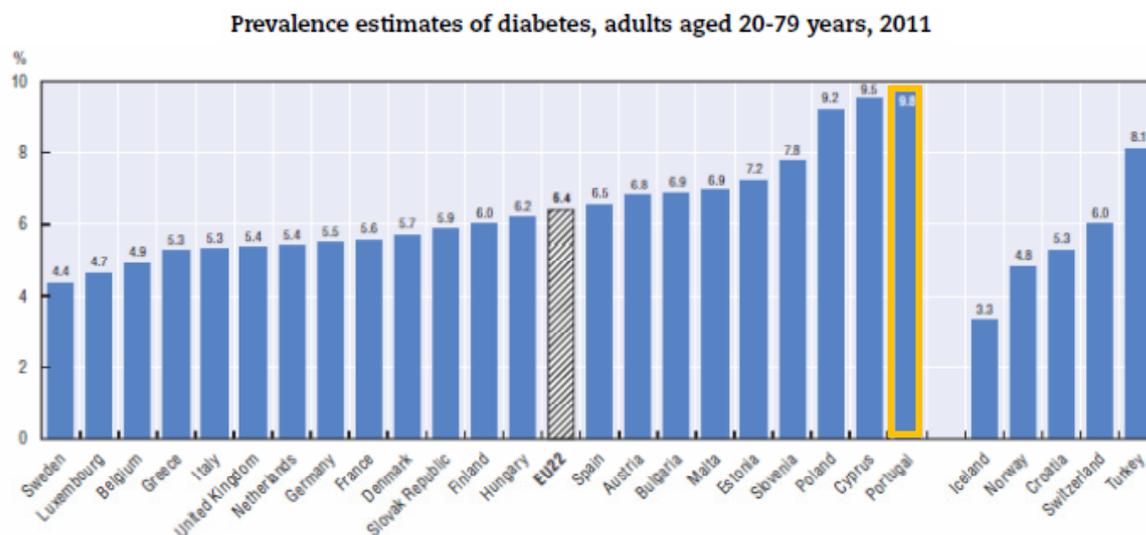
de Faro, enquanto em Itália o menor valor de consumo foi 27,6% inferior na região de Trento.

O presente estudo não detectou diferenças significativas nas médias de consumo de medicamentos antidiabéticos, de insulinas e análogos e de antidiabéticos não insulínicos, nos anos 2005, 2010 e 2014, entre os agrupamentos distritais do norte e do sul. Contudo, observa-se nos antidiabéticos e nos antidiabéticos não insulínicos uma menor amplitude nos valores de consumo nos distritos agrupados a norte relativamente aos valores dos distritos a sul. Quanto aos agrupamentos distritais do litoral e do interior, estes revelaram diferenças significativas nas médias de consumo de medicamentos antidiabéticos e de antidiabéticos não insulínicos, nos anos 2005, 2010 e 2014, e nas médias de consumo de insulinas e análogos em 2010 e 2014, obtendo o agrupamento de distritos do interior, em quaisquer destes itens de consumo, valores médios superiores aos dos distritos do litoral. Como facto interessante nesta relação entre o litoral e o interior, observa-se que no agrupamento de distritos do interior, em 2014, Santarém obteve consumos de antidiabéticos, de insulinas e análogos e de antidiabéticos não insulínicos acima da média do seu agrupamento distrital e, para o mesmo ano, Portalegre nestes três consumos registou valores abaixo da média do mesmo agrupamento distrital.

Ainda relativamente às médias de consumo dos tipos insulinas e análogos e dos tipos de antidiabéticos não insulínicos, referentes ao ano 2014, entre os agrupamentos distritais do norte e do sul, o presente estudo não detectou a diferenças significativas em nenhum dos casos. Quanto aos agrupamentos distritais do litoral e do interior, estes revelaram diferenças significativas nas médias de consumo de insulinas de acção lenta, de sulfonilureias, de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4, no ano 2014, obtendo o agrupamento de distritos do interior, em quaisquer destes itens de consumo, valores médios superiores aos dos distritos do litoral.

A prevalência da diabetes é uma das condicionantes para o consumo de medicamentos antidiabéticos. Ora, no respeitante à prevalência da diabetes na Europa, Portugal situa-se no topo (127). Dos vários países europeus abordados nesta discussão, quase todos reflectiam um menor consumo de antidiabéticos do que o apresentado no presente estudo para Portugal, o que está em linha com o espectável quando se tem em conta a sua prevalência de diabetes. A título de exemplo, a Islândia apresenta uma das menores prevalências de diabetes na Europa e, conseqüentemente, também apresenta um baixo

consumo de antidiabéticos pela sua população. Contudo, convém destacar dois países: Espanha e Finlândia. Ambos têm uma prevalência de diabetes bastante menor que Portugal. Contudo, Espanha apresenta consumos globais de antidiabéticos muito semelhantes aos de Portugal e a Finlândia apresenta consumos globais de antidiabéticos muito mais elevados que os de Portugal.



Adaptado de: OCDE *Health at a glance - Europe 2012* (127)

Figura 81 - Prevalência da diabetes na Europa em 2011

A mais actual e referenciada estimativa da prevalência de diabetes em Portugal tem como ponto de partida o estudo denominado Prevadiab, para o qual a recolha de dados foi concluída em Janeiro de 2009, determinando que essa seria de 11,7%, subdividindo-se em duas parcelas: 6,6% de diagnosticados e 5,1% de não previamente diagnosticados (16). Tendo por base este estudo, com ajustamento à distribuição populacional nos anos seguintes, dados posteriores apresentaram estimativas de prevalência de diabetes de 12,4%, de 12,7%, de 12,9% e de 13,0%, respectivamente para 2010, 2011, 2012 e 2013, sendo, para os mesmos anos e pela mesma ordem, a prevalência de diagnosticados de 7,0%, de 7,2%, de 7,3% e igualmente de 7,3% (17,117,145,146). O consumo de antidiabéticos, teoricamente, estará relacionado com o aumento da prevalência de diagnosticados mas esta tem aumentado. Este aumento progressivo da prevalência de diagnosticados está em linha com o crescimento verificado nos resultados de consumo de medicamentos antidiabéticos do presente estudo mas o crescimento de consumo de antidiabéticos é superior ao aumento de prevalência de diagnosticados, o que

provavelmente significa uma população diabética diagnosticada mais medicada. Caso se dê a situação de em anos futuros a prevalência de diagnosticados aproximar-se da prevalência estimada de diabetes, sem alteração de outros factores, tais como a política do medicamento, à partida esperar-se-ia um forte aumento do consumo destes medicamentos.

Outro aspecto interessante a abordar refere-se à prevalência de diabetes a nível regional em Portugal (Figura 5). O já referido estudo Prevadiab estimou prevalências para regiões de Portugal em que o maior valor foi atribuído à região dos Açores, sendo que o maior valor a nível de Portugal continental foi referente à região do Grande Porto e o menor valor à região Centro (18). Apesar da divisão regional do estudo em apreço ser diferente da apresentada no presente estudo, para além deste apenas contemplar Portugal continental, algumas considerações serão exploradas, construindo e desconstruindo espaços geográfico de forma a aproximar as divisões regionais dos dois estudos. A região Centro tem a menor prevalência de diabetes mas encontra-se entre as regiões do presente estudo em que a sua população mais consome medicamentos antidiabéticos. A região do Algarve tem das menores prevalências e encontra-se no nível mais baixo de consumo destes medicamentos. A região da Grande Lisboa tem uma prevalência sensivelmente igual à do Algarve mas os distritos de Lisboa e de Setúbal consomem mais do que o de Faro, se bem que todos estes distritos estão entre os que atingem um menor nível de consumo. A região Norte tem uma prevalência próxima da nacional, assim como o seu consumo também está próximo dos valores de Portugal continental. A região do Alentejo tem uma prevalência ligeiramente superior à nacional e a sua população obtém o maior nível de consumo, com valores muito semelhantes aos também detectados no distrito de Santarém. A região do Grande Porto, a nível de Portugal continental, tem a maior prevalência mas o distrito do Porto tem um nível de consumo próximo dos valores registados para Portugal continental.

5 Conclusão

Ao tipo de trabalhos da natureza do presente estudo deve ser dada continuidade temporal, mantendo observações detalhas a nível geográfico, permitindo assim a existência de dados sobre os padrões de consumo e suas tendências, as comparações

externas e internas, ser uma das fontes de informação para testar hipóteses farmacoepidemiológicas ou, mesmo, ser uma das bases para a tomada de decisões com o objectivo de produzir correcções racionais a nível da política do medicamento.

Apesar de diferentes metodologias ou fontes de obtenção de informação, o presente estudo apresenta resultados de consumo de medicamentos antidiabéticos consistentes com os resultados de outros estudos de consumo em Portugal, excepto para um último período de tempo nos resultados de consumo global de antidiabéticos divulgados pela OCDE, tomando-se como uma das hipóteses o facto de estes dados não estarem completos.

A comparação dos consumos de medicamentos antidiabéticos, divulgados no presente estudo com os de outros países desenvolvidos, revela que Portugal tem um nível de consumo dos mais elevados no conjunto dessas nações. Relativamente ao padrão de consumo dos diversos medicamentos antidiabéticos, também por comparação com países desenvolvidos, verifica-se que Portugal tem um diminuto consumo de insulinas e análogos, de uma forma geral em todos os tipos de insulinas, se bem que as insulinas de acção rápida e as insulinas de acção lenta têm registado um forte e um muito forte crescimento de consumo, respectivamente. Também pelo mesmo tipo de comparação, verifica-se que Portugal tem um elevado consumo de antidiabéticos não insulínicos, com um peso muito superior aos demais países a nível do consumo dos inibidores da DPP-4 e, principalmente, na forma de associação com metformina. Já o facto do nível de consumo de metformina ter sido inferior ao consumo de sulfonilureias ao longo de vários anos poderá ter estado parcialmente mitigado nos últimos anos pelo elevado consumo de metformina na forma de medicamentos com metformina associada a outros fármacos. Contudo, desde 2012 que o consumo de metformina na forma de medicamento mono-fármaco superou o consumo de sulfonilureias na forma de medicamento mono-fármaco, continuando a metformina a apresentar uma tendência de consumo crescente e as sulfonilureias uma tendência de estabilização ou mesmo de ligeiro decréscimo.

A nível regional ou distrital em Portugal, relativamente ao consumo de medicamentos antidiabéticos, apesar de os casos extremos serem, em ordem decrescente, o Alentejo *versus* o Algarve e Beja *versus* Faro, uma das questões para investigações futuras prende-se com as assimetrias entre as prevalências estimadas de diabetes e os consumos de medicamentos antidiabéticos nos distritos do Porto, de Lisboa e de Faro. Outra assimetria

assinalável coloca-se territorialmente a nível de litoral *versus* interior não só no consumo de antidiabéticos, de insulinas e análogos e de antidiabéticos não insulínicos mas também nos consumos de alguns níveis inferiores de classificação destes itens.

O aumento do consumo de medicamentos antidiabéticos tem sido uma constante dos últimos anos, correndo-se o risco de afirmar que, provavelmente, continuará a sua tendência de crescimento e, tendo em atenção o aumento da prevalência de diabetes, incluindo a prevalência de diabetes por diagnosticar, se associada ao esforço de rastreios mais sistemáticos, este nível de consumo registado poderá até estar aquém do espetável em países desenvolvidos.

PARTE II - Estudos em clínica especializada em diabetes

**Perfil de prescrição e objetivos
terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2
em consulta de diabetologia**

1 Enquadramento

O Plano Nacional de Saúde (PNS) 2012-2016 é um extenso e ambicioso documento, no sentido em que deseja fornecer bastante material para a organização da saúde nacional, com o beneplácito objectivo de obter ganhos em saúde, mais concretamente, através dos respectivos indicadores. Os indicadores referentes à diabetes assumem algum protagonismo na caracterização do estado geral da saúde da população, nomeadamente, a quarta causa de morte para o sexo feminino, o aumento da prevalência para 12,3%, a diminuição de 56,9 anos de vida potencialmente perdidos por diabetes por 100 000 habitantes abaixo dos 70 anos, em 2001, para 40,0 em 2009 e com o objectivo de atingir a meta de 18,7 em 2016, ambos para a mesma ordem de grandeza, a diminuição de internamentos por diabetes de 35,2 por 100 000 habitantes abaixo dos 70 anos, em 2001, para 30,0 em 2009 e com o objectivo de atingir a meta de 25,5 em 2016, também ambos para a mesma ordem de grandeza e, ainda, dos internamentos evitáveis através de cuidados de ambulatório destacam-se, com 18,9%, os relacionados com a diabetes (147).

No que respeita à estrutura do sistema da saúde em Portugal, o PNS caracteriza bem a actual situação e nada melhor que citar o seu próprio texto: "A prestação de cuidados de saúde em Portugal caracteriza-se pela coexistência de um Serviço Nacional de Saúde (SNS), de subsistemas públicos e privados específicos para determinadas categorias profissionais e de seguros voluntários privados. O SNS é a principal estrutura prestadora de cuidados de saúde, integrando todos os cuidados de saúde, desde a promoção e vigilância à prevenção da doença, diagnóstico, tratamento e reabilitação médica e social." "A última década foi marcada por um conjunto de reformas, com especial incidência na rede e nas urgências hospitalares, nos cuidados de saúde primários (CSP) e nos cuidados continuados integrados (CCI). A rede hospitalar em Portugal Continental é formada por 212 Hospitais, dos quais 91 são privados. Os 363 Centros de Saúde foram organizados em 74 Agrupamentos de Centro de Saúde (ACES). Em 2012 estavam em atividade 342 Unidades de Saúde Familiar e 186 Unidades de Cuidados na Comunidade. O número de camas contratadas em funcionamento até 31 de Dezembro de 2011, na Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados, atingia 5595. Estas camas estavam distribuídas pelas seguintes tipologias: 906 de convalescença, 1747 de média duração e reabilitação, 2752 de longa duração e manutenção e 190 de cuidados paliativos" (147).

Importa agora reter algumas considerações estabelecidas no PNS. Nos valores e princípios realça-se "a integração e continuidade dos cuidados" de saúde. No modelo conceptual "o sistema de saúde encontra equilíbrios entre a proximidade de cuidados e a gestão racional de recursos limitados; entre a redundância e complementaridade de serviços oferecidos pelo sector público, privado e social; entre a resposta compreensiva e a resposta especializada às necessidades de saúde". Num dos pontos das estratégias e recursos para a promoção da equidade e acesso "a organização territorial dos cuidados de saúde contempla a rede de cuidados de saúde primários, os cuidados pré-hospitalares, a rede hospitalar e rede nacional de cuidados continuados e integrados". A nível político assume que deve "promover a participação activa das organizações representativas dos interesses do cidadão (por exemplo, associações de doentes, de consumidores, instituições particulares de solidariedade social - IPSS, Misericórdias, etc...)." E, por fim, entre várias estratégias e recursos para o reforço da qualidade em saúde, dependendo "da intervenção programada em determinadas áreas" os "Processos Assistenciais Integrados", documento oficial este que já tomou forma específica para a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), sendo abaixo devidamente descrito (147).

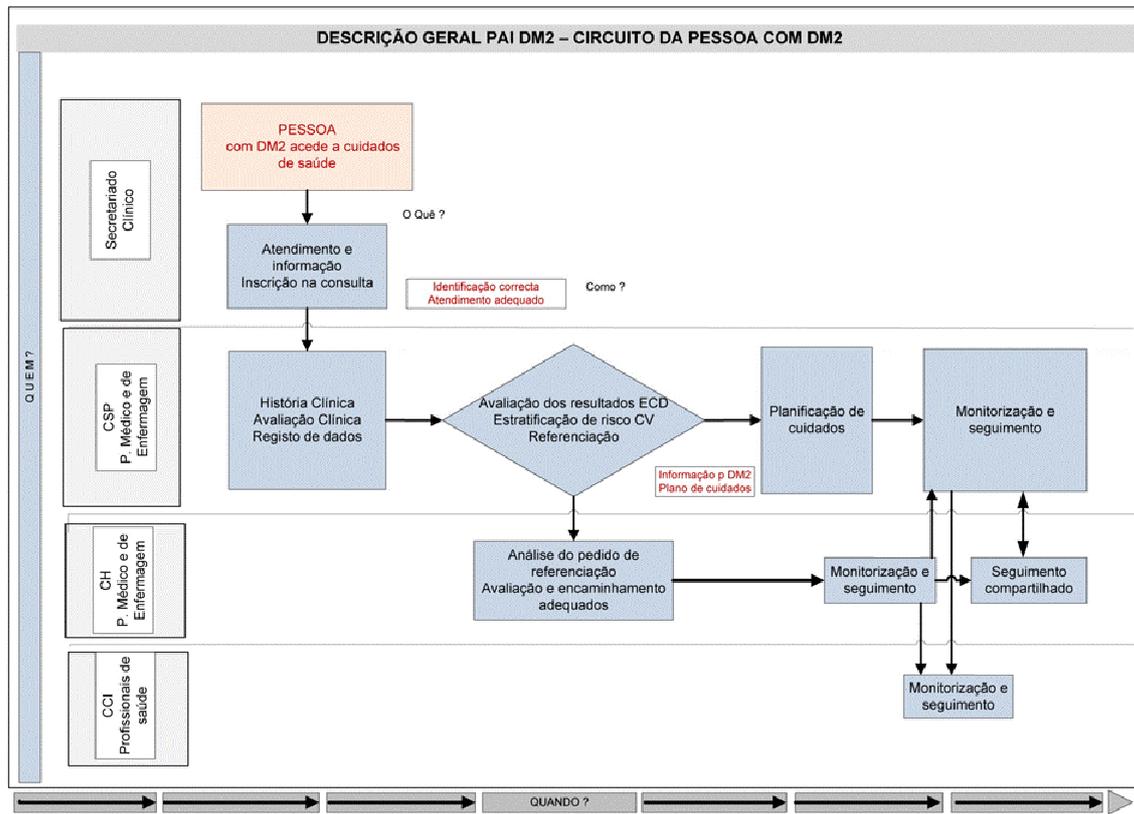
Portugal tem desde a década de setenta um Programa Nacional para a Diabetes (PND), o qual, além das suas várias designações, sofreu, evidentemente, adaptações no decurso do tempo, sendo o actual o sucessor da versão de 2008. De forma bem explícita, o PND afirma que "é dirigido à população em geral, no entanto assume-se como população alvo preferencial as pessoas com diabetes, com e sem complicações da doença, as mulheres grávidas e a população com risco acrescido de desenvolvimento de diabetes". Nos seus objectivos gerais, propõe-se a "reduzir a incidência da diabetes; reduzir a incidência das complicações micro e macro-vasculares da diabetes; reduzir a morbilidade e a mortalidade por diabetes;" tendo quatro objectivos específicos que importa salientar, nomeadamente "garantir o acesso das pessoas com diabetes aos cuidados de saúde - implementar consultas de diabetes em 80% das instituições dos CSP e dos hospitais; desenvolver a coordenação entre níveis de cuidados - implementar a criação de Unidades Coordenadoras Funcionais em diabetes em 80% dos ACES; uniformizar as práticas profissionais em prol de uma efetiva qualidade clínica, organizacional e satisfação das pessoas com diabetes - publicação do Plano Assistencial Integrado da Diabetes até ao final de 2012; apoiar a investigação básica, clínica e epidemiológica em todas áreas

relacionadas com a prevenção e o acompanhamento na diabetes - promover um estudo e duas conferências anuais sobre matérias relevantes neste âmbito" (148).

O PND, para as estratégias de intervenção, tem entre os vários princípios orientadores a "identificação dos obstáculos à implementação do Programa, através das estruturas de acompanhamento que identifiquem as barreiras existentes à sua gestão, nomeadamente em matéria de acesso das pessoas com diabetes a cuidados de saúde adequados, de acordo com a história natural da doença", tendo as estratégias de intervenção, entre outras necessidades, de se desenvolverem por forma a "garantir o acesso das pessoas com diabetes aos níveis de cuidados adequados à sua situação, numa perspectiva sempre que possível preventiva e de bem-estar bio-psico-social, e a continuidade desses cuidados através dos diferentes níveis prestadores do sistema de saúde, numa visão de gestão integrada da diabetes." No sentido estratégico da formação, salienta-se a abordagem de "reforçar a parceria entre as associações de pessoas com diabetes, as estruturas prestadoras de cuidados de saúde e as sociedades científicas, nomeadamente na intervenção no Fórum Nacional da Diabetes" (148).

Por fim, o PND estabelece uma monitorização em que a execução do programa é avaliada através de "indicadores de processo e de resultados", "competindo às Administrações Regionais de Saúde, em articulação com o Diretor do PND, a definição das metas relativas a estes indicadores, tendo em conta as suas diferentes situações de partida e os seus contextos de execução específicos" (148).

O Processo Assistencial Integrado da Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (PAI DTM2) é um documento oficial extenso que, tal como a sua designação induz, tenta traduzir toda a operacionalidade para a gestão da doença em causa e, por ser integral, reproduz os documentos que tenham sido emitidos fora deste documento, como por exemplo, normas de orientação clínica ou indicadores de avaliação mas que a intensão prevalecente seja a de pertencer a este âmbito. Na sua "definição funcional do processo" descreve-se como um "conjunto de atividades sequenciais destinadas ao diagnóstico precoce, confirmação diagnóstica, tratamento integral e monitorização clínica da pessoa com diabetes *mellitus* tipo 2, garantindo a corresponsabilidade de todos os profissionais de saúde e a continuidade assistencial entre todos os níveis de cuidados de saúde: cuidados primários (CSP), cuidados hospitalares (CH) e cuidados continuados integrados (CCI)" (35).



Adaptado de: Processo assistencial integrado da diabetes *mellitus* tipo 2 (35)

Figura 82 - Descrição gráfica do circuito da pessoa com diabetes *mellitus* tipo 2 no âmbito do PAI

Apesar do PAI DMT2 ser um documento extenso também consegue ser bastante sucinto, como por exemplo na frase "as necessidades e expectativas da pessoa com diabetes, e dos seus familiares e cuidadores, são o elemento nuclear e o ponto de partida para o desenvolvimento deste PAI," assim como na descrição geral do circuito da pessoa com DMT2, tanto a nível gráfico, como a descrever os diversos elementos da seguinte forma: "os profissionais de saúde que desenvolvem as diferentes actividades assistenciais (Quem); o âmbito ou nível de actuação (Onde); a actividade ou o serviço que se presta (O quê); as suas características de qualidade (Como) e a sequência lógica da realização das diferentes actividades (Quando)" (35).

O PAI DMT2 descreve ainda de forma simplificada "as actividades a realizar pelos diferentes profissionais de saúde que intervêm no PAI DMT2, em cada fase do circuito da pessoa com diabetes ao longo de toda a história da doença" e que "para efeitos dos processos assistenciais integrados entende-se por competência a atitude do profissional de saúde e a sua capacidade de integrar os conhecimentos associados às boas práticas da profissão na sua prática diária e na resolução de problemas" (35).

Para o PAI DMT2 "a avaliação do processo assistencial é um elemento essencial do seu desenho e implementação," descrevendo-se os "indicadores que, de acordo com a realidade local e com o nível de cuidados em apreço (CSP, CH, CCI), serão utilizados para a avaliação do grau de cumprimento das boas práticas e normas incluídas neste processo assistencial," havendo oito tipos de indicadores: risco a 10 anos em pessoas sem diabetes; prevalência da diabetes; incidência da diabetes; população com diabetes em vigilância; indicadores de processo, incluindo por exemplo, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol LDL, tensão arterial (TA), índice de massa corporal (IMC), hábitos tabágicos, prática de exercício físico regular, percentagem de pessoas com diabetes com prescrição de metformina, percentagem de pessoas com diabetes com prescrição de insulina; indicadores de resultado; avaliação global; satisfação do cidadão (35).

Através do Despacho n.º 3052/2013, de 26 de Fevereiro, do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde foram formalmente criadas novas unidades na organização da estrutura de apoio à diabetes, sendo estas as Unidades Coordenadoras Funcionais da Diabetes (UCFD), em cada área geográfica correspondente a um Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES), com as consultas autónomas de diabetes nos Agrupamentos de Centros de Saúde, decorrendo nas Unidades de saúde familiar (USF) ou nas Unidades de cuidados de saúde personalizados (UCSP) da área de residência do utente, e as Unidades Integradas de Diabetes (UID), com as consultas autónomas de diabetes nos hospitais, sob a responsabilidade dos serviços de Endocrinologia ou de Medicina Interna. Entre as oito competências atribuídas às UCFD, destaca-se a primeira que tem a seguinte redação: "assegurar o estabelecimento participado de metas concretas na área da diabetes, dentro das estratégias do Programa Nacional para a Diabetes, nas instituições de saúde da sua área geográfica e a coordenação necessária entre os diferentes níveis de cuidados para a realizar contribuindo para o cumprimento das metas regionais" (149).

Após o extenso contexto explanado, convém finalmente introduzir neste enquadramento a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP; www.apdp.pt), sendo que apesar do enorme mérito a sua síntese também é mais tangível. Esta associação é reconhecida por ser uma das mais antigas associações de doentes, por prestar serviços clínicos especializados aos doentes com diabetes, não se restringindo apenas à endocrinologia mas também a outras especialidades médicas como a oftalmologia ou a

nefrologia, com capacidade de pequena cirurgia ou hemodiálise, respectivamente, por prestar serviços de saúde especializados desde a enfermagem, à nutrição e da podologia às análises clínicas, possibilitando o seguimento dos doentes e a educação dos doentes, tendo todos estes serviços integrados no mesmo local, sendo ainda, de longa data, muito reconhecida pela sua formação a profissionais de saúde. A Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal recebe doentes de qualquer proveniência, contudo, presta todos os cuidados disponíveis aos doentes referenciados dos subsistemas que estabelecem protocolos com esta instituição, nomeadamente, o SNS através de acordos estabelecidos directamente entre as entidades administrativas de saúde, tais como qualquer Administração Regional de Saúde (ARS) ou ACES.

Como conclusão do enquadramento, salienta-se que o mérito atribuído à APDP, no parágrafo anterior, não é tacitamente lisonjeiro, estando bem visível esse reconhecimento pois, exceptuando o Despacho do Secretário de Estado, em todos os documentos acima citados, a APDP é referenciada como tendo contribuído com a sua colaboração científica.

Finalmente, o propósito do estudo. Agora que tudo parece que se vai alterar no domínio da diabetes em Portugal e que tanto esforço tem sido feito para que se atinjam metas consentâneas, a excepcionalidade desta instituição em relação ao universo de instituições com consultas de indivíduos com diabetes, torna-se premente neste momento efectuar um estudo que caracterize esta população, neste caso a com DMT2, tendo especial enfoque nos perfis de prescrição e no controlo glicémico.

2 Objectivos

2.1 Objectivo geral

Caracterização dos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, em clínica especializada em diabetes, incluindo os perfis de prescrição de medicamentos antidiabéticos estabilizados, e sua relação com o objectivo glicémico de tratamento.

2.2 Objectivos específicos

- a) Caracterização sócio-demográfica e clínica e sua relação com níveis de controlo glicémico;
- b) Caracterização das terapêuticas antidiabéticas e suas relações com variáveis sócio-demográficas e clínicas e com níveis de controlo glicémico;
- c) Caracterização dos múltiplos objectivos de controlo da doença e suas relações com níveis de controlo glicémico;
- d) Exploração de resultados de variáveis com contributo para níveis de controlo glicémico personalizado.

3 Metodologia

3.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, descritivo e transversal.

3.2 Local de estudo

Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.

3.3 População em estudo

População com DMT2 seguida em clínica especializada em diabetes, com tratamento antidiabético estabilizado.

3.4 População alvo

População com DMT2 seguida nas consultas de diabetologia da APDP, com tratamento antidiabético estabilizado.

3.5 Critérios de inclusão

Indivíduos com DMT2 em seguimento clínico nas consultas de diabetologia da APDP há pelo menos um ano.

Doentes com pelo menos uma análise laboratorial de HbA1c efectuada no período em estudo.

Doentes com registo de consulta de diabetologia, nos doze meses anteriores à data de análise laboratorial da HbA1c.

Doente com terapêutica antidiabética instituída e estabilizada há pelo menos 181 dias.

3.6 Critérios de exclusão

Doentes sem registo clínico informático da APDP.

3.7 Amostragem

Amostra constituída pela totalidade dos doentes que cumprem os critérios de inclusão e de exclusão, através da última análise laboratorial de HbA1c efectuada no período em estudo.

3.8 Unidade de observação

O doente; sobre o qual foram recolhidos os dados das variáveis em estudo.

3.9 Desenho do estudo

Estudo observacional, descritivo e transversal com recolha de informação baseada em registos clínicos informáticos.

Através dos registos clínicos informáticos foi extraída uma base de dados que continha a informação objecto de estudo.

Para a constituição da base de dados foram satisfeitos os seguintes requisitos:

- a) Critérios de inclusão e de exclusão;
- b) Critério de amostragem;
- c) Obtenção dos dados das variáveis em estudo (ver secções específicas: variáveis primárias recolhidas; notas sobre a constituição da base de dados), tendo em conta que todos os dados seleccionados foram baseados na data da análise laboratorial de HbA1c, de acordo com o critério de amostragem, nomeadamente a terapêutica que estava instituída ao doente nesse momento.

3.10 Horizonte temporal do estudo

Todo o ano civil de 2012.

3.11 Variáveis primárias recolhidas

Tabela 52 - Variáveis primárias

Variáveis primárias
a) Sócio-demográficas
Idade (data de nascimento)
Sexo
Estado civil
Nível educacional
Residência (distrito)
Subsistema de saúde
Comparticipação de medicamentos (regime geral /regime especial)
b) Comportamentais
Tabagismo (não/sim)
c) Clínicas
Data da consulta de diabetologia anterior (relativa à data da análise laboratorial de HbA1c)
Ano de diagnóstico da DMT2
Número de consultas de diabetologia marcadas nos últimos 12 meses (contado a partir da data da análise laboratorial de HbA1c)
Número de faltas a consultas de diabetologia nos últimos 12 meses (contado a partir da data da análise laboratorial de HbA1c)
Complicações da diabetes (oftalmológicas, nefrológicas, neurológicas, podológicas, cardiovasculares)
Taxa de filtração glomerular
Albuminúria
Peso
Altura
IMC
Perímetro abdominal
HbA1c
Data dos dados laboratoriais da HbA1C
Colesterol total
Colesterol HDL
Colesterol LDL
Colesterol não HDL
Triglicérideos
Pressão arterial sistólica
Pressão arterial diastólica
d) Tratamento farmacológico
Prescrição actual de cada medicamento antidiabético (por código ATC de 5.º nível)
Data do início da prescrição actual de cada medicamento antidiabético

3.12 Critérios de avaliação e de classificação

Os critérios para avaliação foram as metas definidas pela norma de orientação clínica da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para a DMT2 (SPD) (98). Contudo, apesar de temporalmente posterior ao desenho do estudo, o novo critério de avaliação de objectivo glicémico personalizado também foi sumariamente abordado no trabalho, numa tentativa de aproximação à nova norma de orientação clínica da SPD para o tratamento da hiperglicemia na DMT2 (99).

Tabela 53 - Metas definidas pela norma de orientação clínica da SPD para a DMT2

Variável	Objectivo	Objectivo específico
Cessaçãõ do tabagismo	Obrigatória	
HbA1c	≤ 6,5%	
Pressãõ arterial	<130/80mmHg	<125/75mmHg; se Disfunçãõ renal
Colesterol	<175mg/dl	
Colesterol LDL	<100mg/dl	<70mg/dl; se DCV
Colesterol HDL	♂: >40mg/dl; ♀: >46mg/dl	
Triglicerídeos	<150mg/dl	
Colesterol não HDL	<130mg/dl	<100mg/dl; se DCV

Tabela baseada nas normas de orientação clínica da SPD (98)

A cada medicamento antidiabético em estudo foi atribuída a respectiva classificação anatómica, química e terapêutica (ATC) da Organização Mundial de Saúde (OMS), desenvolvida pelo Centro de Colaboração da OMS para a Metodologia Estatística do Medicamento, estando a consulta da classificação ATC de medicamentos disponível na página electrónica desta instituição (www.whooc.no) (128).

As classificações baseadas no índice de massa corporal e as classificações baseadas no perímetro abdominal foram realizados de acordo com a Orientação da Direcção-Geral da Saúde (DGS) intitulada "Avaliação antropométrica no adulto" (150).

A classificação do estágio de doença renal crónica através da taxa de filtração glomerular e a classificação dos graus de albuminúria consoante a excreção de albumina na urina, para este estudo através da urina minutada, foram realizados de acordo com a Orientação da DGS intitulada "Prevenção e avaliação da nefropatia diabética" (151).

Tabela 54 - Medicamentos antidiabéticos em estudo e seus códigos ATC

A10 - Medicamentos antidiabéticos	A10 - Medicamentos antidiabéticos
A10A - Insulinas e análogos	A10B - Antidiabéticos orais
A10AB - Insulinas de acção rápida	A10BA - Biguanidas
A10AB01 - Insulina rápida humana	A10BA02 - Metformina
A10AB04 - Insulina rápida lispro	A10BB - Sulfonilureias
A10AB05 - Insulina rápida aspártico	A10BB01 - Glibenclamida
A10AB06 - Insulina rápida glulisina	A10BB07 - Glipizida
A10AC - Insulinas de acção intermédia	A10BB09 - Glicazida
A10AC01 - Insulina intermédia humana	A10BB12 - Glimepirida
A10AD - Insulinas de acção combinada	A10BD - ADO's com associação de fármacos
A10AD01 - Insulina combinada humana	A10BD02 - Metformina + Glibenclamida
A10AD05 - Insulina combinada aspártico	A10BD05 - Metformina + Pioglitazona
A10AE - Insulinas de acção lenta	A10BD06 - Glimepirida + Pioglitazona
A10AE04 - Insulina lenta glargina	A10BD07 - Metformina + Sitagliptina
A10AE05 - Insulina lenta detemir	A10BD08 - Metformina + Vildagliptina
	A10BF - Inibidores das alfa-glucosidases
	A10BF01 - Acarbose
	A10BG - Glitazonas
	A10BG03 - Pioglitazona
	A10BH - Inibidores da DPP-4
	A10BH01 - Sitagliptina
	A10BH02 - Vildagliptina
	A10BH03 - Saxagliptina
	A10BX - Outros antidiabéticos orais: meglitinidas
	A10BX03 - Nateglinida

Fonte: Centro de Colaboração da OMS para a Metodologia Estatística do Medicamento (128)

Tabela 55 - Classificação do índice de massa corporal

Designação	IMC (kg/m ²)	
		Classe de baixo peso
Magreza severa	< 16,00	III
Magreza média	16,00 - 16,99	II
Magreza moderada	17,00 - 18,49	I
Normal	18,50 - 24,99	Peso normal
Pré-obesidade	25,00 - 29,99	Pré-obesidade
		Classe de obesidade
Obesidade	30,00 - 34,99	I
Obesidade	35,00 - 39,99	II
Obesidade	≥ 40,00	III

Fonte: Orientação da DGS (150)

Tabela 56 - Perímetro da cintura e risco de complicações metabólicas

Designação	Ponto de corte	Risco de complicações metabólicas
Perímetro da cintura	> 94cm (homens); > 80cm (mulheres)	Aumentado
Perímetro da cintura	> 102cm (homens); > 88cm (mulheres)	Muito aumentado

Fonte: Orientação da DGS (150)

Tabela 57 - Estádios da doença renal crónica

Estádio	Características	Taxa de filtração glomerular (TFG) (ml/min por 1,73m ²)
1	Lesão renal com TFG	≥ 90
2	Lesão renal com TFG	60 - 89
3	Lesão renal com TFG	30 - 59
4	Lesão renal com TFG	15 - 29
5	Insuficiência renal crónica terminal (IRCT)	< 15 ou diálise ou transplante renal

Fonte: Orientação da DGS (151)

Tabela 58 - Métodos de avaliação da excreção de albumina na urina

Albuminúria	Urina ocasional (µg/mg creatinina)	Urina minutada (µg/min)	Urina de 24h (mg/24h)
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminúria	30 - 299	20 - 199	30 - 299
Macroalbuminúria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Fonte: Orientação da DGS (151)

3.13 Análise de resultados

A base de dados foi extraída em ficheiro xls e a validação desta, incluindo exclusão de elementos, e a criação de variáveis realizou-se no programa *Microsoft Office Excel 2007*.

A análise estatística dos resultados realizou-se mediante a utilização do programa informático estatístico *SPSS (v20)*. O nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$, com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

3.14 Aspectos éticos

A base de dados criada é anónima em relação à identificação dos doentes. Ainda assim, os investigadores comprometeram-se à confidencialidade da informação individual existente na base de dados, de forma a garantir que não haja a quebra de anonimato através de qualquer método indirecto de cruzamento de informação.

A realização do estudo dependeu da aprovação do mesmo por parte da Comissão de Ética para a Saúde (CES) da APDP.

A APDP notificou, a 8 de abril de 2013, que a sua CES aprovou o estudo (Anexo I).

3.15 Notas sobre a constituição da base de dados

Ao pessoal da área da informática da APDP, nomeadamente ao seu responsável, o qual está bastante familiarizado com o programa informático para o suporte clínico, foi exigida a programação em linguagem informática especializada de modo a ser possível a extracção de dados existentes nos registos clínicos, em concordância com o proposto no presente estudo.

Uma das dificuldades prendeu-se com as variáveis denominadas complicações da diabetes. No programa informático existe uma janela com seis complicações, podendo ser marcadas pelo clínico como sim ou não em cada uma, sendo estas as complicações oftalmológicas, nefrológicas, neurológicas, podológicas, cardiológicas e vasculares periféricas. Contudo, existem, para cada uma das especialidades janelas específicas em que o clínico pode assinalar patologias específicas e, ainda, deixar notas escrita. Devido à existência de um número elevado de omissos na primeira janela, chamemos-lhe de quadro-resumo, e para diminuir esse mesmo facto, decidiu-se que quando havia notações positivas e anotações na janela específica, passava para a base de dados com tendo a respectiva complicação. Do mesmo modo, caso só houvesse notas negativas, passava como não tendo essa complicação. Outra alteração prendeu-se com a decisão de fundir numa mesma variável os registos das complicações cardiológicas com as complicações vasculares periféricas, passando a designar-se por complicações cardiovasculares. Ainda sobre a extração das variáveis complicações, também se tomou a decisão de passar a positivos, ou seja como tendo determinada complicação, os indivíduos que são seguidos em consulta da respectiva especialidade, o que na APDP, apenas se reflectiu nas complicações oftalmológicas, nefrológicas e podológicas.

A base de dados extraída com toda a informação solicitada continha 6 700 entradas, ou seja indivíduos, faltando incorporar o terceiro e o quarto critério de inclusão. Não respeitando o seguimento em consulta de diabetologia na APDP nos últimos doze meses anteriores à medição da HbA1c encontravam-se 454 elementos e sem terapêutica antidiabética instituída e estabilizada há pelo menos 181 dias verificavam-se em incumprimento 1 156 indivíduos. Como alguns destes casos eram concomitantes, obteve-se uma redução de 1 511 elementos, ou seja, ficou-se com uma base de dados final correspondente à informação sobre 5 189 pessoas com DMT2, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão.

No respeitante à validação dos dados, por serem incoerentes, passaram a omissos vinte e três medições de pressão arterial (PA), quer sistólicas quer diastólicas, dos mesmos indivíduos, um dado relativo ao perímetro abdominal e um dado sobre a altura e outro sobre o peso, ambos relativos ao mesmo indivíduo, o que resultou na perda de um único de IMC.

4 Resultados

Os resultados do estudo são seguidamente apresentados em quatro pontos baseados nos objectivos específicos, devendo estar sempre presente que o estudo se baseia numa população com DMT2 seguida numa clínica especializada em diabetes, neste caso na APDP.

4.1 Caracterização descritiva sócio-demográfica e clínica

O ponto de partida para este estudo era a obtenção da medição da HbA1c, tendo esta expressado valores de média de 8,1%, de mediana de 8,0% e de percentil 75 de 8,9%.

Tabela 59 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: hemoglobina glicosilada

		HbA1c (%)
N		5189
Média		8,139
Mediana		8,000
Moda		7,5 ^a
Desvio padrão		1,4260
Mínimo		4,7
Máximo		14,8
	25	7,100
Percentis	50	8,000
	75	8,900

a. Existem múltiplas modas. Apresenta-se a menor

Uma vez que a HbA1c poderia apresentar mais do que uma medição por indivíduo no ano civil em apreciação, o facto de se escolher último valor desse mesmo ano, originou uma selecção de medições com uma implicação de crescendo temporal, ao longo dos quatro trimestres.

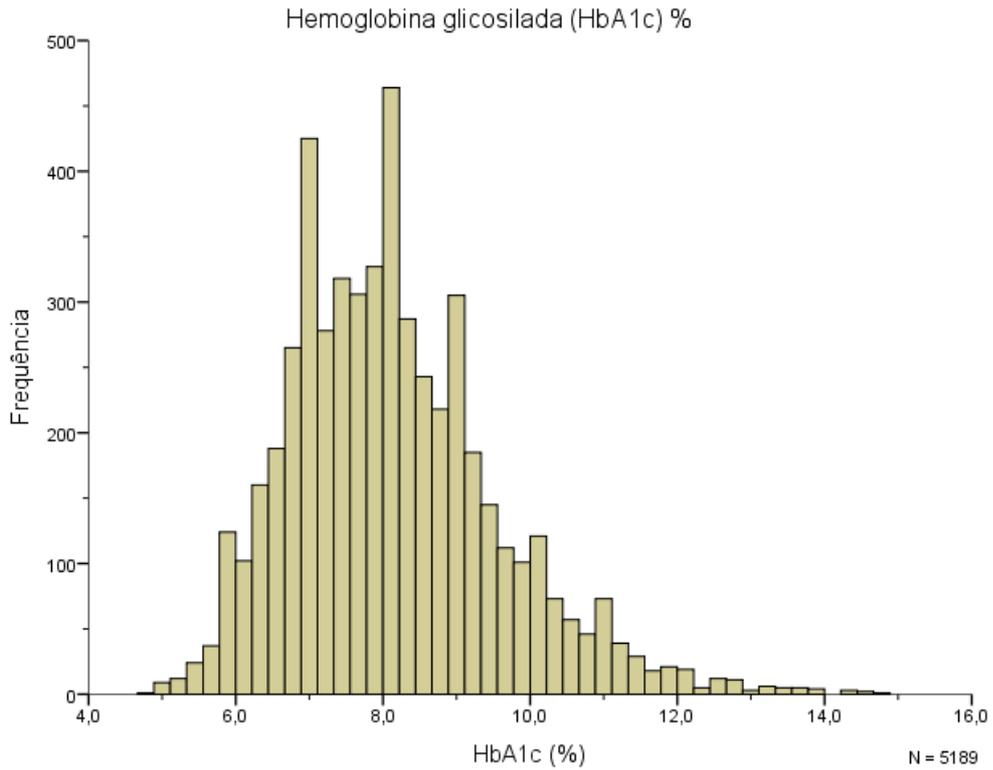


Figura 83 - Histograma de hemoglobina glicosilada percentual (HbA1c %)

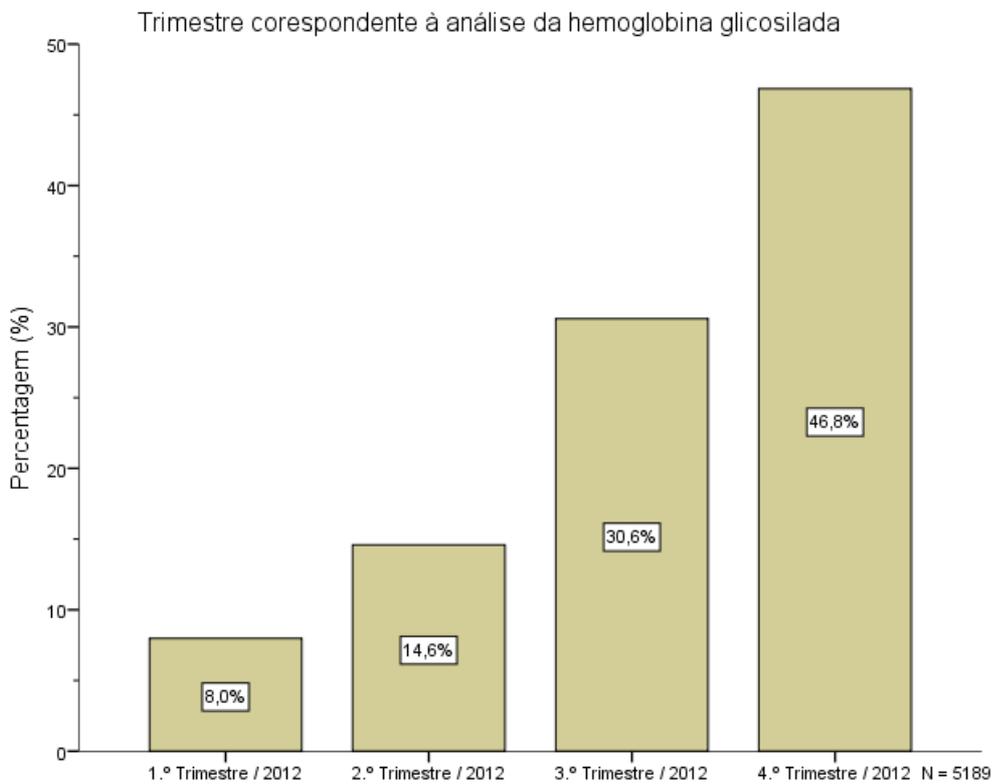


Figura 84 - Trimestre correspondente à análise da hemoglobina glicosilada

Como a DMT2 é uma doença crônica, é natural que numa clínica especializada se prestem serviços a uma população que, a nível cronológico, tenha decorrido já algum tempo desde o seu diagnóstico até ao tempo do presente estudo. Na presente situação, a média da idade foi de 66 anos, a média da idade à data do diagnóstico desta doença foi de 48 anos e tempo decorrido desde o diagnóstico da DMT2 obteve uma média de 18 anos.

Tabela 60 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: idade, idade no diagnóstico de DMT2 e anos DMT2 desde o diagnóstico

	Idade (anos)	Idade no diagnóstico de DMT2 (anos)	Anos de DMT2 desde o diagnóstico
N	5189	5188	5188
Média	65,99	48,39	17,94
Mediana	66,00	48,00	16,00
Moda	67	50	12
Desvio padrão	10,084	10,851	9,576
Mínimo	16	15	1
Máximo	95	91	57
Percentis			
25	60,00	41,00	11,00
50	66,00	48,00	16,00
75	73,00	55,00	23,75

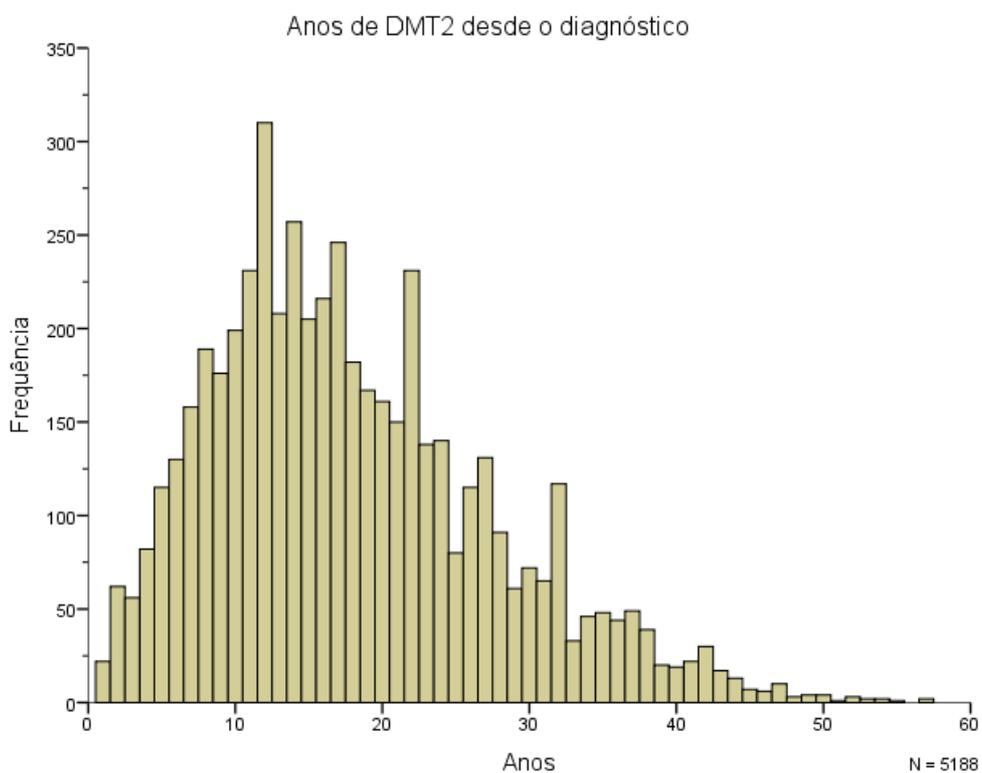


Figura 85 - Histograma de anos de diabetes *mellitus* tipo 2 desde o diagnóstico

A população observada obteve quase a paridade de sexos, sendo ligeiramente superior o número de indivíduos do sexo masculino. Quando se combina o sexo com a idade, tendo esta uma secção ao nível dos 70 anos, o maior grupo pertence ao sexo masculino com menos de 70 anos, traduzindo-se numa percentagem de 34,0%. A nível educacional, a maior expressão, com 61,8%, é representada pelos indivíduos com estudos primários, seguida dos elementos com uma educação secundária ou complementar, compreendendo 25,0%. Contudo, é de salientar o facto de 4,7% não ter qualquer nível completo de estudos.

Tabela 61 - Variáveis sócio-demográficas e comportamentais: números absolutos e percentagens

Variável	N	Categoria	Percentagem (%)
Sexo	5189	Feminino	48,8
		Masculino	51,2
Sexo e idade	5189	Feminino e 69- anos	28,6
		Feminino e 70+ anos	20,2
		Masculino e 69- anos	34,0
		Masculino e 70+ anos	17,2
Nível educacional	3495	Sem estudos	4,7
		Primário	61,8
		Secundário ou complementar	25,0
		Médio ou superior	8,5
Distrito de residência	5189	Lisboa	75,3
		Santarém	4,7
		Setúbal	14,7
		Outro	5,3
Sub-sistema de saúde	5188	Serviço nacional de saúde	82,9
		Outro sub-sistema do estado	15,9
		Outro	1,2
Comparticipação de medicamentos	5185	Regime geral	68,6
		Regime especial	31,4
Comparticipação de medicamentos (idade ≥65 anos)	2973	Regime geral	57,0
		Regime especial	43,0
Tabagismo	5110	Não	95,4
		Sim	4,6

Sendo o local escolhido para a recolha de dados situado na cidade de Lisboa, apesar da instituição poder servir quaisquer indivíduos das mais distintas localidades, já seria de prever que os residentes do distrito de Lisboa fossem os maioritários. No entanto, saber o seu valor adquire outro significado. O segundo distrito mais representado é o de Setúbal, em grande parte explicável por ser um distrito adjacente ao de Lisboa mas ainda mais por grande parte da sua população viver na margem sul do rio Tejo, com uma forte ligação à cidade de Lisboa.

Para uma larga maioria dos indivíduos seleccionados, com uma percentagem acima dos oitenta por cento, os cuidados prestados na instituição são subsidiados pelo SNS. O regime geral de comparticipação de medicamentos abrange 68,6% de indivíduos. Contudo, quando se seleccionam os sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos o peso relativo desse regime diminuí para 57,0%.

Algo que é fonte de muitas medidas preventivas de saúde e que adquire um maior combate sobre os diabéticos, o hábito tabágico é aqui representado por 4,8% dos indivíduos seleccionados.

Tabela 62 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: peso, altura, índice de massa corporal e perímetro abdominal

	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	Perímetro abdominal (cm)
N	5172	5163	5163	5168
Média	78,686	162,06	29,931	100,71
Mediana	77,350	162,00	29,412	100,00
Moda	70,0	160	27,682	100
Desvio padrão	14,8178	9,293	4,918	11,635
Mínimo	35,0	135	14,020	56
Máximo	161,0	202	60,597	147
Percentis				
25	68,500	155,00	26,535	93,00
50	77,350	162,00	29,412	100,00
75	87,500	169,00	32,678	108,00

a. Existem múltiplas modas. Apresenta-se a menor

O IMC, obtido pelas medidas de altura e peso, permite a classificação de determinado indivíduo desde o estado de elevada magreza a elevada obesidade. Este índice obteve uma média correspondente ao nível de pré-obesidade mas muito próximo do limiar da primeira classe de obesidade, estando o percentil 75 plenamente integrado neste nível de classificação e 13,6% ainda acima desta primeira classe de obesidade.

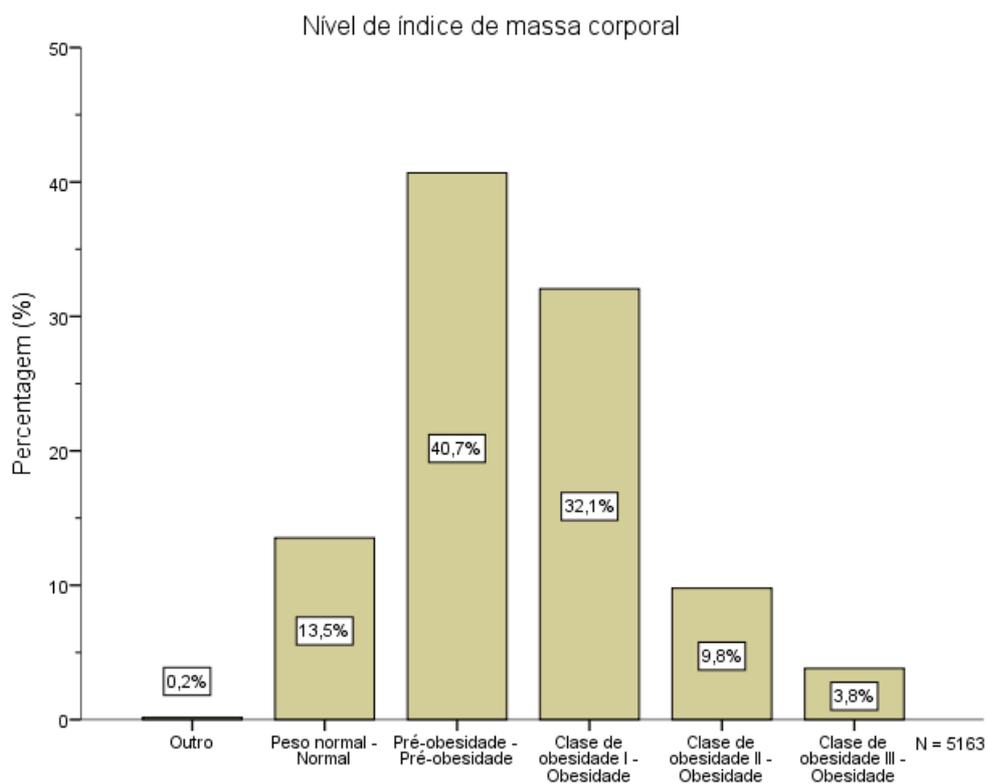


Figura 86 - Nível de índice de massa corporal

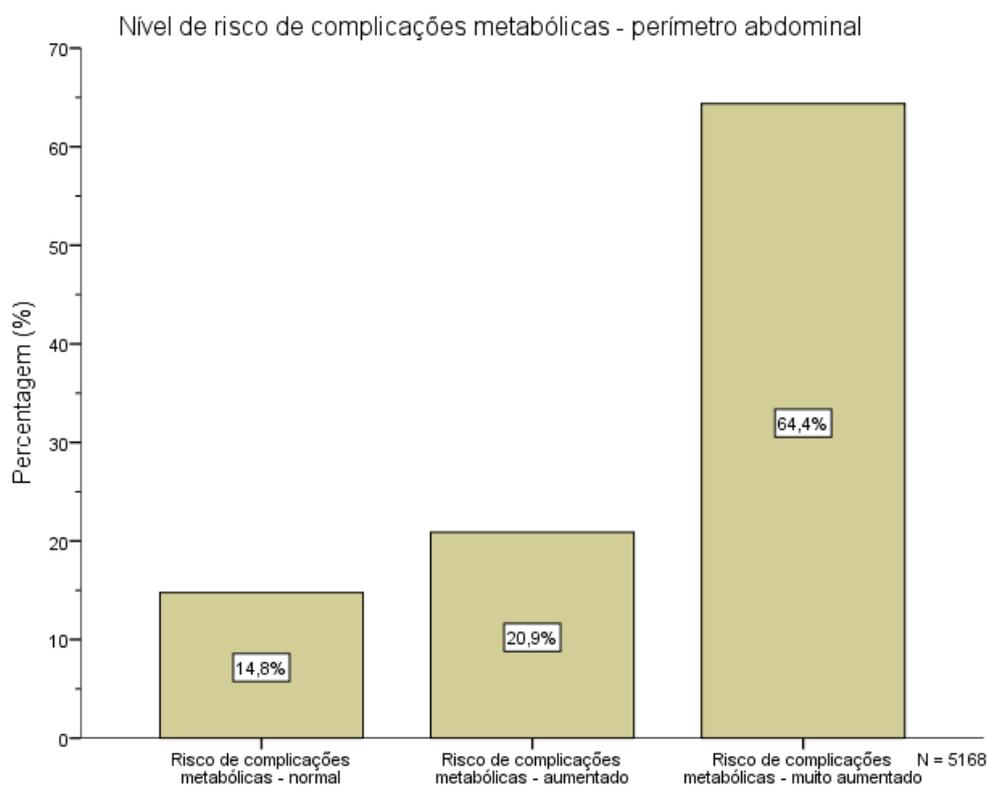


Figura 87 - Nível de risco de complicações metabólicas; por perímetro abdominal

O nível de risco de complicações metabólicas, obtido pelo perímetro abdominal, obteve para o nível de risco muito aumentado um valor relativo de 64,4%, o que para além de já ter uma doença metabólica, a diabetes, se traduz na possibilidade de piorar a sua situação metabólica.

Tabela 63 - Variável de serviço clínico - consulta de diabetologia anterior: cronologia e percentagens

Variável	N	Categoria	Percentagem (%)
Consulta de diabetologia anterior	5189		
		1 - 92 dias	7,0
		93 - 183 dias	37,0
		184 - 275 dias	45,1
		276 - 366 dias	11,0

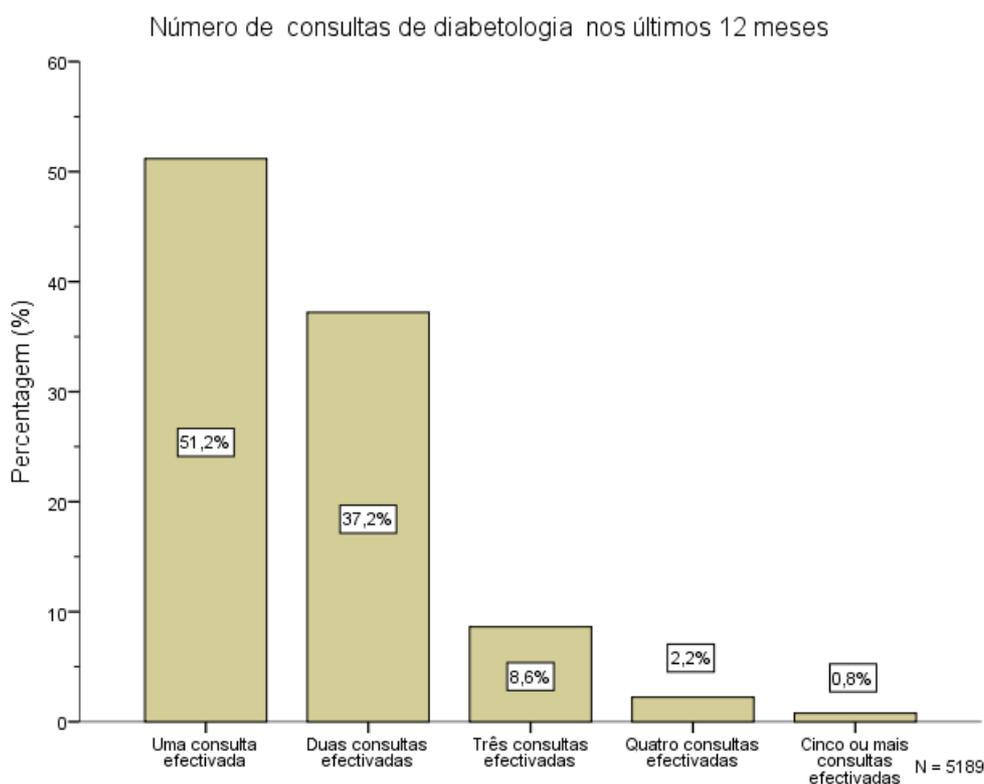


Figura 88 - Número de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses

Da população estudada, quase noventa por cento esteve numa consulta de diabetologia nos últimos nove meses. Na realidade, esta percentagem deve ainda ser maior visto que o estudo foi desenhado com base no momento da medição da HbA1c, devido ao principal objectivo de investigação reflectir a estabilidade da terapêutica antidiabética instituída na sua relação com o efeito neste mesmo parâmetro bioquímico, devendo em muitos casos

ter havido uma consulta de diabetologia subsequente. Mesmo assim, nos doze meses prévios à medição, ligeiramente mais de metade dos indivíduos tinha tido uma consulta de diabetologia e mais de um terço tinha tido duas consultas dessa mesma especialidade.

Os parâmetros bioquímicos lipídicos constituem outro dos factores a ter em atenção na população em geral e na população com doença cardiovascular (DCV) ou com diabetes, em particular. Os resultados obtidos em média foram de 177,0 mg/dl para o colesterol total, de 47,0 mg/dl para o colesterol HDL, de 116,7 mg/dl para o colesterol LDL, de 130,1 mg/dl para o colesterol não HDL e de 174,2 mg/dl para os triglicéridos.

Tabela 64 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol não HDL e triglicéridos

	Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol LDL (mg/dl)	Colesterol não HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	
N	5167	5168	5166	5167	5169	
Média	177,016	46,956	116,66	130,060	174,196	
Mediana	172,000	44,950	113,00	124,300	148,800	
Moda	168,0 ^a	44,5	105	108,0 ^a	105,7	
Desvio padrão	41,5863	12,3885	33,115	39,1661	111,0701	
Mínimo	57,6	11,6	24	20,5	32,7	
Máximo	445,4	117,5	355	386,4	2348,5	
Percentis	25	148,000	38,300	94,00	103,100	106,400
	50	172,000	44,950	113,00	124,300	148,800
	75	200,000	53,375	135,00	151,300	210,750

a. Existem múltiplas modas. Apresenta-se a menor

Tabela 65 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: pressão arterial sistólica e diastólica

	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)	
N	5165	5165	
Média	143,88	77,63	
Mediana	142,00	78,00	
Moda	140 ^a	73	
Desvio padrão	20,519	12,855	
Mínimo	69	34	
Máximo	238	133	
Percentis	25	130,00	69,00
	50	142,00	78,00
	75	157,00	86,00

a. Existem múltiplas modas. Apresenta-se a menor

Outro factor a ter em atenção na população em geral e na população com DCV ou com diabetes, em particular, é a tensão arterial (TA). Aqui a média foi de 143,9 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e de 77,6 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD).

Tabela 66 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: taxa de filtração glomerular e albuminúria

	Taxa de filtração glomerular - MDRD (ml/min/1,73m ²)	Albuminúria (µg/min)
N	5187	3736
Média	64,19	41,021
Mediana	65,00	9,527
Moda	72	4,0 ^a
Desvio padrão	19,551	86,0187
Mínimo	5	0,1
Máximo	160	852,6
Percentis 25	51,00	4,625
Percentis 50	65,00	9,527
Percentis 75	78,00	31,759

a. Existem múltiplas modas. Apresenta-se a menor

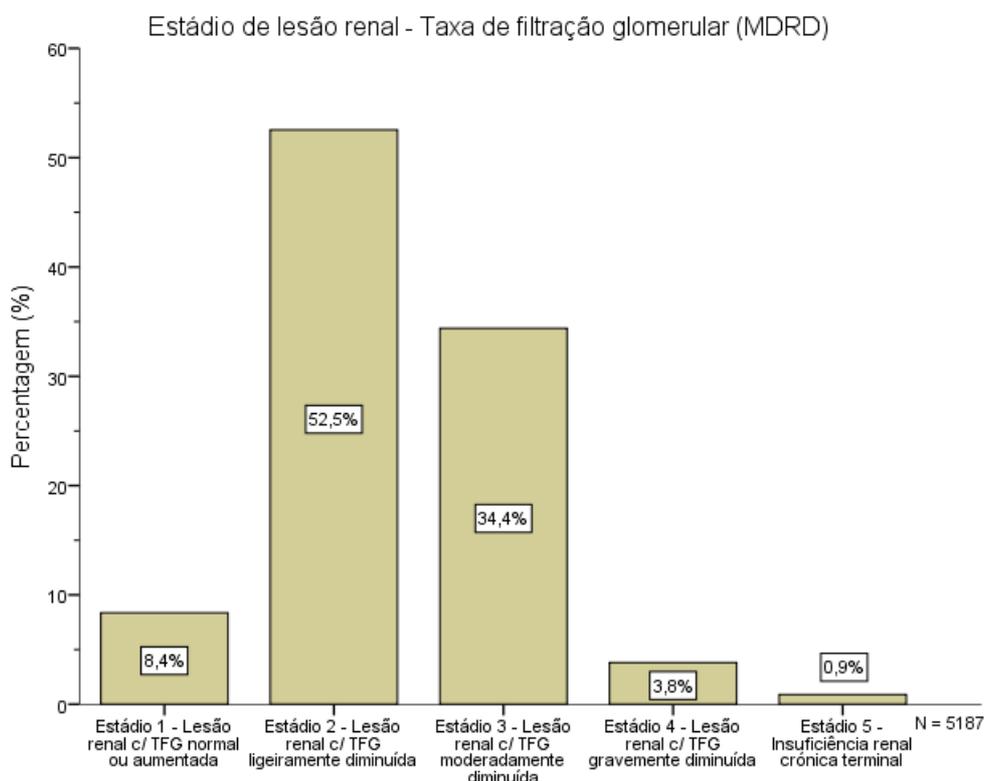


Figura 89 - Estádio de lesão renal; por taxa de filtração glomerular

A função renal reveste-se de importância capital para o indivíduo com diabetes. A taxa de filtração glomerular (TFG), obtida pela expressão resultante do estudo MDRD

(*Modification of diet in renal disease*), teve como média 64,2 ml/min/1,73 m², com um percentil 25 de 51,0 ml/min/1,73 m², traduzindo-se em mais de metade dos indivíduos com lesão renal no estágio 2, com uma TFG ligeiramente diminuída, e um terço no estágio 3, com uma TFG moderadamente diminuída.

Ainda relativamente à função renal, o nível de microalbuminúria observou-se em 28,2% dos indivíduos e o nível de macroalbuminúria em 5,2%

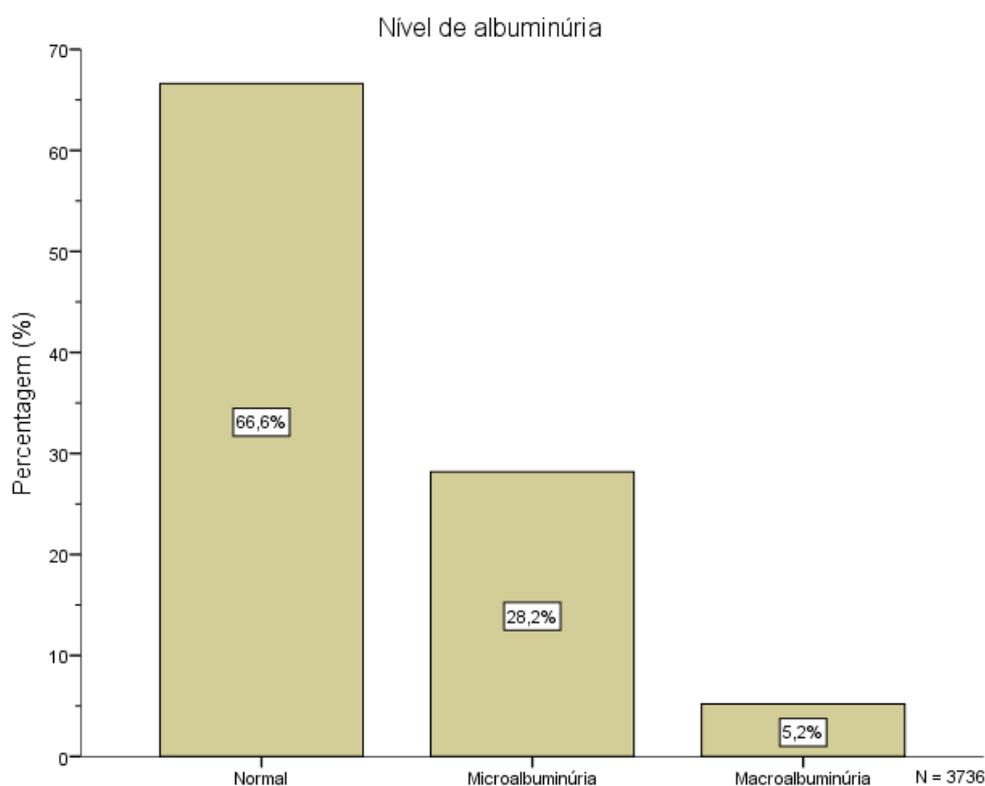


Figura 90 - Nível de albuminúria

A diabetes caracteriza-se por estar associada ao desenvolvimento de múltiplas patologias, denominadas de complicações da diabetes. No presente estudo identificou-se que 82,6% tinham complicações oftalmológicas, 35,9% tinham complicações nefrológicas, 21,7% tinham complicações neurológicas, 51,3% tinham complicações podológicas e 42,7% tinham complicações cardiovasculares. Visto que estas co-morbilidade podem coexistir, cerca de um quinto tinha pelo menos três complicações da diabetes, assim como 27,2% não tinham complicações ou pelo menos não havia registo destas.

Tabela 67 - Complicações da diabetes: números absolutos e percentagens

Variável	N	Categoria	Percentagem (%)
Complicações da diabetes - oftalmológicas	3498	Não	17,4
		Sim	82,6
Complicações da diabetes - nefrológicas	3036	Não	64,1
		Sim	35,9
Complicações da diabetes - neurológicas	2540	Não	78,3
		Sim	21,7
Complicações da diabetes - podológicas	2968	Não	48,7
		Sim	51,3
Complicações da diabetes - cardiovasculares	3300	Não	57,3
		Sim	42,7

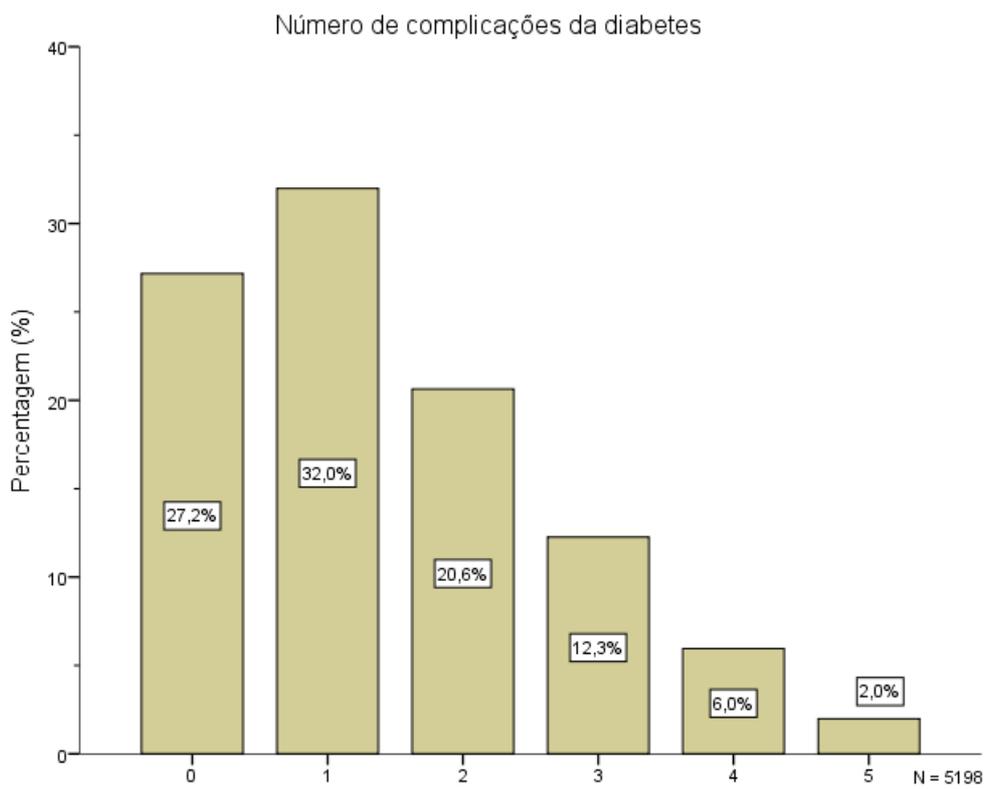


Figura 91 - Número de complicações da diabetes

A nível das combinações de complicações da diabetes encontradas, para além dos indivíduos que só têm uma complicação, as mais representativas foram a oftalmológica e podológica com 8,5%, a oftalmológica e cardiovascular com 7,5% e a oftalmológica e

nefrológica com 5,8%. Também representativas, com valores acima dos quatro por cento, foram algumas combinações de três e mesmo de quatro complicações da diabetes.

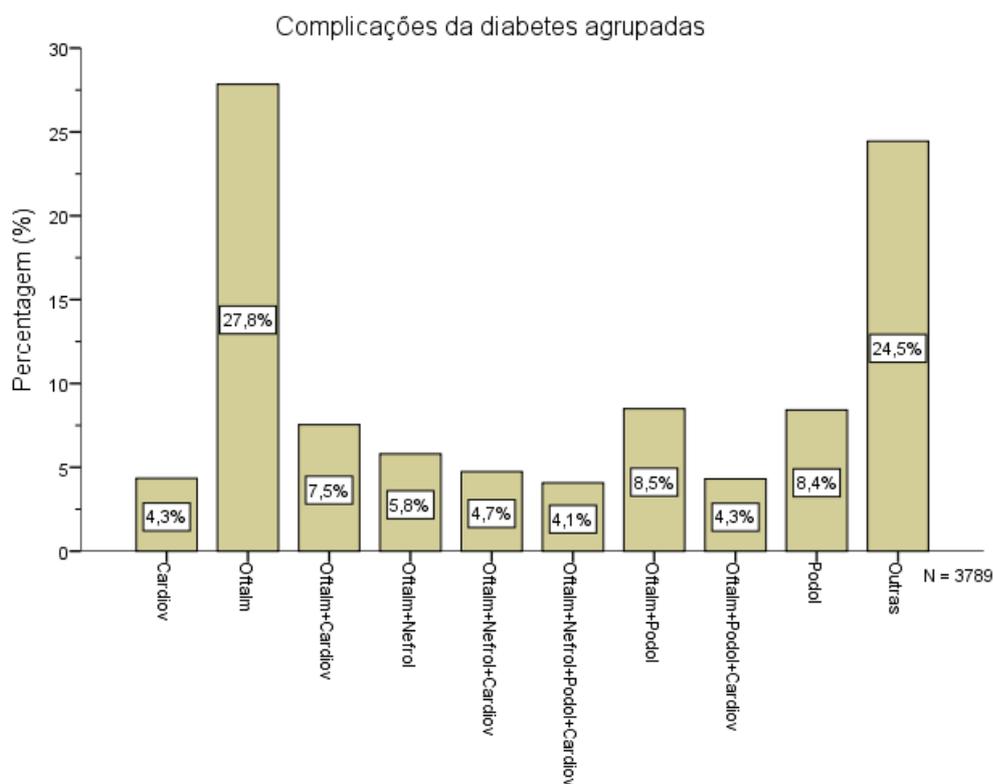


Figura 92 - Complicações da diabetes agrupadas

4.1.1 Análise de variáveis sócio-demográficas e clínicas *versus* níveis de controlo glicémico

Em relação ao controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 6,5\%$, os indivíduos com medição da HbA1c obtida no terceiro trimestre, Julho, Agosto e Setembro, apresentaram pior controlo glicémico, traduzindo-se em significado estatístico.

Para o mesmo nível de controlo acima referido, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa na classe etária, piorando o seu controlo à medida que se evolui na classe etária, assim como na idade referente ao diagnóstico da DMT2 verifica-se o mesmo significado mas de ordem inversa, ou seja, pior controlo quando surge em idades mais precoces. O mesmo significado também se obtém quando se analisa os anos de DMT2 desde o diagnóstico, sendo claramente superior o nível de controlo de HbA1c quando o diagnóstico da doença ainda não tem uma duração de largos anos.

Tabela 68 - Relação de variáveis sócio-demográficas e clínicas e nível de controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)

Variável	Categoria	Controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)		
		Não controlo	Controlo	Total
Trimestre (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=11,44$; $p=0,010$	1.º Trimestre / 2012	372 (89,9%)	42 (10,1%)	414
	2.º Trimestre / 2012	663 (87,6%)	94 (12,4%)	757
	3.º Trimestre / 2012	1448 (91,2%)	139 (8,8%)	1587
	4.º Trimestre / 2012	2145 (88,2%)	286 (11,8%)	2431
Classe etária $\chi^2=11,95$; $p=0,003$	49- anos	257 (83,7%)	50 (16,3%)	307
	50 a 69 anos	2618 (89,0%)	322 (11,0%)	2940
	70+ anos	1753 (90,3%)	189 (9,7%)	1942
Idade no diagnóstico de DMT2 $\chi^2=22,65$; $p<0,001$	49- anos	2544 (91,0%)	251 (9,0%)	2795
	50 a 69 anos	1951 (87,3%)	285 (12,7%)	2236
	70+ anos	132 (84,1%)	25 (15,9%)	157
Anos de DMT2 desde o diagnóstico $\chi^2=129,90$; $p<0,001$	8- anos	638(78,4%)	176(21,6%)	814
	9 a 16 anos	1607(89,2%)	195(10,8%)	1802
	17+ anos	2382(92,6%)	190(7,4%)	2572
Sexo $\chi^2=14,47$; $p<0,001$	Feminino	2299 (90,9%)	231 (9,1%)	2530
	Masculino	2329 (87,6%)	330 (12,4%)	2659
Sexo e idade $\chi^2=17,91$; $p<0,001$	Feminino e 69- anos	1333 (89,9%)	149 (10,1%)	1482
	Feminino e 70+ anos	966 (92,2%)	82 (7,8%)	1048
	Masculino e 69- anos	1542 (87,4%)	223 (12,6%)	1765
	Masculino e 70+ anos	787 (88,0%)	107 (12,0%)	894
Nível educacional $\chi^2=29,91$; $p<0,001$	Sem estudos	159 (95,8%)	7 (4,2%)	166
	Primária	1973 (91,4%)	186 (8,6%)	2159
	Secundário ou complementar	769 (88,1%)	104 (11,9%)	873
Distrito de residência $\chi^2=7,96$; $p=0,093$	Médio ou superior	247 (83,2%)	50 (16,8%)	297
	Leiria	80 (94,1%)	5 (5,9%)	85
	Lisboa	3461 (88,6%)	445 (11,4%)	3906
	Santarém	219 (90,1%)	24 (9,9%)	243
	Setúbal	689 (90,3%)	74 (9,7%)	763
Sub-sistema de saúde $\chi^2=7,70$; $p=0,021$	Outro	179 (93,2%)	13 (6,8%)	192
	SNS	3859 (89,7%)	443 (10,3%)	4302
	Outros sub-sistemas do estado	718 (86,9%)	108 (13,1%)	826
Comparticipação de medicamentos $\chi^2=8,72$; $p=0,003$	Outros	50 (83,3%)	10 (16,7%)	60
	Regime geral	3144 (88,3%)	415 (11,7%)	3559
Comparticipação de medicamentos (idade ≥65 anos) $\chi^2=12,44$; $p<0,001$	Regime especial	1481 (91,1%)	145 (8,9%)	1626
	Regime geral	1487 (87,7%)	209 (12,3%)	1696
Tabagismo $\chi^2=0,55$; $p=0,459$	Regime especial	1171 (91,7%)	106 (8,3%)	1277
	Não	4347 (89,2%)	529 (10,8%)	4876
Nível de IMC $\chi^2=18,39$; $p<0,001$	Sim	205 (87,6%)	29 (12,4%)	234
	Classe de baixo peso ou peso normal	618 (87,5%)	88 (12,5%)	706
	Pré-obesidade	1840 (87,6%)	260 (12,4%)	2100
Risco de complicações metabólicas (perímetro abdominal) $\chi^2=21,32$; $p<0,001$	Classe de obesidade	2152 (91,3%)	205 (8,7%)	2357
	Risco normal	654 (85,7%)	109 (14,3%)	763
	Risco aumentado	941 (87,2%)	138 (12,8%)	1079
Consulta de diabetologia anterior (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=50,37$; $p<0,001$	Risco muito aumentado	3015 (90,6%)	311 (9,4%)	3326
	1 a 92 dias	340 (94,2%)	21 (5,8%)	361
	93 a 183 dias	1767 (92,1%)	151 (7,9%)	1918
	184 a 275 dias	2039 (87,2%)	299 (12,8%)	2338
	276 a 366 dias	482 (84,3%)	90 (15,7%)	572

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Variável	Controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)			Total
	Categoria	Não controlo	Controlo	
Número de consultas de diabetologia (nos 12 meses anteriores à análise de HbA1c) $\chi^2=79,51$; $p<0,001$	Uma consulta efectuada	2271 (85,5%)	384 (14,5%)	2655
	Duas consultas efectuadas	1786 (92,5%)	145 (7,5%)	1931
	Três consultas efectuadas	428 (95,7%)	19 (4,3%)	447
	Quatro ou mais consultas efectuadas	143 (91,7%)	13 (8,3%)	156

Relativamente ao sexo e com diferença estatisticamente significativa, os elementos do sexo feminino representam um menor nível de controlo glicémico e, combinando com a idade, ainda mais se acentua quando têm setenta ou mais anos.

O nível educacional também apresentou diferenças estatisticamente significativas, estando o controlo glicémico comprometido com o decréscimo de graus de escolaridade. Quanto ao distrito de residência, apesar de os residentes do distrito de Lisboa apresentarem um relação percentual melhor que os de outros grupos de indivíduos, esta diferença não se traduziu num significado estatístico.

Os indivíduos que têm acesso a outros subsistemas de saúde, para além do SNS, apresentaram maiores proporções de controlos glicémicos, assim como os elementos abrangidos pelo regime geral de comparticipação de medicamentos, ambos com significado estatístico. Quanto ao tabagismo, esta variável não revelou significado estatístico mas apresentou a curiosidade de os fumadores obterem percentualmente mais controlos glicémicos.

No respeitante ao nível de IMC e ao nível de risco de complicações metabólicas, este último por relação com o perímetro abdominal, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas, com os indivíduos pertencentes à classe de obesidade e os indivíduos com risco muito aumentado, respectivamente, a obterem um pior controlo glicémico.

Os indivíduos que, nos últimos doze meses, estiveram mais tempo sem idas a consultas de diabetologia obtiveram melhor controlo glicémico, traduzindo-se numa diferença estatisticamente significativa. Também se detectou associação estatística entre o número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses e o controlo glicémico, reflectindo um controlo glicémico gradualmente pior em indivíduos com mais consultas, inflectindo esse sentido no grupo de sujeitos com quatro ou mais consultas nesse período.

O grupo de indivíduos pertencentes ao estágio de lesão renal que tiveram melhor controlo glicémico corresponde ao estágio cinco, seguido dos pertencentes ao estágio um e ao estágio quatro, não sendo válido o seu teste de qui-quadrado por falta de elementos no estágio cinco. Agrupando os elementos do estágio 4 com os do estágio 5 não se detecta associação estatística. No respeitante ao nível de albuminúria, este piora o controlo glicémico à medida que aumenta o nível de albumina na urina mas tal não se reveste de significado estatístico.

Tabela 69 - Relação de parâmetros de função renal e de complicações da diabetes e o nível de controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)

Variável	Controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)			
	Categoria	Não controlo	Controlo	Total
Estádio de lesão renal (Taxa de filtração glomerular; MDRD: ml/min/1,73 m ²) $\chi^2=6,65$; p=0,155 (resultado não válido)	Estádio 1 - Lesão renal c/ TFG normal ou aumentada	379 (87,3%)	55 (12,7%)	434
	Estádio 2 - Lesão renal c/ TFG ligeiramente diminuída	2444 (89,7%)	281 (10,3%)	2725
	Estádio 3 - Lesão renal c/ TFG moderadamente diminuída	1594 (89,3%)	190 (10,7%)	1784
	Estádio 4 - Lesão renal c/ TFG gravemente diminuída	173 (87,4%)	25 (12,6%)	198
	Estádio 5 - Insuficiência renal crónica terminal	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46
Estádio de lesão renal (Taxa de filtração glomerular; MDRD: ml/min/1,73 m ²) (Estádio 4 e estágio 5 agrupados) $\chi^2=4,79$; p=0,188	Estádio 1 - Lesão renal c/ TFG normal ou aumentada	379 (87,3%)	55 (12,7%)	434
	Estádio 2 - Lesão renal c/ TFG ligeiramente diminuída	2444 (89,7%)	281 (10,3%)	2725
	Estádio 3 - Lesão renal c/ TFG moderadamente diminuída	1594 (89,3%)	190 (10,7%)	1784
	Estádio 4 e 5 - Lesão renal c/ TFG gravemente diminuída e IRCT	210 (86,1%)	34 (13,9%)	244
Nível de albuminúria (µg/min) $\chi^2=1,68$; p=0,432	Normal	2245 (90,2%)	244 (9,8%)	2489
	Microalbuminúria	963 (91,5%)	90 (8,5%)	1053
	Macroalbuminúria	178 (91,8%)	16 (8,2%)	194
Complicações da diabetes - oftalmológicas $\chi^2=25,33$; p<0,001	Não	519 (85,1%)	91 (14,9%)	610
	Sim	2647 (91,7%)	241 (8,3%)	2888
Complicações da diabetes - nefrológicas $\chi^2=3,58$; p=0,059	Não	1745 (89,6%)	202 (10,4%)	1947
	Sim	999 (91,7%)	90 (8,3%)	1089
Complicações da diabetes - neurológicas $\chi^2=0,06$; p=0,805	Não	1804 (90,7%)	184 (9,3%)	1988
	Sim	499 (90,4%)	53 (9,6%)	552
Complicações da diabetes - podológicas $\chi^2=2,57$; p=0,109	Não	1313 (90,8%)	133 (9,2%)	1446
	Sim	1355 (89,0%)	167 (11,0%)	1522
Complicações da diabetes - cardiovasculares $\chi^2=0,66$; p=0,417	Não	1722 (91,1%)	168 (8,9%)	1890
	Sim	1273 (90,3%)	137 (9,7%)	1410
N.º de complicações da diabetes $\chi^2=34,37$; p<0,001	0	1202 (85,2%)	208 (14,8%)	1410
	1	1500 (90,4%)	160 (9,6%)	1660
	2	967 (90,3%)	104 (9,7%)	1071
	3	589 (92,6%)	47 (7,4%)	636
	4	278 (90,0%)	31 (10,0%)	309
	5	92 (89,3%)	11 (10,7%)	103

Nas complicações da diabetes, a nível oftalmológico e a nível nefrológico, verificaram-se melhores controlos glicémicos nos indivíduos que não têm estas co-morbilidades mas apenas adquire significado estatístico na primeira complicação. Inversamente verificou-se nas restantes complicações da diabetes, neurológicas, podológicas e cardiovasculares, que as melhores percentagens de controlo glicémico pertenceram aos grupos com a presença da respectiva complicação diabética, não havendo, contudo, diferenças estatisticamente significativas. Quanto ao número total de complicações da diabetes, este ao aumentar até três complicações registou um progressivo menor controlo glicémico, alterando a sua trajectória no grupo com quatro co-morbilidades e ainda ligeiramente melhor no grupo com cinco co-morbilidades.

Quando se altera o valor da variável depende, HbA1c, de 6,5% para 8,0%, os resultados estatísticos alteram-se, incluindo a existência ou a não existência de associação estatística. De referir que, no presente caso, a grande alteração deu-se na variável idade. Esta manteve significado estatístico mas a diferença obteve-se com a meta glicémica a ser melhor atingida à medida que a idade é superior. Também na variável sexo e idade surgiram alterações ligadas à idade; o grupo de indivíduos com pior desempenho relativamente a esta meta glicémica passou a ser o feminino com idade igual ou inferior a 69 anos.

Quanto ao distrito de residência, apesar de ter mantido a ausência de significado estatístico, o grupo com melhores resultados nesta meta glicémica pertence aos residentes no distrito de Setúbal. Outra alteração importante é respeitante à perda de significado estatístico na diferença entre os regimes de comparticipação de medicamentos, incluindo quando se seleccionam os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Contudo, a proporção de indivíduos pertencentes ao regime geral com controlo glicémico é ligeiramente superior à dos indivíduos abrangidos pelo regime especial, aumentando essa diferença nos sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos mas não sendo suficiente para atingir o nível de significância estatística. No respeitante ao número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses, o significado estatístico verificou-se na ordem de menor obtenção da meta glicémica quanto maior o número de consultas efectivadas.

Tabela 70 - Relação de variáveis sócio-demográficas e clínicas e nível glicémico II (HbA1c ≤8,0%)

Variável	Categoria	Meta glicémica II (HbA1c ≤8,0%)		
		Não controlo	Controlo	Total
Trimestre (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=21,76$; $p<0,001$	1.º Trimestre / 2012	203 (49,0%)	211 (51,0%)	414
	2.º Trimestre / 2012	303 (40,0%)	454 (60,0%)	757
	3.º Trimestre / 2012	796 (50,2%)	791 (49,8%)	1587
	4.º Trimestre / 2012	1146 (47,1%)	1285 (52,9%)	2431
Classe etária $\chi^2=9,29$; $p=0,010$	49- anos	159 (51,8%)	148 (48,2%)	307
	50 a 69 anos	1422 (48,4%)	1518 (51,6%)	2940
	70+ anos	867 (44,6%)	1075 (55,4%)	1942
Idade no diagnóstico de DMT2 $\chi^2=54,23$; $p<0,001$	49- anos	1430 (51,2%)	1365 (48,8%)	2795
	50 a 69 anos	974 (43,6%)	1262 (56,4%)	2236
	70+ anos	43 (27,4%)	114 (72,6%)	157
Anos de DMT2 desde o diagnóstico $\chi^2=40,56$; $p<0,001$	8- anos	307 (37,7%)	507 (62,3%)	814
	9 a 16 anos	842 (46,7%)	960 (53,3%)	1802
	17+ anos	1298 (50,5%)	1274 (49,5%)	2572
Sexo $\chi^2=41,96$; $p<0,001$	Feminino	1310 (51,8%)	1220 (48,2%)	2530
	Masculino	1138 (42,8%)	1521 (57,2%)	2659
Sexo e idade $\chi^2=53,45$; $p<0,001$	Feminino e 69- anos	793 (53,5%)	689 (46,5%)	1482
	Feminino e 70+ anos	517 (49,3%)	531 (50,7%)	1048
	Masculino e 69- anos	788 (44,6%)	977 (55,4%)	1765
	Masculino e 70+ anos	350 (39,1%)	544 (60,9%)	894
Nível educacional $\chi^2=28,92$; $p<0,001$	Sem estudos	106 (63,9%)	60 (36,1%)	166
	Primária	1069 (49,5%)	1090 (50,5%)	2159
	Secundário ou complementar	400 (45,8%)	473 (54,2%)	873
Distrito de residência $\chi^2=5,40$; $p=0,248$	Médio ou superior	117 (39,4%)	180 (60,6%)	297
	Leiria	48 (56,5%)	37 (43,5%)	85
	Lisboa	1837 (47,0%)	2069 (53,0%)	3906
	Santarém	123 (50,6%)	120 (49,4%)	243
	Setúbal	346 (45,3%)	417 (54,7%)	763
Sub-sistema de saúde $\chi^2=13,90$; $p=0,001$	Outro	94 (49,0%)	98 (51,0%)	192
	SNS	2075 (48,2%)	2227 (51,8%)	4302
	Outros sub-sistemas do estado	354 (42,9%)	472 (57,1%)	826
Comparticipação de medicamentos $\chi^2=0,23$; $p=0,634$	Outros	19 (31,7%)	41 (68,3%)	60
	Regime geral	1671 (47,0%)	1888 (53,0%)	3559
Comparticipação de medicamentos (idade ≥65 anos) $\chi^2=3,47$; $p=0,063$	Regime especial	775 (47,7%)	851 (52,3%)	1626
	Regime geral	736 (43,4%)	960 (56,6%)	1696
Tabagismo $\chi^2=0,42$; $p=0,515$	Regime especial	598 (46,8%)	679 (53,2%)	1277
	Não	2294 (47,0%)	2582 (53,0%)	4876
Nível de IMC $\chi^2=29,60$; $p<0,001$	Sim	105 (44,9%)	129 (55,1%)	234
	Classe de baixo peso ou peso normal	298 (42,2%)	408 (57,8%)	706
	Pré-obesidade	932 (44,4%)	1168 (55,6%)	2100
Risco de complicações metabólicas (perímetro abdominal) $\chi^2=29,97$; $p<0,001$	Classe de obesidade	1209 (51,3%)	1148 (48,7%)	2357
	Risco normal	318 (41,7%)	445 (58,3%)	763
	Risco aumentado	457 (42,4%)	622 (57,6%)	1079
Consulta de diabetologia anterior (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=64,19$; $p<0,001$	Risco muito aumentado	1663 (50,0%)	1663 (50,0%)	3326
	1 a 92 dias	209 (57,9%)	152 (42,1%)	361
	93 a 183 dias	998 (52,0%)	920 (48,0%)	1918
	184 a 275 dias	1022 (43,7%)	1316 (56,3%)	2338
	276 a 366 dias	219 (38,3%)	353 (61,7%)	572

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Variável	Meta glicémica II (HbA1c ≤8,0%)			
	Categoria	Não controlo	Controlo	Total
Número de consultas de diabetologia (nos 12 meses anteriores à análise de HbA1c) $\chi^2=83,39$; $p<0,001$	Uma consulta efectuada	1093 (41,2%)	1562 (58,8%)	2655
	Duas consultas efectuadas	1011 (52,4%)	920 (47,6%)	1931
	Três consultas efectuadas	251 (56,2%)	196 (43,8%)	447
	Quatro ou mais consultas efectuadas	93 (59,6%)	63 (40,4%)	156

Tabela 71 - Relação de parâmetros de função renal e de complicações da diabetes e o nível de controlo glicémico II (HbA1c ≤8,0%)

Variável	Meta glicémica II (HbA1c ≤8,0%)			
	Categoria	Não controlo	Controlo	Total
Estádio de lesão renal (Taxa de filtração glomerular; MDRD: ml/min/1,73 m ²) $\chi^2=3,24$; $p=0,519$	Estádio 1 - Lesão renal c/ TFG normal ou aumentada	216 (49,8%)	218 (50,2%)	434
	Estádio 2 - Lesão renal c/ TFG ligeiramente diminuída	1277 (46,9%)	1448 (53,1%)	2725
	Estádio 3 - Lesão renal c/ TFG moderadamente diminuída	849 (47,6%)	935 (52,4%)	1784
	Estádio 4 - Lesão renal c/ TFG gravemente diminuída	84 (42,4%)	114 (57,6%)	198
	Estádio 5 - Insuficiência renal crónica terminal	21 (45,7%)	25 (54,3%)	46
Nível de albuminúria (µg/min) $\chi^2=9,73$; $p=0,008$	Normal	1165 (46,8%)	1324 (53,2%)	2489
	Microalbuminúria	551 (52,3%)	502 (47,7%)	1053
	Macroalbuminúria	88 (45,4%)	106 (54,6%)	194
Complicações da diabetes - oftalmológicas $\chi^2=22,50$; $p<0,001$	Não	241 (39,5%)	369 (60,5%)	610
	Sim	1446 (50,1%)	1442 (49,9%)	2888
Complicações da diabetes - nefrológicas $\chi^2=0,09$; $p=0,765$	Não	933 (47,9%)	1014 (52,1%)	1947
	Sim	528 (48,5%)	561 (51,5%)	1089
Complicações da diabetes - neurológicas $\chi^2=1,39$; $p=0,238$	Não	982 (49,4%)	1006 (50,6%)	1988
	Sim	257 (46,6%)	295 (53,4%)	552
Complicações da diabetes - podológicas $\chi^2=0,29$; $p=0,589$	Não	683 (47,2%)	763 (52,8%)	1446
	Sim	734 (48,2%)	788 (51,8%)	1522
Complicações da diabetes - cardiovasculares $\chi^2=2,60$; $p=0,107$	Não	945 (50,0%)	945 (50,0%)	1890
	Sim	665 (47,2%)	745 (52,8%)	1410
N.º de complicações da diabetes $\chi^2=7,77$; $p=0,169$	0	625 (44,3%)	785 (55,7%)	1410
	1	785 (47,3%)	875 (52,7%)	1660
	2	523 (48,8%)	548 (51,2%)	1071
	3	310 (48,7%)	326 (51,3%)	636
	4	156 (50,5%)	153 (49,5%)	309
	5	49 (47,6%)	54 (52,4%)	103

Com meta glicémica definida em HbA1c ≤8,0%, também os distintos grupos de indivíduos pertencentes aos vários estádios de lesão renal não tiveram um padrão de progressão ou regressão da sua ordem de grandeza percentual relativamente à meta glicémica definida, o que acabou por se traduzir na inexistência de diferenças estatisticamente significativas. Já no respeitante ao nível de albuminúria, o grupo pertencente à categoria de

microalbuminúria foi, claramente, o que regista pior nível glicémico, revelando significado estatístico.

Relativamente às complicações da diabetes, a única variável com diferenças estatisticamente significativas foi a respeitante à complicação oftalmológica, com um melhor desempenho nesta meta glicémica os elementos sem a referida co-morbilidade. Em todas as outras complicações da diabetes, incluindo a referente ao número total de complicações, poucas diferenças foram encontradas a nível percentual, traduzindo-se numa ausência de diferenças estatisticamente significativas.

4.2 Caracterização descritiva dos múltiplos objectivos de controlo da doença

Um bom tratamento da DMT2 caracteriza-se por ter múltiplos objectivos, de modo a prevenir os efeitos ao longo do tempo nesta doença crónica (98,99).

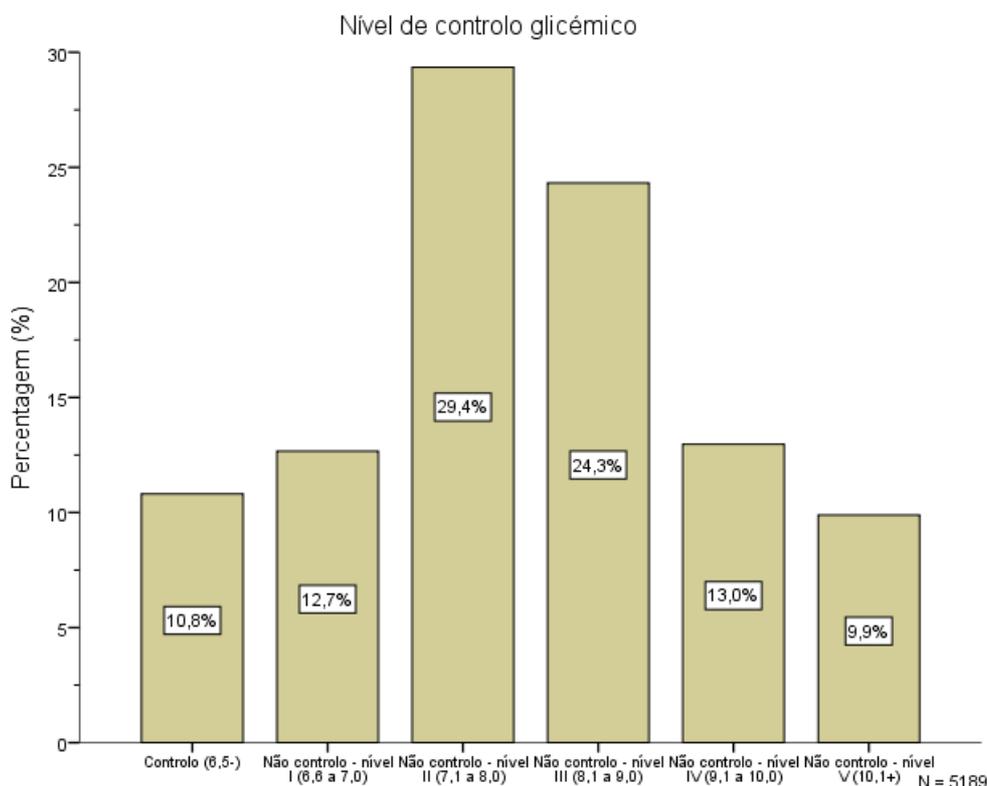


Figura 93 - Nível de controlo glicémico; por HbA1c

Desde logo o controlo glicémico é um dos marcadores essenciais, sendo a HbA1c um marcador bioquímico que introduz a variável tempo. Para se ter uma perspectiva de

controlo glicémico com este marcador menor ou igual a 6,5%, assim como com outras metas glicémicas possíveis, torna-se importante dividir os diferentes valores de medição da HbA1c em várias categorias, permitindo antever uma personalização das metas glicémicas (99).

Os indivíduos com valores de medição da HbA1c $\leq 6,5\%$ representam 10,8% do total da população em estudo, não muito diferente da percentagem de 9,9% para os indivíduos que têm valores de HbA1c $>10,0\%$. As frequências relativas mais expressivas são de 29,4% e de 24,3%, respectivamente para os indivíduos entre 7,1 a 8,0% e para os indivíduos com 8,1 a 9,0% de HbA1c.

O segundo parâmetro de controlo estudado, o dos lípidos, na realidade subdivide-se em cinco parâmetros; colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol não HDL e triglicéridos; sendo que alguns parâmetros têm níveis de controlo diferente consoante o sexo ou a presença de DCV (98).

Relativamente ao colesterol total, a população em estudo obteve um grau de controlo na ordem dos 52,7% e relativamente ao colesterol HDL, tendo em atenção o sexo dos indivíduos, esta população teve um grau de controlo de 56,0%.

Tabela 72 - Variáveis de controlo lipídico e de controlo de tensão arterial: números absolutos e percentagens

Variável	N	Categoria	Percentagem (%)
Controlo do colesterol total	5157	Não controlado (≥ 175 mg/dl)	47,3
		Controlado (< 175 mg/dl)	52,7
Controlo do colesterol HDL	5168	Não controlado (♀ ≤ 46 ; ♂ ≤ 40 mg/dl)	44,0
		Controlado (♀ > 46 ; ♂ > 40 mg/dl)	56,0
Controlo do colesterol LDL	4694	Não controlado (s/DCV ≥ 100 ; c/DCV ≥ 70 mg/dl)	83,5
		Controlado (s/DCV < 100 ; c/DCV < 70 mg/dl)	16,5
Controlo do colesterol não HDL	4527	Não controlado (s/DCV ≥ 130 ; c/DCV ≥ 100 mg/dl)	61,1
		Controlado (s/DCV < 130 ; c/DCV < 100 mg/dl)	38,9
Controlo de triglicéridos	5169	Não controlado (≥ 150 mg/dl)	49,6
		Controlado (< 150 mg/dl)	50,4
Controlo da tensão arterial	4990	Não controlado (s/DR sistólica. ≥ 130 e diastólica ≥ 80 mmHg; c/DR sist. ≥ 125 e diast. ≥ 75 mmHg)	84,2
		Controlado (s/DR sistólica. < 130 e diastólica < 80 mmHg; c/DR sist. < 125 e diast. < 75 mmHg)	15,8

Tanto para o colesterol LDL como para o colesterol não HDL deve-se entrar em linha de conta com a existência de DCV. Para tal, utilizou-se a informação obtida na variável complicações da diabetes - cardiovasculares. Se bem que, relativamente aos valores definidos como controlo em ambas as situações, para os valores extremos não seja necessário o cruzamento com a informação de DCV, nos valores intermédios quando não havia informação sobre DCV ficou-se perante a impossibilidade de classificar como controlado ou não controlado. O parâmetro do colesterol LDL apresentou-se num nível de controlo de 16,5% e o parâmetro do colesterol não HDL apresentou-se num nível de controlo de 38,9%.

Finalmente, 50,4% foi o nível de controlo observado para o parâmetro de triglicédeos.

Outra forma de caracterizar o controlo lipídico é através do número total de não controlos, relativos a cada parâmetro. A maior frequência relativa obtida foi de 23,0%, referente à categoria de três não controlos lipídicos. Nos extremos, com zero e com cinco não controlos lipídicos, encontraram-se frequências relativas de 8,7% e de 12,3%, respectivamente.

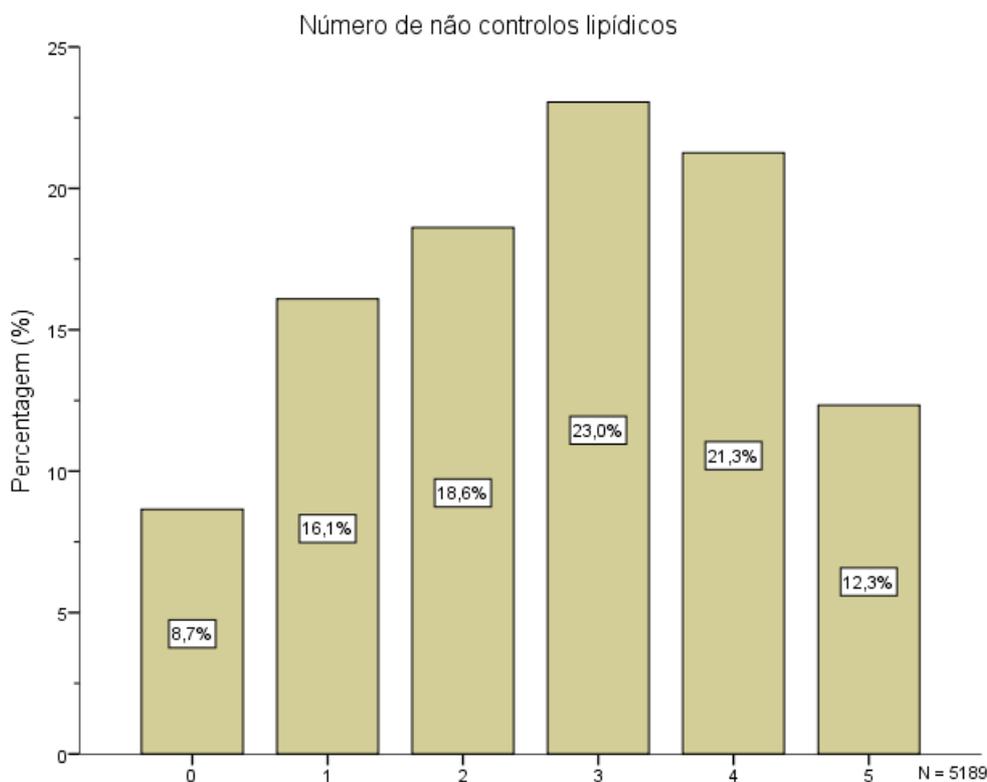


Figura 94 - Número de não controlos lipídicos

Quando se agrupam por indivíduo os diferentes não controlos lipídicos, obtém-se que as três maiores frequências relativas expressavam-se do seguinte modo: 14,5% não controlados a nível de colesterol total, colesterol LDL, colesterol não HDL e triglicerídeos, 13,8% não controlados a nível de colesterol total, colesterol LDL e colesterol não HDL e 13,5% não controlados nos cinco parâmetros lipídicos.

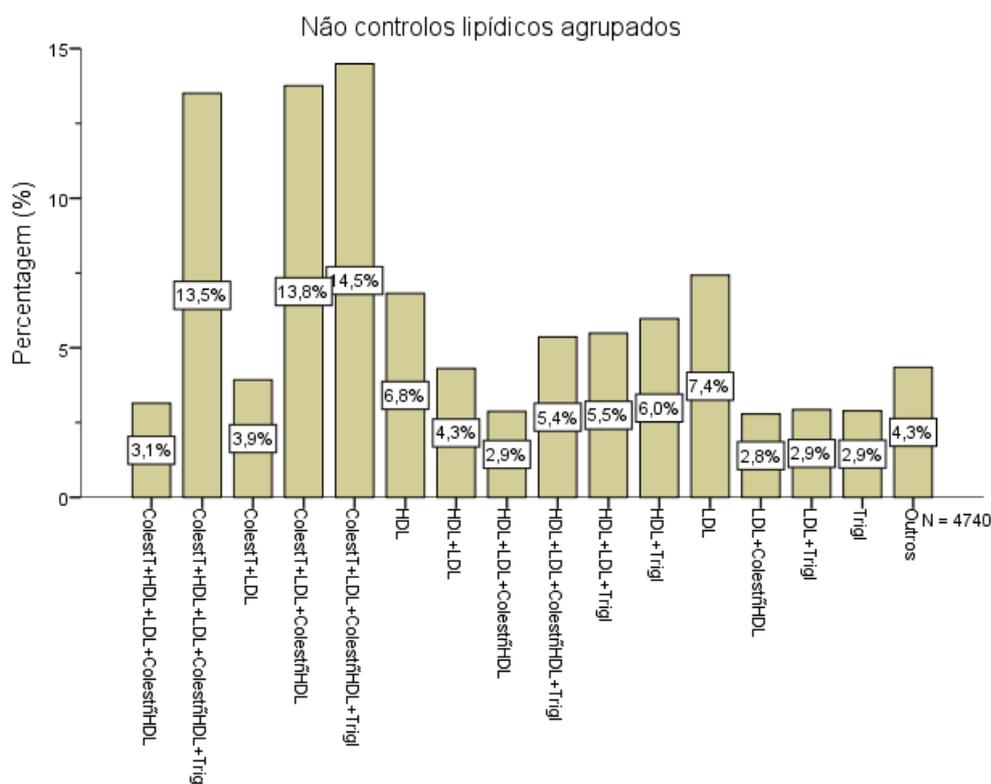


Figura 95 - Não controlos lipídicos agrupados

O terceiro parâmetro estudado, o controlo da TA, carece de subdivisão em duas variáveis, a PAS e a PAD, sendo que para ambas os valores limite para a determinação de controlo da TA é diferente consoante a presença de disfunção renal (DR) (98). Tal como efectuado para os lípidos, neste caso utilizou-se a informação obtida na variável complicações da diabetes - nefrológicas - e adoptou-se a mesma regra para os valores intermédios, quando não havia informação sobre esta co-morbilidade. O grau de controlo da TA foi na ordem dos 15,8%.

Uma maioria, 52,4%, obteve o não controlo da TA devido às duas PA's; sistólica e arterial. Por motivo exclusivamente da PAS 41,4% e por motivo exclusivamente da PAD 6,2%.

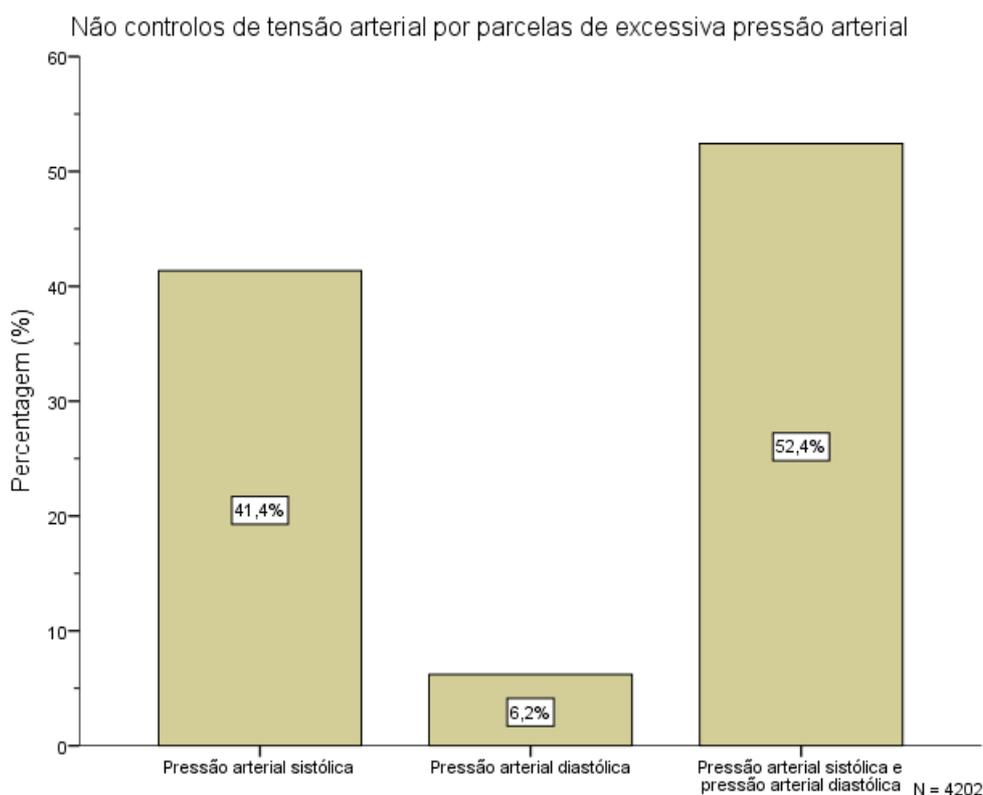


Figura 96 - Não controles de tensão arterial por parcelas de excessiva pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e ambas

O número de não controles envolvendo o controlo glicémico, o controlo lipídico e o controlo da TA, permitem observar um grau de compromisso com o estipulado para um bom controlo da DMT2. A não obtenção concomitante do controlo lipídico, do controlo da TA e do controlo glicémico, definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, reflectiu-se em 67,5% da população em estudo. Sendo que na mesma premissa, apenas 0,4% dos indivíduos obteve o pleno controlo das três metas: glicémica, lipídica e de TA. Alterando a definição de controlo glicémico para $HbA1c \leq 8,0\%$, a não obtenção concomitante de controlo glicémico, lipídico e da TA representou 36,8% da população. Com estes critérios, 1,5% dos indivíduos obteve sucesso no conjunto dos três controlos.

Com o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, o agrupamento de não controlados, traduziu-se em 67,7% para o grupo referente a três não controlos, sendo que as outras combinações obtiveram muito menor representatividade, nomeadamente surgindo com 14,5% o grupo com não controlo glicémico conjugado com não controlo lipídico, com 7,1% o não controlo lipídico conjugado com não controlo da TA e com 5,4% o não controlo glicémico conjugado com o não controlo da TA, restando cerca de cinco por cento para os não controlos na forma isolada.

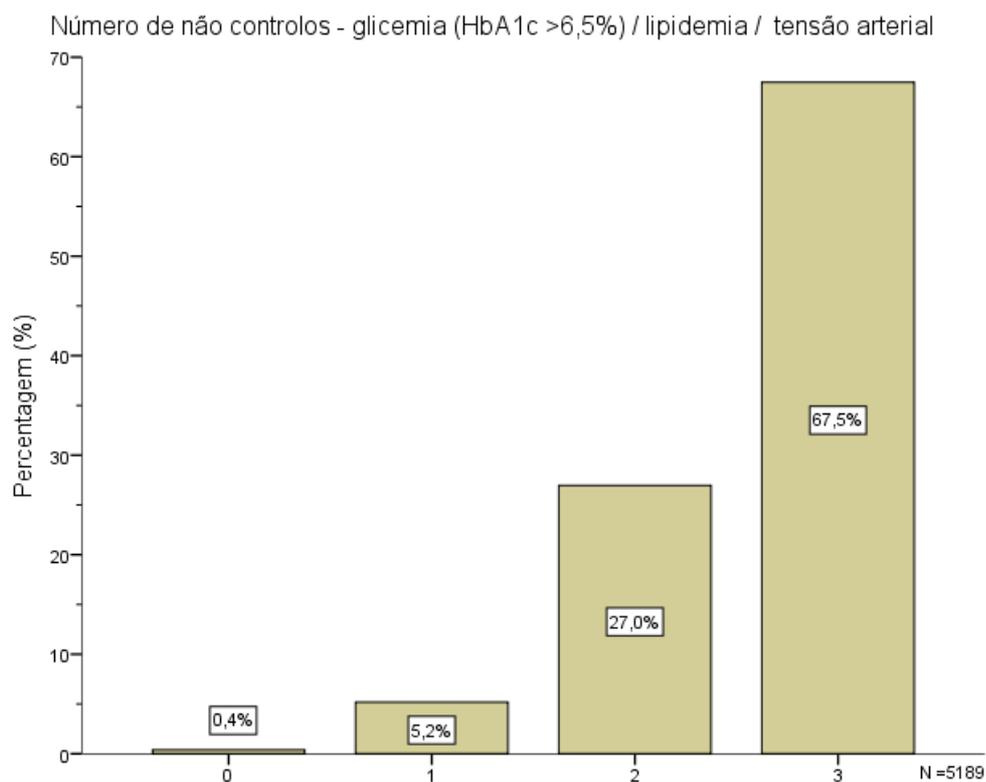


Figura 97 - Número de não controlos: glicemia (HbA1c >6,5%), lipidemia e tensão arterial

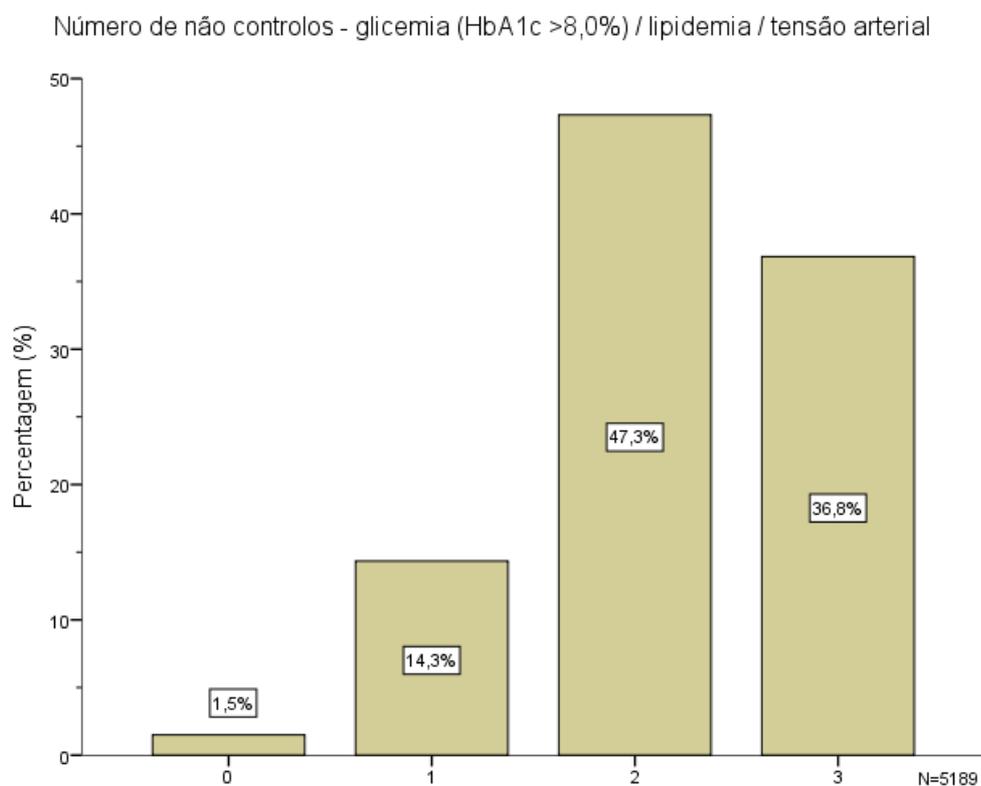


Figura 98 - Número de não controlos: glicemia (HbA1c >8,0%), lipidemia e tensão arterial

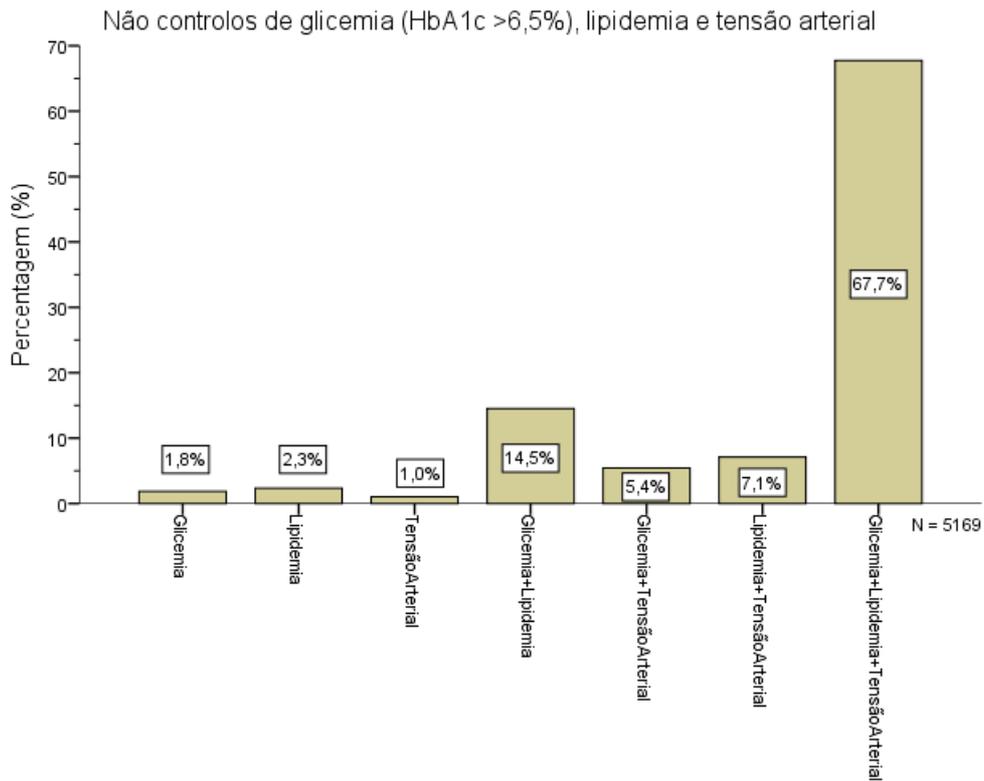


Figura 99 - Não controles de glicemia (HbA1c >6,5%), lipidemia e tensão arterial agrupados

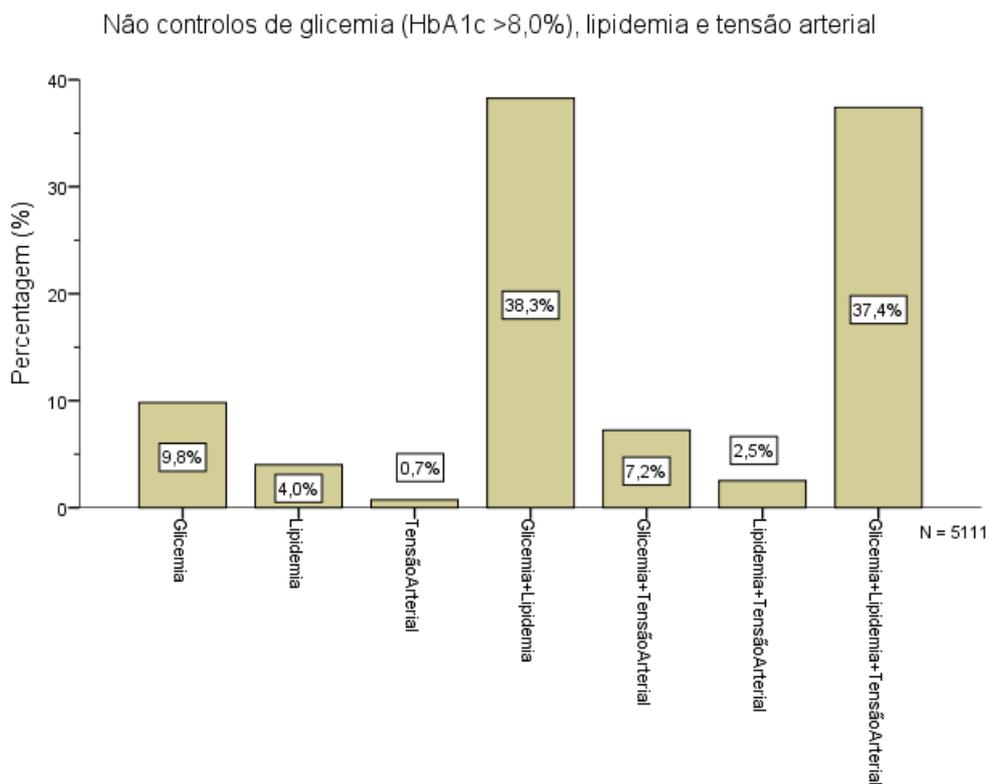


Figura 100 - Não controles de glicemia (HbA1c >8,0%), lipidemia e tensão arterial agrupados

Com o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0$, é possível observar dois grupos em destaque, o grupo de não obteve em conjunto o controlo glicémico e o controlo lipídico, representando 38,3% dos que não satisfizeram algum dos controlos em questão, tendo o grupo sem qualquer sucesso nos controlos em análise correspondido a 37,4%. Num patamar inferior encontram-se os que não tiveram somente a glicémia controlada com este nível de definição, representando 9,8%, e os que não obtiveram conjuntamente o controlo glicémico e o controlo da TA, correspondendo a 7,2%.

4.2.1 Análise de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença *versus* níveis de controlo glicémico

Os indivíduos com controlo do colesterol total, relativamente aos não controlados, apresentam melhores resultados de controlo de glicémico, definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, verificando-se uma diferença estatisticamente significativa. O mesmo já não se passa em relação ao controlo do colesterol HDL. Mas o mesmo volta a surgir com o controlo do colesterol LDL, o controlo do colesterol não HDL e o controlo de triglicédeos, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa, resultante de melhor proporção de controlo glicémico quando coincide com o controlo do colesterol LDL ou do colesterol não HDL ou de triglicédeos.

Relativamente ao número de não controlos dos parâmetros lipídicos, a proporção de controlados a nível glicémico diminuiu enquanto o número de não controlos lipídicos aumenta, excepto quando se obteve o valor de três não controlos, voltando a diminuir até perfazer os cinco não controlos lipídicos, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.

Os indivíduos com controlo da TA revelaram também melhor controlo glicémico, em relação aos não controlados a nível de TA, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Relativamente ao número total de não controlos de lipidemia e de TA, sendo cruzada com o controlo glicémico, também nesta variável se verificou que os quanto maior foi o número de não controlos pior foi o desempenho do controlo glicémico, resultando numa diferença estatisticamente significativa.

Tabela 73 - Relação de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença e nível de controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)

Variável	Controlo glicémico (HbA1c ≤6,5%)			
	Categoria	Não controlo	Controlo	Total
Controlo colesterol total (<175mg/dl) $\chi^2=27,05$; $p<0,001$	Não controlo	2238 (91,6%)	206 (8,4%)	2444
	Controlo	2371 (87,1%)	352 (12,9%)	2723
Controlo HDL colesterol (♀>46mg/dl; ♂>40mg/dl) $\chi^2=0,04$; $p=0,839$	Não controlo	2024 (89,1%)	248 (10,9%)	2272
	Controlo	2585 (89,3%)	311 (10,7%)	2896
Controlo colesterol LDL (s/DCV<100mg/dl; c/DCV<70mg/dl) $\chi^2=8,46$; $p=0,004$	Não controlo	3544 (90,4%)	376 (9,6%)	3920
	Controlo	673 (87,0%)	101 (13,0%)	774
Controlo colesterol não HDL (s/DCV<130mg/dl; c/DCV<100mg/dl) $\chi^2=9,07$; $p=0,003$	Não controlo	2509 (90,6%)	259 (9,4%)	2768
	Controlo	1545 (87,8%)	214 (12,2%)	1759
Controlo triglicérideos (<150mg/dl) $\chi^2=11,69$; $p=0,001$	Não controlo	2324 (90,7%)	239 (9,3%)	2563
	Controlo	2286 (87,7%)	320 (12,3%)	2606
Número de não controlos lipídicos $\chi^2=34,20$; $p<0,001$	0	376 (83,7%)	73 (16,3%)	449
	1	723 (86,6%)	112 (13,4%)	835
	2	865 (89,5%)	101 (10,5%)	966
	3	1061 (88,7%)	135 (11,3%)	1196
	4	1012 (91,7%)	91 (8,3%)	1103
	5	591 (92,3%)	49 (7,7%)	640
Controlo de tensão arterial (s/DRs<130d<80mmHg;c/DRs<125d<75mmHg) $\chi^2=13,89$; $p<0,001$	Não controlo	3782 (90,0%)	420 (10,0%)	4202
	Controlo	674 (85,5%)	114 (14,5%)	788
N.º de não controlos de lipídemia e de tensão arterial $\chi^2=28,55$; $p<0,001$	0	95 (82,6%)	20 (17,4%)	115
	1	1032 (85,6%)	174 (14,4%)	1206
	2	3501 (90,5%)	367 (9,5%)	3868

Ao alterar a meta glicémica de HbA1c de 6,5% para 8,0%, todas as diferenças estatisticamente significativas mantiveram-se, ou seja, tal como no controlo glicémico fixo em HbA1c ≤6,5%, apenas para o controlo do colesterol HDL não existem diferenças estatisticamente significativas. Em todos os outros casos, o controlo do colesterol total, o controlo do colesterol LDL, o controlo de colesterol não HDL e o controlo de triglicérideos, a proporção de indivíduos dentro desta meta glicémica revelou-se superior ao controlo glicémico de HbA1c ≤6,5%, no correspondente grupo com controlo lipídico, passando-se o mesmo com o controlo da TA.

Em relação ao número de não controlos dos parâmetros lipídicos, observaram-se diferenças estatisticamente significativas e a proporção de controlados a nível glicémico diminuiu enquanto o número de não controlos lipídicos aumenta, sem qualquer excepção, ao invés do verificado com o controlo glicémico de HbA1c ≤6,5%, com a

existência de uma constante descida de proporção dos indivíduos glicemicamente controlados em todos os patamares de subida do número de não controlos lipídicos.

Tabela 74 - Relação de variáveis dos múltiplos objectivos de controlo da doença e nível glicémico II (HbA1c $\leq 8,0\%$)

Meta glicémica II (HbA1c $\leq 8,0\%$)				
Variável	Categoria	Não controlo	Controlo	Total
Controlo colesterol total (<175mg/dl) $\chi^2=43,99$; $p<0,001$	Não controlo	1272 (52,0%)	1172 (48,0%)	2444
	Controlo	1166 (42,8%)	1557 (57,2%)	2723
Controlo colesterol HDL (♀>46mg/dl; ♂>40mg/dl) $\chi^2=0,19$; $p=0,661$	Não controlo	1064 (46,8%)	1208 (53,2%)	2272
	Controlo	1374 (47,4%)	1522 (52,6%)	2896
Controlo colesterol LDL (s/DCV<100mg/dl; c/DCV<70mg/dl) $\chi^2=22,54$ $p<0,001$	Não controlo	1951 (49,8%)	1969 (50,2%)	3920
	Controlo	313 (40,4%)	461 (59,6%)	774
Controlo colesterol não HDL (s/DCV<130mg/dl; c/DCV<100mg/dl) $\chi^2=28,41$; $p<0,001$	Não controlo	1416 (51,2%)	1352 (48,8%)	2768
	Controlo	757 (43,0%)	1002 (57,0%)	1759
Controlo triglicéridos (<150mg/dl) $\chi^2=23,31$; $p<0,001$	Não controlo	1296 (50,6%)	1267 (49,4%)	2563
	Controlo	1143 (43,9%)	1463 (56,1%)	2606
Número de não controlos lipídicos $\chi^2=58,82$; $p<0,001$	0	166 (37,0%)	283 (63,0%)	449
	1	343 (41,1%)	492 (58,9%)	835
	2	434 (44,9%)	532 (55,1%)	966
	3	582 (48,7%)	614 (51,3%)	1196
	4	573 (51,9%)	530 (48,1%)	1103
	5	350 (54,7%)	290 (45,3%)	640
Controlo de tensão arterial (s/DRs<130d<80mmHg;c/DRs<125d<75mmHg) $\chi^2=17,42$; $p<0,001$	Não controlo	2041 (48,6%)	2161 (51,4%)	4202
	Controlo	319 (40,5%)	469 (59,5%)	788
N.º de não controlos de lipidemia e de tensão arterial $\chi^2=34,56$; $p<0,001$	0	37 (32,2%)	78 (67,8%)	115
	1	499 (41,4%)	707 (58,6%)	1206
	2	1912 (49,4%)	1956 (50,6%)	3868

Relativamente ao número total de não controlos de lipidemia e de TA, sendo cruzada com o nível controlo glicémico em questão, observou-se o mesmo significado estatístico que o obtido com o controlo glicémico de HbA1c $\leq 6,5\%$, ou seja, uma relação entre o aumento do número de não controlos e um pior desempenho do controlo glicémico.

4.3 Análise de variáveis com contributo para um controlo glicémico personalizado

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos esforços para se obter níveis de controlo glicémico personalizados, ou seja, consoante certas características do indivíduo com

DMT2 também os níveis de controlo glicémico deveriam ser adaptados, enfraquecendo a posição de um valor concreto de HbA1c como limite para a apreciação de controlo glicémico, sendo este idêntico para todos os elementos que têm esta doença crónica, independentemente das suas diferenças. Actualmente, as escalas desenvolvidas devem ser aplicadas de forma não rígida mas sim como guia generalizado para uma abordagem personalizada a cada indivíduo com DMT2 (82,99).

Baseado nos critérios acima referidos, efectuou-se uma exploração de resultados com algumas das variáveis em estudo, passíveis de aplicação em escalas com níveis diferenciados de HbA1c, para a determinação personalizada do estado de glicemicamente controlado. Relativamente às variáveis seleccionadas e sua relação com as abordagens ao tratamento da hiperglicemia, mais ou menos rigorosas preconizadas pelas recomendações da SPD (99), para o item "esperança de vida" utilizou-se a variável *idade*, para a "duração da doença" a variável *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, para as "comorbilidades relevantes" a variável *número total de complicações da diabetes*, para as "complicações vasculares diagnosticadas" a variável *complicações da diabetes - cardiovasculares* - e para os "recursos e sistemas de suporte" as variáveis *regime de participação de medicamentos* (incluindo ainda a *idade ≥65 anos*) e *distrito de residência*. Tomando como exemplo a variável *idade*, com a escolha de seis classes etárias e de sete escalões para a HbA1c torna-se possível criar níveis teóricos de sucesso de glicémico com diferentes valores de HbA1c consoante a classe etária de cada indivíduo. Com o menor escalão etário, com menos de 40 anos, a não poder obter mais do que 6,0% de HbA1c para ser considerado aceitável a nível de controlo glicémico e a cada novo patamar de dez anos incrementando-se 0,5% de HbA1c ao limite máximo, mantendo-se abaixo deste o sucesso glicémico, terminando na classe etária superior de oitenta ou mais anos, em que o sucesso glicémico teórico obtém-se com níveis de HbA1c $\leq 8,5\%$.

Com tais pressupostos explanados no parágrafo anterior, 2 118 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado em relação à *idade*, correspondendo a 40,8% dos sujeitos observados. Contudo, o teste estatístico do qui-quadrado não é válido por falta de elementos com idade ≤ 39 anos em algumas das observações nos escalões de HbA1c. Comparativamente com os critérios clássicos, com HbA1c $\leq 6,5\%$ obtiveram-se 561 indivíduos controlados, equivalendo a 10,8%, e com HbA1c $\leq 7,0\%$ encontraram-se 1 218 indivíduos controlados, representando 23,5%.

Tabela 75 - Meta glicémica personalizada de acordo com as classes etárias (6 categorias)

Variável	Categoria	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
Classe etária (6 categorias) $\chi^2=76,50$; $p<0,001$ (resultado não válido)	39- anos	6 (13,0%)	2 (4,3%)	8 (17,4%)	2 (4,3%)	4 (8,7%)	4 (8,7%)	20 (43,5%)	46
	40 a 49 anos	17 (6,5%)	25 (9,6%)	32 (12,3%)	29 (11,1%)	23 (8,8%)	38 (14,6%)	97 (37,2%)	261
	50 a 59 anos	38 (4,0%)	64 (6,7%)	117 (12,2%)	124 (12,9%)	123 (12,8%)	127 (13,2%)	367 (38,2%)	960
	60 a 69 anos	79 (4,0%)	141 (7,1%)	238 (12,0%)	258 (13,0%)	336 (17,0%)	259 (13,1%)	669 (33,8%)	1980
	70 a 79 anos	58 (3,9%)	95 (6,4%)	195 (13,0%)	234 (15,7%)	229 (15,3%)	215 (14,4%)	469 (31,4%)	1495
	80+ anos	9 (2,0%)	27 (6,0%)	67 (15,0%)	78 (17,4%)	83 (18,6%)	60 (13,4%)	123 (27,5%)	447

Quadrícula verde - Controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Tabela 76 - Meta glicémica personalizada de acordo com as classes etárias (5 categorias)

Variável	Categoria	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
Classe etária (5 categorias) $\chi^2=67,20$; $p<0,001$	49- anos	23 (7,5%)	27 (8,8%)	40 (13,0%)	31 (10,1%)	27 (8,8%)	42 (13,7%)	117 (38,1%)	307
	50 a 59 anos	38 (4,0%)	64 (6,7%)	117 (12,2%)	124 (12,9%)	123 (12,8%)	127 (13,2%)	367 (38,2%)	960
	60 a 69 anos	79 (4,0%)	141 (7,1%)	238 (12,0%)	258 (13,0%)	336 (17,0%)	259 (13,1%)	669 (33,8%)	1980
	70 a 79 anos	58 (3,9%)	95 (6,4%)	195 (13,0%)	234 (15,7%)	229 (15,3%)	215 (14,4%)	469 (31,4%)	1495
	80+ anos	9 (2,0%)	27 (6,0%)	67 (15,0%)	78 (17,4%)	83 (18,6%)	60 (13,4%)	123 (27,5%)	447

Quadrícula verde - Controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Agrupando os sujeitos com idade igual ou inferior a 39 anos aos elementos da categoria de 40 a 49 anos de idade passar-se-ia a ter 2 120 indivíduos com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 40,9% e obtendo-se um resultado válido de associação estatística entre as variáveis em análise.

Adaptando os *anos de DMT2 desde o diagnóstico* a seis categorias e aplicando a cada uma destas categorias os pressupostos de níveis teóricos de sucesso de controlo glicémico iguais aos criados para as seis classes etárias, constata-se que 2 231 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 43,0% e revelando associação estatística entre as variáveis em

questão. Comparativamente, com os critérios clássicos de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou $\leq 7,0\%$ obtiveram-se níveis de indivíduos controlados de 10,8% e 23,5%, respectivamente.

Tabela 77 - Meta glicémica personalizada de acordo com os anos decorrentes desde o diagnóstico de DMT2

Variável	Categoria	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
Anos de DMT2 desde o diagnóstico $\chi^2=319,21$; $p<0,001$	4- anos	47 (21,2%)	30 (13,5%)	32 (14,4%)	28 (12,6%)	13 (5,9%)	18 (8,1%)	54 (24,3%)	222
	5 a 8 anos	39 (6,6%)	60 (10,1%)	113 (19,1%)	67 (11,3%)	78 (13,2%)	73 (12,3%)	162 (27,4%)	592
	9 a 12 anos	40 (4,4%)	72 (7,9%)	118 (12,9%)	132 (14,4%)	139 (15,2%)	121 (13,2%)	294 (32,1%)	916
	13 a 16 anos	27 (3,0%)	56 (6,3%)	112 (12,6%)	120 (13,5%)	144 (16,3%)	106 (12,0%)	321 (36,2%)	886
	17 a 20 anos	13 (1,7%)	39 (5,2%)	82 (10,8%)	91 (12,0%)	137 (18,1%)	119 (15,7%)	275 (36,4%)	756
	21+ anos	41 (2,3%)	97 (5,3%)	200 (11,0%)	287 (15,8%)	287 (15,8%)	266 (14,6%)	638 (35,1%)	1816

Quadrícula verde - Controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Tabela 78 - Meta glicémica personalizada de acordo com o número total de complicações da diabetes

Variável	Número	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
N.º total de complicações da diabetes $\chi^2=68,91$; $p<0,001$ (resultado não válido)	0	77 (5,5%)	131 (9,3%)	198 (14,0%)	198 (14,0%)	181 (12,8%)	182 (12,9%)	443 (31,4%)	1410
	1	64 (3,9%)	96 (5,8%)	222 (13,4%)	232 (14,0%)	261 (15,7%)	245 (14,8%)	540 (32,5%)	1660
	2	37 (3,5%)	67 (6,3%)	124 (11,6%)	136 (12,7%)	184 (17,2%)	145 (13,5%)	378 (35,3%)	1071
	3	12 (1,9%)	35 (5,5%)	76 (11,9%)	100 (15,7%)	103 (16,2%)	85 (13,4%)	225 (35,4%)	636
	4	10 (3,2%)	21 (6,8%)	28 (9,1%)	45 (14,6%)	49 (15,9%)	36 (11,7%)	120 (38,8%)	309
	5	7 (6,8%)	4 (3,9%)	9 (8,7%)	14 (13,6%)	20 (19,4%)	10 (9,7%)	39 (37,9%)	103

Quadrícula verde - Controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Com o *número total de complicações da diabetes*, tendo seis valores possíveis e aplicando a cada um destes valores os pressupostos de níveis teóricos de sucesso de controlo glicémico iguais aos estabelecidos para as seis classes etárias e para as seis categorias de anos de DMT2, observa-se que 905 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 17,4%. Contudo, o teste

estatístico do qui-quadrado não é válido por falta de elementos com cinco complicações da diabetes nas observações dos escalões de HbA1c. Mais uma vez, com os critérios de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou $\leq 7,0\%$ obtiveram-se níveis de indivíduos controlados de 10,8% e 23,5%, respectivamente.

Tabela 79 - Meta glicémica personalizada de acordo com o número total de complicações da diabetes, agrupando os elementos com 4 e 5 complicações

Variável	Número	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
N.º total de complicações da diabetes (agrupadas as 4 e 5 complicações)	0	77 (5,5%)	131 (9,3%)	198 (14,0%)	198 (14,0%)	181 (12,8%)	182 (12,9%)	443 (31,4%)	1410
	1	64 (3,9%)	96 (5,8%)	222 (13,4%)	232 (14,0%)	261 (15,7%)	245 (14,8%)	540 (32,5%)	1660
	2	37 (3,5%)	67 (6,3%)	124 (11,6%)	136 (12,7%)	184 (17,2%)	145 (13,5%)	378 (35,3%)	1071
	3	12 (1,9%)	35 (5,5%)	76 (11,9%)	100 (15,7%)	103 (16,2%)	85 (13,4%)	225 (35,4%)	636
	4 e 5	17 (4,1%)	25 (6,1%)	37 (9,0%)	59 (14,3%)	69 (16,7%)	46 (11,2%)	159 (38,6%)	412

Quadrícula verde - Controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Agrupando os elementos com cinco complicações da diabetes aos sujeitos com quatro complicações passar-se-ia a ter 895 indivíduos com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 17,2% e obtendo-se um resultado válido de associação estatística entre as variáveis em análise.

Tabela 80 - Meta glicémica personalizada de acordo com as complicações diabéticas - cardiovasculares

Variável	Categoria	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
Complicações da diabetes - cardiovasculares	Não	53 (2,8%)	115 (6,1%)	225 (11,9%)	268 (14,2%)	284 (15,0%)	270 (14,3%)	675 (35,7%)	1890
	Sim	51 (3,6%)	86 (6,1%)	159 (11,3%)	201 (14,3%)	248 (17,6%)	173 (12,3%)	492 (34,9%)	1410

Quadrícula verde: controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Para a variável dicotómica *complicações diabéticas - cardiovasculares* - também se efectuou um cruzamento com os sete escalões de valores para a HbA1c, sendo que para os sujeitos da categoria negativa considerou-se que não podiam obter mais do que 6,5%

de HbA1c para serem considerados aceitáveis a nível de controlo glicémico e para os indivíduos da categoria positiva o sucesso glicémico teórico seria alcançado com níveis de HbA1c iguais ou inferiores a 7,0%. Deste modo, utilizando as *complicações diabéticas - cardiovasculares* - verifica-se que 464 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 14,1%. Com o critério de HbA1c $\leq 6,5\%$ obtiveram-se 305 indivíduos controlados, equivalendo a 9,2%, e com o critério de HbA1c $\leq 7,0\%$ encontravam-se 689 indivíduos controlados, representando 20,9%.

Tabela 81 - Meta glicémica personalizada de acordo com o regime de comparticipação de medicamentos

Variável	Categoria	HbA1c							Total
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%	8,6+%	
Comparticipação de medicamentos	Regime geral	152 (4,3%)	263 (7,4%)	458 (12,9%)	491 (13,8%)	524 (14,7%)	487 (13,7%)	1184 (33,3%)	3559
	Regime especial	55 (3,4%)	90 (5,5%)	199 (12,2%)	234 (14,4%)	273 (16,8%)	216 (13,3%)	559 (34,4%)	

$\chi^2=12,12$;
 $p=0,059$

Quadrícula verde: controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Aplicando a metodologia descrita para a variável *complicações diabéticas - cardiovasculares* - para a variável *regime de comparticipação de medicamentos*, equivalendo a nível de controlo glicémico o regime geral e o regime especial à categoria negativa e à categoria positiva, respectivamente, resulta que 759 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 14,6%. Com os critérios de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou HbA1c $\leq 7,0\%$ obtiveram-se níveis de indivíduos controlados de 10,8% e 23,5%, respectivamente.

Tabela 82 - Meta glicémica personalizada de acordo com o regime de comparticipação de medicamentos em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos

Variável	Categoria	HbA1c							Total
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%	8,6+%	
Comparticipação de medicamentos (idade ≥ 65 anos)	Regime geral	73 (4,3%)	136 (8,0%)	225 (13,3%)	258 (15,2%)	268 (15,8%)	236 (13,9%)	500 (29,5%)	1696
	Regime especial	42 (3,3%)	64 (5,0%)	161 (12,6%)	193 (15,1%)	219 (17,1%)	171 (13,4%)	427 (33,4%)	

$\chi^2=16,59$;
 $p=0,011$

Quadrícula verde: controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Ainda relativamente ao *regime de participação de medicamentos* mas incluindo apenas *indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos* verifica-se que 476 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 16,0% e revelando associação estatística entre as variáveis em questão. Em comparação, com os critérios de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou $\leq 7,0\%$ obtiveram-se níveis de indivíduos controlados de 10,6% e 23,6%, respectivamente.

Tabela 83 - Meta glicémica personalizada de acordo com o distrito de residência

Variável	Categoria	HbA1c						Total	
		6,0-%	6,1 a 6,5%	6,6 a 7,0%	7,1 a 7,5%	7,6 a 8,0%	8,1 a 8,5%		8,6+%
Distrito de residência	Lisboa	154 (3,9%)	291 (7,5%)	490 (12,5%)	547 (14,0%)	587 (15,0%)	497 (12,7%)	1340 (34,3%)	3906
	Outro	53 (4,1%)	63 (4,9%)	167 (13,0%)	178 (13,9%)	211 (16,4%)	206 (16,1%)	405 (31,6%)	

Quadrícula verde: controlo glicémico personalizado teoricamente aceitável

Por último, com os pressupostos acima descritos para a variável *complicações diabéticas - cardiovasculares* - e adaptados para a variável *distrito de residência*, equivalendo, a nível de controlo glicémico, o distrito de Lisboa à categoria negativa e a categoria outro distrito à categoria positiva, identifica-se que 728 indivíduos estariam com um nível teoricamente aceitável de controlo glicémico personalizado, correspondendo a 14,0% e detectando-se associação estatística entre as variáveis em análise. E por fim, também em comparação, com os critérios de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou $\leq 7,0\%$ obtiveram-se níveis de indivíduos controlados de 10,8% e 23,5%, respectivamente.

4.4 Caracterização descritiva de perfis terapêuticos antidiabéticos

A terapêutica antidiabética tem como principal acção a diminuição do valor de glicemia. Em princípio, esse efeito dá-se com a toma de qualquer desses medicamentos mas, para que se produzam resultados num parâmetro bioquímico como o da HbA1c, a necessidade temporal obriga à observação de indivíduos com perfis terapêuticos estabilizados. Mais de quarenta por cento da população em estudo tinha a mesma terapêutica antidiabética instituída há pelo menos dois anos, sendo que, para além destes, entre cerca de um

quarto e cerca de um terço estava com a mesma terapêutica instituída há pelo menos seis meses ou há pelo menos um ano, respectivamente.

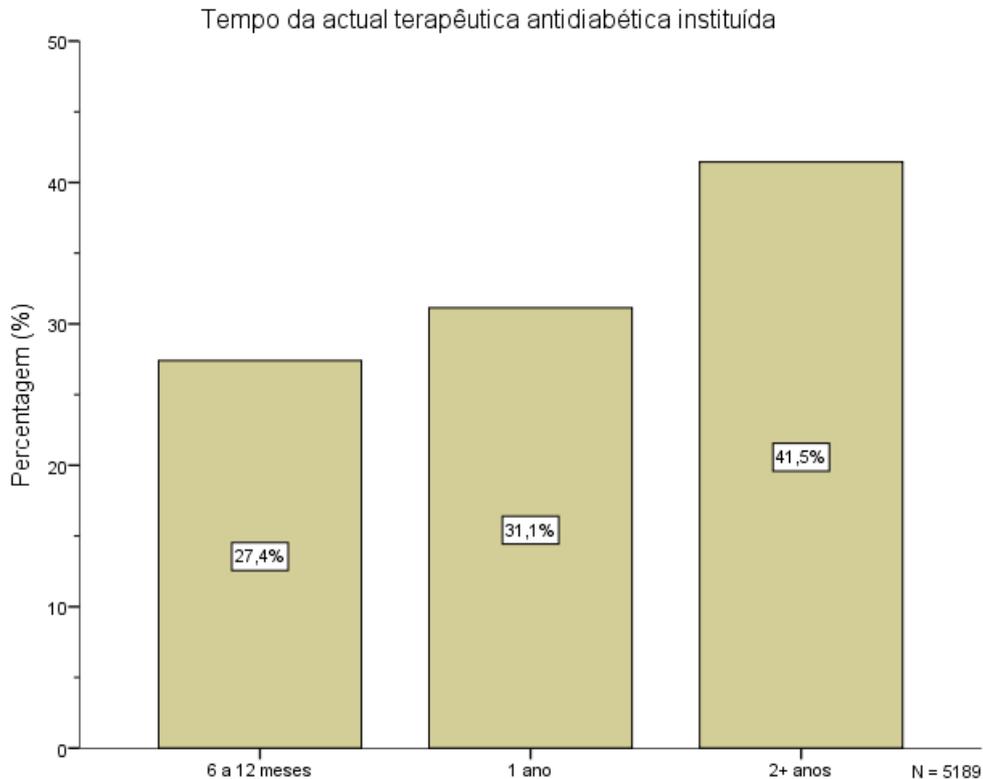


Figura 101 - Tempo da actual terapêutica antidiabética instituída

Existem muitas formas de descrever os perfis terapêuticos antidiabéticos instituídos. Desde logo, pelo mais individualizado a nível do medicamento, nomeadamente pelo quinto nível do código ATC. Contudo, devido à multiplicidade de perfis possível, torna-se mais claro começar a descrição de uma forma muito mais simples, nomeadamente pelos que tinham como tratamento as insulinas e análogos ou os antidiabéticos orais (ADO), incluindo as combinações destes dois tipos de medicamentos. A população em estudo subdivide-se nos seguintes valores relativos: com tratamento exclusivamente baseado em insulinas e análogos 22,8%, com tratamento exclusivamente baseado em ADO's 30,2% e com tratamento combinado destes dois tipos de medicamentos 47,0%.

Para uma descrição quantitativa de medicamentos antidiabéticos instituídos, baseada no quinto nível do código ATC, a média por indivíduo toma a expressão de 2,4 medicamentos e o percentil 75 de 3 medicamentos. Com o mesmo raciocínio mas apenas para os medicamentos insulínicos a média obtida foi de 1,0, com o valor do percentil 75 de 2

medicamentos, e, finalmente, para os ADO's a média foi de 1,4, com o valor do percentil 75 também de 2 medicamentos.

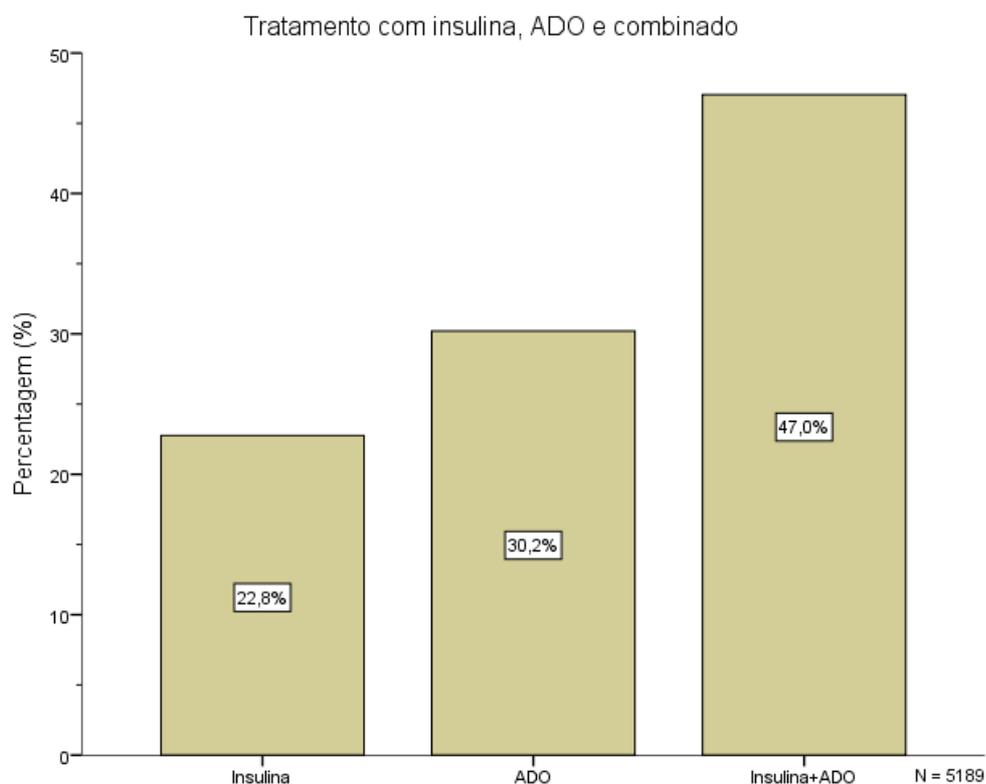


Figura 102 - Tratamento com insulina, ADO e combinado

Tabela 84 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: número de medicamentos antidiabéticos, de insulinas e de ADO's por indivíduo

	Número de medicamentos antidiabéticos por indivíduo	Número de insulinas por indivíduo	Número de ADO's por indivíduo
N	5189	5189	5189
Média	2,41	1,00	1,41
Mediana	2,00	1,00	1,00
Moda	2	1	1
Desvio padrão	1,089	0,843	1,130
Mínimo	1	0	0
Máximo	9	6	6
Percentis			
25	2,00	0,00	1,00
50	2,00	1,00	1,00
75	3,00	2,00	2,00

Tabela 85 - Números absolutos e percentagens de indivíduos expostos a cada medicamento antidiabético ou conjunto de medicamentos antidiabéticos, por vários níveis de código ATC

Medicamento	Número de indivíduos expostos	Percentagem de indivíduos expostos
A10 - Medicamentos antidiabéticos	5189	100,0%
A10A - Insulinas e análogos	3622	69,8%
A10AB - Insulinas de acção rápida	1123	21,6%
A10AB01 - Ins. rápida humana	152	2,9%
A10AB04 - Ins. rápida lispro	658	12,7%
A10AB05 - Ins. rápida aspártico	322	6,2%
A10AB06 - Ins. rápida glulisina	11	0,2%
A10AC - Insulinas de acção intermédia	746	14,4%
A10AC01 - Ins. intermédia humana	746	14,4%
A10D - Insulinas de acção combinada	2246	43,3%
A10AD01 - Ins. combinada humana	562	10,8%
A10AD04 - Ins. combinada lispro	773	14,9%
A10AD05 - Ins. combinada aspártico	1006	19,4%
A10AE - Insulinas de acção lenta	940	18,1%
A10AE04 - Ins. lenta glargina	442	8,5%
A10AE05 - Ins. lenta detemir	515	9,9%
A10B - Antidiabéticos orais	4008	77,2%
A10BA - Biguanidas	3014	58,1%
A10BA02 - Metformina	3014	58,1%
A10BB - Sulfonilureias	1699	32,7%
A10BB01 - Glibenclamida	141	2,7%
A10BB07 - Glipizida	12	0,2%
A10BB09 - Glicazida	851	16,4%
A10BB12 - Glimepirida	755	14,6%
A10BD - ADO's c/ associação de fármacos	1434	27,6%
A10BD02 - Metformina + Glibenclamida	205	4,0%
A10BD05 - Metformina + Pioglitazona	39	0,8%
A10BD06 - Glimepirida + Pioglitazona	5	0,1%
A10BD07 - Metformina + Sitagliptina	721	13,9%
A10BD08 - Metformina + Vildagliptina	511	9,8%
A10BF - Inibidores das alfa-glucosidases	154	3,0%
A10BF01 - Acarbose	154	3,0%
A10BG - Glitazonas	194	3,7%
A10BG03 - Pioglitazona	194	3,7%
A10BH - Inibidores da DPP-4	689	13,3%
A10BH01 - Sitagliptina	627	12,1%
A10BH02 - Vildagliptina	37	0,7%
A10BH03 - Saxagliptina	28	0,5%
A10BX - Outros ADO's: meglitinidas	32	0,6%
A10BX03 - Nateglinida	32	0,6%

Relativamente aos indivíduos expostos a cada medicamento, pelos vários níveis de código ATC, é possível obter uma longa lista de percentagens de elementos expostos a cada medicamento ou grupos de medicamentos. Desde logo, 69,8% destes indivíduos estavam expostos a insulinas e análogos, sendo que 43,3% estavam expostos a insulinas de acção combinada e que 19,4% estavam expostos à insulina combinada aspártico. Por outro lado,

77,2% estavam expostos a ADO's, sendo que 58,1% estavam expostos a biguanidas, ou seja à metformina pois é o único fármaco disponível nesta classe de medicamento, na sua forma de medicamento mono-fármaco. Expostos às sulfonilureias estavam 32,7% dos indivíduos, sendo que 16,4% dos indivíduos estavam expostos à glicazida, logo seguidos de 14,6% expostos à glimepirida. Na forma de ADO's com associação de fármacos estavam expostos 27,6% dos indivíduos, sendo que a maioria destes medicamentos eram representados pela metformina associada a inibidores da DDP-4, com 13,9% expostos à metformina em associação com a sitagliptina e 9,8% expostos à metformina em associação com a vildagliptina.

Invertendo a lógica da unidade de observação, do indivíduo com DMT2 para o medicamento antidiabético, obtém-se uma perspectiva totalmente diferente mas deveras interessante. Para a população em estudo estiveram em causa 12 513 medicamentos prescritos para os seus diversos perfis terapêuticos. As insulinas e análogos representaram 41,4% do total de antidiabéticos, destas 45,1% eram insulinas de acção combinada e destas 43,0% eram insulina combinada aspártico. Os ADO's representaram 58,6% do total de antidiabéticos, destes 41,1% eram biguanidas, ou seja metformina, 24,0% eram sulfonilureias e destas 48,4% eram glicazida e 20,2% eram ADO's com associação de fármacos e destes 48,7% eram metformina em associação com sitagliptina.

Tabela 86 - Números absolutos e percentagens de medicamentos antidiabéticos afectos ao código ATC A10

Medicamentos pertencentes ao código ATC A10	Número de medicamentos	Percentagem no 4.º nível ATC	Percentagem no 3.º nível ATC	Percentagem total
A10 - Medicamentos antidiabéticos	12513			100,00%
A10A - Insulinas e análogos	5187			41,45%
A10AB - Insulinas de acção rápida	1143		22,04%	9,13%
A10AB01 - Ins. rápida humana	152	13,30%		1,21%
A10AB04 - Ins. rápida lispro	658	57,57%		5,26%
A10AB05 - Ins. rápida aspártico	322	28,17%		2,57%
A10AB06 - Ins. rápida glulisina	11	0,96%		0,09%
A10AC - Insulinas de acção intermédia	746		14,38%	5,96%
A10AC01 - Ins. intermédia humana	746	100,00%		5,96%
A10AD - Insulinas de acção combinada	2341		45,13%	18,71%
A10AB01 - Ins. combinada humana	562	24,01%		4,49%
A10AB04 - Ins. combinada lispro	773	33,02%		6,18%
A10AB05 - Ins. combinada aspártico	1006	42,97%		8,04%
A10AE - Insulinas de acção lenta	957		18,45%	7,65%
A10AE04 - Ins. lenta glargina	442	46,19%		3,53%
A10AE05 - Ins. lenta detemir	515	53,81%		4,12%

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Medicamentos pertencentes ao código ATC A10	Número de medicamentos	Percentagem no 4.º nível ATC	Percentagem no 3.º nível ATC	Percentagem total
A10B - Antidiabéticos orais	7326			58,55%
A10BA - Biguanidas	3014		41,14%	24,09%
A10BA02 - Metformina	3014	100,00%		24,09%
A10BB - Sulfonilureias	1759		24,01%	14,06%
A10BB01 - Glibenclamida	141	8,02%		1,13%
A10BB07 - Glipizida	12	0,68%		0,10%
A10BB09 - Glicazida	851	48,38%		6,80%
A10BB12 - Glimepirida	755	42,92%		6,03%
A10BD - ADO's c/ associação de fármacos	1481		20,22%	11,84%
A10BD02 - Metformina + Glibenclamida	205	13,84%		1,64%
A10BD05 - Metformina + Pioglitazona	39	2,63%		0,31%
A10BD06 - Glimepirida + Pioglitazona	5	0,34%		0,04%
A10BD07 - Metformina + Sitagliptina	721	48,68%		5,76%
A10BD08 - Metformina + Vildagliptina	511	34,50%		4,08%
A10BF - Inibidores das alfa-glicosidases	154		2,10%	1,23%
A10BF01 - Acarbose	154	100,00%		1,23%
A10BG - Glitazonas	194		2,65%	1,55%
A10BG03 - Pioglitazona	194	100,00%		1,55%
A10BH - Inibidores da DPP-4	692		9,45%	5,53%
A10BH01 - Sitagliptina	627	90,61%		5,01%
A10BH02 - Vildagliptina	37	5,35%		0,30%
A10BH03 - Saxagliptina	28	4,05%		0,22%
A10BX - Outros ADO's: meglitinidas	32		0,44%	0,26%
A10BX03 - Nateglinida	32	100,00%		0,26%

Voltando à unidade de observação do indivíduo com DMT2, também se pode caracterizar a terapêutica antidiabética consoante o tratamento incluía ADO's mono-fármaco ou ADO's com associação de fármacos, incluindo a sua combinação. Entre os indivíduos que estavam sob tratamento de ADO's, 64,2% estavam em tratamento exclusivo com ADO's mono-fármaco, 7,5% estavam em tratamento exclusivo com ADO's com associação de fármacos e 28,3% estavam em tratamento sob combinação de ADO's mono-fármaco em conjugação com ADO's com associação de fármacos.

Para simplificar o raciocínio de caracterização e por, teoricamente, após a sua toma o efeito terapêutico tenderá a ser idêntico, os medicamentos do quarto nível ATC pertencentes aos ADO's com associação de fármacos foram desdobrados nos seus fármacos constituintes e adicionados às suas respectivas classes de ADO's. Deste modo, obtêm-se valores de indivíduos expostos a cada classe terapêutica de ADO, sendo que expostos às biguanidas estavam 71,4%, às sulfonilureias 35,6% e aos inibidores da DPP-4 35,3%.

Tratamento com ADO mono-fármaco, ADO com associação de fármacos e combinado

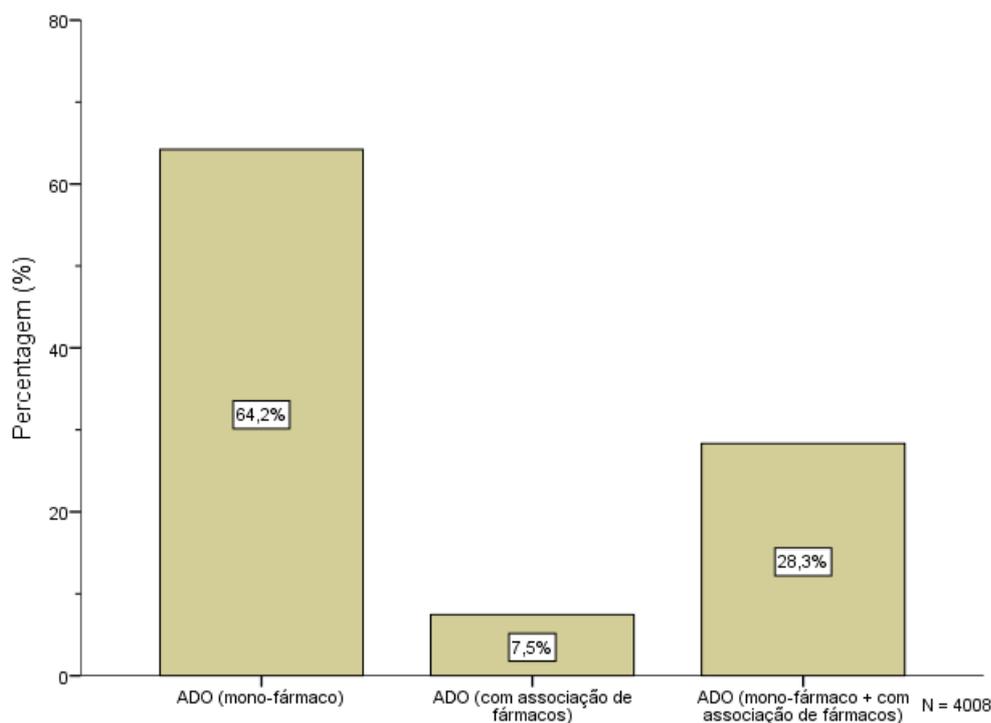


Figura 103 - Tratamento com ADO mono-fármaco, ADO com associação de fármacos e combinado

Tabela 87 - Números absolutos e percentagens de indivíduos expostos a cada classe terapêutica de ADO

Classe terapêutica de ADO	Número de indivíduos expostos	Percentagem de indivíduos expostos
Biguanidas	3704	71,4%
Sulfonilureias	1845	35,6%
Inibidores das alfa-carboxilases	154	3,0%
Glitazonas	237	4,6%
Inibidores da DPP- 4	1830	35,3%
Meglitinidas	32	0,6%

A partir deste ponto do texto de resultados, com este desdobramento dos ADO's com associação de fármacos, toda a referência é feita apenas por ADO's nas distintas classes terapêuticas, excepto em casos que expressamente se assinale novamente os ADO's com associação de fármacos.

Para possibilitar distintas formas de caracterização, os quatro tipos ou classes de insulinas e análogos, de acordo com o quarto nível de código ATC, por vezes, nalgumas fases deste ponto de resultados estão agrupados unicamente em insulinas.

Também a partir deste ponto do texto de resultados não se procede à caracterização de medicamentos antidiabéticos pelo quinto código ATC.

Tabela 88 - Medidas de tendência central, dispersão e percentis: número de medicamentos composto por insulinas do quarto nível ATC e classes de medicamentos por indivíduo

Número de classes de medicamentos por indivíduo		
N	5189	
Média	2,48	
Mediana	2,00	
Moda	2	
Desvio padrão	1,035	
Mínimo	1	
Máximo	8	
Percentis	25	2,00
	50	2,00
	75	3,00

Tendo em consideração os quatro tipos ou classes de insulina e as seis classes de ADO's, os indivíduos da população em estudo estavam expostos em média a 2,5 classes de medicamentos e com um percentil 75 de 3 classes de medicamentos distintas.

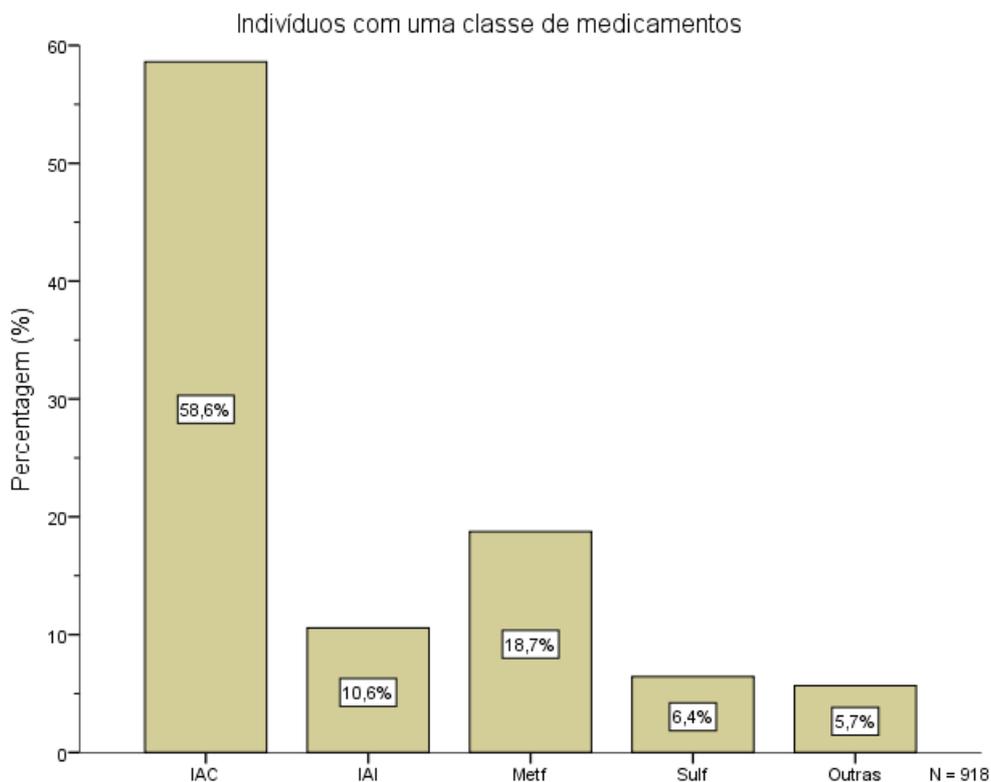


Figura 104 - Indivíduos tratados com uma classe de medicamentos: ou insulina ou ADO

No caso de só termos em consideração os indivíduos que estavam apenas sob tratamento de uma classe terapêutica de medicamentos antidiabéticos, ou seja 918 indivíduos (17,8%

do total de indivíduos em estudo), destaca-se que 58,6% estavam expostos a insulinas de acção combinada, seguidos de 18,7% expostos a biguanida, que o mesmo será afirmar expostos à metformina, e 10,6% expostos a insulina de acção intermédia.

Com o mesmo raciocínio mas tomando em consideração os indivíduos que estavam apenas sob tratamento de duas classes terapêuticas de medicamentos antidiabéticos, ou seja 1834 indivíduos (35,3% do total de indivíduos em estudo), destaca-se que 34,0% estavam expostos a insulina de acção combinada conjuntamente com a metformina, seguidos de 13,6% expostos à metformina conjuntamente com sulfonilureia, de 12,8% expostos a insulina de acção combinada conjuntamente com insulina de acção rápida e de 11,3% expostos à metformina conjuntamente com inibidor da DPP-4.

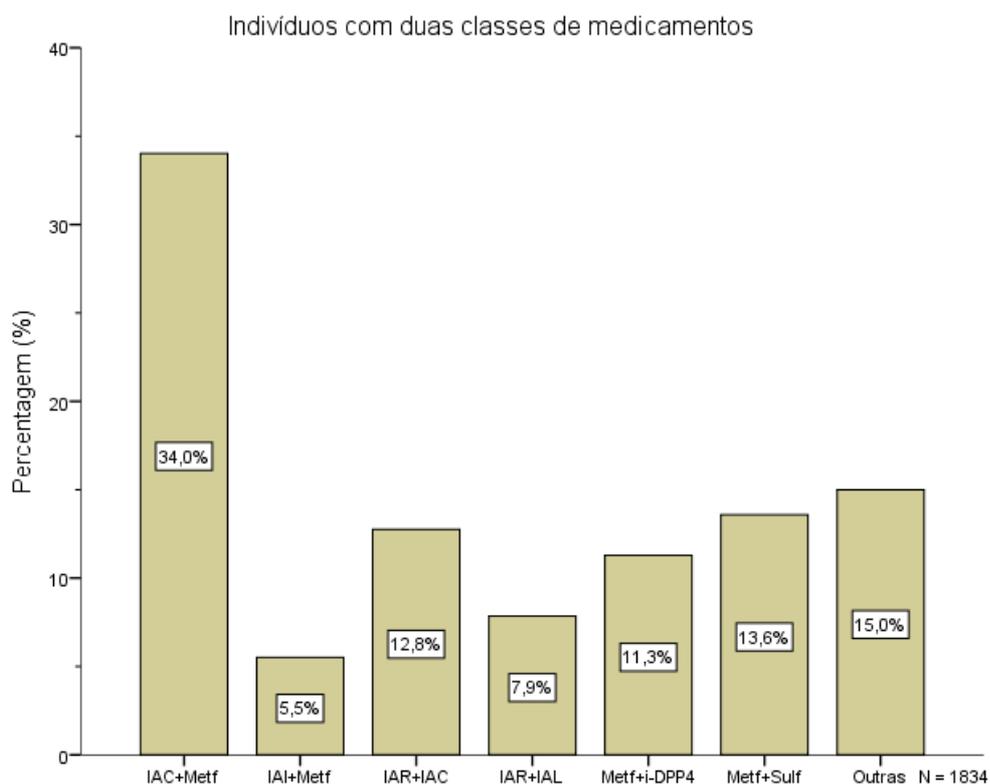


Figura 105 - Indivíduos tratados com duas classes de medicamentos: insulina ou ADO

Para os indivíduos que estavam exclusivamente sob tratamento de três classes terapêuticas, ou seja 1670 indivíduos (32,2% do total de indivíduos em estudo), destaca-se que 37,4% estavam expostos à metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, seguidos de 11,0% expostos a insulina de acção combinada, insulina de acção rápida e metformina.

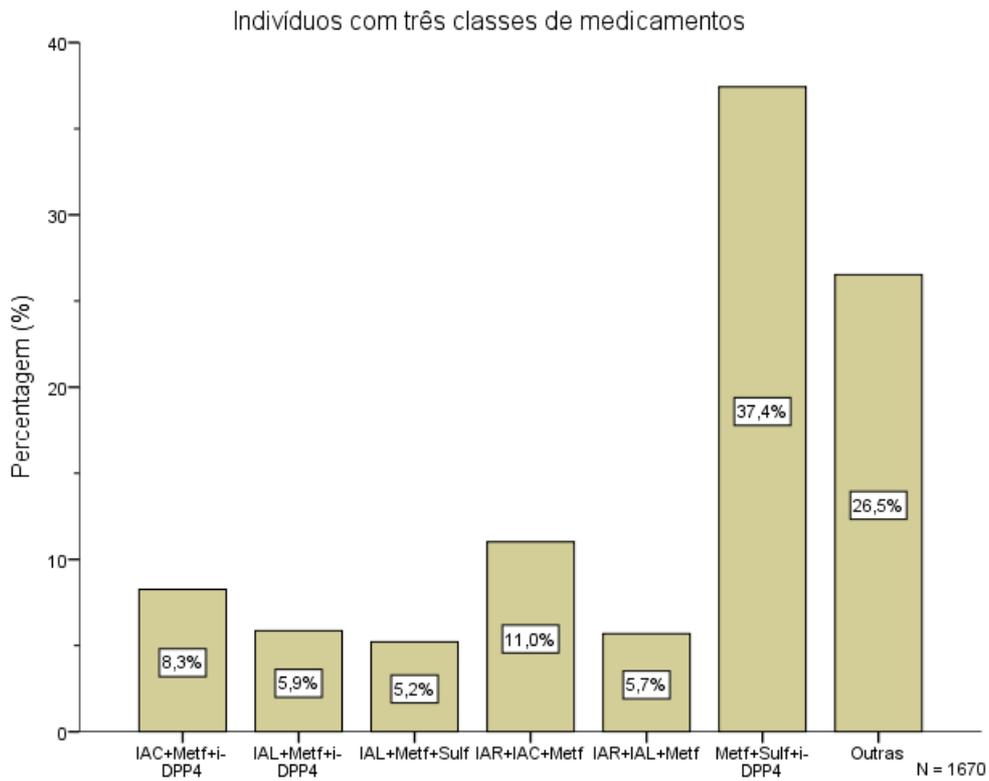


Figura 106 - Indivíduos tratados com três classes de medicamentos: insulina ou ADO

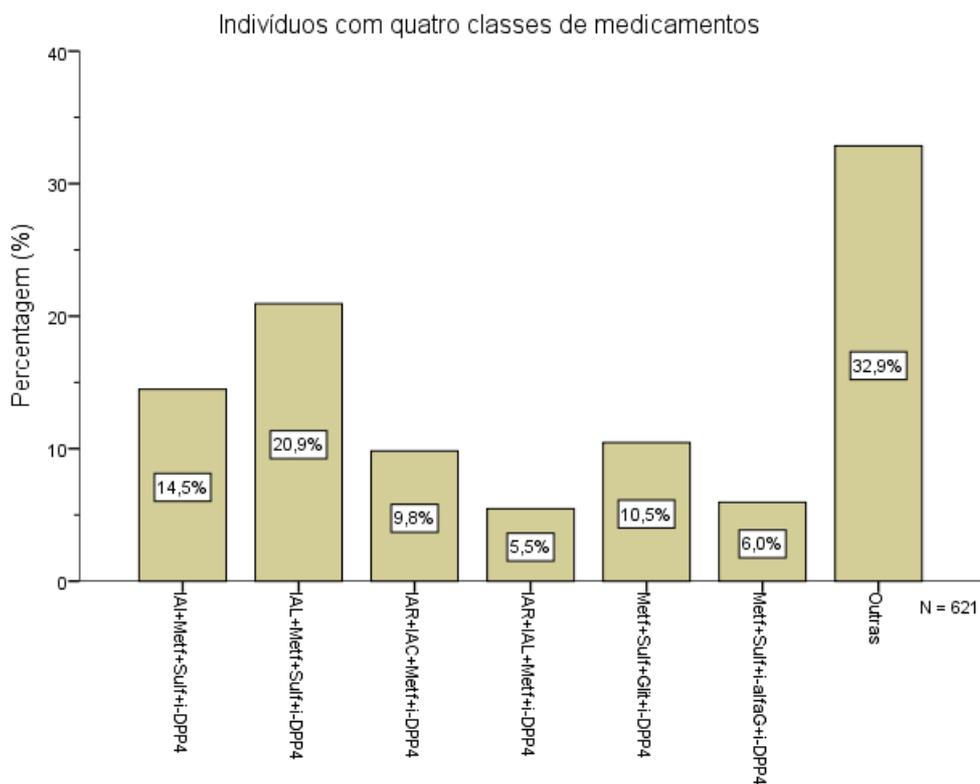


Figura 107 - Indivíduos tratados com quatro classes de medicamentos: insulina ou ADO

Para os 621 indivíduos que estavam exclusivamente sob tratamento de quatro classes terapêuticas (12,0% do total de indivíduos em estudo), 20,9% estavam expostos a insulina de acção lenta, metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, 14,5% expostos a insulina de acção intermédia, metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4 e 10,5% à metformina, sulfonilureia, glitazona e inibidor da DPP-4.

Para se ter uma ideia de grandeza dos diferentes perfis terapêuticos instituídos na população em estudo, se estes forem expressos pelo quinto nível de código ATC assumem 856 diferentes combinações de medicamentos antidiabéticos e de acordo com a forma abreviada de classes terapêuticas, mesmo assim, estamos perante 205 diferentes perfis terapêuticos de tratamento da diabetes, sendo que para esta última classificação obteve-se 34 diferentes perfis terapêuticos com pelo menos 0,5% de peso relativo no total de indivíduos em estudo. Os três resultados mais elevados descrevem-se da seguinte forma: 625 indivíduos sob tratamento de metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, representando 12,0% do total da população, com um resultado quase idêntico ao anterior, 624 indivíduos sob tratamento de insulina de acção combinada e metformina, correspondendo também a 12,0%, e 538 indivíduos sob tratamento de insulina de acção combinada, representando 10,4%.

Tabela 89 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por quarto nível ATC de insulinas e por classes de ADO's; até ao nível de expressão de 0,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Metf+Sulf+i-DPP4	625	12,0	12,0
2	IAC+Metf	624	12,0	24,1
3	IAC	538	10,4	34,4
4	Metf+Sulf	249	4,8	39,2
5	IAR+IAC	234	4,5	43,7
6	Metf+i-DPP4	207	4,0	47,7
7	IAR+IAC+Metf	184	3,5	51,3
8	Metf	172	3,3	54,6
9	IAR+IAL	144	2,8	57,4
10	IAC+Metf+i-DPP4	138	2,7	60,0
11	IAL+Metf+Sulf+i-DPP4	130	2,5	62,5
12	IAI+Metf	101	1,9	64,5
13	IAL+Metf+i-DPP4	98	1,9	66,4
14	IAI	97	1,9	68,2
15	IAR+IAL+Metf	95	1,8	70,1
16	IAI+Metf+Sulf+i-DPP4	90	1,7	71,8
17	IAL+Metf+Sulf	87	1,7	73,5
18	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	65	1,3	74,7

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
19	IAR+IAC+Metf+i-DPP4	61	1,2	75,9
20	Sulf	59	1,1	77,0
21	IAI+Metf+Sulf	55	1,1	78,1
22	IAR+IAI	55	1,1	79,2
23	IAI+IAC+Metf	48	0,9	80,1
24	IAL+Metf	48	0,9	81,0
25	IAI+Metf+i-DPP4	43	0,8	81,8
26	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	37	0,7	82,6
27	IAR+IAI+Metf	35	0,7	83,2
28	IAR+IAL+Metf+i-DPP4	34	0,7	83,9
29	IAL	32	0,6	84,5
30	IAL+Sulf	31	0,6	85,1
31	IAR+IAI+IAC	28	0,5	85,6
32	IAC+Metf+Sulf	25	0,5	86,1
33	Metf+Sulf+Glit	24	0,5	86,6
34	Sulf+i-DPP4	24	0,5	87,0
	Sub-total	4517	87,0	87,0
35	Outros	672	13,0	100,0
	Total	5189	100,0	100,0

Outra forma de apresentar os diferentes perfis terapêuticos instituídos dá-se com a passagem de todas as diferentes insulinas à categoria de simplesmente insulina, mantendo as classes terapêuticas dos ADO's. Neste caso ficamos perante 66 categorias, sendo que obtiveram-se 19 diferentes perfis terapêuticos instituídos com pelo menos 0,5% de peso relativo no total de indivíduos. Os quatro resultados mais expressivos foram as terapêuticas com insulina e metformina com 1188 indivíduos, equivalendo a 22,9%, com insulina, tal como já anteriormente descrita, com 1181 indivíduos, equivalendo a 22,8%, com metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, também já descrita, com 625 indivíduos, equivalendo a 12,0%, e com insulina, metformina e inibidor da DPP-4 com 407 indivíduos, equivalendo a 7,8% do total de indivíduos em estudo.

Tabela 90 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por insulina e por classes de ADO's; até ao nível de expressão de 0,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Insulina+Metf	1188	22,9	22,9
2	Insulina	1181	22,8	45,7
3	Metf+Sulf+i-DPP4	625	12,0	57,7
4	Insulina+Metf+i-DPP4	407	7,8	65,5
5	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	291	5,6	71,2
6	Metf+Sulf	249	4,8	75,9

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
7	Insulina+Metf+Sulf	223	4,3	80,2
8	Metf+i-DPP4	207	4,0	84,2
9	Metf	172	3,3	87,6
10	Insulina+Sulf	99	1,9	89,5
11	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	65	1,3	90,7
12	Sulf	59	1,1	91,8
13	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	37	0,7	92,6
14	Insulina+Metf+Sulf+Glit	29	0,6	93,1
15	Insulina+Metf+Glit	29	0,6	93,7
16	Insulina+i-DPP4	32	0,6	94,3
17	Insulina+Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	25	0,5	94,8
18	Sulf+i-DPP4	24	0,5	95,2
19	Metf+Sulf+Glit	24	0,5	95,7
	Sub-total	4966	95,7	95,7
20	Outros	223	4,3	100,0
	Total	5189	100,0	100,0

Entre os indivíduos que estavam tratados apenas com ADO's, o perfil de prescrição de metformina conjugada com sulfonilureia e com inibidor da DPP-4 assumiu a proporção de 39,9%, enquanto os tratados exclusivamente com metformina ficou-se pelos 11,0%.

Tabela 91 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por classes de ADO's, dos tratados exclusivamente com ADO's, até ao nível de expressão de 2,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Metf+Sulf+i-DPP4	625	39,9	39,9
2	Metf+Sulf	249	15,9	55,8
3	Metf+i-DPP4	207	13,2	69,0
4	Metf	172	11,0	80,0
5	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	65	4,1	84,1
6	Sulf	59	3,8	87,9
	Sub-total	1377	87,9	87,9
7	Outros	190	12,1	100,0
	Total	1567	100,0	100,0

Entre os indivíduos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's, o perfil de prescrição de insulina conjugada com metformina atingiu a proporção de 48,7%, enquanto o segundo perfil mais representativo deste conjunto de indivíduos, o de insulina conjugada com metformina e com inibidor da DPP-4, já só obteve uma representação de 16,7%.

Tabela 92 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por insulina e por classes de ADO's; dos tratados com insulina conjuntamente com ADO's, até ao nível de expressão de 2,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Insulina+Metf	1188	48,7	48,7
2	Insulina+Metf+i-DPP4	407	16,7	65,3
3	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	291	11,9	77,3
4	Insulina+Metf+Sulf	223	9,1	86,4
5	Insulina+Sulf	99	4,1	90,5
	Sub-total	2208	90,5	90,5
6	Outros	233	9,5	100,0
	Total	2441	100,0	100,0

Entre os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e voltando ao tipo de insulinas, o perfil de prescrição de insulina de acção combinada assumiu a proporção de 45,6% e o perfil de insulina de acção rápida conjugada com insulina de acção combinada obteve uma representação de 19,8%.

Tabela 93 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos agrupados por tipo de insulina, dos tratados exclusivamente com insulina; até ao nível de expressão de 2,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	IAC	538	45,6	45,6
2	IAR+IAC	234	19,8	65,4
3	IAR+IAL	144	12,2	77,6
4	IAI	97	8,2	85,8
5	IAR+IAI	55	4,7	90,4
6	IAL	32	2,7	93,1
	Sub-total	1100	95,7	95,7
7	Outros	81	4,3	100,0
	Total	1181	100,0	100,0

Uma outra forma, talvez ainda mais interessante, é estratificar os perfis terapêuticos por categorias de anos de duração da doença. Com oito ou menos anos de DMT2 desde o diagnóstico obtêm-se 814 indivíduos, sendo que 156 elementos estavam tratados com metformina conjugada com sulfonilureia e com inibidor da DPP-4, representando 19,2%, sendo o principal perfil terapêutico desta categoria de doentes. A seguir apresenta-se o grupo de 98 indivíduos tratado unicamente com metformina, representando 12,0%, e em terceiro surge o grupo tratado exclusivamente com insulina, com 92 pessoas, traduzindo-se em 11,3%.

Tabela 94 - Perfis terapêuticos de indivíduos com oito ou menos anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Metf+Sulf+i-DPP4	156	19,2	19,2
2	Metf	98	12,0	31,2
3	Insulina	92	11,3	42,5
4	Metf+i-DPP4	88	10,8	53,3
5	Insulina+Metf	79	9,7	63,0
6	Metf+Sulf	59	7,2	70,3
7	Insulina+Metf+i-DPP4	58	7,1	77,4
8	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	45	5,5	82,9
9	Insulina+Metf+Sulf	23	2,8	85,7
10	Sulf	19	2,3	88,1
11	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	12	1,5	89,6
12	Sulf+i-DPP4	8	1,0	90,5
13	Insulina+Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	7	0,9	91,4
14	Insulina+Sulf	7	0,9	92,3
15	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	6	0,7	93,0
16	Metf+Glit+i-DPP4	5	0,6	93,6
17	Metf+Sulf+Glit	5	0,6	94,2
18	Insulina+i-DPP4	4	0,5	94,7
19	Insulina+Metf+Glit	4	0,5	95,2
	Sub-total	775	95,2	95,2
20	Outros	39	4,8	100,0
	Total	814	100,0	100,0

Tabela 95 - Perfis terapêuticos de indivíduos com nove a dezasseis anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Insulina+Metf	370	20,5	20,5
2	Insulina	287	15,9	36,5
3	Metf+Sulf+i-DPP4	263	14,6	51,1
4	Insulina+Metf+i-DPP4	158	8,8	59,8
5	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	143	7,9	67,8
6	Metf+Sulf	97	5,4	73,1
7	Insulina+Metf+Sulf	88	4,9	78,0
8	Metf+i-DPP4	82	4,6	82,6
9	Metf	51	2,8	85,4
10	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	36	2,0	87,4
11	Insulina+Sulf	29	1,6	89,0
12	Sulf	18	1,0	90,0
13	Insulina+Metf+Sulf+Glit	16	0,9	90,9
14	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	16	0,9	91,8
15	Metf+Sulf+Glit	13	0,7	92,5
16	Insulina+Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	12	0,7	93,2
17	Insulina+i-DPP4	11	0,6	93,8
18	Insulina+Metf+Glit	10	0,6	94,3
19	Insulina+Sulf+i-DPP4	9	0,5	94,8
	Sub-total	1709	94,8	94,8
20	Outros	93	5,2	100,0
	Total	1802	100,0	100,0

Na categoria de indivíduos com nove a dezasseis anos de DMT2 desde o diagnóstico encontram-se 1 802 indivíduos. O perfil terapêutico com mais representatividade, 20,5%, estava instituído a 370 doentes, sendo o tratamento constituído por insulina associada a metformina. Em segundo lugar com uma percentagem de 15,9%, a 287 indivíduos aplicava-se o tratamento exclusivamente com insulina. Na terceira posição 263 elementos eram tratados com metformina conjugada com sulfonilureia e com inibidor da DPP-4, representando 14,6%.

Finalmente, a categoria de indivíduos com dezassete ou mais anos de DMT2 desde o diagnóstico com um total de 2 572 indivíduos, passando o tratamento exclusivamente com insulina a ser o perfil terapêutico mais representativo, invertendo a ordem com o tratamento com insulina associada a metformina, o qual passa a ser o segundo. No primeiro perfil terapêutico encontravam-se 801 doentes, representando 31,1%, e no segundo 739 doentes, representado 28,7%. Em terceiro lugar surge, novamente, o perfil terapêutico de metformina conjugada com sulfonilureia e com inibidor da DPP-4, que se aplicava a 206 indivíduos, traduzindo-se numa percentagem de 8,0%.

Tabela 96 - Perfis terapêuticos de indivíduos com dezassete ou mais anos de DMT2 desde o diagnóstico, agrupados por insulina e por classes de ADO's, em frequências e percentagens; até ao nível de expressão de 0,5%

Posição	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
1	Insulina	801	31,1	31,1
2	Insulina+Metf	739	28,7	59,9
3	Metf+Sulf+i-DPP4	206	8,0	67,9
4	Insulina+Metf+i-DPP4	191	7,4	75,3
5	Insulina+Metf+Sulf	112	4,4	79,7
6	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	103	4,0	83,7
7	Metf+Sulf	93	3,6	87,3
8	Insulina+Sulf	63	2,4	89,7
9	Metf+i-DPP4	37	1,4	91,2
10	Metf	23	0,9	92,1
11	Sulf	22	0,9	92,9
12	Insulina+i-DPP4	17	0,7	93,6
13	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	17	0,7	94,2
14	Insulina+i-alfaG	16	0,6	94,9
15	Insulina+Metf+Glit	15	0,6	95,5
16	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	15	0,6	96,0
	Sub-total	2470	96,0	96,0
17	Outros	102	4,0	100,0
	Total	2572	100,0	100,0

Uma análise da norma de orientação clínica da SPD para o tratamento da hiperglicemia (99) e as terapêuticas antidiabéticas instituídas nos indivíduos em estudo, em que se observe a sua amplitude máxima, ou seja, a utilização de ADO's para além da metformina, sulfonilureias, glitazonas e inibidores da DPP-4, nomeadamente, meglitinidas e inibidores das alfa-glucosidases, assim como uma total tolerância nas fases de transição para terapêutica insulínica e a ausência de critérios para avaliar a não intolerância ou as contra-indicações da metformina, verifica-se que 97,0% dos indivíduos estariam teoricamente sob uma terapêutica em concordância com esta norma de orientação clínica. Se a esta norma abrissemos uma excepção para uma terapia quádrupla de ADO's, então acrescentar-se-ia 2,0%, passando a deter 99,0% da população em estudo com terapêutica instituída dentro destes critérios teóricos.

Tabela 97 - Frequências e percentagens dos perfis terapêuticos enquadrados por nível de norma de tratamento da hiperglicemia da SPD

Posição geral	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
	Com enquadramento da norma SPD	5032	97,0	
	Sem insulina	Sub-total	1455	28,0
	Com insulina	Sub-total	3577	68,9
	Nível 1 - Norma SPD	Total	1427	27,5
	Sem insulina	Sub-total	246	4,7
9	Metf	172	3,3	3,3
12	Sulf	59	1,1	4,5
26	i-DPP4	9	0,2	4,6
36	Glit	4	0,1	4,7
53	i-alfaG	1	<0,1	4,7
54	Megl	1	<0,1	4,7
	Com insulina	Sub-total	1181	22,8
2	Insulina	1181	22,8	27,5
	Nível 2 - Norma SPD		1852	35,7
	Sem insulina	Sub-total	509	9,8
6	Metf+Sulf	249	4,8	32,3
8	Metf+i-DPP4	207	4,0	36,3
18	Sulf+i-DPP4	24	0,5	36,8
30	Metf+Megl	6	0,1	36,9
31	Glit+i-DPP4	6	0,1	37,0
37	Metf+i-alfaG	4	0,1	37,1
38	Metf+Glit	4	0,1	37,1
39	Sulf+i-alfaG	4	0,1	37,2
41	Sulf+Megl	3	0,1	37,3
55	Sulf+Glit	1	<0,1	37,3
56	i-alfaG+i-DPP4	1	<0,1	37,3

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Posição geral	Perfil terapêutico	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem cumulativa (%)
	Com insulina	Sub-total	1343	25,9
1	Insulina+Metf	1188	22,9	60,2
10	Insulina+Sulf	99	1,9	62,1
14	Insulina+i-DPP4	32	0,6	62,7
20	Insulina+i-alfaG	19	0,4	63,1
42	Insulina+Glit	3	0,1	63,2
47	Insulina+Megl	2	<0,1	63,2
	Nível 3 - Norma SPD	1402	27,0	
	Sem insulina	Sub-total	700	13,5
3	Metf+Sulf+i-DPP4	625	12,0	75,2
19	Metf+Sulf+Glit	24	0,5	75,7
23	Metf+Sulf+i-alfaG	15	0,3	76,0
24	Metf+Glit+i-DPP4	15	0,3	76,3
32	Metf+i-alfaG+i-DPP4	6	0,1	76,4
33	Sulf+Glit+i-DPP4	6	0,1	76,5
43	Metf+Sulf+Megl	3	0,1	76,6
44	Metf+i-DPP4+Megl	3	0,1	76,6
48	Sulf+i-alfaG+i-DPP4	2	<0,1	76,7
57	Metf+i-alfaG+Glit	1	<0,1	76,7
	Com insulina	Sub-total	702	13,5
4	Insulina+Metf+i-DPP4	407	7,8	84,5
7	Insulina+Metf+Sulf	223	4,3	88,8
15	Insulina+Metf+Glit	29	0,6	89,4
21	Insulina+Metf+i-alfaG	16	0,3	89,7
22	Insulina+Sulf+i-DPP4	16	0,3	90,0
34	Insulina+Sulf+i-alfaG	5	0,1	90,1
45	Insulina+Metf+Megl	3	0,1	90,2
49	Insulina+i-alfaG+i-DPP4	2	<0,1	90,2
58	Insulina+Glit+i-DPP4	1	<0,1	90,2
	Nível 4 - Norma SPD	351	6,8	
	Sem insulina	Sub-total	0	0,0
	Com insulina	Sub-total	351	6,8
5	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4	291	5,6	95,8
16	Insulina+Metf+Sulf+Glit	29	0,6	96,4
27	Insulina+Metf+Glit+i-DPP4	9	0,2	96,6
28	Insulina+Metf+i-alfaG+i-DPP4	7	0,1	96,7
35	Insulina+Metf+Sulf+i-alfaG	5	0,1	96,8
40	Insulina+Metf+i-DPP4+Megl	4	0,1	96,9
50	Insulina+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	2	<0,1	96,9
59	Insulina+Metf+Sulf+Megl	1	<0,1	96,9
60	Insulina+Metf+i-alfaG+Megl	1	<0,1	96,9
61	Insulina+Sulf+i-DPP4+Megl	1	<0,1	97,0
62	Insulina+Sulf+Glit+i-DPP4	1	<0,1	97,0
	Fora do enquadramento da norma SPD	157	3,0	
	Sem insulina	Sub-total	112	2,2
	Com insulina	Sub-total	45	0,9
	Terapia quádrupla	105	2,0	
	Sem insulina	Sub-total	105	2,0
11	Metf+Sulf+Glit+i-DPP4	65	1,3	98,2
13	Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4	37	0,7	98,9
51	Metf+Sulf+i-alfaG+Glit	2	<0,1	99,0
63	Metf+Sulf+Glit+Megl	1	<0,1	99,0

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Posição geral	Perfil terapêutico	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem cumulativa (%)
	Com insulina	Sub-total	0	0,0
	Terapia quintupla		48	0,9
	Sem insulina	Sub-total	7	0,1
29	Metf+Sulf+i-alfaG+Glit+i-DPP4		7	0,1
	Com insulina	Sub-total	41	0,8
17	Insulina+Metf+Sulf+Glit+i-DPP4		25	0,5
25	Insulina+Metf+Sulf+i-alfaG+i-DPP4		13	0,3
52	Insulina+Metf+Sulf+i-DPP4+Megl		2	<0,1
64	Insulina+Metf+Sulf+i-alfaG+Glit		1	<0,1
	Terapia sêxtupla		4	0,1
	Sem insulina	Sub-total	0	0,0
	Com insulina	Sub-total	4	0,1
46	Insulina+Metf+Sulf+i-alfaG+Glit+i-DPP4		3	0,1
65	Insulina+Metf+Sulf+Glit+i-DPP4+Megl		1	<0,1
	Dentro e fora da norma SPD	Total	5189	100,0
	Sem insulina	Sub-total	1567	30,2
	Com insulina	Sub-total	3622	69,8

4.4.1 Análise de perfis terapêuticos com insulina ou antidiabéticos orais, incluindo a sua combinação, *versus* variáveis sócio-demográficas e clínicas

Relativamente à obtenção temporal da análise de HbA1c, em todos os trimestres os indivíduos tratados insulina conjugada com ADO's apresentaram sempre valores percentuais superiores em relação às outras duas categorias, ou seja, tratados apenas com ADO's ou tratados apenas com insulina. Se bem que, a percentagem de indivíduos com tratamento de insulina conjugada com ADO's aumente com o decorrer dos trimestres, o mesmo não se passa em sentido inverso em cada uma das outras categorias.

Na classe etária verificou-se um aumento dos indivíduos tratados com insulina ao longo da idade, primeiro com um aumento na categoria de tratados com insulina conjugada com ADO's e na última classe etária na categoria tratados exclusiva com insulina, havendo sempre neste sentido uma diminuição dos indivíduos tratados exclusivamente com ADO's. Estas diferenças assumem um nível de significância estatística. Tanto para os tratados exclusivamente com insulina como com os tratados com insulina conjugada com ADO's, as suas percentagens diminuem à medida que se passa para uma categoria superior de idade no diagnóstico da DMT2, principalmente na categoria de tratados com insulina conjugada com ADO, verificando-se inversamente um constante aumento para o grupo dos indivíduos tratados exclusivamente com ADO's, justificadas estas diferenças com significado estatístico. Relativamente aos anos de DMT2 desde o diagnóstico, passa-

se praticamente o mesmo mas em sentido inverso em cada categoria, traduzindo-se também em diferenças estatisticamente significativas. A variável idade conjugada com anos de DMT2 desde o diagnóstico assume diferenças estatisticamente significativas, havendo sempre um aumento percentual nos grupos tratados exclusivamente com insulina à medida que a idade e os anos de DMT2 desde o diagnóstico aumentam.

Tabela 98 - Relação de perfis terapêuticos e variáveis sócio-demográficas e clínicas

Variável	Categoria	Perfil terapêutico (Insulina; ADO; Insulina+ADO)			Total
		Insulina	ADO	Insulina+ADO	
Trimestre (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=11,35$; $p=0,078$	1.º Trimestre / 2012	108 (26,1%)	136 (32,9%)	170 (41,1%)	414
	2.º Trimestre / 2012	171 (22,6%)	240 (31,7%)	346 (45,7%)	757
	3.º Trimestre / 2012	379 (23,9%)	458 (28,9%)	750 (47,3%)	1587
	4.º Trimestre / 2012	523 (21,5%)	733 (30,2%)	1175 (48,3%)	2431
Classe etária $\chi^2=151,56$; $p<0,001$	49- anos	53 (17,3%)	119 (38,8%)	135 (44,0%)	307
	50 a 69 anos	511 (17,4%)	924 (31,4%)	1505 (51,2%)	2940
	70+ anos	617 (31,8%)	524 (27,0%)	801 (41,2%)	1942
Idade no diagnóstico de DMT2 $\chi^2=194,95$; $p<0,001$	49- anos	661 (23,6%)	632 (22,6%)	1502 (53,7%)	2795
	50 a 69 anos	487 (21,8%)	850 (38,0%)	899 (40,2%)	2236
	70+ anos	32 (20,4%)	85 (54,1%)	40 (25,5%)	157
Anos de DMT2 desde o diagnóstico $\chi^2=594,05$; $p<0,001$	8- anos	92 (11,3%)	480 (59,0%)	242 (29,7%)	814
	9 a 16 anos	287 (15,9%)	630 (35,0%)	885 (49,1%)	1802
	17+ anos	801 (31,1%)	457 (17,8%)	1314 (51,1%)	2572
Idade e anos de DMT2 desde o diagnóstico $\chi^2=539,00$; $p<0,001$	69- anos e 16- anos DMT2	238 (12,2%)	830 (42,7%)	875 (45,0%)	1943
	69- anos e 17+ anos DMT2	325 (24,9%)	213 (16,3%)	765 (58,7%)	1303
	70+ anos e 16- anos DMT2	141 (21,0%)	280 (41,6%)	252 (37,4%)	673
	70+ anos e 17+ anos DMT2	476 (37,5%)	244 (19,2%)	549 (43,3%)	1269
Sexo $\chi^2=70,58$; $p<0,001$	Feminino	565 (22,3%)	639 (25,3%)	1326 (52,4%)	2530
	Masculino	616 (23,2%)	928 (34,9%)	1115 (41,9%)	2659
Sexo e idade $\chi^2=218,97$; $p<0,001$	Feminino e 69- anos	238 (16,1%)	394 (26,6%)	850 (57,4%)	1482
	Feminino e 70+ anos	327 (31,2%)	245 (23,4%)	476 (45,4%)	1048
	Masculino e 69- anos	326 (18,5%)	649 (36,8%)	790 (44,8%)	1765
	Masculino e 70+ anos	290 (32,4%)	279 (31,2%)	325 (36,4%)	894
Nível educacional $\chi^2=82,22$; $p<0,001$	Sem estudos	46 (27,7%)	35 (21,1%)	85 (51,2%)	166
	Primária	545 (25,2%)	524 (24,3%)	1090 (50,5%)	2159
	Secundário ou complementar	197 (22,6%)	280 (32,1%)	396 (45,4%)	873
	Médio ou superior	49 (16,5%)	141 (47,5%)	107 (36,0%)	297
Distrito de residência $\chi^2=32,20$; $p<0,001$	Leiria	25 (29,4%)	12 (14,1%)	48 (56,5%)	85
	Lisboa	893 (22,9%)	1244 (31,8%)	1769 (45,3%)	3906
	Santarém	56 (23,0%)	60 (24,7%)	127 (52,3%)	243
	Setúbal	163 (21,4%)	207 (27,1%)	393 (51,5%)	763
	Outro	44 (22,9%)	44 (22,9%)	104 (54,2%)	192
Sub-sistema de saúde $\chi^2=22,07$; $p<0,001$	SNS	995 (23,1%)	1244 (28,9%)	2063 (48,0%)	4302
	Outros sub-sistemas do estado	173 (20,9%)	295 (35,7%)	358 (43,3%)	826
	Outros	13 (21,7%)	27 (45,0%)	20 (33,3%)	60

A tabela continua na página seguinte.

Continuação da tabela da página anterior.

Variável	Perfil terapêutico (insulina; ADO; Insulina+ADO)				Total
	Categoria	Insulina	ADO	Insulina+ADO	
Comparticipação de medicamentos $\chi^2=44,30; p<0,001$	Regime geral	745 (20,9%)	1168 (32,8%)	1646 (46,2%)	3559
	Regime especial	435 (26,8%)	397 (24,4%)	794 (48,8%)	1626
Comparticipação de medicamentos (idade ≥ 65 anos) $\chi^2=12,26; p=0,002$	Regime geral	466 (27,5%)	525 (31,0%)	705 (41,6%)	1696
	Regime especial	366 (28,7%)	322 (25,2%)	589 (46,1%)	1277
Tabagismo $\chi^2=10,81; p=0,004$	Não	1104 (22,6%)	1448 (29,7%)	2324 (47,7%)	4876
	Sim	58 (24,8%)	89 (38,0%)	87 (37,2%)	234
Nível de IMC $\chi^2=125,03; p<0,001$	Classe de baixo peso ou peso normal	253 (35,8%)	218 (30,9%)	235 (33,3%)	706
	Pré-obesidade	488 (23,2%)	664 (31,6%)	948 (45,1%)	2100
	Classe de obesidade	432 (18,3%)	675 (28,6%)	1250 (53,0%)	2357
Risco de complicações metabólicas (perímetro abdominal) $\chi^2=139,44; p<0,001$	Risco normal	263 (34,5%)	260 (34,1%)	240 (31,5%)	763
	Risco aumentado	252 (23,4%)	372 (34,5%)	455 (42,2%)	1079
	Risco muito aumentado	658 (19,8%)	929 (27,9%)	1739 (52,3%)	3326
Consulta de diabetologia anterior (referente à análise de HbA1c) $\chi^2=165,90; p<0,001$	1 a 92 dias	117 (32,4%)	70 (19,4%)	174 (48,2%)	361
	93 a 183 dias	489 (25,5%)	422 (22,0%)	1007 (52,5%)	1918
	184 a 275 dias	469 (20,1%)	830 (35,5%)	1039 (44,4%)	2338
	276 a 366 dias	106 (18,5%)	245 (42,8%)	221 (38,6%)	572
Número de consultas de diabetologia (nos 12 meses anteriores à análise de HbA1c) $\chi^2=159,26; p<0,001$	Uma consulta efectivada	536 (20,2%)	1001 (37,7%)	1118 (42,1%)	2655
	Duas consultas efectivadas	485 (25,1%)	465 (24,1%)	981 (50,8%)	1931
	Três consultas efectivadas	122 (27,3%)	79 (17,7%)	246 (55,0%)	447
	Quatro ou mais consultas efectivadas	38 (24,4%)	22 (14,1%)	96 (61,5%)	156

Relativamente à variável sexo e havendo diferenças estatisticamente significativas, estas traduzem-se em que os elementos do sexo feminino utilizaram menos o tratamento exclusivamente com ADO's e os elementos do sexo masculino utilizaram menos o tratamento com insulina conjugada com ADO's e, combinando o sexo com a idade, mantêm-se essas características acentuando-se com idade de setenta ou mais anos.

O nível educacional também apresenta diferenças estatisticamente significativas, estando os dois grupos tratados com insulina sempre em decréscimo com o aumento da escolaridade. No respeitante ao distrito de residência, os residentes do distrito de Lisboa apresentaram uma relação percentual superior na utilização exclusiva de ADO's e inferior na utilização de insulina conjugada com ADO's, dando origem a diferenças estatisticamente significativas. Os sujeitos que revelaram ter acesso a outros subsistemas de saúde, para além do SNS, apresentaram maiores valores percentuais nos tratados exclusivamente com ADO's e menores valores percentuais nos tratados com insulina conjugada com ADO's, constituindo-se em diferenças estatisticamente significativas.

Relativamente à comparticipação de medicamentos, a proporção de elementos pertencentes ao regime especial obteve menor valor percentual nos tratados exclusivamente com ADO's, sendo que nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos a diferença de proporções diminui ligeiramente nos tratados exclusivamente com ADO's, entre os abrangidos pelo regime especial e o regime geral, verificando-se em ambos os casos associação estatística. Quanto ao tabagismo, esta variável assume diferenças estatisticamente significativas, apresentando os fumadores em relação aos não fumadores, valores percentuais superiores de tratados exclusivamente com ADO's e valores percentuais inferiores de tratados com insulina conjugada com ADO's.

No referente ao nível de IMC observam-se diferenças estatisticamente significativas, com uma descida abrupta da percentagem dos indivíduos que estavam sob tratamento exclusivo de insulina à medida que o nível de IMC aumenta, tal como no mesmo sentido de nível de IMC, aumenta a percentagem dos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's. Idênticas características observam-se à medida que aumenta o nível de risco de complicações metabólicas, através do perímetro abdominal, obtendo também significado estatístico.

Os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e que, nos últimos doze meses, tiveram consultas de diabetologia mais distantes no tempo obtiveram, temporalmente, sempre decréscimos dos seus valores percentuais, assim como os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's e que tiveram consultas de diabetologia mais distantes no tempo obtiveram sempre acréscimos dos seus valores percentuais, traduzindo-se em diferenças estatisticamente significativas. Quanto ao número de consultas de diabetologia, nos últimos doze meses, os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's tiveram sempre um decréscimo percentual à medida que o número de consultas aumenta, tal como, os indivíduos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's alcançaram sempre um acréscimo percentual com o aumento do número de consultas, obtendo-se diferenças estatisticamente significativas.

Os indivíduos com o colesterol total controlado utilizaram mais a insulina conjugada com ADO's e menos a insulina que os não controlados, traduzindo-se numa diferença estatisticamente significativa. Encontra-se o mesmo tipo de resultados para o controlo do colesterol LDL e para o controlo do colesterol não HDL, apenas sendo detectado significado estatístico para o segundo controlo. No sentido inverso, a associação

estatística detectada entre o tipo de tratamento e o controlo do colesterol HDL, os controlados utilizaram menos a insulina conjugada com ADO's e mais a insulina que os não controlados. O mesmo significado encontra-se para o controlo dos triglicéridos. Quanto à associação estatística entre o número de não controlos lipídicos e o tipo de tratamento, apesar de não ser linear, ao longo da escala numérica aumenta a proporção dos indivíduos que estavam com tratamento de insulina conjugada com ADO's.

Tabela 99 - Relação de perfis terapêuticos e controlo de lípidos, controlo de tensão arterial e número de não controlos

Variável	Perfil terapêutico (insulina; ADO; Insulina+ADO)				Total
	Categoria	Insulina	ADO	Insulina+ADO	
Controlo colesterol total (<175mg/dl) $\chi^2=8,84$; $p=0,012$	Não controlo	600 (24,5%)	719 (29,4%)	1125 (46,0%)	2444
	Controlo	574 (21,1%)	841 (30,9%)	1308 (48,0%)	2723
Controlo colesterol HDL (♀>46mg/dl; ♂>40mg/dl) $\chi^2=21,13$; $p<0,001$	Não controlo	455 (20,0%)	678 (29,8%)	1139 (50,1%)	2272
	Controlo	719 (24,8%)	883 (30,5%)	1294 (44,7%)	2896
Controlo colesterol LDL (s/DCV<100mg/dl; c/DCV<70mg/dl) $\chi^2=1,39$; $p=0,500$	Não controlo	940 (24,0%)	1146 (29,2%)	1834 (46,8%)	3920
	Controlo	177 (22,9%)	217 (28,0%)	380 (49,1%)	774
Controlo colesterol não HDL (s/DCV<130mg/dl; c/DCV<100mg/dl) $\chi^2=8,45$; $p=0,015$	Não controlo	701 (25,3%)	799 (28,9%)	1268 (45,8%)	2768
	Controlo	385 (21,9%)	503 (28,6%)	871 (49,5%)	1759
Controlo triglicéridos (<150mg/dl) $\chi^2=33,54$; $p<0,001$	Não controlo	502 (19,6%)	770 (30,0%)	1291 (50,4%)	2563
	Controlo	672 (25,8%)	791 (30,4%)	1143 (43,9%)	2606
Número de não controlos lipídicos $\chi^2=32,37$; $p<0,001$	0	103 (22,9%)	145 (32,3%)	201 (44,8%)	449
	1	154 (18,4%)	284 (34,0%)	397 (47,5%)	835
	2	226 (23,4%)	298 (30,8%)	442 (45,8%)	966
	3	324 (27,1%)	321 (26,8%)	551 (46,1%)	1196
	4	250 (22,7%)	326 (29,6%)	527 (47,8%)	1103
	5	124 (19,4%)	193 (30,2%)	323 (50,5%)	640
Controlo de tensão arterial (s/DRs<130d<80mmHg;c/DRs<125d<75mmHg) $\chi^2=12,43$; $p=0,002$	Não controlo	931 (22,2%)	1264 (30,1%)	2007 (47,8%)	4202
	Controlo	220 (27,9%)	221 (28,0%)	347 (44,0%)	788
N.º de não controlos de lipidemia e de tensão arterial $\chi^2=5,67$; $p=0,226$	0	30 (26,1%)	37 (32,2%)	48 (41,7%)	115
	1	293 (24,3%)	374 (31,0%)	539 (44,7%)	1206
	2	858 (22,2%)	1156 (29,9%)	1854 (47,9%)	3868
N.º não controlos de lipidemia, de tensão arterial e de glicemia (HbA1c >6,5%) $\chi^2=92,75$; $p<0,001$ (resultado não válido)	0	4 (20,0%)	10 (50,0%)	6 (30,0%)	20
	1	56 (20,8%)	132 (49,1%)	81 (30,1%)	269
	2	326 (23,3%)	487 (34,8%)	586 (41,9%)	1399
	3	795 (22,7%)	938 (26,8%)	1768 (50,5%)	3501
N.º não controlos de lipidemia, de tensão arterial e de glicemia (HbA1c >6,5%), excluindo o n.º zero $\chi^2=88,93$; $p<0,001$	1	56 (20,8%)	132 (49,1%)	81 (30,1%)	269
	2	326 (23,3%)	487 (34,8%)	586 (41,9%)	1399
	3	795 (22,7%)	938 (26,8%)	1768 (50,5%)	3501
	0	15 (19,2%)	32 (41,0%)	31 (39,7%)	78
N.º não controlos de lipidemia, de tensão arterial e de glicemia (HbA1c >8,0%) $\chi^2=196,82$; $p<0,001$	1	157 (21,1%)	307 (41,3%)	280 (37,6%)	744
	2	518 (21,1%)	867 (35,3%)	1070 (43,6%)	2455
	3	491 (25,7%)	361 (18,9%)	1060 (55,4%)	1912
	0	15 (19,2%)	32 (41,0%)	31 (39,7%)	78

Os indivíduos com controlo da TA utilizaram mais a insulina, menos os ADO's e menos a insulina conjugada com ADO's do que os não controlados, traduzindo-se numa diferença estatisticamente significativa. Não se encontrou associação estatística entre o tipo de tratamento e o número de não controlos de lipidemia e de TA. Relativamente à associação estatística entre o tipo de tratamento e o número de não controlos conjuntos de lipidemia, de TA e de glicemia, definido o não controlo glicémico como HbA1c >6,5%, o resultado do teste estatístico não é válido por ser diminuto o número de indivíduos sem existência de não controlos, ou seja, controlados nos três níveis definidos. Retirando desta variável os que têm o número zero de não controlos detecta-se associação estatística com diminuição da proporção de indivíduos que estavam tratados com ADO's e aumento da proporção dos tratados com insulina conjugada com ADO's. Quando o número de não controlos é constituído pelo conjunto de não controlos de lipidemia, de TA e de glicemia, definido o não controlo glicémico como HbA1c >8,0%, detecta-se associação estatística com diminuição da proporção de indivíduos que estavam tratados com ADO's e aumento da proporção dos tratados com insulina conjugada com ADO's.

Na variável estágio de lesão renal, por TFG, à medida que evolui o nível de lesão a proporção do grupo de indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina aumenta, constante e fortemente, de tal forma, que os outros dois grupos de tratamento têm um correspondente decréscimo, tornando-se notórias as diferenças estatisticamente significativas. Nos sucessivos níveis de albuminúria verifica-se um aumento da proporção de indivíduos que estavam tratados com insulina, revestindo-se também significado estatístico.

Nas complicações da diabetes, a nível oftalmológico e a nível nefrológico verificam-se diferenças estatisticamente significativas, obtendo-se um aumento dos valores percentuais nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e uma diminuição nos tratados exclusivamente com ADO's, quando estas co-morbilidades estão presentes na respectiva complicação diabética. Na complicação da diabetes, a nível neurológico verificam-se diferenças estatisticamente significativas, obtendo-se uma diminuição dos valores percentuais nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e um aumento nos tratados exclusivamente com ADO's, quando esta co-morbilidade está presente. Nas complicações da diabetes, a nível podológico e a nível cardiovascular verificam-se diferenças estatisticamente significativas, obtendo-se um

aumento dos valores percentuais nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e nos indivíduos tratados exclusivamente com ADO's e uma diminuição nos tratados com insulina conjugada com ADO's, quando estas co-morbilidades estão presentes na respectiva complicação diabética.

Tabela 100 - Relação de perfis terapêuticos e parâmetros de função renal e complicações da diabetes

Variável	Categoria	Perfil terapêutico (insulina; ADO; Insulina+ADO)			Total
		Insulina	ADO	Insulina+ADO	
Estádio de lesão renal (Taxa de filtração glomerular; MDRD: ml/min/1,73 m ²) $\chi^2=500,01$; $p<0,001$	Estádio 1 - Lesão renal c/ TFG normal ou aumentada	55 (12,7%)	155 (35,7%)	224 (51,6%)	434
	Estádio 2 - Lesão renal c/ TFG ligeiramente diminuída	419 (15,4%)	953 (35,0%)	1353 (49,7%)	2725
	Estádio 3 - Lesão renal c/ TFG moderadamente diminuída	534 (29,9%)	438 (24,6%)	812 (45,5%)	1784
	Estádio 4 - Lesão renal c/ TFG gravemente diminuída	133 (67,2%)	18 (9,1%)	47 (23,7%)	198
	Estádio 5 - Insuficiência renal crónica terminal	39 (84,8%)	3 (6,5%)	4 (8,7%)	46
Nível de albuminúria (µg/min) $\chi^2=57,87$; $p<0,001$	Normal	536 (21,5%)	705 (28,3%)	1248 (50,1%)	2489
	Microalbuminúria	297 (28,2%)	226 (21,5%)	530 (50,3%)	1053
	Macroalbuminúria	76 (39,2%)	26 (13,4%)	92 (47,4%)	194
Complicações da diabetes - oftalmológicas $\chi^2=137,78$; $p<0,001$	Não	77 (12,6%)	268 (43,9%)	265 (43,4%)	610
	Sim	791 (27,4%)	648 (22,4%)	1449 (50,2%)	2888
Complicações da diabetes - nefrológicas $\chi^2=122,21$; $p<0,001$	Não	434 (22,3%)	535 (27,5%)	978 (50,2%)	1947
	Sim	439 (40,3%)	179 (16,4%)	471 (43,3%)	1089
Complicações da diabetes - neurológicas $\chi^2=6,50$; $p=0,039$	Não	587 (29,5%)	451 (22,7%)	950 (47,8%)	1988
	Sim	138 (25,0%)	149 (27,0%)	265 (48,0%)	552
Complicações da diabetes - podológicas $\chi^2=6,43$; $p=0,040$	Não	366 (25,3%)	359 (24,8%)	721 (49,9%)	1446
	Sim	429 (28,2%)	404 (26,5%)	689 (45,3%)	1522
Complicações da diabetes - cardiovasculares $\chi^2=23,77$; $p<0,001$	Não	465 (24,6%)	449 (23,8%)	976 (51,6%)	1890
	Sim	440 (31,2%)	353 (25,0%)	617 (43,8%)	1410
N.º de complicações da diabetes $\chi^2=303,09$; $p<0,001$	0	215 (15,2%)	577 (40,9%)	618 (43,8%)	1410
	1	289 (17,4%)	539 (32,5%)	832 (50,1%)	1660
	2	276 (25,8%)	254 (23,7%)	541 (50,5%)	1071
	3	242 (38,1%)	121 (19,0%)	273 (42,9%)	636
	4	125 (40,5%)	57 (18,4%)	127 (41,1%)	309
	5	34 (33,0%)	19 (18,4%)	50 (48,5%)	103

Quanto ao número total de complicações da diabetes, este ao aumentar até quatro complicações regista um progressivo aumento das proporções entre os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina, registando-se com a quinta complicação um decréscimo na proporção, enquanto entre os que estavam tratados exclusivamente

com ADO's o decréscimo é constante até à quarta complicação, mantendo a proporção com a quinta complicação, traduzindo-se numa diferença estatisticamente significativa.

4.4.2 Análise de perfis terapêuticos antidiabéticos *versus* níveis de controlo glicémico

Os indivíduos com diferentes tempos de instituição da terapêutica antidiabética não apresentam diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao controlo glicémico, definido como HbA1c \leq 6,5%. De salientar que toda a população em estudo têm pelo menos seis meses de terapêutica instituída. Para o mesmo nível de controlo referido, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de tratamento, nomeadamente apresentando melhores resultados de controlo glicémico os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's.

Tabela 101 - Relação de perfis terapêuticos antidiabéticos e nível de controlo glicémico (HbA1c \leq 6,5%)

Variável	Categoria	Controlo glicémico (HbA1c \leq 6,5%)		Total
		Não controlo	Controlo	
Tempo da actual terapêutica antidiabética instituída $\chi^2=0,42$; $p=0,811$	6 a 12 meses	1263 (88,8%)	159 (11,2%)	1422
	1 ano	1440 (89,1%)	176 (10,9%)	1616
	2+ anos	1925 (89,5%)	226 (10,5%)	2151
Tratamento com insulina, ADO ou combinação $\chi^2=260,42$; $p<0,001$	Insulina	1084 (91,8%)	97 (8,2%)	1181
	ADO	1234 (78,7%)	333 (21,3%)	1567
	Insulina+ADO	2310 (94,6%)	131 (5,4%)	2441
Número de medicamentos antidiabéticos (ATC A10) $\chi^2=111,89$; $p<0,001$	1	808 (80,3%)	198 (19,7%)	1006
	2	1836 (90,0%)	204 (10,0%)	2040
	3	1332 (91,9%)	118 (8,1%)	1450
	4	451 (93,6%)	31 (6,4%)	482
	5+	201 (95,3%)	10 (4,7%)	211
Número de insulinas (ATC A10A) Tratamento exclusivo com insulina $\chi^2=1,16$; $p=0,560$	1	598 (91,0%)	59 (9,0%)	657
	2	420 (92,7%)	33 (7,3%)	453
	3+	66 (93,0%)	5 (7,0%)	71
Número de insulinas (ATC A10A) Tratamento com insulina conjugada com ADO's $\chi^2=5,73$; $p=0,057$	1	1532 (93,9%)	100 (6,1%)	1632
	2	657 (96,1%)	27 (3,9%)	684
	3+	121 (96,8%)	4 (3,2%)	125
Número de ADO's (ATC A10B) Tratamento exclusivo com ADO's $\chi^2=97,23$; $p<0,001$	1	210 (60,2%)	139 (39,8%)	349
	2	500 (81,6%)	113 (18,4%)	613
	3+	524 (86,6%)	81 (13,4%)	605
Número de ADO's (ATC A10B) Tratamento com insulina conjugada com ADO's $\chi^2=0,18$; $p=0,916$	1	1446 (94,7%)	81 (5,3%)	1527
	2	565 (94,3%)	34 (5,7%)	599
	3+	299 (94,9%)	16 (5,1%)	315
Tratamento com ADO mono-fármaco, c/ associação de fármacos ou combinação $\chi^2=2,81$; $p=0,245$	ADO (mono-fármaco)	2287 (88,9%)	287 (11,1%)	2574
	ADO (c/ associação de fármacos)	256 (85,6%)	43 (14,4%)	299
	ADO (mono-fármaco + c/ associação de fármacos)	1001 (88,2%)	134 (11,8%)	1135

A relação entre o número de medicamentos antidiabéticos e o controlo glicémico revelou-se estatisticamente significativa, com uma diminuição constante da proporção de indivíduos glicemicamente controlados à medida que estavam sujeitos a um incremento no número de medicamentos. O número de insulinas, tanto nos indivíduos que estavam com tratamento exclusivo com insulina como nos que estavam com tratamento com insulina conjugada com ADO's, não revelou associação estatística com este nível de controlo glicémico. Contudo, os indivíduos com uma só insulina apresentavam um resultado ligeiramente melhor em ambos os tratamentos descritos. Quanto ao número de ADO's, nos indivíduos que estavam com tratamento exclusivo com ADO's, detectou-se associação estatística com o controlo glicémico, sendo que a proporção de indivíduos controlados diminuía à medida que estavam sujeitos a um maior número de ADO's. Nos indivíduos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's não foi encontrada associação estatística entre o número de ADO's e o controlo glicémico.

Relativamente prescrição de ADO's mono-fármaco, de ADO's com associação de fármacos ou da combinação destes dois tipos de ADO's, se bem que os indivíduos que estavam tratados com ADO's com associação de fármacos apresentem uma maior percentagem de controlo glicémico, esta diferença não se traduz num significado estatístico.

Quando se altera o valor da variável dependente, HbA1c, de 6,5% para 8,0%, os resultados estatísticos alteram-se, sendo que podem ganhar, perder ou manter o significado estatístico. Relativamente ao tempo de duração da instituição da terapêutica antidiabética mantém-se a ausência de diferenças estatisticamente significativas e em relação ao tratamento exclusivamente com insulina, ou exclusivamente com ADO's ou a sua combinação mantêm-se as diferenças estatisticamente significativas, com uma maior proporção dentro da meta glicémica definida para os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's.

Quanto ao número de total de medicamentos antidiabéticos também se verifica uma diminuição constante da proporção dentro da meta glicémica definida, diminuindo a proporção de indivíduos de controlados à medida que estavam sujeitos a um incremento no número de medicamentos, havendo também diferenças estatisticamente significativas. O número de insulinas, tanto nos indivíduos que estavam com tratamento exclusivo com insulina como nos que estavam com tratamento com insulina conjugada com ADO's, com este nível de controlo glicémico revela associação estatística, sendo que

os indivíduos que administravam uma só insulina apresentam melhor controlo glicémico em ambos os tratamentos descritos. Quanto ao número de ADO's, a nível de associações estatísticas com o controlo glicémico e seu significado, os resultados foram semelhantes aos descritos para o nível de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$. Ou seja, existência de associação estatística entre os que estavam tratados exclusivamente com ADO's e o controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 8,0\%$, obtendo-se melhor controlo glicémico nos que administravam com menos ADO's. Contudo, também não há associação estatística entre o número de ADO's e o controlo glicémico nos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's.

 Tabela 102 - Relação de perfis terapêuticos antidiabéticos e nível glicémico II (HbA1c $\leq 8,0\%$)

Variável	Categoria	Meta glicémica II (HbA1c $\leq 8,0\%$)		Total
		Não controlo	Controlo	
Tempo da actual terapêutica antidiabética instituída $\chi^2=0,68$; $p=0,713$	6 a 12 meses	683 (48,0%)	739 (52,0%)	1422
	1 ano	762 (47,2%)	854 (52,8%)	1616
	2+ anos	1003 (46,6%)	1148 (53,4%)	2151
Tratamento com insulina, ADO ou combinação $\chi^2=332,97$; $p<0,001$	Insulina	657 (55,6%)	524 (44,4%)	1181
	ADO	438 (28,0%)	1129 (72,0%)	1567
	Insulina+ADO	1353 (55,4%)	1088 (44,6%)	2441
Número de medicamentos antidiabéticos (ATC A10) $\chi^2=62,84$; $p<0,001$	1	378 (37,6%)	628 (62,4%)	1006
	2	954 (46,8%)	1086 (53,2%)	2040
	3	732 (50,5%)	718 (49,5%)	1450
	4	264 (54,8%)	218 (45,2%)	482
	5+	120 (56,9%)	91 (43,1%)	211
Número de insulinas (ATC A10A) Tratamento exclusivo com insulina $\chi^2=9,09$; $p=0,011$	1	340 (51,8%)	317 (48,2%)	657
	2	275 (60,7%)	178 (39,3%)	453
	3+	42 (59,2%)	29 (40,8%)	71
Número de insulinas (ATC A10A) Tratamento com insulina conjugada com ADO's $\chi^2=21,66$; $p<0,001$	1	856 (52,5%)	776 (47,5%)	1632
	2	410 (59,9%)	274 (40,1%)	684
	3+	87 (69,6%)	38 (30,4%)	125
Número de ADO's (ATC A10B) Tratamento exclusivo com ADO's $\chi^2=68,74$; $p<0,001$	1	38 (10,9%)	311 (89,1%)	349
	2	186 (30,3%)	427 (69,7%)	613
	3+	214 (35,4%)	391 (64,6%)	605
Número de ADO's (ATC A10B) Tratamento com insulina conjugada com ADO's $\chi^2=1,92$; $p=0,381$	1	830 (54,4%)	697 (45,6%)	1527
	2	344 (57,4%)	255 (42,6%)	599
	3+	179 (56,8%)	136 (43,2%)	315
Tratamento com ADO mono-fármaco, c/ associação de fármacos ou combinação $\chi^2=10,09$; $p=0,006$	ADO (mono-fármaco)	1192 (46,3%)	1382 (53,7%)	2574
	ADO (c/ associação de fármacos)	113 (37,8%)	186 (62,2%)	299
	ADO (mono-fármaco + c/ associação de fármacos)	486 (42,8%)	649 (57,2%)	1135

Relativamente ao tratamento com ADO's mono-fármaco, com ADO's com associação de fármacos ou a combinação destes dois tipos de ADO's, dentro da meta glicémica definida,

observa-se uma maior proporção de indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's com associação de fármacos, seguida pelos indivíduos tratados com ADO's mono-fármacos conjugados com ADO's com associação de fármacos e, por fim, pelos indivíduos tratados exclusivamente com ADO's mono-fármacos, traduzindo-se em diferenças estatisticamente significativas, algo que não se observa com o controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$.

5 Discussão

Num trabalho desta natureza coloca-se sempre a questão da fiabilidade dos resultados, mais concretamente das suas limitações. Um estudo que se apoia na recolha de informação através de um programa informático não é por si mesmo mais ou menos falível que um estudo apoiado por registo em papel. Em princípio, as ferramentas digitais até permitem menos erros de cópia e sistemas de validação, propositadamente criados para dar mais fiabilidade aos dados. Também não é o facto de o estudo se basear em dados da prática clínica corrente, pois poderia ser criado um sistema de recolha de dados com obrigatoriedade de validação dos mesmos aquando da sua introdução. A principal limitação provém de a recolha de dados provir de um programa informático que está preparado para dar assistência à prática clínica diária e não de um programa informático desenhado principalmente para investigação clínica. Ora, isto não quer dizer que não se possa utilizar os dados em questão para investigação mas tem de se ter em atenção que pode haver algumas lacunas, como por exemplo dados omissos, ou algum ruído, como por exemplo a continuação de uma terapêutica que de facto já foi descontinuada. Contudo, estas limitações pertencem ao campo das possibilidades que, apesar de reais, podem ser confrontadas com as análises descritivas das variáveis. Estando esta base de dados relativamente bem equilibrada, também o grande número de elementos presentes na base de dados permite o fenómeno de diluição, não deixando de se ver que é uma base de dados pertencente ao mundo real, quer de resultados dos doentes quer do *modus operandi* dos profissionais de saúde relativamente à introdução de dados.

Sem dúvida que as variáveis pertencentes às complicações diabéticas são as que podem ser mais sensíveis quanto à sua robustez. Claro que seria preferível uma notação clara e sem dados omissos, com todos os doentes rastreados quanto a estas complicações. As

decisões tomadas para suplantar alguns dados omissos foram todas elas baseadas em dados registados, se bem que alguns de forma indirecta, mas partindo do princípio que não se iriam desviar muito da realidade. Aliás, poder-se-á pressupor que muitos dos dados omissos podem estar registados nas notas escritas do diabetologista ou que em alguns casos existe diagnóstico mas este não ter sido realizado na APDP e não ter existido comunicação. Obviamente que, com a metodologia adoptada, estes continuaram como dados omissos.

Outra questão que importa realçar é que a população estudada não representa a totalidade da população com DMT2. Desde logo porque para a APDP só são encaminhados os doentes com dificuldade de estabilização do seu controlo glicémico. Por outro lado, também não representa a população com DMT2 que estava referenciada na APDP em 2012, pois apenas foram seleccionados os sujeitos com pelo menos uma análise efectuada à HbA1c efectuada nesse mesmo ano, seguidos nas consultas de diabetologia da APDP há pelo menos um ano, com uma consulta de diabetologia nos últimos doze meses e com terapêutica antidiabética estabilizada há pelo menos 181 dias, ou seja, de um modo geral, não inclui os sujeitos recém-chegados à instituição, considerando-se para estes o nível temporal de um ano, os que regressaram à instituição mas com ausência de consulta de diabetologia no último ano e, finalmente, os que por motivos clínicos foram sujeitos a alterações do seu perfil terapêutico nos últimos seis meses.

Ora, exactamente por esta população ser muito específica é que nem sempre é linear a sua comparação com outros estudos. Resumidamente, o presente estudo obtve uma população com uma média de HbA1c de 8,1%, com um desvio padrão (dp) de 1,4%, uma ligeira predominância masculina de 51,2%, uma média de idade de 66,0±10,1 anos, uma média temporal DMT2 desde o diagnóstico de 17,9±9,6 anos, em que 32,0% tinha uma complicação da diabetes e 40,8% tinha duas ou mais complicações da diabetes e que 47,0% estavam sujeitos a tratamento com insulina conjugada com antidiabéticos orais (ADO) e 22,8% exclusivamente com insulina, ou seja, 69,8% estavam sob tratamento com insulina.

A diabetes e, mais concretamente, a DMT2 é alvo de muitas publicações científicas. Como sempre, em estudos clínicos, o ideal para a comparação externa dos resultados seria obter estudos com as mesmas características populacionais, o mesmo tipo de profissionais, os mesmos serviços clínicos e, por último, que todos seguissem as mesmas

normas. Mesmo assim, muito provavelmente escapariam muitas variáveis não controladas. Exactamente no polo oposto, por exemplo alguns estudos aplicados em cuidados de saúde distintos podem oferecer, senão populações semelhantes pelo menos populações parcialmente semelhantes, nomeadamente em algumas variáveis de interesse, comparações estimulantes para um enquadramento mais lato.

Em concordância com o parágrafo anterior, existem múltiplos estudos efectuados em Portugal com recolha de informação em diferentes tipos de instituições e, por vezes, com diferenciação do serviço prestado. Nesta panorâmica Portuguesa dão-se como exemplos os estudos em cuidados de saúde primários representativos de Portugal continental e ilhas (152), num único centro de saúde (57), em ambulatório hospitalar (153), em ambulatório de hospital militar (154), em internamento hospitalar (155), em clínica especializada em diabetes (156) e em farmácia comunitária (157). Os estudos pelo seu desenho podem ser mais ou menos restritivos, dependendo da sua finalidade. Também aqui se dão alguns exemplos, como estudos de caracterização geral de indicadores da diabetes (158), de complicações específicas da diabetes (159), do tratamento e cumprimento de normas clínicas (160) e, com mais detalhe, neste caso um estudo alemão e outro espanhol respectivamente, de tratamento com insulina (161) e, ainda mais especificamente, de tratamento com insulina em idosos (162).

5.1 Sócio-demografia, cronologia da diabetes e consultas de diabetologia

No respeitante à variável sexo, o presente estudo está em linha com vários estudos Portugueses, havendo oscilações para um ligeiro predomínio masculino e outras vezes para o feminino (156,157,163), excepto no estudo conduzido no Hospital Militar em que o grupo masculino representou 67,1% (154).

A média de idade dos participantes no presente estudo, de uma forma geral, está em consonância com estudos realizados em Portugal, quedando-se sensivelmente a meio das médias de idades com maiores discrepâncias verificadas em dois estudos, com valores de 63,5 anos (160) e 68,5 anos (163). Se bem que cada ano de incremento na média de idade possa corresponder a alterações das condições da diabetes.

Na média de anos de DMT2 desde o diagnóstico é que os locais de recolha de informação tornam esta medida mais susceptível a variações. Com um valor média um pouco menor

de 15 anos de DMT2, o estudo realizado em consulta de diabetes do Hospital das Forças Armadas é dos que está mais próximo do valor de 17,9 anos do presente estudo. Outros estudos, como o realizado em farmácias comunitária (157) com uma média de 9,7 anos de DMT2 ou o realizado a utentes recém-chegados à APDP (156) com uma média de 10 anos de DMT2, expressão valores bastante inferiores. No outro extremo, um estudo apresentado no XI Congresso Português de Diabetes com o resumo dos resultados publicados na revista científica da SPD, realizado em internamentos hospitalares por pé diabético e infecção (155), mas neste caso contendo indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e com DMT2, sendo que 84,4% tinham DMT2, a média temporal de diabetes atingia o valor de 20,7 anos. Contudo, estudos envolvendo participantes com uma média temporal de diabetes bastante inferior podem ser importantes para a recolha de alguma informação significativa, como por exemplo um estudo, já acima citado, que revelou uma média de 4,8 anos de DMT2(161) ou um outro estudo que apresentou uma média de 4,5 anos de DMT2 (164).

As associações estatísticas da HbA1c com o sexo, a idade e a duração da diabetes são motivo para longa bibliografia. Este estudo encontrou associações estatísticas em todos estes parâmetros, quer para o nível de controlo glicémico de HbA1c $\leq 6,5\%$, quer para o de HbA1c $\leq 8,0\%$. Relembrando, melhor controlo glicémico no grupo do sexo masculino e nos grupos com menos anos de duração da doença, em ambos nos dois níveis de controlo glicémico. Quanto à idade, revelou ser mais satisfatório nas classes etárias mais novas no nível de controlo de HbA1c $\leq 6,5\%$, mas tornando-se mais satisfatório nas classes etárias mais idosas no nível de controlo de HbA1c $\leq 8,0\%$. Alguma ambiguidade em relação à idade e a HbA1c não é estranha à literatura, sendo abaixo debatida.

Para a variável sexo vários estudos encontram associações estatísticas com a HbA1c. No estudo de Falcão *et al* foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de HbA1c obtidas nos diferentes sexos, em prejuízo do sexo feminino, assim como quando se compara entre controlados e não controlados para HbA1c $< 7\%$, correspondendo o pior controlo também ao sexo feminino (158). Na mesma linha, mas com a ligeira alteração de o controlo ser definido com HbA1c $\leq 7\%$, também o estudo brasileiro de Panarotto *et al* detectou o mesmo para o sexo feminino (165). Em Hong Kong, o estudo de Tong *et al* verificou diferenças com significado estatístico mas de sentido inverso, com o valor médio de HbA1c a ser superior no sexo masculino e com pior

resultado de controlo glicémico, definido como HbA1c <8%, no grupo de indivíduos do sexo masculino (166). Este é o típico de estudo que se reveste de interesse para quem aborda temas de etnicidade. Contudo, um estudo, especificamente desenhado com o intuito de analisar associações estatísticas relativas ao sexo, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis sexo e HbA1c (167).

Existem vários estudos a apresentarem diferenças estatisticamente significativas com o aumento da idade a contribuir para o insucesso do controlo glicémico, sendo este definido de múltiplas formas, nomeadamente HbA1c <6,5% (168,169), HbA1c ≤7,0% (165), HbA1c <8,0% (170), ou a contribuir para o aumento da média de HbA1c (171). Contudo, também se encontram artigos de sinal contrário, tanto pela maior representação dos grupos de controlo glicémico, definido neste caso por HbA1c <7%, nas classes etárias mais idosas (172), como pelo menor valor médio de HbA1c consoante se sobe a faixa etária (173).

Com a duração temporal da DMT2 desde o diagnóstico a situação a nível de associação estatística é bem mais linear, ou seja, quer se relacione a duração da doença com a média de HbA1c (171) ou com diferentes definições para os níveis de controlo glicémico (168–170,172,174) ou, ainda, com estratificação em várias categorias intervalares de valores de HbA1c (175,176), os estudos apontam para um significado estatístico entre percurso temporal da doença e o aumento dos níveis de glicémicos.

Curioso o facto de uma variável poucas vezes referida, a idade no diagnóstico da DMT2 ter apresentado uma média com um valor praticamente semelhante, apenas menos 0,3 anos, a um estudo efectuado em doentes em ambulatório de um hospital do universitário do Brasil (165). De salientar que, se no presente estudo esta variável revelou diferenças estatisticamente significativas no incremento das proporções dos controlados, com HbA1c ≤6,5% ou com HbA1c ≤8,0%, à medida que aumenta a idade no diagnóstico de DMT2, verificando-se no estudo brasileiro as mesmas diferenças estatisticamente significativas com o ponto de corte para o valor de HbA1c ≤7,0%.

O melhor nível educacional revelou significado estatístico associado ao melhor controlo glicémico, estando em linha com outros estudos publicados (168,172,177). Relativamente aos recursos financeiros alguns estudos apontam para uma associação estatística com os indivíduos com menores recursos a obterem um pior resultado de HbA1c (168,172). Tal

dado não foi recolhido mas, indirectamente, utilizou-se a informação sobre a comparticipação de medicamentos, regime geral e regime especial, sendo que o regime especial está afecto a pensionistas com baixos recursos financeiros (178–180). Por ser comum a utilização da fasquia etária de 65 anos para idosos ou para obter uma forte componente de reformados, achou-se conveniente também criar a variável de regime de comparticipação de medicamentos com sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos. Apesar de se obterem menores proporções de controlo glicémico, em ambos os níveis de controlo glicémico em questão, nos grupos de regime especial, tanto observando a população em geral como somente os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, apenas se alcançou significado estatístico com o controlo definido em $HbA1c \leq 6,5\%$.

As consultas de diabetologia revelaram associação estatística com os dois níveis de corte de HbA1c, tanto no número de consultas nos últimos doze meses como no intervalo temporal que mediava a medição da HbA1c e a consulta anterior. Ou seja, provavelmente, os doentes controlados solicitam menos consultas ou marca-se-lhes menos consultas e aos doentes não controlados o inverso. Um estudo que também observou a variável de frequência de consultas de diabetologia, com uma média de 3,7 consultas por doente por ano, não obteve significado estatístico em relação à HbA1c (165). Noutro estudo que avaliou o número de visitas a prestadores de cuidados de saúde, sem especificar o tipo de cuidados, revelou associação estatística, sendo que a existência de mais visitas traduzia-se na observação de piores resultados de HbA1c (171).

5.2 Medidas antropométricas, análises laboratoriais e tensão arterial e suas classificações ou seus níveis de controlo

A média obtida para o IMC foi de $29,9\text{kg/m}^2$, tendo o grupo de pré-obesidade um representatividade de 40,7% e o grupo de obesos de 45,7%. O IMC revelou diferenças estatisticamente significativas entre as proporções controlados e não controlados, quer com meta glicémica definida como $HbA1c \leq 6,5\%$, quer como $HbA1c \leq 8,0\%$, havendo uma nítida diminuição de controlados à medida que se passava para um patamar superior de IMC. Em Portugal vários estudos apontam para níveis elevados de IMC, mesmo em cuidados primários, como no estudo de Falcão *et al* com médias de $28,7\text{kg/m}^2$ no sexo masculino e de $29,8\text{kg/m}^2$ no sexo feminino (158), assim como num estudo realizado há

alguns anos na APDP com médias de IMC de 29,6kg/m² no sexo masculino e de 30,9kg/m² no sexo feminino (156). Outros estudos Portugueses, que classificaram o grau de IMC, identificaram elevadas percentagens de pré-obesos, na ordem dos 39,5%, e de obesos, na ordem de 41,9 a 45,1% (152,154). Esta situação apesar do seu risco não é totalmente surpreendente. Num estudo realizado no Centro de Saúde de Amarante para determinar o risco de desenvolver DMT2, usando o *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), no grupo dos elementos com risco elevado de desenvolver a doença a dez anos, ou seja, com uma pontuação igual ou superior 15, a sua média de IMC atingia já o valor de 31,8kg/m² (34).

O aumento do IMC e sua relação com o incremento de HbA1c revelou associação estatística em vários estudos (168,171,172,177). Alarmante, e visto com algum cepticismo, são os dados fornecidos por um estudo de âmbito nacional, nos Estados Unidos da América, em que 62,4% dos indivíduos com DMT2 foram classificados como obesos e, ainda mais grave, 20,7% pertencentes à classe III (181).

Com a medida do perímetro abdominal, os indivíduos podem ser classificados em risco normal, em risco aumentado e em risco muito aumentado de desenvolver doenças metabólicas. Com o grupo de risco aumentado a atingir 20,9% e o grupo de risco muito aumentado 64,4%, verificou-se que com o aumento do grau de risco diminui a proporção indivíduos com controlo glicémico, aplicando-se qualquer dos pontos de corte, HbA1c ≤6,5 ou HbA1c ≤8,0, e em ambos os casos com significado estatístico. O estudo de Cortez-Dias *et al* observou na sua população em estudo 17,6% com o perímetro abdominal aumentado e 69,3% com obesidade abdominal (152).

Entre os parâmetros metabólicos a HbA1c, sendo uma forma indicativa do estado glicémico médio a nível temporal, é um dos elementos mais analisado na diabetes. Uma associação estatística interessante detectou-se entre grupos de controlados e não controlado a nível glicémico e os quatro trimestres do ano. Tanto para o controlo definido como HbA1c ≤6,5% ou como HbA1c ≤8,0%, os grupos apresentaram melhor controlo pela seguinte ordem: 2.º trimestre, 4.º trimestre, 1.º trimestre e 3.º trimestre. Claro que pela metodologia adoptada, seleccionando-se a data da análise de HbA1c mais próxima do final do ano, existiu aleatorização não para esta variável. Contudo, poderá estar aqui uma questão de investigação futura sobre a sazonalidade do parâmetro HbA1c e, em caso

afirmativo, que explore hipóteses, nomeadamente, de hábitos culturais desta população ou, eventualmente, de práticas da instituição.

Os valores de HbA1c estão associados a muitas variáveis mas escolhendo, os anos de DMT2 desde o diagnóstico, lembra-se que o presente estudo abordou uma população com uma média de duração de doença de 17,9 anos, obtendo uma média de HbA1c de 8,1%, com 10,8% dos indivíduos com valores de HbA1c $\leq 6,5\%$, 12,7% com valores de HbA1c entre 6,6% e 7,0% e 9,9% com valores de HbA1c $>10,0\%$. No estudo de Duarte *et al* efectuado na APDP, em doentes recém-chegados à instituição mas já com uma média de 10 anos de DMT2, após um período de adaptação de 3 a 12 meses, verificou-se que 27% tinham a HbA1c $<7,0\%$ (156). O estudo de Marcelino *et al*, realizado com doentes em ambulatório hospitalar com uma média de 15 anos de DMT2, revelou uma ótima média de HbA1c de 7,0% (154). O estudo em cuidados primários de âmbito nacional de Cortez-Dias *et al*, que não especifica a duração da doença, observou que 37,5% dos doentes tinham uma HbA1c $<6,5\%$, 51,7% uma HbA1c $<7,0\%$ e 6,7% uma HbA1c $\geq 10,0\%$ (152).

No panorama não Português poderá ser útil ter alguma percepção, se bem que sucinta, de outras realidades. Num estudo belga com doentes em ambulatório hospitalar e com uma duração média de diabetes de 12,9 anos de DMT2, a HbA1c média foi de 7,9% e 32,0% dos indivíduos tinham HbA1c $\leq 7,0\%$ (182). Num estudo realizado na Suíça em cuidados primários e com doentes com uma média de 9,9 anos de DMT2, a média obtida para a HbA1c foi de 7,7% (173). Outro estudo em cuidados primários, mas desta vez vindo Reino Unido, encontrou 11,3% dos indivíduos em avaliação com HbA1c $\geq 10\%$, tendo este subgrupo uma média de 12,5 anos de DMT2 (174). Passando para países em desenvolvimentos, tem-se outra realidade. Dois estudos realizados em ambulatório hospitalar, um no Perú (183) e outro no Irão (184), obtiveram ambos uma média de HbA1c de 8,7%, tendo o estudo peruano determinado uma média de 8,6 anos de DMT2 e o estudo iraniano uma média de 5,5 anos.

Nas variáveis de carácter lipídico, o colesterol LDL foi o que se revelou mais difícil de controlar, com um nível de controlo de apenas 16,5%, inversamente ao colesterol HDL com um nível de controlo de 56,0%. Refira-se que dos cinco parâmetros lipídicos apenas 8,7% dos indivíduos tinham um controlo total, ou seja, cumpriam todas as metas estabelecidas para a DMT2 a nível lipídico. Outra nota importante a sublinhar, e que

pouco se vê nos estudos publicados, é que, para ser rigoroso, o controlo lipídico da DMT2 contempla a existência ou não de doença cardiovascular, mais concretamente para os limites aceitáveis de colesterol LDL e do colesterol não HDL. Excepto para a variável de controlo do colesterol HDL, em todos os outros parâmetros lipídicos verificaram-se associações estatísticas com os níveis de controlo de HbA1c de 6,5% ou de 8,0%, incluindo para variável correspondente ao número de não controlos lipídicos obtidos por cada sujeito. Ou seja, excepto para o colesterol HDL, os não controlados em cada parâmetro lipídico obtiveram piores níveis de controlo glicémico que os respectivos controlados a nível lipídico e estes resultados ainda se degradam mais à medida que se incrementa o número de não controlos lipídicos.

No estudo efectuado na APDP por Duarte *et al* (156), os níveis de controlo encontrados na visita final, como acima descrito, foram para o colesterol total (<200mg/dl) de 49,0%, para o colesterol HDL (♂ >35mg/dl; ♀ >45mg/dl) de 77,0%, para o colesterol LDL (<100 mg/dl) de 25,5%, para o colesterol não HDL (<130mg/dl) de 27,5% e para os triglicéridos (<150mg/dl) de 41,5%. O grau de cumprimento completo das metas lipídicas, envolvendo os cinco parâmetros, aquando da entrada dos doentes na instituição, apenas contava com 17% dos indivíduos. No estudo de Cortez-Dias *et al* (152), os graus de controlo lipídico foram para o colesterol total (<200mg/dl) de 53,2%, para o colesterol HDL (≥60mg/dl) de 15,9% para o sexo masculino e de 23,5% para o sexo feminino, para o colesterol LDL (<100 mg/dl) de 29,6%, e para os triglicéridos (<150mg/dl) de 55,3%. O controlo simultâneo de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos apenas era identificado em 6,7% dos participantes. Mais uma vez com resultados fora do comum, o estudo de Marcelino *et al* (154) apresenta um nível de controlo do colesterol LDL (100mg/dl) de 62,2%. Bem distinto é o estudo de Ferreira *et al* (163) que tem o cuidado de subdividir os doentes com DMT2 em alto risco e muito alto risco cardiovascular, aplicando aos primeiros um limite inferior a 100mg/dl e aos segundos inferior a 70mg/dl para a definição de controlo do colesterol LDL. Como resultado de controlo do colesterol LDL para os indivíduos de alto risco obteve 46,0% e para os de muito alto risco obteve 15,8%.

Vários estudos têm encontrado associação estatística entre o mau desempenho de parâmetros lipídicos e o aumento de nível de HbA1c, nomeadamente, para o colesterol total (171,177), para o colesterol LDL (165,177,185), para o colesterol não HDL (185) e

para o colesterol HDL (177), sendo que neste último apenas se detectou significado estatístico para o sexo feminino.

A TA é fundamental para a avaliação do indivíduo com DMT2, tanto devido às complicações diabéticas macrovasculares como às microvasculares, sendo os valores de PA desejados para a DMT2 inferiores ao da população em geral e ainda mais baixos no caso de se estar em presença de disfunção renal (DR). O presente estudo entrou em consideração com os dados de complicações diabéticas - nefrológicas - para a classificação de controlo da TA, obtendo apenas 15,8% de indivíduos controlados (PA: sem DR <130/<80mmHg; com DR <125/<75mmHg). Os controlados a nível de TA apresentaram melhor controlo glicémico, quer com a definição de controlo em HbA1c $\leq 6,5\%$ quer com HbA1c $\leq 8,0\%$, sendo estas diferenças estatisticamente significativas. Entre os não controlados, em 52,4% o descontrolo deveu-se a ambas as medidas da PA e em 41,4% o descontrolo deveu-se somente à PAS.

Voltando ao estudo de Duarte *et al* (156), 25,4% dos participantes tinham a PAS controlada (<130mmHg) e 46,2% tinham a PAD controlada (<80mmHg). No estudo de Cortez-Dias *et al* (152) apenas 9,3% estavam com a PA controlada ($\leq 130/\leq 80$ mmHg). Já no estudo de Marcelino *et al* (154) foram utilizados como definição para a classificação de controlo de TA os valores inferiores a 140mmHg para a PAS e inferiores a 90mmHg, para a PAD, obtendo o resultado de 48,2% controlados a nível de TA. Seguidamente, apresentam-se sumariamente dois estudos espanhóis que contêm resultados semelhantes e interessantes. O primeiro estudo (186), efectuado em ambulatório hospitalar e envolvendo indivíduos com DMT2 e com hipertensão arterial seguidos por especialistas em medicina interna e nefrologistas, apresenta como resultado 15% de controlados a nível de TA (PA <130/<80mmHg). O segundo estudo (187), também em ambulatório hospitalar e igualmente envolvendo indivíduos com DMT2 e com hipertensão arterial seguidos num serviço de nefrologia, apresenta como resultado 17,5% de controlados a nível de TA, com os mesmos valores para a definição de controlo de TA do estudo anterior. O curioso é que nenhum destes dois artigos, tendo ambos a participação de nefrologistas, menciona um controlo mais apertado para os valores limite de PA nos diabéticos com complicações nefrológicas. No respeitante a diferenças estatisticamente significativas entre o mau desempenho da PA e o não controlo glicémico, Panarotto *et al* (165) apenas detectou relativamente à PAD.

Numa perspectiva de múltiplos controlos essenciais à DMT2, por vezes apresentam-se resultados agrupados de controlo glicémico, lipídico e de TA. Marcelino *et al* (154) obteve 20,6% de controlados para o conjunto de controlados a nível glicémico (HbA1c <7,0%), lipídico (LDL <100mg/dl) e de TA (PA <140/<90mmHg). Bertoni *et al* (172), num estudo efectuado nos EUA, apresentou 10,1% de multi-controlados (HbA1c <7,0%; LDL <100mg/dl; PA <130/<80mmHg) e Chan *et al* (188), num estudo envolvendo vários países em desenvolvimento e com os mesmos critérios que os descritos para Bertoni *et al*, quedou-se pelos 3,6%. O presente estudo, com um critério mais restrito a nível glicémico, neste caso HbA1c ≤6,5%, envolvendo cinco parâmetros lipídicos, com a particularidade da DCV aumentar a exigência de alguns valores lipídicos, e com o controlo da TA, envolvendo valores da PA com maior exigência aquando de DR, limitou-se a ter como totalmente controlados somente 0,4% dos indivíduos e com um não sucesso em qualquer dos controlos 5,2%. Com as mesmas exigências descritas para os controlos lipídicos e para o controlo de TA mas com um critério mais lato a nível de controlo glicémico, definido como HbA1c ≤8,0%, obteve-se como totalmente controlados 1,5% dos indivíduos e apenas com um não controlo 14,3%.

Os indicadores de função renal, a TFG e a albuminúria, revelaram-se, se assim se pode afirmar, moderados para a população em estudo. Para a TFG, as categorias com estágio mais desenvolvido representaram 34,4% para o estágio 3 de "lesão renal com TFG moderadamente diminuída", 3,8% para o estágio 4 de "lesão renal com TFG gravemente diminuída" e 0,9% para o estágio 5 de "insuficiência renal crónica terminal" (IRCT). Quanto à albuminúria, 28,2% apresentaram valores da categoria de microalbuminúria e 5,2% da categoria de macroalbuminúria. Para a TFG não foi encontrada qualquer associação estatística com a HbA1c e para a albuminúria apenas se detectaram diferenças estatisticamente significativas na relação com o controlo a nível glicémico com o valor definido em HbA1c ≤8,0%, verificando-se um pior controlo no grupo de indivíduos com microalbuminúria.

O estudo em cuidados primários de Falcão *et al* (158), sem unidades de medida de albuminúria, baseado na presença ou ausência e sem indicar o limite de detecção, apresenta um resultado de 21,7% de doentes com presença de proteinúria. Já um estudo, efectuado em doentes em ambulatório da consulta de diabetes dos Hospitais da Universidade de Coimbra, indicou, para os indivíduos que possuíam dados, que 30%

tinham microalbuminúria e 41% proteinúria, sendo que a média da TFG era de 71,7ml/min/1,73m² (153). No entanto, este estudo não é exclusivo de indivíduos com DMT2 por ser constituído por 68% com sujeitos com DMT1 e 32% com DMT2, tendo, contudo, doentes com uma média de idade de 55,1 anos e uma média de 15,7 anos de diabetes.

No estudo de Cea-Calvo *et al* (186), realizado em ambulatório hospitalar em Espanha, 45,1% apresentavam uma TFG inferior a 60ml/min/1,73m² e no estudo de del Pozo *et al* (189), realizado em cuidados primários e departamentos de endocrinologia e de nefrologia em Espanha mas com doentes com TFG inferior a 60ml/min/1,73m², obteve uma média de TFG de 45,5ml/min/1,73m², com 9,9% dos participantes a terem valores entre 15 e 29ml/min/1,73m². O estudo de Penfornis *et al* (190), efectuado em ambulatório por médicos de clínica geral e diabetologistas, em França, com indivíduos com DMT2 com idade igual ou superior a 75 anos e com doença renal crónica, tendo uma média de idade de 80,7 anos e uma média de 15,4 anos de DMT2, teve como resultado médio de TFG de 43,1ml/min/1,73m² e com 19,6% dos participantes a obterem valores de TFG menores que 30ml/min/1,73m².

Bem diferente é a realidade no Médio Oriente, especificamente no Irão e no Paquistão, devido à média de idade e à média temporal da DMT2 desde o diagnóstico. Um estudo, efectuado em ambulatório hospitalar no Paquistão com doentes com média de idade de 53,1 anos e com uma média de 9,3 anos de DMT2, apresentou 22,4% de indivíduos com microalbuminúria e 9,1% com macroalbuminúria (191). O outro estudo, também efectuado em ambulatório hospitalar, mas no Irão, com doentes com média de idade de 54,0 anos e com uma média de 4,5 anos de DMT2, apresentou 20,6% de participantes com microalbuminúria e 5,1% com macroalbuminúria, tendo encontrado significado estatístico entre esta variável e a média de HbA1c, com a média de HbA1c elevar-se do nível normal de albuminúria para o nível de microalbuminúria e, conseqüentemente, para o nível de macroalbuminúria (164). Do outro lado do Atlântico, no estudo de Benoit *et al* (171), efectuado nos EUA, também foi detectada esta associação estatística, tendo as diferenças estatísticas encontradas o mesmo sentido do estudo anterior.

5.3 Complicações da diabetes

Em relação ao estudo em discussão, apesar de contemplar múltiplas variáveis, os dados omissos são relativamente escassos. Contudo, o mesmo não se pode afirmar para a secção das complicações da diabetes, onde a menor taxa de dados omissos pertence às complicações diabéticas oftalmológicas com 32,7% e a maior taxa de omissos pertence às complicações diabéticas neurológicas com 51,1%. Claro que isto é uma limitação do estudo mas não impede em absoluto a análise destes resultados, desde que se tenha este facto presente. Entre os dados não omissos, a complicação da diabetes com mais representação foi a de natureza oftalmológica com 82,6%, seguida das complicações podológicas com 51,3%, das cardiovasculares com 42,7%, das nefrológicas com 35,9% e, finalmente, das neurológicas com 21,7%, apenas se verificando associação estatística entre as complicações diabéticas oftalmológicas e o controlo glicémico, quer com HbA1c $\leq 6,5\%$ quer com HbA1c $\leq 8,0\%$, verificando-se que os doentes com esta complicação apresentam pior controlo glicémico. De salientar que, com a média de anos de DMT2 desde o diagnóstico desta população e com a dimensão obtida como tendo complicações podológicas, a percentagem de indivíduos com complicações neurológicas pode estar sub-avaliada. Isto não quer dizer que tal se deva a falta de diagnóstico clínico, mas pode ser fruto do não registo a nível informático ou, mais correctamente, nos devidos locais criados para o efeito.

No número total de complicações da diabetes, com o pressuposto de que para os indivíduos que não tinham informação sobre determinada complicação considerar-se-ia ausência dessa complicação, os indivíduos sem complicações foram os que tiveram melhores resultados de controlo glicémico, definido quer como HbA1c $\leq 6,5\%$ quer como HbA1c $\leq 8,0\%$, mas apenas se verificaram diferenças significativas entre o número total de complicações diabéticas e o controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$.

O estudo de Guimarães *et al* (153), já acima referido, efectuado em ambulatório da consulta de diabetes hospital com sujeitos com DMT1 (68%) e com DMT2 (32%) e com uma média de 15,7 anos de diabetes, detectou 85% com retinopatia, 35% com complicações cardiovasculares, 20% com neuropatia e 15% com pé diabético. Uma apresentação oral no X Congresso Português da Diabetes, com o resumo dos resultados publicado na revista científica da SPD (192), relativo a um estudo realizado nos serviços

de endocrinologia e nefrologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra em doentes com DMT2 e com transplante renal, divulgou os seguintes dados: 75% de homens, uma média de 14,3 anos de diabetes e uma média de idade à data do transplante de 57,3 anos, tendo em média esperado pelo transplante 34,9 meses e uma média de tratamento prévio por diálise de 3,0 anos. Nestes indivíduos, 68,1% tinham retinopatia diabética, 34,7% neuropatia diabética periférica, 22,2% lesões de pé diabético, 12,5% antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e 5,6% antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC). O estudo de Saraiva *et al* (155), já acima citado, efectuado em internamentos do serviço de endocrinologia Hospitais da Universidade de Coimbra por pé diabético e infecções, composto por 84,4% de indivíduos com DMT2, com uma média de idade de 61 anos, com uma média de 20,7 anos de diabetes e com 69,5% de homens, identificou 74,1% com retinopatia diabética, 83,3% com neuropatia, 44,4% com nefropatia e 75,4% com doença arterial periférica (DAP). Marcelino *et al* (154), no seu estudo em consulta de diabetes do Hospital das Forças Armadas, encontrou 16,7% com retinopatia diabética, 26,4% com nefropatia diabética, 11,7% com polineuropatia diabética, 23,0% com cardiopatia isquémica, 8,7% com doença cerebrovascular e 5,9% com DAP.

Os estudos em cuidados primários são essenciais para compreender a prevalência das complicações da diabetes em diferentes níveis de cuidados de saúde e para identificar o grau de despistagem destas complicações. O estudo de Cortez-Dias *et al* (152) revelou 5% de indivíduos com antecedentes de AVC. Já o estudo de Falcão *et al* (158) indicou 7,3% com AVC, 4,1% com EAM, 11,4% com retinopatia, 0,4% em hemodiálise, menos de 0,1% com transplante renal e 0,9% com amputações. Estudos com menor dimensão, como o realizado em duas Unidades de Saúde Familiar do distrito do Porto (163) ou o realizado no Centro de Saúde das Eiras no distrito de Coimbra (193), obtiveram prevalências de complicações diabéticas, nos indivíduos em estudo, de 12% e de 7,8%, respectivamente. Outro estudo em Centro de Saúde, neste caso de Matosinhos, revelou uma prevalência de 18,1% de indivíduos com pé em risco de ulceração (57).

Os cuidados primários são primordiais no rastreio da DMT2, principalmente por esta poder ser uma doença silenciosa mas devastadora ao longo do tempo, e como exemplo extremo de cuidados primários de um país não desenvolvido divulga-se um estudo de uma clínica de diabetes de um instituto médico do Paquistão em que, em doentes recém-diagnosticados, com um máximo de seis meses, detectou-se, entre retinopatia, nefropatia

e neuropatia, a alarmante expressão de 89,9% de indivíduos com complicações microvasculares, no grupo de não controlados a nível glicémico, definido como HbA1c $\geq 6,5\%$, e de 50,0% com complicações microvasculares, nos controlados a nível glicémico (194).

O estudo de âmbito nacional realizado no Brasil, de Mendes *et al* (175), detectou 34,1% de indivíduos sem complicações, 30,9% com uma complicação, 25,1% com duas complicações e 20,0% com três ou mais complicações da diabetes.

No referente a associações estatísticas entre as complicações diabéticas e a HbA1c, quando estas são detectadas, refletem que a existência da complicação específica ou de complicação da diabetes em geral está relacionada com um pior desempenho da HbA1c. Vários estudos detectaram associações estatísticas entre as complicações e a HbA1c, nomeadamente no referente à retinopatia (159,168,194,195), à neuropatia (168), tendo esta complicação também sido detectada num estudo realizado em diabéticos mas com 93% dos participantes com DMT2 (196), à presença de complicações microvasculares (194), à existência de duas complicações microvasculares (195) e à presença de DCV (172).

5.4 Controlo glicémico personalizado

O controlo glicémico personalizado pressupõe que sob determinadas condições o valor para a definição de controlo seja maior ou menor que o indicado para o doente ideal, sendo assim ajustado à condição específica do doente. Este estudo explorou algumas condições personalizáveis, referidas na norma de tratamento da SPD (99), nomeadamente a da esperança de vida através da variável *idade*, a da duração da doença através dos *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, a das co-morbilidades relevantes através do *número de complicações da diabetes*, a das complicações cardiovasculares diagnosticadas através das *complicações diabéticas - cardiovasculares* - e a dos recursos e sistemas de suporte através do *regime de participação de medicamentos* (incluindo ainda a *idade ≥ 65 anos*) e do *distrito de residência*.

A opção de explorar o comportamento de cada parâmetro face a um controlo glicémico variável foi conservadora em relação a conjugar dois ou mais parâmetros mas possibilita observar o comportamento individual de cada uma das variáveis. Com um controlo

glicêmico clássico de HbA1c $\leq 6,5\%$ ou de HbA1c $\leq 7,0\%$ obteve-se em cada variável níveis de controlo na ordem dos 10% e ligeiramente acima dos 20%, respectivamente. Para *idade*, através de seis e de cinco classes etárias, e para os *anos de DMT2 desde o diagnóstico* verificaram-se níveis de controlo glicêmico personalizáveis de 40,8%, de 40,9% e de 43,0%, respectivamente, claramente acima dos obtidos pela orientação clássica. O *número total de complicações da diabetes* e *número total de complicações da diabetes* com a agregação dos elementos com cinco e quatro complicações, as *complicações diabéticas - cardiovasculares*, o *regime de participação de medicamentos* e o *regime de participação de medicamentos em sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos* e o *distrito de residência* obtiveram níveis de controlo glicêmico personalizáveis de 17,4%, de 17,2%, de 14,1%, de 14,6%, de 16,0% e de 14,0%, respectivamente, todos eles quedando-se em valores intermédios aos obtidos pelas duas definições habituais para o controlo glicêmico. Contudo, relembra-se que a população em estudo tem características muito marcadas pelos longos anos de DMT2. Quando se observa este conjunto de indivíduos sob uma definição de meta glicémica mais alargada, nomeadamente HbA1c $\leq 8,0\%$, o cumprimento deste requisito atinge o peso relativo de 52,8%.

O estudo de Berkowitz *et al* (197) já contemplou a inclusão de alguns parâmetros para a atribuição de diferentes níveis de controlo glicêmico personalizáveis, neste caso de três escalões, sendo o primeiro de HbA1c $< 6\%$, o segundo de HbA1c $< 7\%$ e o terceiro de HbA1c $< 8\%$. Resumidamente, para cada destes três escalões entrou em linha de conta com a idade, os anos de diabetes, o índice de *Charlson* (um índice de co-morbilidades) e a presença de doença cardíaca coronária (DCC), de doença cerebrovascular e de doença renal crónica de estágio 5. Com este método obteve 61,2% dos indivíduos com controlo glicêmico *versus* os 56,0% obtidos com a definição de controlo em HbA1c $< 7,0\%$, revelando significado estatístico.

5.5 Perfis de prescrição farmacoterapêuticos

Grande parte do estudo envolve os perfis terapêuticos antidiabéticos instituídos aos indivíduos com DMT2. Para evitar possíveis interferências de perfis terapêuticos recém-estabelecidos na medição de HbA1c, um dos critérios de inclusão era a sua estabilidade

mínima de seis meses. Contudo, no presente estudo, verificou-se que uma larga faixa de doentes, mais concretamente 41,5%, estava com um perfil terapêutico estabilizados há dois ou mais anos.

O grupo de doentes em estudo, em que apenas menos de um terço estava tratada exclusivamente com ADO's e 69,8% estava tratada com insulina, sendo 22,8% do total de participantes exclusivamente tratada com insulina, é clarividente que se está perante uma população com DMT2 especialmente medicada. No entanto, a média obtida foi de 2,4 medicamentos antidiabéticos por indivíduo, apesar de existir, a nível gráfico de histograma, uma longa cauda com um número elevado de medicamentos mas relativamente residual. Tal média do número de medicamentos, talvez se deva ao facto de esta população ter uma forte componente de tratados com insulina. A média calculada para o número de insulinas foi de 1,0 e para o número de ADO's foi de 1,4.

O enquadramento dos perfis de prescrição obtidos no estudo com a norma da SPD (99) entende-se como meramente abstracto, ou seja, apenas contemplando o mais vasto leque de possibilidades de perfis de medicamentos sem integrar outras variáveis, nomeadamente o nível de HbA1c. Relembra-se que o protocolo de estudo não estava desenhado para incluir o que o clínico iria fazer, a nível terapêutico, ao conhecer o valor da HbA1c, parâmetro este que entra como data cronológica base para este estudo, sendo que muitos doentes, certamente, tiveram consulta de diabetologia no próprio dia ou nos dias seguintes. Além do mais vasto leque de possibilidades de perfis terapêuticos neste estudo ter uma concordância com a norma de 97,0%, o enquadramento é também meramente académico, pois tem a característica de aplicar uma norma a dados ocorridos num tempo prévio à sua publicação.

Os perfis de prescrição de medicamentos antidiabéticos também é uma longa lista e nem foi revelada a extensíssima lista de perfis de prescrição por código ATC de quinto nível. Mas na lista de perfis de prescrição por tipo de insulina e classe de ADO encontram-se dois perfis com alguma dimensão, o de metformina conjugada com sulfonilureia e inibidor da DPP-4 e o de insulina de acção combinada conjugada com metformina, cada um deles com uma representação de 12,0%. Como nota extra, a metformina em tratamento exclusivo aparece em oitavo lugar com uma quota de 3,3%. Apertando a diversidade de perfis de prescrição, com a agregação de todos os tipos de insulina em apenas insulina, mantendo as classes de ADO, tem-se em grande destaque os que

estavam tratados com insulina com adição de metformina e os que estavam tratados exclusivamente com insulina, representando 22,9% e 22,8%, respectivamente.

Apesar de com os fármacos disponíveis ser possível um número incrível de conjugações, com os dados obtidos são observáveis proporções com relativa dimensão que permitem identificar alguns perfis de prescrição padrão. Entre os indivíduos que estavam tratados com uma única classe de ADO ou tipo de insulina, 58,6% estavam medicados com insulina de acção combinada e 18,7% com metformina. Entre os tratados com duas classes de ADO's ou tipos de insulinas, 34,0% estavam medicados com insulina de acção combinada conjugada com metformina e 13,6% com metformina conjugada com sulfonilureia. Finalmente, entre os que estavam tratados com três classes de ADO's ou tipos de insulinas, 37,4% estavam medicados com metformina conjugada com sulfonilureia e inibidor da DPP-4.

A mesma possibilidade de identificar padrões de prescrição mais comuns é possível quando se observa os indivíduos por tipo de tratamentos. O perfil mais comum nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's é de metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, com uma representação neste tipo de tratamento de 39,9%. Apenas como nota, a metformina isoladamente surge em quarto lugar com 11,0%. Nos indivíduos que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's, em primeiro lugar encontra-se a insulina com adição de metformina, com a elevada representatividade de 48,7% neste grupo de tratamento. Concluindo com os indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina e neste caso designando-se o tipo de insulina, o perfil de prescrição mais comum é o da insulina de acção combinada, com 45,6% de representatividade neste tipo de tratamento, seguido da conjugação de insulina de acção rápida e insulina de acção combinada, com 19,8% de representatividade.

Outra forma de estudar os perfis de prescrição é observar os padrões de tratamento em diferentes patamares temporais da doença. Com três escalões de anos de DMT2 desde o diagnóstico, o primeiro com oito ou menos anos, o segundo entre nove e dezasseis anos e o terceiro com dezassete ou mais anos de diabetes, descrevem-se seguidamente as posições e as representatividades de quatro perfis de prescrição específicos para cada uma das categorias definidas. A metformina conjugada com sulfonilureia e inibidor da DPP-4 encontra-se na primeira posição com uma representatividade de 19,2% no primeiro escalão, passando para a terceira posição com 14,6% no segundo escalão e

mantendo a terceira posição com 8,0% no terceiro escalão. A metformina em exclusividade de tratamento encontra-se na segunda posição com uma representatividade de 12,0% no primeiro escalão, caindo para a nona posição com 2,8% no segundo escalão e passando para a décima posição com 0,9% no terceiro escalão. A insulina em exclusividade de tratamento encontra-se na terceira posição com uma representatividade de 11,3% no primeiro escalão, passando para a segunda posição com 15,9% no segundo escalão e chegando à primeira posição com 31,1% no terceiro escalão. Por fim, a insulina conjugada com metformina encontra-se na quinta posição com uma representatividade de 7,2% no primeiro escalão, passando para a primeira posição com 20,5% no segundo escalão e descendo para a segunda posição com 28,7% no terceiro escalão.

Neste estudo foram encontradas várias associações estatísticas entre variáveis relacionadas com medicamentos e o controlo glicémico, definido como $HbA1c \leq 6,5\%$ ou como $HbA1c \leq 8,0\%$. Na associação estatística entre o tipo de tratamento e o controlo glicémico obteve-se melhor controlo em tratados exclusivamente com ADO, em ambos os níveis de controlo, mas com a distinção do pior controlo a verificar-se nos que estavam tratados insulina conjugada com ADO's, com o controlo definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, e do pior controlo a verificar-se nos que estavam tratados exclusivamente com insulina, quando definido como $HbA1c \leq 8,0\%$. Também foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre o aumento de número de medicamentos antidiabéticos e a diminuição das proporções com controlo glicémico.

Entre o número de insulinas e o controlo glicémico verificaram-se melhores resultados nos indivíduos que estavam tratados com apenas uma insulina, tanto nos tratamentos exclusivos de insulina como nos tratamentos de insulina conjugada com ADO's. Contudo, estas diferenças só se revestiram de significado estatístico com o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0\%$. Quanto ao número de ADO's e o controlo glicémico a questão apresenta-se mais clara. Detectou-se associação estatística entre o número de ADO's e o controlo glicémico, para ambas as definições de controlo glicémico, nos indivíduos que estavam com tratamento exclusivo de ADO, sendo que o aumento do número de ADO's relacionava-se com um pior controlo glicémico. Não foram encontradas associações estatísticas entre o número de ADO's e o controlo glicémico, em ambas as

definições de controlo glicémico, nos indivíduos que estavam com tratamento de insulina conjugada com ADO's.

Na associação estatística entre os tratamentos com ADO's mono-fármaco, com ADO's com associação de fármacos e com ADO's mono-fármaco conjugados com ADO's com associação de fármacos e o controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 8,0\%$, obteve-se melhor controlo nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's com associação de fármacos, seguidos dos que estavam tratados com ADO's mono-fármaco conjugados com ADO's com associação de fármacos e, com piores resultados, dos que estavam tratados exclusivamente com ADO's mono-fármacos.

Quanto às relações entre o tipo de tratamento, definido como exclusivamente com insulina, exclusivamente com ADO's e com insulina conjugada com ADO's, e outras variáveis, detectaram-se múltiplas associações estatísticas, nomeadamente com a classe etária, idade no diagnóstico, anos de DMT2 desde o diagnóstico, idade e anos de DMT2, sexo, sexo e idade, nível educacional, distrito de residência, sub-sistema de saúde, regime de comparticipação de medicamentos, regime de comparticipação de medicamentos em sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos, tabagismo, IMC, perímetro abdominal, período temporal da consulta de diabetologia anterior, número de consulta de diabetologia nos últimos doze meses, controlo do colesterol total, controlo de colesterol HDL, controlo de colesterol não HDL, controlo de triglicéridos, número de não controlos lipídicos, controlo de TA, número de não controlos de lipidemia, de TA e de glicemia, TFG, albuminúria, complicações da diabetes - oftalmológicas, complicações da diabetes - nefrológicas, complicações da diabetes - neurológicas, complicações da diabetes - podológicas, complicações da diabetes - cardiovasculares e número de complicações da diabetes.

Nos cuidados primários de saúde, os estudos publicados dão uma informação farmacoterapêutica mais consentânea com as características de doentes com DMT2 a que prestam cuidados clínicos. O estudo de Cortez-Dias *et al* (152) indica que 90,1% dos indivíduos tinham terapêutica antidiabética, sendo que destes 81% tinham uma terapêutica exclusiva de ADO's, 6% exclusiva de insulina e 5% de insulina conjugada com ADO's. Já o estudo de Falcão *et al* (158) afirma que teve alguma falta de dados mas, mesmo assim, 87,4% dos indivíduos estavam expostos a ADO's e 9,3% estavam expostos a

insulina. No estudo de Macedo *et al* (57), do Centro de Saúde de Matosinhos, 8% dos doentes estavam sob tratamento de insulina. No estudo de Cabrita *et al* (160), de âmbito nacional em medicina geral e familiar, a distribuição relativa de medicamentos antidiabéticos foi de 3,4% de insulinas, 44,2% de biguanidas, 19,5% de sulfonilureias, 9,8% de inibidores da DPP-4, 7,4% de inibidores das alfa-glucosidases, 5,9% de glitazonas, 5,3% de ADO's com associação de fármacos e 4,2% de meglitinidas. Este estudo ainda estabeleceu um algoritmo para verificar a concordância com normas de orientação clínica, baseado em normas nacionais e norte-americanas, e obteve um resultado de 80,9% doentes com perfis de prescrição em cumprimento com algoritmo criado, ou seja, em cumprimento com normas clínicas de tratamento da DMT2. O estudo de Duarte-Ramos *et al* (157), de âmbito nacional em farmácias comunitárias, observou as terapêuticas de ADO's e obteve que 46,8% dos indivíduos estavam em monoterapia, 42,6% em biterapia, 10,1% em triterapia e 0,6% em tetraterapia. Bem diferente é o nível de 76,3% de indivíduos que estavam tratados com insulina apresentado no estudo hospitalar de Saraiva *et al* (155) sobre pé diabético e infecções, lembrando-se que 84,4% dos doentes tinham diagnóstico de DMT2.

No estudo de Duarte *et al* (156), os sujeitos recém-chegados à APDP, após uma curta adaptação às práticas clínicas dos profissionais da instituição, passaram para representações, a nível terapêutico, de 27,9% expostos a insulina, 65,8% a sulfonilureias, 57,0% a biguanidas, 18,3% a inibidores das alfa-glucosidases, 1,8% a ADO's com associação de biguanidas e sulfonilureias e 1,1% a glitazonas. Quanto à percentagem por número de medicamentos antidiabéticos prescritos, esta dividia-se em termos relativos em 38% para quem estava sob tratamento de um único medicamento, 44% para dois medicamentos, 17% para três medicamentos e 1% para cinco medicamentos. O estudo de Marcelino *et al* (154) é mais pormenorizado na caracterização da farmacoterapêutica. Neste estudo 75% estavam com tratamento exclusivo de ADO's, 9% com exclusivo de insulina e 16% com insulina conjugada com ADO's. Dos tratados apenas com ADO's, 27% estavam em monoterapia, 36% em biterapia, 28% em triterapia e 9% em tetraterapia. Ainda neste subconjunto de doentes, 86,5% estavam expostos à metformina, 50,0% aos inibidores da DPP-4, 41,3% às sulfonilureias, 18,2% aos inibidores das alfa-glucosidases, 13,5% às glitazonas e 7,8% às metiglinidas. Dos doentes tratados com insulina, exclusiva ou não, 69,4% estavam expostos a análogos rápidos, 58,3% a análogos lentos, 36,1% a

insulina NPH, 13,9% a insulina regular e 2,1% a insulinas pré-mistura, ou seja, insulinas de acção combinada. Dos doentes que estavam tratados com insulina conjugada com ADO's, 96% estavam expostos à metformina, 13% à metformina conjuntamente com os inibidores da DPP-4, 4% à metformina conjuntamente com as metiglinidas e 4% às glitazonas. Um estudo que proporciona a visão de como se adaptam os perfis terapêuticos à introdução de novos medicamentos antidiabéticos, neste caso de inibidores da DPP-4, mais concretamente da vildagliptina, é o estudo de Chambel *et al* (198), decorrido no serviço de endocrinologia do Hospital Militar Principal, em que se fez uma pesquisa retrospectiva dos setenta primeiros doentes submetidos ao tratamento com este medicamento. A vildagliptina foi principalmente, 55,7%, adicionada a perfis terapêuticos em monoterapia de ADO e não foi adicionada a nenhum perfil contendo insulina. Em 41,4% dos casos houve substituição de classe com a entrada da vildagliptina, com a retirada basicamente de sulfonilureias e de glitazonas. Os principais novos perfis de tratamento contendo vildagliptina passaram a ser de metformina e vildagliptina, correspondendo a 65,7%, e de metformina, sulfonilureias e vildagliptina, correspondendo a 24,3%.

As associações estatísticas entre o tipo de tratamento e a HbA1c têm sido muitas vezes detectadas, quer seja através da média de HbA1c quer seja através de distintos valores de HbA1c a definir o controlo glicémico. O tratamento com insulina está associado, em termos estatísticos, a piores resultados de HbA1c (166,168–174,177). A única curiosidade nos diversos estudos é que, por vezes, os piores resultados são obtidos pela utilização exclusiva de insulina, outras vezes pela utilização conjunta de insulina e ADO's e noutras não há distinção entre ambas. Contudo, obtêm sempre piores resultados de glicemia do que os indivíduos tratados exclusivamente com ADO's e, em relação a estes, com diferenças estatisticamente significativas. Aliás, quando estudado, por vezes encontram-se melhores resultados glicémicos nos indivíduos sem qualquer terapêutica farmacológica antidiabética (166,171,172).

Outra associação estatística interessante é entre o tratamento com ADO's com associação de fármacos *versus* o tratamento com ADO's mono-fármaco e a média de HbA1c. Um estudo, que comparou o tratamento com ADO's com associação de metformina e inibidores da DPP-4 com o tratamento conjunto de metformina e de inibidores da DPP-4, estes na forma de ADO's mono-fármaco, encontrou diferenças estatisticamente

significativas em benefício da menor média de HbA1c no grupo de utilizadores de ADO's com associação de fármacos (199).

Para além das associações estatísticas entre o tipo de tratamento antidiabético e a HbA1c, têm sido identificadas associações entre o tratamento e a idade (162,166), a TFG (189) e a neuropatia diabética (166,183) mas, destes estudos referenciados, o de Tong *et al* (166), para além das associações já descritas, detectou ainda em relação ao sexo, à duração temporal da DMT2, à PAS, à PAD, ao IMC, ao perímetro abdominal, ao colesterol total, ao colesterol HDL, ao colesterol LDL e aos triglicérides.

6 Conclusão

O estudo em apresentação teve como objectivo, desde o início, caracterizar uma população seguida em consulta de diabetologia na APDP, numa perspectiva de efectuar um levantamento de variáveis habituais na prática clínica em indivíduos com DMT2. Acontece que essas variáveis, apesar de genéricas na DMT2, são de facto muitas, o que torna um estudo desta natureza num extenso relatório, e ainda se sobrecarrega mais quando se procura encontrar associações estatísticas. Quanto ao enfoque específico nos medicamentos antidiabéticos a que estes doentes estão sujeitos, também contribui, e muito, para a extensão escrita do estudo a existência de uma enorme diversidade de medicamentos com indicação terapêutica para a DMT2 e com inúmeras possibilidades de conjugações diferentes.

A base de dados que fundamenta os resultados apresentados está relativamente bem preenchida em termos de dados das variáveis, ou seja, para uma base de dados extraída de um programa informático que têm por missão servir a prática clínica quotidiana, a quantidade de dados omissos é baixa, sendo inexistentes em muitas variáveis. Porém, nas variáveis das complicações da diabetes foram onde se detectaram mais dados omissos.

O estudo é observacional, descritivo e transversal mas tem um desenho que envolveu a recolha de muitos dados retrospectivos. Obviamente que, em relação à extração da base de dados, cronologicamente todos os dados são retrospectivos. O que se afirma como retrospectivo neste estudo são todos os dados que temporalmente eram anteriores à data da medição de HbA1c seleccionada. E que são vários, sendo um dos fundamentais o

da determinação da data do perfil terapêutico antidiabético instituído no dia anterior à medição da HbA1c. E para a estabilidade desse mesmo perfil terapêutico sobre a HbA1c, efectuou-se o corte de todos os elementos que não tivessem a mesma terapêutica instituída nos últimos 181 dias.

A APDP acolhe uma população muito específica de diabéticos, sendo que este estudo revela parte dessa população com DMT2 seguida nessa instituição. O objetivo do trabalho não era realizar um estudo que representasse a totalidade da população com DMT2. Contudo, esta especificidade populacional acaba por se evidenciar, o que dificulta a comparação da população em estudo com a de outros estudos provenientes de outras instituições, sendo por vezes mais fácil relacioná-la com determinado estudo efetuado na própria APDP.

Tendo este estudo abordado uma população com as suas especificidades, apenas uma consequência natural da recolha de dados na instituição em causa, resultou na exigência da discussão de resultados, de modo a que se tivesse uma maior amplitude que o habitual para se poder situar as características de determinada variável em relação a diferentes patamares de cuidados de saúde.

O estudo obteve para a população, concordante com os critérios de inclusão e de exclusão, uma ténue maioria masculina de 51%, uma média de idade de 66 anos, com uma média de 18 anos de DMT2 desde o diagnóstico, com 41% a terem duas ou mais complicações da diabetes, com 67,5% a não obterem conjuntamente a lipídemia controlada, a TA controlada e a glicemia controlada, definida como HbA1c $\leq 6,5\%$, com 36,8% a não obterem conjuntamente a lipídemia controlada, a TA controlada e a glicemia controlada, definida como HbA1c $\leq 8,0\%$, com uma média de 2,4 medicamentos antidiabéticos por indivíduos e com 70% tratados com insulina. Com estas condições obteve-se uma média de HbA1c de 8,1%, com apenas 10,8% considerados controlados a nível glicémico, pelo restrito valor de HbA1c $\leq 6,5\%$, e de 52,8% controlados a nível glicémico, pelo valor mais lato de HbA1c $\leq 8,0\%$.

As associações estatísticas detectadas entre o controlo glicémico e o sexo, a idade, a idade no diagnóstico de DMT2, os anos de DMT2 desde o diagnóstico, o nível educacional, o regime de participação de medicamentos, o número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses, o IMC, o perímetro abdominal, a albuminúria, as

complicações diabéticas - oftalmológicas, o número de complicações diabéticas o controlo de colesterol total, o controlo de colesterol LDL, o controlo de colesterol não HDL, o controlo de triglicédeos e o número de não controlos lipídicos estão em concordância com estudos publicados.

Com clara diferença de proporção entre os trimestres, sobre os quais as medições de HbA1c foram recolhidas, a associação estatística que reflecte a sazonalidade do controlo glicémico carece de investigação futura.

A nova perspectiva de controlo glicémico personalizado entende-se em conceito mas traduz-se numa dificuldade de aferir esse nível personalizado para as combinações de condições que as pessoas possuem. Ora, ironicamente, o controlo glicémico personalizado acaba por encontrar a sua maior dificuldade na pessoa em concreto. Claro que entretanto vão surgindo índices ou algoritmos para se poder lidar com esta questão. Mesmo aplicando variável a variável, o presente estudo encontrou, com os critérios criados para o controlo glicémico personalizado, resultados mais satisfatórios para a idade e para os anos de DMT2 desde o diagnóstico do que com os critérios clássicos definidos para o controlo glicémico.

O estudo reflecte que grande parte da população tem perfis de farmacoterapêuticos estáveis por longos períodos. Com uma população tão sujeita ao tratamento de insulina, os perfis terapêuticos de insulina com metformina e de insulina em exclusividade terapêutica têm destaque sobre os restantes perfis, com 22,9% e 22,8%, respectivamente.

Nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's surge em primeiro lugar, com uma enorme relevância dentro deste grupo, um perfil de tratamento em triterapia com metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, representando 39,9%. Nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina surge em primeiro lugar, também com uma enorme relevância no grupo, o tratamento com insulina de acção combinada, representando 45,6%.

Curiosa é a posição que cada perfil de tratamento adquire consoante se estratifica a população em três escalões de temporais de DMT2 desde o diagnóstico, neste caso oito ou menos anos, entre nove e dezasseis anos e dezassete ou mais anos de diabetes. No primeiro escalão e na primeira posição está o perfil de prescrição metformina,

sulfonilureia e inibidor da DPP-4, no segundo escalão já surge em primeira posição o tratamento com insulina conjugada com metformina e no terceiro escalão a primeira posição é ocupada pelo tratamento com insulina em exclusividade, tendo praticamente um terço dos doentes deste escalão este perfil de prescrição.

No estudo foram detectadas associações estatísticas entre o controlo glicémico e o tipo de tratamento, definido como insulina, ADO ou insulina conjugada com ADO, o número de medicamentos antidiabéticos, o número de insulinas, o número de ADO's e o tratamento com ADO's mono-fármaco, ADO's com associação de fármacos ou combinação destes dois tipos de ADO's, estando em concordância com estudos publicados.

Um dos objectivos deste trabalho era detectar associações estatísticas entre as diferentes terapêuticas antidiabéticas e outras variáveis em estudo. Numa das suas formas mais simples, definindo-se o tratamento com insulina, com ADO's ou com insulina conjugada com ADO's, o tipo de tratamento revelou associação estatística com a classe etária, idade no diagnóstico de DMT2, anos de DMT2 desde o diagnóstico, idade e anos de DMT2 desde o diagnóstico, sexo, sexo e idade, nível educacional, distrito de residência, sub-sistema de saúde, regime de comparticipação de medicamentos, regime de comparticipação de medicamentos em sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos, tabagismo, IMC, perímetro abdominal, período temporal da consulta de diabetologia anterior, número de consulta de diabetologia nos últimos doze meses, controlo do colesterol total, controlo de colesterol HDL, controlo de colesterol não HDL, controlo de triglicéridos, número de não controlos lipídicos, controlo da TA, número de não controlos de lipídemia, de TA e de glicemia, definida como HbA1c $\leq 6,5\%$ e como HbA1c $\leq 8,0\%$, TFG, albuminúria, complicações da diabetes - oftalmológicas, complicações da diabetes - nefrológicas, complicações da diabetes - neurológicas, complicações da diabetes - podológicas, complicações da diabetes - cardiovasculares e número de complicações da diabetes. Esta multiplicidade de associações abre perspectivas de investigações futuras, quer através de mais detalhe no tipo de tratamento terapêutico, quer com mais especificidade nos desenhos de estudos em torno de questões que se desejem abordar.

No campo dos dados epidemiológicos com interesse nacional, apesar de não ser um objectivo do estudo e, mais uma vez, este não corresponder à totalidade de indivíduos com DMT2 utentes da APDP, este estudo recolheu quase a totalidade do que o PAI DM2 (35) denomina por indicadores do processo, excepto a prática de exercício físico.

O PNS (147), no seu modelo conceptual e resumidamente, encontra o equilíbrio entre a proximidade, a gestão de recursos, a complementaridade oferecida pelo sector público, privado e social e a resposta especializada para com as necessidades. E o PND (148), sumariamente, tem como estratégia de intervenção garantir o acesso aos níveis de cuidados adequados à sua situação e numa visão de gestão integrada da diabetes. Ora, a APDP com os anos de experiência na diabetes e com as múltiplas valências para garantir uma gestão integrada e especializada, não é de espantar que seja uma referência em Portugal e que acabe por ter uma população utente da instituição muito especial em termos da sua condição diabética. A condição específica desta população, obviamente com necessidades especiais, tornou-se evidente na discussão deste estudo, quando se procura compará-la com outras populações de diversos estudos Portugueses.

Neste estudo indica-se que 83% dos indivíduos eram subsidiados apenas pelo SNS. Com a reforma nas estruturas de saúde nos cuidados primários e nos cuidados hospitalares, relativamente à diabetes, regulamentada pelo Despacho n. 3052/2013, de 26 de Fevereiro (149), a APDP pode ser um óptimo local para se efectuar estudos epidemiológicos, com vista a detectar diferenças nas condições dos doentes encaminhados para esta instituição, numa perspectiva de barómetro da reforma.

Por fim, uma curta felicitação para os estudos epidemiológicos. Em relação a estudos académicos, a APDP pelos inúmeros artigos publicados e outras formas de divulgação científica, é um excelente local de pesquisa epidemiológica em diabetes, tendo o mesmo sido experienciado durante a execução do presente trabalho e, neste caso, incluindo uma abordagem farmacoepidemiológica.

**Modelação estatística do controlo
glicémico em indivíduos com diabetes
mellitus tipo 2**

1 Enquadramento aos modelos de regressão

1.1 Confundimento, descrição e predição

O confundimento é uma das preocupações principais em estudos epidemiológicos, pois a sua presença leva ao enviesamento da quantificação do efeito sobre a variável resposta atribuível a uma variável de exposição: uma associação inexistente ou pouco relevante pode surgir como significativa, tal como uma associação significativa pode ficar mascarada, acabando por não ser considerada devidamente (200,201).

Em muitos estudos há interesse em comparar a resposta média entre grupos. Por exemplo, no presente estudo pode haver interesse em comparar os níveis médios de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre doentes com diferentes terapêuticas. Em teoria, o desenho experimental adequado seria o de um ensaio aleatorizado e controlado, de forma a garantir o equilíbrio dos grupos em comparação no que respeita à distribuição de variáveis potencialmente causadoras de confundimento. Retomando o exemplo, os grupos de doentes recebendo cada uma das terapêuticas em análise deveriam ser equilibrados na sua composição relativamente a sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), duração da doença e parâmetros metabólicos, entre outros factores. Em estudos observacionais como o presente, é extremamente improvável que os grupos em comparação apresentem tal equilíbrio. Consequentemente, é provável que as conclusões retiradas da mera comparação de grupos, ainda que realizada com rigor estatístico, possam estar enviesadas e, portanto, incorrectas (200,201).

Historicamente, a forma mais comum para lidar com o risco de confundimento é a estratificação, considerando-se os grupos induzidos pelo cruzamento das categorias das variáveis consideradas como potencialmente causadoras de confundimento. Esta abordagem apresenta algumas limitações importantes. Em primeiro lugar, e a mais óbvia, prende-se com o elevado número de estratos resultantes do cruzamento das categorias das variáveis de exposição. A título de exemplo, se considerarmos como factores de exposição a controlar o sexo (feminino; masculino), o hábito tabágico (sim; não) e o regime de participação de medicamentos (geral; especial), teremos de considerar oito estratos, resultantes do cruzamento das duas categorias de cada uma das três variáveis. Em segundo lugar, a estratificação obriga à categorização de variáveis de natureza quantitativa como, por exemplo, a idade ou o IMC. A escolha do ponto de corte

para construção das categorias constitui por si só um problema que merece análise estatística cuidada, para além de fundamentação científica (200,201).

Os modelos de regressão são uma das mais importantes metodologias estatísticas na análise de dados epidemiológicos pois constituem uma alternativa à estratificação para o controlo do confundimento (200,201).

O significado atribuído ao termo *regressão* não deve ser estrito. Historicamente, é entendido como a tendência que a descendência tem para apresentar as características dos progenitores. Se generalizarmos um pouco esta ideia, podemos pensar na tendência que os elementos de uma mesma população têm para apresentar o mesmo comportamento médio de certa variável, a resposta, quando partilham as mesmas características, é a chamada *regressão à média* (200,201). Actualmente, os modelos de regressão são utilizados segundo perspectivas que vão para além desta, nomeadamente (202):

- como modelos preditivos: como o nome indica, são modelos construídos com o principal objectivo de serem utilizados para prever o valor da variável resposta para novos casos ou indivíduos. Tendo em vista o fim a que se destinam, estes modelos são construídos de forma parcimoniosa para que a sua utilização futura não fique inviabilizada, ao mesmo tempo que se procura incluir variáveis independentes que contribuam significativamente para uma boa capacidade preditiva do modelo, que se medirá pela proximidade entre valores preditos e valores observados da variável resposta;
- como modelos explicativos: frequentemente utilizados para descrever o efeito que uma ou mais variáveis explicativas, designação preferencial dada às também chamadas variáveis independentes, variáveis explanatórias, variáveis regressoras, covariáveis, variáveis preditoras ou factores de risco, entre outras designações, têm sobre uma variável de interesse, frequentemente designada por variável resposta, variável dependente ou ainda desfecho, ao mesmo tempo que o efeito de potenciais confundidores é tido em conta. Subjacente à construção destes modelos existe a convicção, fundamentada por especialistas da área em que o problema se enquadra, de que existe uma relação de causalidade a ligar as variáveis regressoras à variável resposta.

Nestes modelos, pode pretender-se i) quantificar o efeito que determinadas variáveis têm sobre a variável resposta; neste caso, as variáveis regressoras são escolhidas à partida e farão parte do modelo mesmo que se revelem como não tendo uma influência significativa sobre a variável resposta, ou ii) identificar as variáveis que dão um contributo estatisticamente significativo para explicar a variável resposta; neste caso, a manutenção de uma variável candidata a explicativa dependerá da sua significância no modelo.

Um aspecto importante a ter em consideração é que a existência de associação não garante a existência de causalidade. A associação é, para a causalidade, uma condição necessária mas não é, de todo, condição suficiente;

- como modelos descritivos: com os quais se pretende, essencialmente, apresentar de uma forma compactada a informação contida nos dados. Na construção destes modelos, embora se possa reconhecer a existência de causalidade e algum potencial para predição, estas ideias são muito mais informais do que no caso em que o modelo é construído com fins explicativos ou de preditivos. Com estes modelos, embora se tenha como objectivo identificar e quantificar associações existentes entre as variáveis independentes e a variável resposta, tais relações não são entendidas como causais nem o modelo se destina à predição da resposta para novos casos.

Em qualquer dos cenários, preditivo, explicativo ou descritivo, compete ao investigador decidir, à partida, o papel das variáveis independentes: i) se são factores de risco secundários potencialmente causadores de confundimento e, portanto, variáveis a incluir no modelo com o objectivo de controlar a heterogeneidade existente nos dados ou ii) se são variáveis úteis para o fim a que o modelo se destina, ficando ou não no modelo consoante sejam ou não, estatisticamente significativas (202).

As diferenças entre as abordagens residem, portanto, essencialmente no uso que se pretende dar ao modelo. No entanto, também porque, matematicamente, os modelos não apresentam diferenças, não é fácil separar as três perspectivas de modelação (202).

1.2 Regressão linear

O modelo de regressão mais popular é o modelo de regressão linear, em que a variável resposta, geralmente representada por Y , de tipo quantitativo e natureza contínua, é descrita através de uma função linear da variável explicativa (X , no modelo de regressão linear simples) ou de uma combinação linear dos valores observados das variáveis explicativas, representadas pelo vector $X=(X_1, \dots, X_p)$, que se admitem passíveis de observação isenta de erro, e uma componente aleatória que representa o erro, representada por ε :

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

onde n representa, genericamente, a dimensão do conjunto de dados. A combinação linear dos valores observados das variáveis explicativas constitui a chamada componente sistemática do modelo, designando-se os coeficientes dessa combinação linear por parâmetros ou coeficientes do modelo de regressão (200,203,204).

Sobre esta estrutura são tomados alguns pressupostos distribucionais, mais concretamente sobre a distribuição do erro, e, conseqüentemente, a distribuição de Y . Admite-se que o erro tem distribuição normal com valor médio nulo e variância constante igual a σ^2 . Uma vez que se considera que as variáveis regressoras são sempre observáveis sem erro e que, portanto, a sua combinação linear vai constituir a componente sistemática do modelo, recai sobre a variável resposta um comportamento probabilístico ditado pela distribuição do erro: dado o vector de variáveis explicativas, Y tem distribuição normal com valor médio dado pela componente sistemática do modelo e variância σ^2 . Admite-se ainda que os erros são independentes, resultando daqui a independência de realizações distintas da variável resposta. Em termos práticos, a exigência de independência entre as observações traduz-se na inexistência de medições repetidas sobre os mesmos indivíduos. Ou seja, na construção do modelo é considerada apenas uma observação por indivíduo (200,203,204).

Estimar o modelo resume-se a determinar a colecção de valores para os parâmetros segundo um critério de optimalidade. O modelo estimado corresponde à forma funcional da componente sistemática do modelo e, sob a validade dos pressupostos distribucionais considerados, representa o valor esperado para a variável resposta dado um indivíduo com certo vector de características:

$$\hat{Y} = E(Y|X_i) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} \quad (200,203,204).$$

A verificação da validade dos pressupostos é feita *a posteriori*, uma vez estimado o modelo, com recurso essencialmente a técnicas gráficas. A esta tarefa, que se designa por validação, dos pressupostos, do modelo, junta-se também o diagnóstico do modelo em que é feita a pesquisa de *outliers* e de observações influentes. Uma vez validado o modelo, os procedimentos inferenciais realizados com o objectivo de determinar a significância das associações encontradas podem ser considerados válidos e, caso o modelo seja construído com esse fim, pode fazer-se predição. Outro aspecto de grande importância na construção de modelos de regressão consiste no processo de selecção das variáveis explicativas a incluir no modelo. Como já foi referido, dependendo do fim com que se constrói o modelo, este procedimento pode revestir-se de características diversas (200,203,204).

1.3 Regressão logística

1.3.1 O modelo

A questão básica que leva à utilização da regressão logística é a mesma que leva à utilização da regressão linear; a procura de associações entre as variáveis explanatórias e a variável resposta, a construção de um modelo preditivo ou ainda a comparação de grupos controlando a influência de variáveis potencialmente causadoras de confundimento. A diferença fundamental está na natureza da variável de interesse, a variável resposta. Aqui, a variável resposta, Y , é uma variável binária. A resposta corresponde à ocorrência ou não ocorrência de determinado evento e apresenta-se codificada, geralmente com os valores 0 e 1, em que 0 corresponde à não ocorrência e 1 corresponde à ocorrência. Y é, portanto, uma variável aleatória com distribuição de Bernoulli de parâmetro p ($0 < p < 1$), correspondente à probabilidade de sucesso ($Y=1$). Se representarmos por Y_i a resposta associada a um indivíduo, então Y_i terá distribuição de Bernoulli com parâmetro p_i , o qual corresponde, também, ao valor esperado de Y_i . Adoptando uma abordagem semelhante à tomada nos modelos de regressão linear, interessa, dado um conjunto de variáveis explicativas, fazer corresponder ao valor esperado da variável resposta a “melhor” combinação linear das variáveis explicativas. No entanto, uma tal combinação linear facilmente produzirá valores fora do intervalo $]0,1[$ e,

portanto, inaceitáveis. A solução passa por considerar, em vez de p , uma sua transformação que tome valores reais. Se em vez da probabilidade de sucesso, p , considerarmos a chance de sucesso, $p/(1-p)$, passamos a ter uma medida contínua, estritamente crescente, que varia entre 0 e infinito, e de interpretação simples. Se tomarmos o seu logaritmo natural, $\ln(p/(1-p))$, obtemos uma medida que toma valores em toda a recta real e, portanto, pode ser explicada através de uma combinação linear de variáveis que poderão tomar valores sem quaisquer restrições. A esta transformação de p chama-se logit. O modelo de regressão logística é, pois, o modelo em que é determinado o melhor ajustamento de uma combinação linear das variáveis explicativas ao logit:

$$\text{logit}(E(Y|X_i)) = \ln \frac{p_i}{1-p_i} = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} \quad (203,204).$$

Um modelo de regressão logística produz como resultado o valor esperado para a probabilidade de sucesso, dados os valores das variáveis regressoras:

$$\hat{y}_i = E(Y|X_i) = p_i = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}}} \quad (203,204).$$

As variáveis regressoras podem ser de qualquer natureza, quantitativa ou qualitativa. Uma variável de natureza quantitativa, seja ela discreta ou contínua pode ser incluída no modelo no seu formato original ou transformada, se tal se revelar vantajoso. Já uma variável de natureza qualitativa, por não possuir valor numérico, ainda que possa estar representada por números, necessita de particular atenção. A maioria das variáveis qualitativas com duas categorias, também designadas por binárias ou dicotómicas, correspondem à presença ou ausência de certa característica. Por norma, recebem codificação numérica atribuindo-se-lhes os valores 0 e 1, correspondendo o 0 à ausência da característica e o 1 à sua presença. Variáveis binárias que não correspondam a ausência ou presença de certa característica, como por exemplo, sexo, são codificadas de igual forma, atribuindo-se os valores de acordo com algum critério que se entenda adequado. À categoria da variável que recebe o valor 0 chama-se categoria referência. Quando as variáveis possuem mais do que duas categorias é necessário recorrer à criação de variáveis auxiliares, designadas por variáveis *dummy*. Para uma variável com k categorias, define-se a categoria referência e são criadas $k-1$ variáveis *dummy* que se comportam como indicatrizes destas categorias. Estas variáveis tomam o valor 1 se o caso ou indivíduo possuir a categoria correspondente da variável categórica em questão. Tomemos o exemplo da variável *tratamento farmacoterapêutico (tft)*, que possui as três

seguintes categorias: Antidiabético oral (ADO); ADO+insulina; Insulina. Estabelecemos como categoria referência a categoria ADO e criamos duas variáveis *dummy*, $tft_{ADO+ins}$ e tft_{ins} , que serão indicatrizes dos tratamentos indicados em índice. Um doente para o qual a variável tft corresponda a ADO terá $tft_{ADO+ins}=0$ e $tft_{ins}=0$. Se o tft equivaler a ADO+insulina, então terá $tft_{ADO+ins}=1$ e $tft_{ins}=0$. Por fim, se a variável tft corresponder a Insulina, terá $tft_{ADO+ins}=0$ e $tft_{ins}=1$ (203,204).

1.3.2 Interpretação do modelo

No que respeita à interpretação do modelo estimado, tendo em atenção que este é linear nos parâmetros,

$$\ln \frac{p_i}{1-p_i} = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip},$$

percebe-se facilmente que o valor do parâmetro associado a uma variável quantitativa corresponde à variação esperada no logaritmo da chance de sucesso, decorrente de um incremento unitário no valor da variável regressora correspondente, mantendo-se inalterados os valores das restantes variáveis regressoras presentes no modelo. Se o parâmetro estiver associado a uma variável *dummy*, então o seu valor representa a diferença esperada no logaritmo da chance de sucesso de um indivíduo ou caso que possui essa categoria da referida variável regressora quando comparado com um outro que se encontra na categoria referência da variável regressora em questão, sendo iguais nos valores das restantes variáveis presentes no modelo (203,204).

Depreende-se daqui que a interpretação de cada coeficiente não é um acto isolado, envolvendo apenas a variável a que está associado. A interpretação de cada parâmetro refere-se, portanto, ao efeito da variável regressora sobre a resposta, controlando-se o efeito das restantes variáveis presentes no modelo (203,204).

A chance de sucesso é dada por

$$\frac{p_i}{1-p_i} = e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}},$$

pelo que a razão de chances (*odds ratio*; OR) considerando dois casos que diferem entre si apenas em uma unidade de uma variável X_j , quantitativa, é igual a e^{β_j} . Se a variável X_j for uma variável *dummy*, então e^{β_j} representa o valor da razão de chances resultante da comparação de um caso em que está presente a categoria representada por X_j com o

caso que está presente a categoria referência, sendo os dois casos iguais nas restantes variáveis presentes no modelo (203,204).

1.3.3 Construção e selecção do modelo

O modelo mais simples que podemos estimar é o chamado modelo nulo, frequentemente denotado por M_0 . Trata-se de um modelo que não contém variáveis regressoras e, portanto, nenhuma informação dos indivíduos, para além da variável resposta, é considerada na sua construção. Este modelo produz o mesmo valor esperado para a variável resposta, qualquer que seja o perfil do indivíduo: a proporção de sucessos na amostra. Em oposição ao modelo nulo encontra-se o modelo saturado, frequentemente denotado por M_F (*full model*). Trata-se de um modelo em que existe um parâmetro para cada observação, proporcionando-se um ajuste perfeito, claramente um modelo sobreajustado e sem utilidade prática. Qualquer outro modelo estimado encontrar-se-á entre estes dois extremos. Para que possa ser interessante, é desejável que, por um lado, seja simples, para poder ser útil, e, por outro, explique o melhor possível a variável de interesse (203,204).

A *deviance* do modelo, que se define como

$$D = 2 \ln(\text{verosimilhança do modelo saturado}) - 2 \ln(\text{verosimilhança do modelo estimado}),$$

é uma medida do afastamento do modelo relativamente ao modelo saturado. Uma vez que o modelo saturado proporciona um ajuste perfeito, a verosimilhança de M_F é igual a 1 reduzindo-se a expressão da *deviance* a

$$D = -2 \ln(\text{verosimilhança do modelo estimado}) \quad (203,204).$$

Estimado um modelo, a primeira questão que se coloca é se este é globalmente significativo. Isto é, se o modelo estimado é significativamente diferente do modelo nulo. Tal pode ser avaliado comparando-se o valor da *deviance* do modelo estimado com a *deviance* do modelo nulo. Esta diferença revelará o quanto o modelo estimado se distanciou do “pior” modelo, na direcção do “melhor” modelo. A estatística

$$G = D(\text{modelo nulo}) - D(\text{modelo estimado})$$

é usada para testar

H_0 : os parâmetros das variáveis presentes no modelo são todos nulos

vs

H_1 : pelo menos um dos parâmetros das variáveis no modelo é diferente se zero (203,204).

Sob a validade de H_0 , a estatística G é assintoticamente distribuída como um qui-quadrado,

$$G \sim \chi^2_{(k)},$$

onde k , o número de graus de liberdade, corresponde ao número de parâmetros do modelo estimado para além do termo independente (β_0 , também chamado intercepto) (203,204).

A significância associada à hipótese em teste é dada pelo *p-value*, que corresponde à probabilidade $P[\chi^2_{(k)} > G_{\text{observado}}]$. Um valor pequeno desta probabilidade significa que é baixa a probabilidade de uma tal diferença se dever ao acaso e não à diferença, efectiva, entre o modelo estimado e o modelo nulo. Valores pequenos do *p-value* apontam, portanto, no sentido de que o modelo estimado difere significativamente do modelo nulo e, portanto, é globalmente significativo (203,204).

A estatística G pode ser usada para comparar modelos aninhados ou encaixados. Dois modelos, M_p e M_q , com p e q ($p < q$) variáveis regressoras dizem-se aninhados, afirma-se que o modelo M_p está aninhado no modelo M_q , se todas as p variáveis existentes no modelo menor, M_p , estiverem presentes no modelo maior, M_q . Interessa testar hipóteses do tipo

H_0 : os $q-p$ parâmetros das variáveis presentes no modelo M_q que não estão presentes no modelo M_p são todos nulos

vs

H_1 : pelo menos um dos $q-p$ parâmetros presentes no modelo M_q que não estão presentes no modelo M_p é diferente de zero (203,204).

A estatística de teste, $G(M_q) - G(M_p)$, tem, sob a validade da hipótese nula, distribuição assintoticamente de qui-quadrado,

$$G(M_q) - G(M_p) = D(M_p) - D(M_q) \sim \chi^2_{(q-p)},$$

onde

$$G(M_q) = D(M_0) - D(M_q) \text{ e } G(M_p) = D(M_0) - D(M_p) \text{ (203,204).}$$

A rejeição da hipótese nula leva a que se deva considerar o modelo maior como mais “interessante”. A não rejeição de H_0 leva a que se prefira o modelo menor, já que o modelo maior não apresenta acréscimo significativo na explicação da resposta. Este procedimento pode, então, ser usado como critério para construção de um modelo partindo-se de um modelo inicial mais simples e testando-se a entrada sucessiva de novas variáveis no modelo (203,204).

Outra alternativa consiste na inclusão de blocos de variáveis. Neste caso, concluindo-se que o bloco de variáveis acrescentado constitui uma melhoria do modelo, é necessário testar a relevância de cada uma das variáveis *per si*. Uma vez que os parâmetros do modelo são estimados por máxima verosimilhança, os estimadores dos parâmetros são assintoticamente normais, donde

$$Z = \frac{\hat{\beta}_j}{\sigma_{\hat{\beta}_j}} \sim N(0,1)$$

é a estatística utilizada para testar

$$H_0: \beta_j = 0 \text{ vs } H_1: \beta_j \neq 0 \text{ (203,204).}$$

A rejeição da hipótese nula, que ocorre quando a estatística de teste apresenta valores elevados em valor absoluto (valor-p inferior ao nível de significância fixado para a análise) leva a que se considere a variável como significativa e esta seja, portanto, mantida no modelo. Este teste é designado por teste de Welch. Uma vez selecionado aquele que se considera como o modelo final, passa-se à fase de validação e diagnóstico do modelo (203,204).

1.3.4 Validação e diagnóstico do modelo

A validação e diagnóstico do modelo consistem num conjunto de procedimentos que visam a verificação dos pressupostos do modelo, a análise de resíduos e a identificação de *outliers* e eventuais observações influentes. O diagnóstico dos modelos de regressão logística assenta, pois, na análise dos resíduos, tal como acontece nos modelos de regressão linear. Os procedimentos utilizados são essencialmente os mesmos devendo-se, no entanto, guardar algumas reservas no que diz respeito às interpretações mais imediatas, dada a diferença na natureza das variáveis de interesse num e noutra caso. Note-se que no caso da regressão logística, como a variável de interesse apresenta

apenas os valores 0 e 1, os resíduos, calculados como a diferença entre os valores observados e os valores estimados, têm um comportamento bastante distinto dos resíduos dos modelos de regressão linear. Este aspecto torna a detecção de *outliers* numa tarefa bastante mais complicada. Logo à partida, havendo apenas duas possibilidades para os valores de y , 0 e 1, não é de todo imediato reconhecer alguns destes casos como potenciais *outliers* (203,204).

Uma situação frequente é aquela em que nos deparamos com demasiados 1's ou 0's onde esperávamos, de acordo com o modelo, uma baixa ou alta probabilidade de sucesso. Casos destes devem ser encarados como resultado de falta de ajustamento do modelo mais do que com a presença de *outliers* (203,204).

Os resíduos, dados por $e_i = y_i - \hat{y}_i$, encontram-se sempre no intervalo $]-1,1[$. Os resíduos com sinal positivo correspondem às observações iguais a 1 e os negativos correspondem às observações iguais a 0, uma vez que os valores estimados correspondem a probabilidades e se encontram, portanto, entre 0 e 1. Note-se que um caso de sucesso ($y=1$) é sempre subestimado e um caso de insucesso ($y=0$) é sempre sobrestimado. Dentro deste intervalo, $]-1,1[$, os resíduos com maior valor absoluto poderão, eventualmente, corresponder a *outliers* ou observações influentes. Na literatura estes resíduos são frequentemente designados por *raw residuals*, *response residuals* ou *working residuals* (203,204).

Nos modelos de regressão linear, os resíduos têm a grande utilidade de permitir verificar a validade do pressuposto de normalidade, o que é feito estudando a sua distribuição empírica, quer graficamente, quer recorrendo a testes de ajustamento. Nos modelos de regressão logística, a resposta tem distribuição Bernoulli e, conseqüentemente, não se espera que os resíduos apresentem distribuição normal. Acrescenta-se ainda o facto de, contrariamente ao que sucede no modelo de regressão linear, os resíduos não serem realizações de variáveis aleatórias com igual variância (203,204).

O *software* utilizado na estimação dos modelos de regressão logística fornece valores de diversos tipos de resíduos, nomeadamente (203,204):

- os resíduos (simples), já definidos, correspondentes às diferenças simples entre os valores observados e os valores estimados. Como o seu cálculo não leva em conta

a heterogeneidade das variâncias, estes resíduos não são utilizados no diagnóstico do modelo;

- os resíduos de Pearson,

$$e_{P_i} = \frac{y_i - \hat{y}_i}{\sqrt{\hat{y}_i(1 - \hat{y}_i)}},$$

que correspondem exactamente aos resíduos do mesmo nome definidos para os modelos de regressão linear;

- os resíduos de Pearson padronizados,

$$e_{SP_i} = \frac{y_i - \hat{y}_i}{\sqrt{(1 - h_i)\hat{y}_i(1 - \hat{y}_i)}},$$

que correspondem aos resíduos de Pearson corrigindo-se o efeito das variáveis regressoras no processo de estimação. O termo h_i corresponde ao i -ésimo valor da diagonal da matriz H , chamada *hat matrix*, uma matriz ($n \times n$) contendo na diagonal a contribuição de y_i na estimação de \hat{y}_i . Apesar de se fazer no diagnóstico destes modelos um uso dos resíduos de Pearson semelhante ao que se faz no diagnóstico dos modelos de regressão linear, aqui os elementos da diagonal da matriz H dependem também da configuração das variáveis regressoras;

- os resíduos Deviance,

$$e_{D_i} = \text{ sinal de } (y_i - \hat{y}_i) \sqrt{D_i},$$

onde D_i representa a contribuição do caso i para o valor da Deviance;

- os resíduos Deviance padronizados,

$$e_{SD_i} = \text{ sinal de } (y_i - \hat{y}_i) \sqrt{\frac{D_i}{1 - h_i}}.$$

Se as variáveis regressoras presentes no modelo forem todas categóricas então existe um número finito de padrões de covariáveis possível. Nesta situação, se o número de casos utilizados para estimar o modelo (dimensão da amostra) for elevado, é de esperar que exista um número bastante razoável de casos exibindo cada um dos padrões de covariáveis, o que faz com que os resíduos padronizados, tanto os resíduos de Pearson como os resíduos Deviance, apresentem um comportamento aproximadamente Normal (0,1). Se entre as variáveis regressoras existirem variáveis de natureza contínua, já não se espera que exista um número reduzido ou mesmo moderado de padrões pelo que não se pode esperar normalidade dos resíduos padronizados. Ainda assim, a maioria, cerca de 95%, deverá apresentar valores entre -2 e 2 (205).

Nos modelos de regressão logística, mais do que aos resíduos, é dada atenção à influência das observações. Uma observação pode ser influente de várias formas. Mais concretamente, interessa saber quão influente é cada observação na estimação das probabilidades (valores estimados pelo modelo) e na estimativa dos parâmetros do modelo. A influência das observações na estimação das probabilidades é dada pelos valores da diagonal da matriz H, sendo a influência na estimativa dos parâmetros quantificada através da distância de Cook:

$$d_i = \frac{e_{SPi}^2}{k+1} \frac{h_i}{1-h_i},$$

onde k representa o número de variáveis incluídas no modelo. Espera-se que para a maioria das observações, tanto os valores da diagonal da matriz H como a distância de Cook sejam pequenos. Uma regra prática consiste em comparar os *hat values* h_i com 2 ou 3 vezes $\frac{k+1}{n}$ e os valores da distância de Cook com $\frac{4}{n-k-1}$. Casos que excedam estas barreiras devem ser verificados. Em particular deverá observar-se se têm associados valores elevados de resíduos padronizados, superiores a 2 ou 3 em valor absoluto. Caso tal não aconteça, não há razão para mais investigações. Os casos em que a valores elevados de h e de distância de Cook surgem associados valores elevados de resíduos, devem ser investigados em detalhe e deve ser ponderada a sua exclusão da estimação do modelo (206).

A qualidade do ajustamento do modelo pode ser testada com recurso ao teste de Hosmer e Lemeshow. O teste avalia quão próximas estão a proporção de sucessos observados e a proporção de sucessos esperados nos subgrupos dos dados induzidos pelos decis dos valores estimados pelo modelo. Tomando-se os decis, somos levados a considerar G=10 grupos. No entanto, pode ser tomado outro número de grupos se o conjunto de dados for de pequena dimensão, de forma a prevenir a existência de subgrupos vazios ou singulares. A estatística de teste é dada por

$$H = \sum_{g=1}^G \frac{(O_g - E_g)^2}{N_g \pi_g (1 - \pi_g)},$$

onde O_g , E_g , N_g e π_g são, respectivamente, o número de sucessos observado, o número de sucessos esperado, o número de observações e a probabilidade de sucesso estimada para o grupo g dos decis. A hipótese nula postula o bom ajustamento do modelo. Sob a sua

validade, a estatística H tem distribuição assintótica de um qui-quadrado com G-2 graus de liberdade

$$H \sim \chi^2_{(G-2)} \quad (204).$$

Valores elevados de H indicam falta de ajustamento (204).

Nos modelos de regressão linear, o coeficiente de determinação, designado por R^2 , é uma medida de ajustamento entre os valores registados para a variável resposta e os valores ajustados pelo modelo estimado. Corresponde ao quadrado do coeficiente de correlação entre os valores observados da variável resposta e os valores ajustado pelo modelo. É ainda igual à razão entre a soma dos quadrados dos desvios dos valores estimados relativamente à média global e a soma dos quadrados dos desvios das observações relativamente, também, à média global. Representa, portanto a proporção da variação existente na variável resposta explicada pelo modelo ajustado. O R^2 varia entre 0 e 1. Valores mais próximos de 1 revelam proximidade entre valores observados e valores ajustados, significando que a variável resposta é bem explicada pelas variáveis regressoras através do modelo. Um modelo com valor elevado de R^2 deverá ter, também, um bom desempenho preditivo, desde que os valores das variáveis regressoras dos casos para os quais se pretende prever o valor da resposta não apresentem fora da gama de valores das variáveis regressoras dos casos usados para estimar o modelo (204).

No caso dos modelos de regressão em que a variável resposta não segue uma distribuição normal, como é o caso da regressão logística, existem diversas alternativas ao cálculo de R^2 . Estas medidas são vulgarmente designadas por pseudo- R^2 , por se inspirarem num princípio semelhante, a proporção de explicação proporcionada pelo modelo, sem no entanto se basearem em somas de quadrados de desvios (204,207).

McFadden, em 1973, sugeriu uma medida calculável nos modelos estimados por máxima verosimilhança, como é o caso dos modelos de regressão logística, com analogias ao R^2 , para quantificar a explicação proporcionada pelo modelo (207,208). Esta medida é também designada por *índice de razão de verosimilhanças* e envolve o rácio dos logaritmos das verosimilhanças associadas ao modelo sem variáveis regressoras e ao modelo estimado visado:

$$R^2_{McF} = 1 - \frac{\ln \hat{L}(M_0)}{\ln \hat{L}(M_\beta)} \quad (207).$$

1.3.5 Capacidade discriminativa do modelo - a curva ROC

Quando os modelos de regressão logística são construídos com o objectivo de serem utilizados como ferramenta de classificação, é necessário estabelecer um critério de classificação que faça corresponder os valores estimados, probabilidades de sucesso, aos valores possíveis para a variável de interesse: 1 (sucesso) ou 0 (insucesso). Uma vez que o modelo produz como resultado probabilidades de sucesso, valores no intervalo de 0 a 1, o critério mais óbvio e imediato é classificar um caso como sucesso se $\pi \geq 0,5$ e classificar como insucesso caso contrário. Esta estratégia corresponde a classificar o caso na categoria que apresenta maior probabilidade estimada, dados os valores das variáveis regressoras. No entanto, este critério não é aquele que produz, necessariamente, os melhores resultados em termos preditivos. Quase certamente, existirão outras possibilidades que produzirão melhores resultados em termos de acurácia na classificação, variando estes valores de caso para caso e, inclusivamente, para o mesmo problema, dependendo do classificador (neste caso, modelo) e do conjunto de dados utilizado na sua estimação (204).

Uma forma de quantificar o desempenho de um classificador binário é, entre outras, através do cálculo da sensibilidade e da especificidade. A sensibilidade de um classificador corresponde à capacidade (probabilidade) que este tem de reter um sucesso, classificar como sucesso quando o caso é efectivamente um sucesso; neste estudo, classificar como glicemicamente controlado um doente que efectivamente o é. A especificidade corresponde à capacidade (probabilidade) que o classificador tem de descartar um insucesso, classificar como insucesso quando o caso é efectivamente um insucesso; neste estudo, classificar como não glicemicamente controlado um doente que efectivamente não o é. O classificador perfeito apresenta sensibilidade e especificidade, ambas iguais a 100% ou iguais a 1 caso sejam referidas em termos de probabilidade (204).

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) é uma representação gráfica que permite ilustrar o desempenho de um classificador binário, construído à custa de uma variável contínua, à medida que o ponto de corte, e, conseqüentemente, o critério de classificação, varia, representando-se a sensibilidade contra 1-especificidade, desenhando-se o gráfico, então, no quadrado $[0,1] \times [0,1]$. A regra de classificação perfeita é representada neste gráfico pelo ponto $(1\text{-especificidade}, \text{sensibilidade}) = (1-1, 1) = (0, 1)$. A qualquer outra regra com um mínimo de utilidade corresponderá um ponto no triângulo

superior esquerdo, ou seja, no triângulo de vértices $[(0,0),(0,1),(1,1)]$. Uma regra inútil é aquela a que corresponde um ponto na curva ROC sobre a bissetriz dos quadrantes ímpares, ou seja, uma regra tal que $1 - \text{especificidade} = \text{sensibilidade}$, pois tal significa que a probabilidade de um caso ser classificado como sucesso é a mesma, quer se trate efectivamente de um sucesso ou de um insucesso. Ou seja, total incapacidade para discriminar sucessos e insucessos (204).

A área sob a curva ROC, sendo o acrónimo inglês AUC (*area under the curve*) habitualmente designado para expressar a área sob a curva, corresponde à probabilidade do classificador produzir, para um caso que seja efectivamente um sucesso, um valor mais alto, neste caso, uma estimativa da probabilidade de sucesso com valor mais elevado, do que para um caso que seja efectivamente um insucesso. Trata-se, portanto, de uma medida indicativa da capacidade discriminativa do classificador, neste caso, do modelo estimado. De acordo com o valor de AUC, os testes de diagnóstico classificam-se da seguinte forma: excelente de 0,9 a 1,0, muito bom de 0,8 a inferior que 0,9, bom de 0,7 a inferior que 0,8, razoável de 0,6 a inferior que 0,7, fraco de superior a 0,5 a inferior que 0,6 e inútil se a AUC for igual a 0,5 (204).

2 Objectivos e metodologia

2.1 Objectivos

O objectivo geral pretendia a construção de um modelo estatístico de regressão logística para a resposta ao controlo glicémico por variáveis determinantes, com diminuição do efeito de confundimentos, em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) com tratamento farmacoterapêutico antidiabético estabilizado.

Os objectivos específicos estabeleciam:

- a construção de modelo de estimação à resposta ao controlo glicémico, definido como $\text{HbA1c} \leq 8,0\%$, com as variáveis seleccionadas como significativas, estando a variável *tft* simplificada a três grandes categorias: ADO; ADO + insulina; insulina. A estrutura deste modelo, mais concretamente as variáveis integrantes, funcionaria como modelo referência para os objectivos seguintes;

- a partir do modelo referência, a re-estimação de um modelo de resposta ao controlo glicémico, definido como $HbA1c \leq 6,5\%$;
- a partir do modelo referência, a re-estimação de dois modelos de resposta ao controlo glicémico, um definido como $HbA1c \leq 8,0\%$ e outro como $HbA1c \leq 6,5\%$, tendo a variável *tft* duas categorias específicas: metformina e sulfonilureia; metformina e inibidor da DPP-4;
- a partir do modelo referência, a re-estimação de dois modelos de resposta ao controlo glicémico, um definido como $HbA1c \leq 8,0\%$ e outro como $HbA1c \leq 6,5\%$, tendo a variável *tft* duas categorias: insulina; insulina e metformina.

2.2 Metodologia

Como fonte de informação idealizada para o desenho deste estudo e, posteriormente, aplicada para a sua execução, foi utilizada a base de dados referente e descrita no estudo "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia".

O modelo de regressão logística foi estimado com o objectivo de identificar os factores significativamente associados ao acontecimento $HbA1c \leq 8,0\%$. Na construção do modelo as variáveis *idade* e *sexo* foram incluídas, por tratarem-se de variáveis reconhecidas como potenciais causadoras de confundimento. A variável *nível educacional* (escolaridade) foi também incluída, por ser reconhecida como variável *proxy* de nível económico, acesso à saúde e facilidade na compreensão de procedimentos associados à toma de medicamentos e adopção de estilos de vida mais saudáveis, aspectos determinantes para uma maior taxa maior sucesso associado à terapêutica prescrita. Uma vez incluídas estas variáveis no modelo, foi testada a entrada das restantes variáveis candidatas, considerando-se sucessivamente as variáveis pertencentes aos seguintes grupos: i) caracterização da diabetes (*idade no diagnóstico de DMT2, anos de DMT2 desde o diagnóstico*), ii) terapêutica farmacológica antidiabética (*tempo da actual terapêutica antidiabética instituída, tft [ADO, ADO+insulina ou insulina], número de medicamentos antidiabéticos*), iii) parâmetros laboratoriais de função renal (*taxa de filtração glomerular [TFG], albuminúria*), iv) características antropométricas, metabólicas e comportamentais (*IMC, perímetro abdominal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol não*

HDL, triglicerídeos, pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD] e tabagismo) e v) acesso a cuidados de saúde (regime de comparticipação de medicamentos, número de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses).

Embora existissem registos relativos às *complicações da diabetes*, estas variáveis apresentavam um número muito elevado de omissões. Por essa razão, e por não ter sido estudado o mecanismo de omissão, verificação de existência de associação entre características dos indivíduos e ocorrência de omissão, estas variáveis não foram consideradas na construção do modelo.

Em cada grupo de variáveis candidatas a integrar o modelo foi estudada a correlação entre as variáveis, excluindo-se a possibilidade de incluir no modelo variáveis altamente correlacionadas de forma a evitar complicações devido a colinearidade. No processo de escolha da variável ou variáveis a incluir no modelo foram considerados os seguintes aspectos: i) menor valor-p associado ao teste de significância do parâmetro relativo à variável; ii) maior ganho no valor da estatística AIC (*Akaike information criterion*), sendo $AIC = -2 \ln(\text{verosimilhança}) + 2k$; iii) inexistência de problemas de colinearidade com variáveis integradas no modelo em etapa anterior.

O primeiro modelo a ser construído foi o modelo para a resposta de $HbA1c \leq 8,0\%$, por se considerar a meta glicémica de $HbA1c \leq 8,0\%$ mais realista para a população de doentes em estudo. As variáveis selecionadas para integrar este modelo foram, então, tomadas como regressoras na construção do modelo para a variável resposta de $HbA1c \leq 6,5\%$. Esta decisão prendeu-se com o objectivo de estudar as diferenças entre os indivíduos com DMT2, considerando os dois critérios de classificação de um doente como glicemicamente controlado ou não controlado, no que se refere à significância das variáveis entendidas como relevantes para a explicação da resposta.

Por fim, para comparar o comportamento de terapêuticas específicas alterou-se as categorias da variável *tft*, de acordo com essas mesmas terapêuticas. Ou seja, foram estimados quatro modelos devido a cada comparação, metformina conjugada com sulfonilureia vs metformina conjugada com inibidor da DPP-4 e insulina vs insulina conjugada com metformina, e a ambas serem testadas para a resposta $HbA1c \leq 8,0\%$ e para a resposta $HbA1c \leq 6,5\%$.

Para cálculo estatístico foi utilizado o programa informático *R (3.2.0)*.

3 Resultados

3.1 Modelação do controlo glicémico

3.1.1 Modelação do controlo glicémico: definido como HbA1c igual ou menor que 8,0%. Foram considerados sucessos ($y_i=1$) os casos em que se verificou a HbA1c $\leq 8,0\%$ e como insucessos ($y_i=0$) os casos em que HbA1c $> 8,0\%$. Na Tabela 103 encontra-se o modelo ajustado considerando-se como variável resposta o cumprimento da meta glicémica de HbA1c $\leq 8,0\%$, segundo a estratégia de estimação acima apresentada. Na primeira coluna encontram-se as designações das variáveis incluídas no modelo; na segunda coluna, encontram-se os valores das estimativas dos parâmetros ($\hat{\beta}_j$); na terceira coluna encontram-se os valores correspondentes aos erros padrões das estimativas dos parâmetros $E.P.(\hat{\beta}_j) = \widehat{\sigma}_{\hat{\beta}_j}$; na quarta coluna, encontram-se os valores da estatística de teste de Welch; na quinta coluna encontram-se os valores-p correspondentes aos valores observados das estatísticas do teste de Welch, incluindo a significância das variáveis no modelo em formato codificado: • valor-p $< 10\%$; * valor-p $< 5\%$; ** valor-p $< 1\%$; *** valor-p $< 0,1\%$; na sexta coluna encontram-se os valores da razão de chances (OR) referentes a um incremento unitário da variável correspondente, no caso da variável ser quantitativa, ou da comparação com a categoria referência, no caso de se tratar de uma variável categórica, mantendo-se as restantes características; na sétima e última coluna encontram-se valores do intervalo de confiança (IC) a 95% da razão de chances ($IC\ 95\%; OR = e^{estimativa-1,96(erro\ padrão)}, e^{estimativa+1,96(erro\ padrão)}$).

Na estimação do modelo estiveram envolvidos 3 454 casos, correspondendo aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, com as seguintes características: 66,0 anos de média de idade, 18,6 anos de média de DMT2 desde o diagnóstico, 49,0% de mulheres, 967 casos sob tratamento com ADO's, 1 663 com ADO's conjugados com insulina e 824 com insulina e 1 777 casos glicemicamente controlados e 1 677 não glicemicamente controlados. Como já anteriormente referido, o modelo estimado encontra-se na Tabela 103.

Tabela 103 - Sumário do modelo de controlo glicémico: HbA1c ≤8,0%

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	2,147	0,515	4,168	<0,0001***		
Idade (anos)	0,019	0,004	4,409	<0,0001***	1,019	1,011 - 1,027
Sexo: masculino	0,240	0,077	3,121	0,0018**	1,271	1,093 - 1,478
Nível educacional: primário	0,603	0,179	3,368	0,0008***	1,828	1,287 - 2,596
Nível educacional: secundário ou complementar	0,726	0,193	3,761	0,0002***	2,067	1,416 - 3,017
Nível educacional: médio ou superior	0,756	0,221	3,418	0,0006***	2,129	1,381 - 3,284
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,010	0,004	-2,234	0,0255*	0,990	0,982 - 0,998
tft: ADO+insulina	-0,807	0,096	-8,446	<0,0001***	0,446	0,370 - 0,539
tft: Insulina	-1,235	0,114	-10,790	<0,0001***	0,291	0,233 - 0,364
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,223	0,042	-5,371	<0,0001***	0,800	0,737 - 0,869
IMC (kg/m ²)	-0,021	0,008	-2,625	0,0087**	0,979	0,964 - 0,995
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,005	0,001	-4,643	<0,0001***	0,995	0,993 - 0,997
Triglicéridos (mg/dl)	-0,002	<0,001	-3,955	0,0001***	0,998	0,998 - 0,998
PAS (mmHg)	-0,005	0,002	-2,703	0,0069**	0,995	0,991 - 0,999
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,251	0,046	-5,477	<0,0001***	0,778	0,711 - 0,851

†Significância: • valor-p <10%; * valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

As variáveis que apresentam estimativas dos parâmetros com sinal positivo são aquelas às quais um aumento do seu valor está associado o aumento da probabilidade de sucesso, tratando-se de uma variável quantitativa. É o que acontece com a variável *idade* (anos), significando que comparando dois doentes com as mesmas características e diferindo apenas na idade, por cada ano mais de idade o logaritmo da chance de sucesso aumenta 0,019 unidades. De forma equivalente, pode dizer-se que por cada ano de idade a mais, a razão de chances cresce 1,9% (OR=1,019; IC 95% [1,011;1,027]). No caso da variável ser qualitativa, as variáveis *dummy* com coeficiente positivo correspondem às categorias que, quando comparadas com a categoria referência da mesma variável, mantendo-se as restantes variáveis iguais, apresentam uma maior chance de sucesso. É o caso da variável dicotómica *sexo*; a variável *dummy* correspondente à categoria sexo masculino apresenta valor positivo para o coeficiente, o que significa que os homens apresentam maior probabilidade de sucesso quando comparados com mulheres que partilhem os mesmos valores relativos às restantes características. A razão de chances, favorável aos homens, é de 1,271 (IC 95% [1,093;1,478]). A variável categórica *nível educacional*; com 4 níveis, e, portanto, associada a 3 variáveis *dummy* correspondentes aos níveis primários, secundário ou complementar e médio ou superior, onde o nível sem estudos é a categoria referência; apresenta valores positivos e crescentes, significando que níveis educacionais crescentes estão associados a maiores probabilidades de sucesso neste nível de controlo glicémico da DMT2. Concretamente, a razão de chances

correspondente à comparação do grupo com *nível educacional* primário com o grupo com *nível educacional* sem estudos apresenta um valor igual a 1,828 (IC 95% [1,287;2,596]), controlando-se as restantes características. Este valor é para os *níveis educacionais* secundário ou complementar e médio ou superior igual a 2,067 (IC 95% [1,416;3,017]) e 2,129 (IC 95% [1,381;3,284]), respectivamente.

As variáveis que apresentam estimativas dos parâmetros com sinal negativo são aquelas às quais um aumento do seu valor está associado uma diminuição da probabilidade de sucesso, tratando-se de uma variável quantitativa. É o que acontece com as variáveis *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, *número de medicamentos antidiabéticos*, *IMC*, *colesterol LDL*, *triglicédeos*, *PAS* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*. Concretamente, por cada ano a mais, na duração da DMT2 desde o diagnóstico, há uma diminuição de 1,0% no valor da chance de sucesso (OR=0,990;IC 95% [0,982;0,998]), sendo o maior tempo de doença desfavorável ao sucesso; por cada medicamento antidiabético a mais há uma diminuição de 20,0% no valor da chance de sucesso (OR=0,800; IC 95% [0,737;0,869]), sendo o maior número de medicamentos desfavorável ao sucesso. Doentes com valores mais elevados de *IMC*, *colesterol LDL*, *triglicédeos* ou *PAS* também apresentam menor probabilidade de sucesso quando comparados como outros que, apresentando os mesmos valores para as restantes características apresentam menores valores destas variáveis. Objectivamente, o aumento de uma unidade para cada uma destas variáveis representa uma diminuição no valor da chance de sucesso igual a 2,1% (OR=0,979 ;IC 95% [0,964;0,995]), 0,5% (OR=0,995 ;IC 95% [0,993;0,997]), 0,2% (OR=0,998; IC 95% [0,998;0,998]) e 0,5% (OR=0,995; IC 95% [0,991;0,999]), respectivamente. Os doentes com maior *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* são aqueles que apresentam também menor probabilidade de sucesso (OR=0,778; IC 95% [0,711;0,851]), representando uma diminuição de 22,2% na chance de sucesso por cada consulta mais.

Por fim, no caso da variável ser qualitativa, as variáveis *dummy* com coeficiente negativo correspondem às categorias que, quando comparadas com a categoria referência da mesma variável, mantendo-se as restantes variáveis iguais, apresentam uma menor chance de sucesso. É o caso da variável *tft*; a variável *dummy* correspondente à categoria ADO e insulina apresenta valor negativo para o coeficiente, o que significa que os doentes tratados com ADO e insulina têm associada menor probabilidade de sucesso quando

comparados com doentes tratados apenas com ADO e que partilhem os mesmos valores relativos às restantes características. O mesmo acontece com a variável *dummy* correspondente à categoria Insulina, que apresenta valor negativo para o coeficiente, inferior ao caso anterior, o que significa que os doentes tratados exclusivamente com insulina têm associada menor probabilidade de sucesso quando comparados quer com doentes tratados apenas com ADO, quer com doentes tratados com ADO e insulina, controlado pelas restantes variáveis. As razões de chances são iguais a 0,446 (IC 95% [0,370;0,539]) e a 0,291 (IC 95% [0,233;0,364]) para estas categorias, respectivamente.

Na Figura 108 e na Figura 109 encontram-se representados os resíduos de Pearson padronizados e os resíduos Deviance padronizados, respectivamente, ambos contra os valores ajustados pelo modelo. Apenas cerca de 1,3% das observações, ou seja 44 casos, apresentam valores de resíduos de Pearson padronizados fora do intervalo [-2,2]. Relativamente aos resíduos Deviance, este número é igual a 7, correspondendo a cerca de 0,2%. Existe, portanto, um número muito reduzido de casos com resíduos de valor elevado.

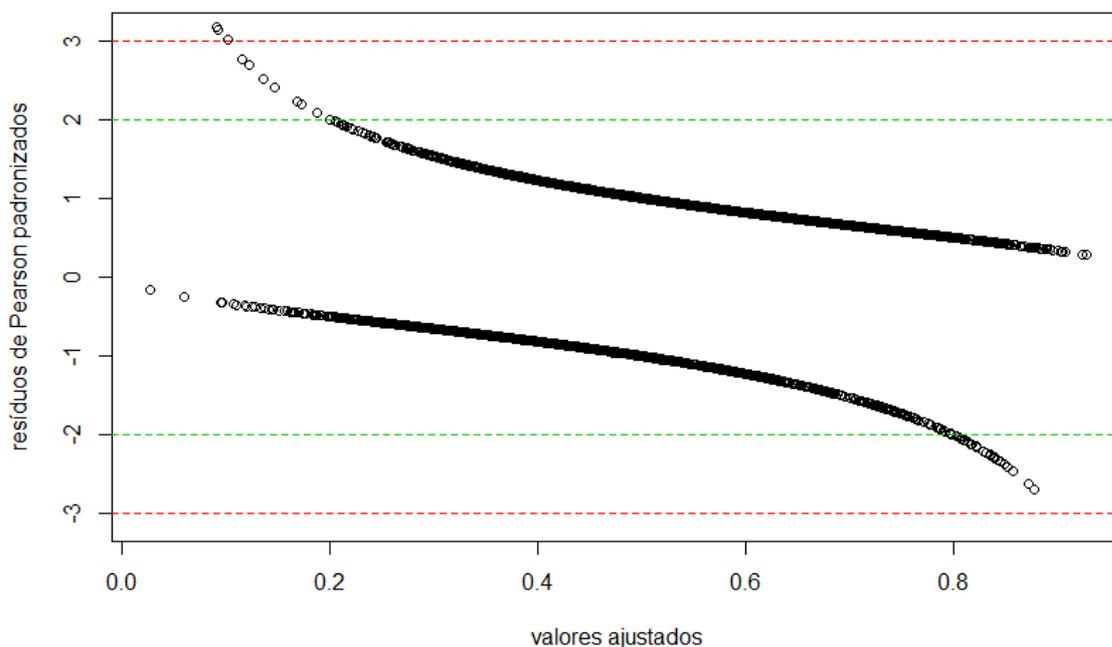


Figura 108 - Resíduos de Pearson padronizados versus valores ajustados pelo modelo de controlo glicémico: HbA1c ≤ 8,0%

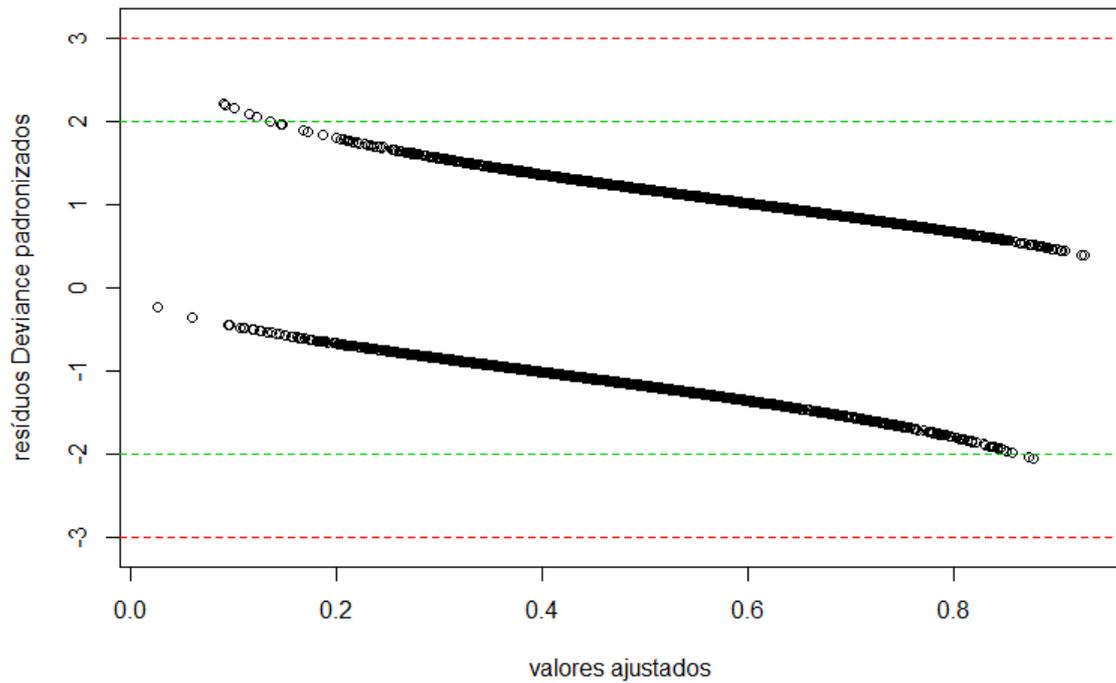


Figura 109 - Resíduos Deviance padronizados *versus* valores ajustados pelo modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$

Relativamente à influência das observações na estimação dos parâmetros do modelo, a representação dos valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) e dos valores da distância de Cook, verifica-se que apenas um caso se destaca, apresentando um valor mais elevado de ambas as medidas, quando comparado com os restantes casos. Este caso tem também associado um resíduo de Pearson padronizado elevado pelo que deve ser avaliado.

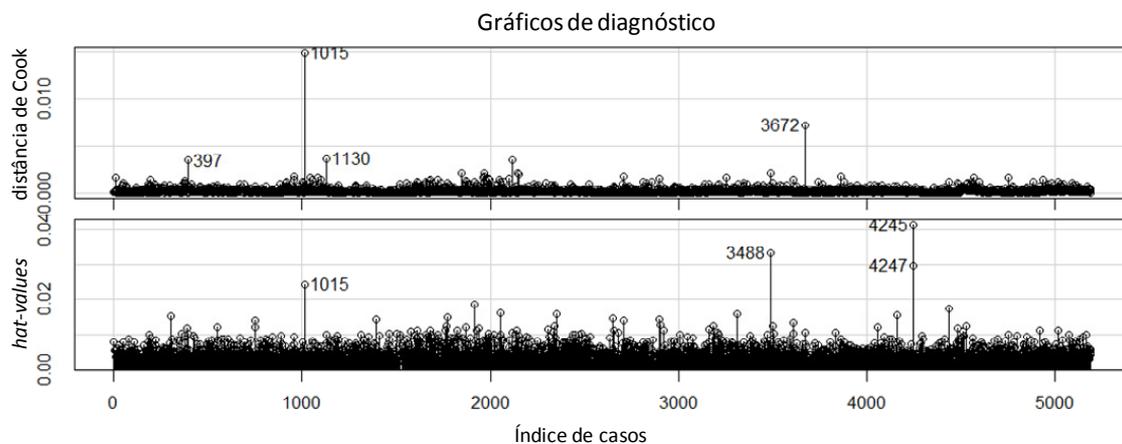


Figura 110 - Representações gráficas dos valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) e dos valores da distância de Cook, relativos ao modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$

O caso 1015 corresponde a um indivíduo com as seguintes características: *controlo glicémico* (HbA1c $\leq 8,0\%$): controlado; *idade*: 61 anos; *sexo*: masculino; *nível educacional*: médio ou superior; *anos de DMT2 desde o diagnóstico*: 17; *tft*: ADO+insulina; *número de medicamentos antidiabéticos*: 3; *IMC*: 36,5kg/m²; *colesterol LDL*: 117mg/dl; *triglicédeos*: 1473,5mg/dl; *PAS*: 145mmHg; *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*: 2.

No entanto, a exclusão deste caso do conjunto de dados e subsequente re-estimação do modelo não levou a que se alterasse significativamente qualquer dos coeficientes das variáveis presentes no modelo. Tal era de esperar dada a elevada dimensão do conjunto de dados e consequente robustez das estimativas. Na Tabela 104 encontram-se os coeficientes e correspondentes valores de OR do modelo estimado sem a observação do caso 1015.

Tabela 104 - Valores dos parâmetros da estimativa e do *odds ratio* após re-cálculo, por retirada de um caso, do modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$

Variável	Estimativa	OR
(Intercepto)	2,149	
Idade (anos)	0,019	1,019
Sexo: masculino	0,246	1,278
Nível educacional: primário	0,605	1,830
Nível educacional: secundário ou complementar	0,727	2,068
Nível educacional: médio ou superior	0,740	2,095
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,010	0,990
tft: ADO+insulina	-0,810	0,445
tft: Insulina	-1,238	0,290
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,223	0,800
IMC (kg/m ²)	-0,021	0,980
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,005	0,995
Triglicédeos (mg/dl)	-0,002	0,998
PAS (mmHg)	-0,005	0,995
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,250	0,779

Seguem-se os novos gráficos para identificação de observações influentes (Figura 111). Pode verificar-se que não há casos em que se destaquem, simultaneamente, valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) ou valores da distância de Cook. Nenhum dos casos apresentou, também, resíduos de Pearson padronizados elevados.

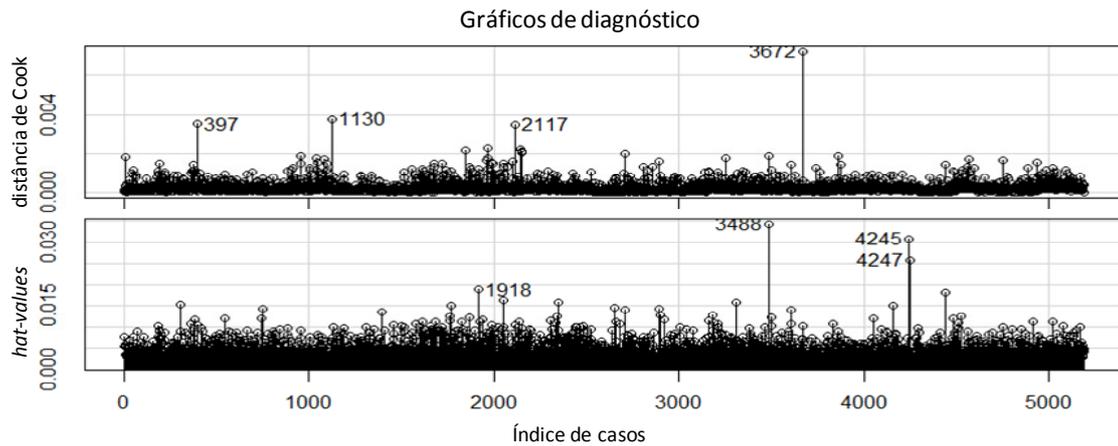


Figura 111 - Representações gráficas dos valores da diagonal da matriz H (*hat-values*) e dos valores da distância de Cook, relativos ao re-cálculo, por retirada de um caso, do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%

O teste de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para testar a qualidade de ajustamento do modelo. Foram considerados $G=10$ grupos, obtendo-se $H=8,071335$ (valor- $p=0,4265$) para a estatística de teste, o que permitiu concluir que o modelo se ajusta bem aos dados.

O valor de pseudo- R^2 foi calculado de acordo com a proposta de McFadden, tendo-se obtido $R_{McF}^2 = 0,3909$.

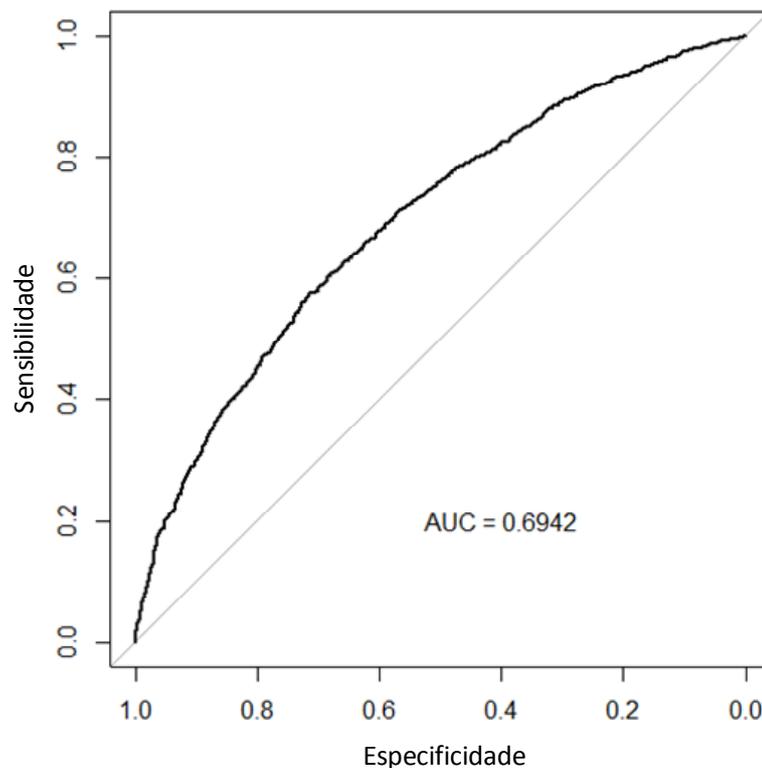


Figura 112 - Curva ROC do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 8,0%

A curva ROC obtida para o modelo encontra-se representada na Figura 112. O valor para AUC obtido (AUC=0,6942) encontra-se próximo do limite superior do intervalo "razoável", podendo-se afirmar, em sentido lato, que posiciona-se na fronteira entre o "razoável" e o "bom".

3.1.2 Modelação do controlo glicémico: definido como HbA1c igual ou menor que 6,5%
 Adoptando-se o sucesso glicémico como HbA1c \leq 6,5%, foi estimado um modelo de regressão logística, considerando-se como variáveis regressoras as variáveis identificadas como significativamente associadas ao acontecimento de HbA1c \leq 8,0%. Com esta abordagem pretendeu-se averiguar se as variáveis, acima identificadas, eram igualmente relevantes no caso de o sucesso ser definido como HbA1c \leq 6,5%.

Na estimação do modelo estiveram envolvidos os mesmos 3 454 casos do modelo anterior, apenas alterando os números de casos glicemicamente controlados para 342 e de não glicemicamente controlados para 3 112. O modelo estimado encontra-se na Tabela 105.

Tabela 105 - Sumário do modelo de controlo glicémico: HbA1c \leq 6,5%

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	1,648	0,902	1,827	0,0677•		
Idade (anos)	0,005	0,007	0,740	0,4591	1,005	0,991 - 1,019
Sexo: masculino	0,189	0,129	1,460	0,1443	1,208	0,938 - 1,556
Nível educacional: primário	0,727	0,434	1,674	0,0941•	2,069	0,884 - 4,844
Nível educacional: secundário ou complementar	0,837	0,447	1,873	0,0611•	2,309	0,962 - 5,546
Nível educacional: médio ou superior	1,021	0,466	2,194	0,0283*	2,776	1,114 - 6,920
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,030	0,008	-3,769	0,0002***	0,970	0,955 - 0,986
tft: ADO+insulina	-1,106	0,157	-7,058	<0,0001***	0,331	0,243 - 0,450
tft: Insulina	-1,006	0,179	-5,635	<0,0001***	0,366	0,257 - 0,519
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,306	0,074	-4,144	<0,0001***	0,736	0,637 - 0,851
IMC (kg/m ²)	-0,006	0,014	-0,418	0,6763	0,994	0,967 - 1,022
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,008	0,002	-3,639	0,0003***	0,992	0,988 - 0,996
Triglicerídeos (mg/dl)	-0,002	0,001	-2,090	0,0366*	0,998	0,996 - 1,000
PAS (mmHg)	-0,009	0,003	-2,706	0,0068**	0,991	0,985 - 0,997
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,465	0,097	-4,811	<0,0001***	0,628	0,519 - 0,760

†Significância: • valor-p <10%; * valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

A principal diferença encontrada foi a perda de relevância das variáveis *idade*, *sexo* e *IMC*. As restantes variáveis apresentam-se significativas, mantendo o tipo de relação com a

variável resposta: um *nível educacional* mais elevado está associado a uma maior probabilidade de sucesso; em oposição, mais *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, maior *número de medicamentos antidiabéticos* e valores mais elevados de *colesterol LDL*, de *triglicédeos* e de *PAS* estão associados a menor probabilidade de sucesso. Tal como no caso anterior, um maior *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*, surge associado a menor probabilidade de controlo da doença, assim como surgem com menor probabilidade de sucesso os grupos de doentes medicados com ADO e insulina e exclusivamente com insulina, quando comparados com os doentes medicados exclusivamente com ADO's. Tal como anteriormente referido, considerando-se sempre que as restantes variáveis se mantêm inalteradas.

O teste de Hosmer-Lemeshow foi igualmente aplicado para testar a qualidade de ajustamento do modelo. Foram novamente considerados $G=10$ grupos, obtendo-se $H=9,610932$ (valor- $p=0,2934$) para a estatística de teste, o que permitiu concluir que o modelo se ajusta bem aos dados.

O valor obtido para o pseudo- R^2 , novamente calculado de acordo com a proposta de McFadden, foi $R_{McF}^2 = 0,4535$.

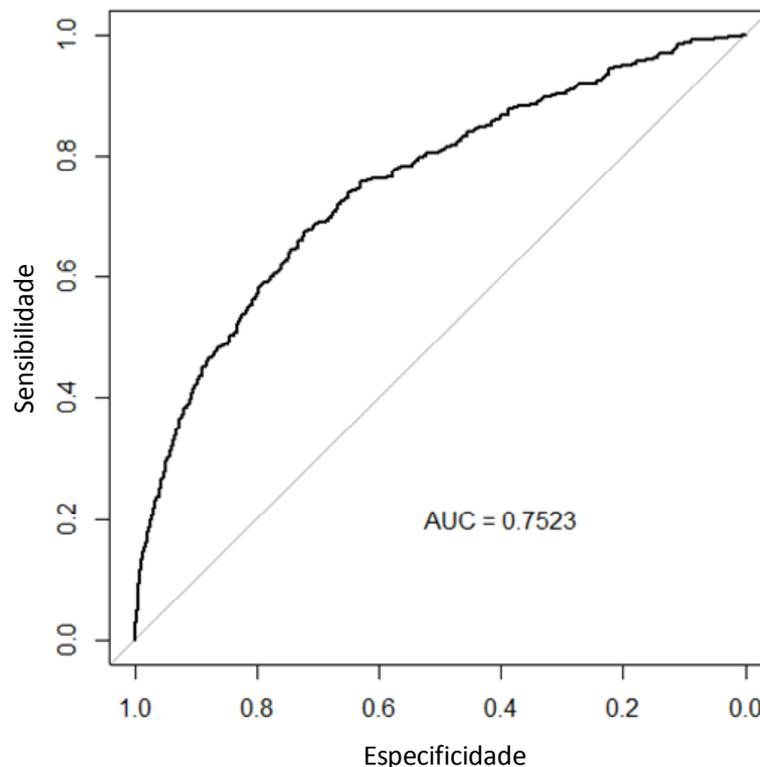


Figura 113 - Curva ROC do modelo de controlo glicémico: HbA1c ≤6,5%

A curva ROC estimada para este modelo encontra-se representada na Figura 113. O valor para AUC obtido, $AUC=0,7523$, permite classificar o modelo como “bom”.

3.2 Comportamento de tratamentos farmacoterapêuticos específicos

Com o objectivo de comparar diferentes tft's, no que respeita ao controlo glicémico, optou-se pela estimação de modelos de regressão logística para as respostas de $HbA1c \leq 8,0\%$ e de $HbA1c \leq 6,5\%$. Nos modelos foram incluídas as variáveis identificadas no modelo de referência (modelo de controlo glicémico: $HbA1c \leq 8,0\%$; anteriormente apresentado) como determinantes para o controlo glicémico, com efeito de controlo de confundimentos. Alterando apenas as categorias da variável *tft* por outras categorias, obteve-se um novo modelo, ou mais prosaicamente, uma nova estimação por uma adaptação do modelo de referência.

Dois modelos foram estimados para a resposta ao controlo glicémico, um com $HbA1c \leq 8,0\%$ e outro com $HbA1c \leq 6,5\%$, tendo a variável *tft* a categoria de tratados com metformina conjugada com sulfonilureia e a categoria de tratados com metformina conjugada com inibidor da DPP-4.

De igual modo, outros dois modelos foram estimados para a resposta ao controlo glicémico, um com $HbA1c \leq 8,0\%$ e outro com $HbA1c \leq 6,5\%$, passando a variável *tft* a assumir as seguintes categorias: tratados exclusivamente com insulina e tratados com insulina conjugada com metformina.

3.2.1 Metformina e sulfonilureia *versus* metformina e inibidor da DPP-4

3.2.1.1 Metformina e sulfonilureia *versus* metformina e inibidor da DPP-4: $HbA1c$ igual ou menor que 8,0%

Com o objectivo de comparar o tft de metformina conjugada com sulfonilureia com o tratamento de metformina conjugada com inibidor da DPP-4, no que respeita ao controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0\%$, utilizou-se o modelo de referência (modelo de controlo glicémico: $HbA1c \leq 8,0\%$; anteriormente apresentado), alterando apenas as categorias da variável *tft* pelas categorias em referência, possibilitando também a observação do comportamento das restantes variáveis neste novo modelo.

Na estimação do modelo estiveram envolvidos 284 casos, correspondendo aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, com as seguintes características: 65,1 anos de média de idade, 13,3 anos de média de DMT2 desde o diagnóstico, 42,3% de mulheres, 162 casos sob tratamento com metformina conjugada com sulfonilureia e 122 com metformina conjugada com inibidor da DPP-4 e 213 casos glicemicamente controlados e 71 não glicemicamente controlados. O modelo estimado encontra-se na Tabela 106.

Tabela 106 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c $\leq 8,0\%$, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	-1,384	2,377	-0,582	0,560		
Idade (anos)	0,028	0,018	1,529	0,126	1,028	0,992 - 1,066
Sexo: masculino	0,563	0,316	1,780	0,075•	1,756	0,945 - 3,266
Nível educacional: primário	1,536	0,800	1,921	0,055•	4,648	0,969 - 22,289
Nível educacional: secundário ou complementar	2,229	0,858	2,597	0,009**	9,292	1,728 - 49,973
Nível educacional: médio ou superior	2,062	0,913	2,259	0,024*	7,865	1,314 - 47,078
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,001	0,020	-0,070	0,944	0,999	0,960 - 1,039
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,293	0,333	-0,880	0,379	0,746	0,388 - 1,434
IMC (kg/m ²)	-0,007	0,033	-0,217	0,828	0,993	0,931 - 1,059
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,003	0,005	-0,572	0,567	0,997	0,988 - 1,007
Triglicérides (mg/dl)	0,000	0,002	-0,212	0,832	1,000	0,996 - 1,003
PAS (mmHg)	-0,006	0,007	-0,780	0,435	0,994	0,980 - 1,009
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	0,196	0,242	0,810	0,418	1,216	0,757 - 1,953
tft: Metf + i-DPP4	1,013	0,373	2,714	0,007**	2,753	1,325 - 5,721

†Significância: • valor-p <10%; * valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

Na variável *tft*, a variável *dummy* correspondente à categoria Metformina e inibidor da DPP-4 apresenta valor positivo para o coeficiente e o valor-p <1%, o que significa que os doentes tratados com metformina e inibidor da DPP-4 têm associada maior probabilidade de sucesso quando comparados com doentes tratados com metformina e sulfonilureia, partilhando os mesmos valores relativos às restantes características. A razão de chances é igual a 2,753 (IC 95% [1,325;5,721]) para a categoria dos doentes tratados com metformina e inibidor da DPP-4, representando um aumento de 175,3% na chance de sucesso. Também digno de nota é a variável *nível educacional* em que a variável *dummy*, correspondente à categoria secundário ou complementar, e a variável *dummy*, relativa à categoria médio ou superior, apresentam valores positivos para o coeficiente e o valor-p <1% e o valor-p <5%, respectivamente.

Para o modelo com o mesmo objectivo do presente mas com o controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$, relativamente à variável *nível educacional*, foi necessário agregar a categoria sem estudos com a categoria de estudos primários, sendo o motivo explicado no ponto seguinte. Para possibilitar a comparação entre os dois modelos, tendo apenas distinção na definição de sucesso de controlo glicémico, executou-se um modelo para a resposta de HbA1c $\leq 8,0\%$, com a agregação acima descrita para a variável *nível educacional*. O modelo estimado encontra-se na Tabela 107.

Tabela 107 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c $\leq 8,0\%$, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4, com agregação dos níveis educacionais sem estudos e primário

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	0,507	2,136	0,237	0,812		
Idade (anos)	0,025	0,018	1,409	0,159	1,026	0,990 - 1,062
Sexo: masculino	0,575	0,314	1,832	0,067•	1,778	0,961 - 3,290
Nível educacional: secundário ou complementar	0,759	0,380	1,998	0,046*	2,137	1,014 - 4,503
Nível educacional: médio ou superior	0,604	0,499	1,208	0,227	1,829	0,687 - 4,867
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,001	0,020	-0,046	0,964	0,999	0,961 - 1,039
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,323	0,330	-0,980	0,327	0,724	0,379 - 1,381
IMC (kg/m ²)	-0,007	0,033	-0,204	0,838	0,993	0,932 - 1,059
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,002	0,005	-0,523	0,601	0,998	0,989 - 1,007
Triglicérides (mg/dl)	-0,001	0,002	-0,340	0,734	0,999	0,996 - 1,003
PAS (mmHg)	-0,007	0,007	-0,977	0,328	0,993	0,979 - 1,007
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	0,163	0,238	0,687	0,492	1,177	0,739 - 1,877
tft: Metf + i-DPP4	1,008	0,370	2,725	0,006**	2,741	1,327 - 5,660

†Significância: • valor-p <10%;* valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

No modelo em que na variável *nível educacional* o nível sem estudos ou primário é a categoria referência, a variável *dummy* correspondente à categoria secundário ou complementar apresenta valor positivo para o coeficiente e o valor-p <5%, perdendo significância estatística a variável *dummy* relativa à categoria médio ou superior. Na variável *tft*, a variável *dummy* correspondente à categoria Metformina e inibidor da DPP-4 mantém o valor positivo para o coeficiente e o valor-p <1%, com a razão de chances praticamente semelhante (OR=2,741; IC 95% [1,327;5,660]).

3.2.1.2 Metformina e sulfonilureia *versus* metformina e inibidor da DPP-4: HbA1c igual ou menor que 6,5%

Com o objectivo de comparar o tft de metformina conjugada com sulfonilureia com o tratamento de metformina conjugada com inibidor da DPP-4, no que respeita ao controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$, operacionalizou-se como descrito no ponto anterior, obviamente, alterando-se apenas para a resposta de HbA1c $\leq 6,5\%$. Contudo, relativamente à variável *nível educacional*, na categoria sem estudos todos os casos, nove, apresentavam-se como não glicemicamente controlados (HbA1c $> 6,5\%$), impossibilitando uma leitura compreensível do modelo. De forma a ultrapassar esta contingência, optou-se por agregar a categoria sem estudos com a categoria de estudos primários.

Na estimação do modelo estiveram envolvidos os mesmos 284 casos do modelo anterior, alterando apenas os números de casos glicemicamente controlados para 67 e de não glicemicamente controlados para 217. O modelo estimado encontra-se na Tabela 108.

Tabela 108 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c $\leq 6,5\%$, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de metformina e sulfonilureia e indivíduos com metformina e inibidor da DPP-4, com agregação dos níveis educacionais sem estudos e primário

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	3,940	2,346	1,680	0,093•		
Idade (anos)	0,013	0,018	0,722	0,470	1,013	0,977 -1,051
Sexo: masculino	0,625	0,339	1,843	0,065•	1,869	0,961 -3,634
Nível educacional: secundário ou complementar	0,135	0,363	0,372	0,710	1,145	0,562 -2,334
Nível educacional: médio ou superior	-0,212	0,479	-0,443	0,658	0,809	0,316 - 2,069
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,075	0,024	-3,111	0,002**	0,927	0,884 - 0,972
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,944	0,354	-2,668	0,008**	0,389	0,194 - 0,779
IMC (kg/m ²)	0,010	0,035	0,287	0,774	1,010	0,943 - 1,082
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,004	0,005	-0,724	0,469	0,996	0,986 - 1,006
Triglicérideos (mg/dl)	-0,002	0,002	-0,933	0,351	0,998	0,994 - 1,002
PAS (mmHg)	-0,015	0,008	-1,866	0,062•	0,985	0,969 - 1,001
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,616	0,271	-2,274	0,023*	0,540	0,317 - 0,918
tft: Metf + i-DPP4	-0,564	0,374	-1,507	0,132	0,569	0,274 - 1,184

†Significância: • valor-p <10%; * valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

No modelo, na variável *tft*, a variável *dummy* correspondente à categoria Metformina e inibidor da DPP-4 apresenta valor negativo para o coeficiente mas sem qualquer significância estatística. Com valor negativo para o coeficiente e o valor-p <5% encontra-se a variável *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* e também com

valores negativos para o coeficiente mas ambas com o valor-p <1% observam-se as variáveis *anos de DMT2 desde o diagnóstico* e *número de medicamentos antidiabéticos*.

Na comparação entre os dois modelos, com agregação dos níveis educacionais sem estudos e primário, tendo como referência o modelo para a resposta HbA1c $\leq 8,0\%$, verifica-se para a resposta HbA1c $\leq 6,5\%$, na variável *tft*, alteração para valor negativo do coeficiente mas com perda de significância estatística da variável *dummy* correspondente à categoria Metformina e inibidor da DPP-4, na variável *nível educacional*, a perda de significância estatística da variável *dummy* relativa à categoria secundário ou complementar e o ganho de significância estatística das variáveis *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, *número de medicamentos antidiabéticos* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*.

3.2.2 Insulina versus insulina e metformina

3.2.2.1 Insulina versus insulina e metformina: HbA1c igual ou menor que 8,0%

Tal como descrito na anterior comparação, também com o objectivo de comparar o tft de insulina com o tratamento de insulina conjugada com metformina, no que respeita ao controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 8,0\%$, utilizou-se o modelo de referência (modelo de controlo glicémico: HbA1c $\leq 8,0\%$; anteriormente apresentado), alterando apenas as categorias da variável *tft* pelas categorias em referência, possibilitando também a observação do comportamento das restantes variáveis neste novo modelo.

Na estimação do modelo estiveram envolvidos 1 665 casos, correspondendo aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, com as seguintes características: 67,5 anos de média de idade, 21,2 anos de média de DMT2 desde o diagnóstico, 53,6% de mulheres, 824 casos sob tratamento exclusivo com insulina e 841 com insulina conjugada com metformina e 759 casos glicemicamente controlados e 906 não glicemicamente controlados. O modelo estimado encontra-se na Tabela 109.

Na variável *tft*, a variável *dummy* correspondente à categoria Insulina e Metformina apresenta valor positivo para o coeficiente e o valor-p <0,1%, o que significa que os doentes tratados com insulina e metformina têm associada maior probabilidade de sucesso quando comparados com doentes tratados exclusivamente com insulina,

partilhando os mesmos valores relativos às restantes características. A razão de chances é igual a 1,718 (IC 95% [1,329;2,220]) para a categoria dos doentes tratados com insulina e metformina, representando um aumento de 71,8% na chance de sucesso.

Tabela 109 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 8,0%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de insulina e indivíduos com insulina e metformina

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	1,415	0,741	1,909	0,056•		
Idade (anos)	0,018	0,006	2,930	0,003**	1,018	1,006 - 1,031
Sexo: masculino	0,310	0,109	2,839	0,005**	1,364	1,101 - 1,689
Nível educacional: primário	0,275	0,236	1,161	0,246	1,316	0,828 - 2,092
Nível educacional: secundário ou complementar	0,396	0,260	1,521	0,128	1,486	0,892 - 2,475
Nível educacional: médio ou superior	0,485	0,329	1,474	0,141	1,624	0,852 - 3,095
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,007	0,006	-1,116	0,264	0,993	0,982 - 1,005
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,321	0,085	-3,785	<0,001***	0,725	0,614 - 0,856
IMC (kg/m ²)	-0,024	0,011	-2,129	0,033*	0,976	0,955 - 0,998
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,005	0,002	-3,273	0,001**	0,995	0,991 - 0,998
Triglicédeos (mg/dl)	-0,001	<0,001	-2,270	0,023*	0,999	0,998 - 1,000
PAS (mmHg)	-0,005	0,003	-1,794	0,073•	0,995	0,991 - 1,000
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,335	0,066	-5,070	<0,001***	0,715	0,629 - 0,814
tft: Insulina + Metf	0,541	0,131	4,132	<0,001***	1,718	1,329 - 2,220

†Significância: • valor-p <10%; * valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

Com valores negativos para o coeficiente e ambas com o valor-p <0,1% encontram-se as variáveis *número de medicamentos antidiabéticos* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*, também com valor negativo para o coeficiente mas com o valor-p <1% apresenta-se a variável *colesterol LDL* e, ainda, com valores negativos para o coeficiente e ambas com o valor-p <5% observam-se as variáveis *IMC* e *triglicédeos*. Com valores positivos para o coeficiente e ambas com o valor-p <1% verificam-se as variáveis *idade* e *sexo*.

3.2.2.2 Insulina versus insulina e metformina: HbA1c igual ou menor que 6,5%

No que respeita ao controlo glicémico definido como HbA1c \leq 6,5%, também para o objectivo de comparar o tft de insulina com o tratamento de insulina conjugada com metformina procedeu-se como descrito no ponto anterior, com a adaptação da resposta para HbA1c \leq 6,5%.

Na estimação do modelo estiveram envolvidos os mesmos 1 665 casos do modelo anterior, alterando apenas os números de casos glicemicamente controlados para 103 e de não glicemicamente controlados para 1 562. O modelo estimado encontra-se na Tabela 110.

Tabela 110 - Sumário do modelo de controlo glicémico, HbA1c \leq 6,5%, em indivíduos com tratamento farmacoterapêutico de insulina e indivíduos com insulina e metformina

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	Valor-p†	OR	IC 95%; OR
(Intercepto)	-1,232	1,571	-0,785	0,433		
Idade (anos)	0,009	0,012	0,742	0,458	1,009	0,985 - 1,034
Sexo: masculino	0,213	0,223	0,955	0,340	1,237	0,799 - 1,914
Nível educacional: primário	0,575	0,613	0,939	0,348	1,777	0,535 - 5,906
Nível educacional: secundário ou complementar	0,519	0,651	0,797	0,425	1,680	0,469 - 6,021
Nível educacional: médio ou superior	0,732	0,751	0,975	0,329	2,079	0,477 - 9,054
Anos de DMT2 desde o diagnóstico	-0,005	0,012	-0,440	0,660	0,995	0,971 - 1,019
N.º de medicamentos antidiabéticos	-0,252	0,181	-1,389	0,165	0,777	0,545 - 1,109
IMC (kg/m ²)	0,024	0,022	1,109	0,267	1,025	0,981 - 1,070
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,009	0,004	-2,360	0,018*	0,991	0,984 - 0,999
Triglicédeos (mg/dl)	-0,001	0,001	-0,606	0,544	0,999	0,997 - 1,002
PAS (mmHg)	-0,007	0,005	-1,307	0,191	0,993	0,983 - 1,003
N.º de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses	-0,451	0,158	-2,854	0,004**	0,637	0,468 - 0,868
tft: Insulina + Metf	-0,256	0,271	-0,945	0,345	0,774	0,455 - 1,317

†Significância: • valor-p <10%;* valor-p <5%; ** valor-p <1%; *** valor-p <0,1%

No modelo, na variável *tft*, a variável *dummy* correspondente à categoria Insulina e Metformina apresenta valor negativo para o coeficiente mas sem qualquer significância estatística. Com valor negativo para o coeficiente e o valor-p <1% encontra-se a variável *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* e também com valor negativo para o coeficiente mas com o valor-p <5% observa-se a variável *colesterol LDL*.

Na comparação entre os dois modelos, tendo como referência o modelo para a resposta HbA1c \leq 8,0%, para a resposta HbA1c \leq 6,5%, verifica-se na variável *tft* a alteração para valor negativo do coeficiente mas com perda de significância estatística da variável *dummy* correspondente à categoria Insulina e Metformina, manutenção do sentido negativo dos coeficientes mas com diminuição dos níveis de significância nas variáveis *colesterol LDL* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* e perda de significância estatística para as variáveis *idade*, *sexo*, *número de medicamentos antidiabéticos*, *IMC* e *triglicédeos*.

4 Discussão

Na análise dos valores dos coeficientes e correspondentes interpretações relativamente à probabilidade de sucesso, em variáveis com significância estatística, é necessário ter em atenção que os valores estimados traduzem associações encontradas nos dados, não se podendo tirar conclusões envolvendo causalidade, a menos que tais conclusões estejam suportadas por conhecimento clínico comprovado.

Neste contexto, por exemplo no modelo de referência (modelo de controlo glicémico: $HbA1c \leq 8,0\%$), destacam-se em particular os valores dos coeficientes associados à variável *tft*. O facto de as categorias ADO e insulina apresentarem para os seus coeficientes valores negativos, e progressivamente maiores em valor absoluto, significa que, no universo estudado, controlando-se pelas restantes variáveis, estas categorias estão associadas, também progressivamente, a menores probabilidades de sucesso glicémico, relativamente à categoria ADO. Uma explicação possível para este resultado é que os doentes em situação mais grave são aqueles a quem é instituída a terapêutica conjunta de ADO's e insulina ou a terapêutica exclusiva de insulina, sendo esta uma hipotética explicação, eventualmente a explorar, e nunca uma afirmação conclusiva.

Ainda relativamente ao contexto do parágrafo anterior, o resultado obtido que os doentes com maior *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* são aqueles que apresentam menor probabilidade de sucesso glicémico não permite ir além dessa afirmação, ou seja, quem tem mais consultas tem pior controlo ou quem tem pior controlo tem mais consultas, não se podendo atribuir uma causalidade do tipo por terem mais consultas têm pior controlo ou por terem pior controlo têm mais consultas.

Neste mesmo modelo em análise é interessante observar que a *idade* contribui para uma maior probabilidade de sucesso glicémico. O que contribui para o insucesso glicémico são os *anos de DMT2 desde o diagnóstico*. No respeitante à variável *nível educacional*, à medida que aumenta o patamar de escolaridade aumenta a probabilidade de obtenção de controlo glicémico. Relativamente à variável *sexo*, a categoria masculino apresenta maior probabilidade de obtenção de sucesso glicémico. De salientar que, todas as outras variáveis que entram no modelo contribuem para o insucesso glicémico, nomeadamente *número de medicamentos antidiabéticos, IMC, colesterol LDL, triglicérideos e PAS*.

No modelo com as mesmas variáveis mas para a resposta $HbA1c \leq 6,5\%$, no que respeita à variável *tft*, a categoria Insulina apresenta um coeficiente negativo e a categoria ADO e insulina obtém um coeficiente ainda menor, mantendo ambas as categorias os níveis de significância obtidos no modelo anterior. No referente às variáveis *idade*, *sexo* e *IMC* deu-se a perda de significância. Contudo, aumentou o nível de significância da variável *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, com decréscimo do seu coeficiente negativo. A variável *nível educacional* manteve a mesma orientação à medida que aumenta o patamar de escolaridade mas com uma enorme redução dos respectivos níveis de significância. De resto, as outras variáveis que entram no modelo mantêm o seu contributo para o insucesso glicémico, nomeadamente *número de medicamentos antidiabéticos*, *colesterol LDL*, *triglicédeos*, *PAS* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*.

O modelo adaptado à resposta $HbA1c \leq 6,5\%$ permite uma classificação de "bom", tendo obtido uma área sob a curva ROC de 0,7523, melhorando a capacidade de resposta relativamente ao modelo de referência ($HbA1c \leq 8,0\%$) que, apesar de este se posicionar na fronteira entre o "razoável" e o "bom", em rigor limita-se a uma classificação de "razoável", com uma área sob a curva ROC de 0,6942.

Um estudo epidemiológico de âmbito nacional, nos EUA, a regressão logística para a resposta ao controlo glicémico, definido como $HbA1c < 8,0\%$, encontrou com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso na resposta o facto de ser mais velho, ser do sexo masculino e, por ordem crescente de probabilidade, estar sob tratamento de insulina conjugada com ADO's, sob tratamento de insulina ou sob tratamento exclusivo de ADO's (209). Outro estudo epidemiológico de âmbito nacional, no Brasil, a regressão logística para a resposta ao controlo glicémico, também definido como $HbA1c < 8,0\%$, apresentou com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso na resposta o facto de ser mais velho, ter menos anos de DMT2 e não estar sob tratamento de insulina (170).

Um estudo em cuidados primários, efectuado no Reino Unido, a regressão logística para a resposta ao controlo glicémico, definido como $HbA1c \leq 7,5\%$, obteve com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso na resposta o facto de ser mais velho e não estar a ser tratado com mais de cinco medicamentos (210).

Outro estudo brasileiro, efectuado em indivíduos em ambulatório de uma clínica universitária, para a resposta ao controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 7,0\%$, detectou com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso o facto de ser mais velho, ter níveis de colesterol LDL $\leq 100\text{mg/dl}$ e não estar sob tratamento de insulina (165). Um estudo efectuado em indivíduos seguidos em clínicas de endocrinologia de Beirute, no Líbano, também para a resposta ao controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 7,0\%$, apresentou com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso o facto de ter níveis de triglicédeos $< 150\text{mg/dl}$ e não estar sob tratamento de insulina (211). Para uma resposta praticamente semelhante, com o controlo glicémico definido como HbA1c $< 7,0\%$, um estudo de âmbito nacional com participantes seguidos em hospitais chineses encontrou, com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso, o facto de ser mais velho, ser do sexo feminino e estar sob tratamento exclusivo de ADO's em vez de estar sob tratamento de insulina conjugada com ADO's (212), já no estudo onde foram integrados indivíduos do centro nacional de diabetes da Jordânia obteve-se o facto de ter sete ou menos anos duração de DMT2 e, por ordem crescente de probabilidade, estar sob tratamento de insulina conjugada com ADO's, sob tratamento de insulina ou sob tratamento exclusivo de ADO's (177).

Por fim, um estudo efectuado em cuidados primários na Malásia, a regressão logística para a resposta ao controlo glicémico, definido como HbA1c $< 6,5\%$, encontrou com significância estatística e com maior probabilidade de sucesso na resposta o facto de ser mais velho, ter menos anos de DMT2 e, por ordem crescente de probabilidade, estar sob tratamento de insulina conjugada com ADO's, estar sob tratamento de combinações de ADO's ou estar sob tratamento exclusivo de um ADO (169).

Na comparação entre o *tft* com metformina conjugada com sulfonilureia *versus* o tratamento com metformina conjugada com inibidor da DPP-4 apenas para a resposta de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 8,0\%$ se verifica significância estatística, traduzindo-se numa probabilidade de sucesso nos indivíduos tratados com metformina conjugada com inibidor da DPP-4. Neste modelo, os *níveis educacional* mais elevados também contribuem para a probabilidade de sucesso glicémico. Algo bastante distintivo, é que para a resposta de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$ encontra-se significância estatística e com probabilidade de sucesso o facto de ter menos *anos de*

DMT2 desde o diagnóstico, menor número de medicamentos antidiabéticos e menor número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses.

Um estudo observacional multicêntrico coordenado na Alemanha seguiu durante doze meses indivíduos sob tratamento exclusivo de metformina conjugada com sulfonilureias que tinham uma média de 5,4 anos de DMT2, com uma média de HbA1c $7,6\pm 0,8\%$ no início e uma alteração da média de $-0,6\pm 0,9\%$ no final e indivíduos sob tratamento exclusivo de metformina conjugada com inibidores da DPP-4 que tinham uma média de 4,7 anos de DMT2, com uma média de HbA1c $7,5\pm 0,7\%$ no início e uma alteração da média de $-0,6\pm 0,8\%$ no final, não resultando a diferença entre as alterações médias de HbA1c consoante as terapêuticas em significado estatístico (213). Este estudo é bastante interessante por apresentar dados obtidos em diversos locais baseados na prática clínica quotidiana. De assinalar que a base populacional deste estudo multicêntrico não tem uma longa duração temporal de DMT2. Na comparação com o presente estudo, no modelo com esta variável de *tft*, para a resposta de HbA1c $\leq 8,0\%$ detectam-se diferenças estatisticamente significativas e para a resposta de HbA1c $\leq 6,5\%$ não se detectam. Contudo, a comparação no estudo multicêntrico é a média de HbA1c, mais concretamente a sua alteração média, e não a proporção dos que cumprem ou não cumprem determinado nível de resposta glicémica.

Na comparação entre o *tft* com insulina *versus* o tratamento com insulina conjugada com metformina apenas para a resposta de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 8,0\%$ se verifica significância estatística, traduzindo-se numa probabilidade de sucesso nos indivíduos tratados com insulina conjugada com metformina. Neste modelo, os indivíduos do sexo masculino, com mais *idade*, menor *número de medicamentos antidiabéticos*, menor valor de *IMC*, menor valor de *colesterol LDL*, menor valor de *triglicédeos* e menor *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* têm maior probabilidade de sucesso glicémico. Como resultado bastante restritivo, para a resposta de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$, apenas se encontra significância estatística e com probabilidade de sucesso o facto de ter um menor valor de *colesterol LDL* e um menor *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*.

Um estudo que procedeu a uma meta análise de vinte ensaios, de tratamento com insulina conjugada com metformina *versus* tratamento exclusivo com insulina,

apresentou uma redução média na percentagem de HbA1c de 0,6% (IC 95% [-0,89;-0,31]; $p < 0,001$) nos tratados com insulina conjugada com metformina (214). Na comparação com o presente estudo, no modelo com esta variável de *tft*, para a resposta de HbA1c $\leq 8,0\%$ detectam-se diferenças estatisticamente significativas e para a resposta de HbA1c $\leq 6,5\%$ não se detectam. Mas, nesta meta análise a comparação é a diferença média de HbA1c entre dois grupos de tratamento e não a proporção dos que cumprem ou não cumprem determinado nível de resposta glicémica.

5 Conclusão

A modelação estatística por regressão logística tem por objectivo seleccionar as variáveis influentes para uma determinada resposta, neste caso o sucesso glicémico, com controlo do efeito de confundimentos. No entanto, convém ter presente a base de informação que serve de suporte à construção do modelo. Esta informação pertence ao que actualmente se denomina por "mundo real" em oposição aos ensaios clínicos, com todos os seus requisitos que se afastam da prática clínica quotidiana, incluindo a multiplicidade de doentes que realmente estão sob determinada terapêutica. Contudo, convém ter em atenção que, obviamente, não existe uma base de dados com o "mundo real" mas sim com algumas das suas parcelas e esta modelação foi construída a partir de uma parcela em concreto. Ou seja, com outra base de informação, o modelo obtido não terá necessariamente de ser coincidente nas variáveis influentes na resposta ao controlo glicémico. Os modelos apresentados devem ser lidos no seu devido contexto não impedindo que, quando confrontados com modelos semelhantes, o significado das variáveis seja visto como mais robusto ou mais ambíguo.

No caso concreto do modelo para a resposta ao controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 8,0\%$, tem por base onze variáveis com significância estatística. Na adaptação do modelo para a resposta HbA1c $\leq 6,5\%$, oito variáveis mantêm significância estatística. A variável *tft* obtém significância estatística nos dois modelos mas a probabilidade de sucesso glicémico apresenta-se por ordem crescente o facto de estar sob tratamento exclusivo de insulina, sob tratamento de ADO conjugado com insulina e sob tratamento exclusivo de ADO's, para a resposta a HbA1c $\leq 8,0\%$, e também ordem crescente o facto de estar sob tratamento de ADO conjugado com insulina, sob tratamento exclusivo de insulina e sob

tratamento exclusivo de ADO's, para a resposta a HbA1c $\leq 6,5\%$. Isto reflecte bem o quanto uma alteração na resposta glicémica pretendida pode ter probabilidades de sucesso diferentes. Em vários artigos, mesmo com níveis diferentes de resposta de HbA1c, é reportada a probabilidade de sucesso glicémico estar associada ao facto de ter mais idade, ter menos anos de DMT2 e não estar sob terapêutica com insulina.

Ainda mais clamoroso do que no parágrafo anterior, relativamente à variável *tft*, definida como metformina conjugada com sulfonilureia e metformina conjugada com inibidor da DPP-4 e definida como insulina e insulina conjugada com metformina, no modelo de cada comparação para a resposta HbA1c $\leq 8,0\%$ obtem-se significância estatística, com maior probabilidade de sucesso glicémico, num modelo, para o tratamento sob metformina conjugada com inibidor da DPP-4 e, no outro modelo, para o tratamento sob insulina conjugada com metformina, não se obtendo significância estatística na comparação de tratamentos para a resposta HbA1c $\leq 6,5\%$, nos distintos modelos.

Os modelos de regressão logística ajudam a ter uma visão de conjunto, para um determinado valor de controlo glicémico, através das variáveis com significância estatística. Com esta visão ou explicação circunstancial dos factos abrem-se novas questões que podem ser a base para futuros estudos. Mas mesmo com os dados originais ainda muito mais se pode fazer, nomeadamente comparar a resposta glicémica com outras terapêuticas específicas ou construir novos modelos para resposta glicémica com determinado grupo de duração avançada de DMT2 ou, por exemplo, com os indivíduos exclusivamente tratados com insulina e, deste modo, incluir os tipos de insulina nas variáveis a explorar.

CONCLUSÕES

Síntese e conclusão

A diabetes é uma doença há muito conhecida da humanidade, atingindo-se com o elevado grau de conhecimento actual múltiplas formas de tratamento mas ainda sem uma real cura da doença. A diabetes afecta milhões de pessoas no mundo e com milhões de acréscimos com o passar dos anos. A diabetes também é apresentada como uma epidemia do mundo desenvolvido, sendo notório em países emergentes em que, juntamente com a melhoria das condições de vida, venha como contrapartida a diabetes, em termos populacionais, na forma de uma epidemia, algo que não tinham quando eram sub-desenvolvidos.

Tendo uma elevada prevalência de diabetes, como país desenvolvido, Portugal não escapa à regra mas, talvez mais grave em termos de cuidados de saúde, com o factor adjacente de uma elevada prevalência de diabetes não diagnosticada. Para além de todo o incomodo na saúde destes doentes ou, tecnicamente mais correcto, diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde, muitos milhões de euros são necessários para as despesas com a diabetes, incluindo obviamente os tratamentos farmacológicos.

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) caracteriza-se por um estado crónico de hiperglicemia, com hemoglobina glicosilada (HbA1c) igual ou superior a 6,5%, e com o seu binómio de resistência à actividade da insulina e de diminuição de produção de insulina, em diferentes graus possíveis, podendo numa primeira fase ser assintomática. Daí a enorme importância dos seus rastreios. A prevenção, a nível do que se pressupõe modificável, o mais importante relacionam-se com os estilos de vida considerados saudáveis, tais como, o exercícios físico regular e a higiene e a educação alimentar, com o consequente controlo de peso.

Quando a DMT2 não é tratada ou é mal tratada podem surgir complicações agudas, denominadas de crises hiperglicémicas, e quando a diabetes é tratada, principalmente em regimes farmacológicos mais intensivos ou em situações de incorrecta utilização dos fármacos, podem ocorrer estados de hipoglicemia, incluindo as hipoglicemias graves.

As complicações crónicas da diabetes são o flagelo da DMT2. Mais uma vez entra-se no campo da DMT2 poder ser assintomática no seu início. Mas em diagnósticos tardios, nalgumas vezes estas complicações já se manifestam clinicamente. Classicamente as complicações crónicas da diabetes são divididas em microvasculares, retinopatia,

nefropatia e neuropatia, e em macrovasculares, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica (DVP), havendo ainda uma complicação específica, denominada comumente como pé diabético, em que entram mecanismos de neuropatia periférica e de vascularização periférica, criando condições para aparecimento de úlceras nos pés, em que caso não haja sucesso nos cuidados de saúde, a situação pode escalar na seguinte sequência: infecção, gangrena, amputação.

Este flagelo, o das complicações da diabetes, foi o principal objectivo dos grandes estudos em indivíduos com DMT2 ao tentar ter doentes com controlos glicémicos mais restritivos através de terapêuticas farmacológicas mais intensivas. Os resultados nem sempre foram totalmente concordantes nas complicações macrovasculares mas nas complicações microvasculares, de um modo geral, reflectiam um atraso nos seus aparecimentos ou nos seus desenvolvimentos, quando o controlo glicémico era mais restritivo. Quanto às complicações macrovasculares, o máximo de consenso que actualmente se consegue chegar, é que esta abordagem mais restritiva de controlo glicémico é benéfica em doentes recém-diagnosticados, jovens e sem doenças cardiovasculares. A consequência negativa da abordagem terapêutica mais intensiva é o aumento de hipoglicemias, que em condições de alguma gravidade condiciona a continuação deste tipo de regime de tratamento.

Os diversos resultados dos estudos e novos estudos cada vez mais complexos, à luz da evidência científica adoptada por peritos de normas de tratamento de DMT2, acabaram por abandonar o valor alvo glicémico absoluto para todos os indivíduos com esta doença para sugerirem um valor alvo glicémico óptimo genérico para população, mais como linha de orientação, a partir do qual se deve personalizar o valor glicémico que se pretende atingir no caso concreto de pessoas com determinadas condições, que vão desde características clínicas como idade, duração da doença, complicações macrovasculares e microvasculares e histórico de hipoglicemias graves, ao contexto psico-socioeconómico.

As normas de tratamento farmacológico da DMT2 desde as da Federação Internacional da Diabetes (IDF) às da Associação Americana de Diabetes (ADA), as da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) às da Direcção-Geral da Saúde (DGS) todas apontam a metformina como medicamento de primeira linha, excepto se contra-indicado.

As normas Portuguesas, a da SPD e as da DGS, com as devidas diferenças, também propõem no caso de falha no controlo glicémico, a seguir à metformina, a adição de um segundo fármaco e, posteriormente caso venha a falhar novamente o controlo glicémico, a adição de um terceiro fármaco. Qualquer destas instituições também pondera a insulino-terapia em diferentes fases do processo do doente.

Quanto aos medicamentos utilizados na DMT2, considera-se que a insulina tem a capacidade de proteger o declínio da função as células β e de todos os fármacos é o que tem a maior capacidade efectiva de diminuição da glicemia. A insulina humana regular é uma insulina de acção curta, podendo também ser classificada como tendo uma acção rápida. Quem realmente tem uma acção rápida são os análogos da insulina, nomeadamente a insulina lispro, a insulina aspártico e a insulina glulisina. Muitas vezes estas insulinas também são denominadas como insulinas prandiais por oposição às insulinas basais. As insulinas basais subdividem-se em insulinas de acção intermédia, a insulina NPH (protamina neutra Hagedorn), e em análogos de acção lenta, a insulina glargina, a insulina detemir e insulina degludec.

As pré-misturas de insulina ou insulinas bifásicas, tal como a denominação indica tentam ter em conjunto um efeito basal e um efeito prandial. Estas pré-misturas são classificadas como insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida e são misturas com determinadas proporções de suspensão de insulina humana regular protaminada ou de análogo de acção rápida protaminado, passando qualquer um deles devido à protaminação a ter uma acção intermédia, e a restante proporção de solução de insulina humana regular ou de análogo de acção rápida.

Quanto aos medicamentos não insulínicos utilizados na DMT2, a já referida metformina é um sensibilizante da acção da insulina, assim como as glitazonas. As sulfonilureias e as meglitinidas são secretagogos de insulina. Os agonistas dos receptores do péptido 1 glucagon-semelhante (GLP-1), sendo este péptido uma incretina, estimulam a secreção de insulina, assim como os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), por inibirem a acção da protease DPP-4 que, enzimaticamente, degrada as incretinas. Os inibidores das α -glucosidases, ao inibirem as glucosidases, atrasam a absorção de glucose. Os inibidores do co-transportador sódio-glucose 2 (SGLT2) inibem a grande maioria da reabsorção glucose no filtrado glomerular, aumentando a excreção glucose por via urinária. Os análogos da amilina, como a pramlintida, têm uma acção sinérgica com a insulina, originando uma

redução mais acentuada da hiperglicemia pós-prandial e uma redução dos níveis de glucagon.

Na área de novos tratamentos da DMT2 existe uma intensa pesquisa científica, na qual a indústria farmacêutica tem um papel relevante, havendo ensaios clínicos com novas moléculas de classes terapêuticas já existentes no mercado, com moléculas de novas classes terapêuticas e com moléculas de já existentes no mercado mas indicação terapêutica para outras doenças e agora testadas para indicação na DMT2.

A presente dissertação, com o objectivo de abordar a DMT2, pretendeu ter como núcleo central de estudo o indivíduo com esta patologia e a medicação antidiabética e estabeleceu que os meios para a sua realização seriam bases de dados informáticas, dividindo-se em estudos de base populacional e em estudos em clínica especializada de diabetes.

Os estudos de base populacional, como os estudos de consumo de mercado de medicamentos no mercado permitem a comparação entre regiões ou países, assim como a variação desse consumo a nível temporal. Na sua essência, este tipo de estudos traduz a exposição de determinada população a um determinado a medicamentos.

Contudo, estes estudos têm limitações que a própria denominação adverte. Os estudos são referentes ao consumo de mercado e não exactamente ao consumo humano, que em saúde dir-se-ia de toma ou de administração do medicamento. Outra possível limitação refere-se a que os valores descritos de consumo de mercado de medicamentos para determinada unidade territorial não são estritamente sinónimos de locais de residência dos consumidores, a qual pode ser insignificante em locais de populações com características de baixa mobilidade e inversos em locais de elevada mobilidade.

Os medicamentos antidiabéticos têm características que se adaptam bem aos estudos de consumo de mercado de medicamentos devido à continuidade do tratamento e à indicação terapêutica, sendo que, essencialmente, as insulinas e análogos são indicados para diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e DMT2 e os antidiabéticos não insulínicos são indicados para a DMT2.

O estudo de base populacional, denominado "Estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS", partiu de uma base de dados referente à totalidade destes medicamentos efectivamente comparticipados pelo SNS, com informação de Portugal

continental, agregada por distritos, entre os anos 2005 e 2014, pelo quinto e último nível de código do sistema de classificação de medicamentos ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) e com as unidades de dose diária definida (DDD) respectiva de cada medicamento. Apenas não continham informação do total de DDD's no respeitante aos medicamentos com associação de fármacos. Para estes recebeu-se igual informação no respeitante ao medicamento por ATC, ao distrito e a cada ano em estudo, contendo adicionalmente toda a informação das apresentações dispensadas, de modo a poder ser calculado o total de DDD para cada código ATC, em cada distrito e em cada ano. Posteriormente cada dado é dividido pela média da população anual residente do respectivo ano, correspondente ao respectivo distrito, apresentando-se os resultados em unidades de dose diária definida, por 1000 habitantes, por dia (DHD). Para além dos distritos, com estes dados foi possível obter resultados para regiões, para Portugal continental e para os sucessivos patamares de níveis de sistema ATC, ou seja para os tipos de insulinas e de antidiabéticos não insulínicos, assim como para o total de insulinas e análogos e para os antidiabéticos não insulínicos em separado, até à obtenção do valor de DHD's correspondente a todo o conjunto de medicamentos antidiabéticos.

O estudo de consumo de mercado de medicamentos antidiabéticos permitiu a comparação dos seus resultados com os de outros países, nomeadamente com países desenvolvidos. Com um total de 82,2 unidades de dose diária definida por mil habitantes por dia (DHD), relativo ao total de medicamentos antidiabéticos (insulinas e análogos e antidiabéticos não insulínicos) consumidos no mercado de Portugal continental no ano de 2014, este território tem um nível de consumo de antidiabéticos dos mais elevados das nações desenvolvidas. Também relativamente ao ano de 2014 e tendo por comparação os países desenvolvidos, Portugal continental tem um baixo consumo de insulinas e análogos com 13,9 DHD e um elevado consumo de antidiabéticos não insulínicos com 68,3 DHD, especialmente a nível do consumo de inibidores da DPP-4 com 5,6 DHD e, ainda mais afincadamente, a nível do consumo de inibidores da DPP-4 associados à metformina com 17,5 DHD.

No respeitante ao período de 2005 a 2014, em Portugal continental houve um aumento do consumo no mercado de medicamentos antidiabéticos de 66,7%, de insulinas e análogos de 162,0% e de antidiabéticos não insulínicos de 55,1%, correspondendo a variações médias anuais de 6,7%, de 16,2% e de 5,5%, respectivamente. Para o mesmo

território, de 2010 a 2014, houve um aumento do consumo no mercado de medicamentos antidiabéticos de 21,3%, de insulinas e análogos de 38,1% e de antidiabéticos não insulínicos de 18,3%, equivalendo a variações médias anuais de 4,3%, de 7,6% e de 3,7%, respectivamente.

Os diversos tipos de insulinas apresentaram valores de consumo entre 2,4 e 4,8 DHD em 2014, sendo o mais baixo relativo às insulinas de acção intermédia e o mais alto relativo às insulinas acção lenta. Contudo, estas últimas continuaram a apresentar nos últimos anos um constante crescimento de consumo. Entre 2010 e 2014, o consumo de insulinas acção lenta cresceu 164,7%, equivalendo a uma variação média anual de 32,9%.

Também para 2014, os consumos no mercado de antidiabéticos não insulínicos mais elevados foram de metformina com 22,1 DHD, de antidiabéticos orais (ADO's) com associação de fármacos com 18,9 DHD e de sulfonilureias com 18,8 DHD, sendo seguidos pelos inibidores da DPP-4 com 5,6 DHD. Contudo, o maior consumo de metformina, de 3,3 DHD, em relação ao de sulfonilureias estará ainda assim mitigado de modo supletivo pelo elevado consumo de metformina na forma de medicamentos com metformina associada a outros fármacos, com um consumo de 18,8 DHD, algo que é de muito menor expressão nos ADO's com associação de fármacos contendo sulfonilureias, com 0,9 DHD, sendo que deste último tipo de medicamentos uma enormíssima parte também representa a metformina pois a metformina associada às sulfonilureias obteve um consumo de 0,8 DHD. O efeito descrito para a metformina também se passa, em maior escala, com o consumo de inibidores da DPP-4. Em Portugal continental, referente a 2014, os inibidores da DPP-4 registaram na forma de medicamento mono-fármaco o consumo de 5,6 DHD e na forma medicamentos de inibidores da DPP-4 associados à metformina o consumo de 17,5 DHD.

Quanto a tendências verificadas de 2005 a 2014, os ADO's com associação de fármacos apresentaram um fortíssimo crescimento de 702,1%, a metformina um forte crescimento de 72,2% e as sulfonilureias um decréscimo de 24,6%, equivalendo a uma variação média anual de 70,2%, de 7,2% e de -2,5%, respectivamente. As tendências no período mais recente, de 2010 a 2014, revelaram um forte crescimento de 52,4% para os ADO's com associação de fármacos, um forte crescimento de 45,7% para os inibidores da DPP-4, um crescimento de 25,0% para a metformina e um ligeiro decréscimo de 4,7% para as

sulfonilureias, correspondendo a uma variação média anual de 10,5%, de 9,1%, de 5,0% e de -0,9%, respectivamente.

A avaliação do consumo de medicamentos antidiabéticos, incluindo os diversos patamares das subclassificações destes medicamentos, revelaram a nível regional ou distrital em Portugal continental um conjunto de informação que permite detectar as situações com maiores discrepâncias de consumos e as situações mais homogéneas.

Para o consumo de mercado do total de medicamentos antidiabéticos em 2014, em ordem decrescente de consumo, os casos extremos foram a nível regional o Alentejo e o Algarve e foram a nível distrital Beja e Faro.

Outra discrepância observada relaciona-se com a dicotomia territorial de litoral e interior, verificando-se diferenças estatisticamente significativas nos valores médios de consumo de medicamentos antidiabéticos, de insulinas e análogos, de antidiabéticos não insulínicos, de insulinas de acção lenta, de sulfonilureias, de ADO's com associação de fármacos e de inibidores da DPP-4 nos distritos do litoral e nos distritos do interior, sendo os valores médios de consumo, de todos estes itens, nos distritos do litoral inferiores aos valores nos distritos do interior.

A tendência de aumento do consumo de medicamentos antidiabéticos verificada neste estudo está em linha com outras dimensões da diabetes que influenciam o nível consumo. O constante aumento da prevalência da diabetes, as previsões de aumento da prevalência da diabetes, o esforço de efectuar rastreios de diabetes, por se saber que existe uma prevalência elevada de indivíduos com diabetes não diagnosticada, e a tendência para certa parte da população diabética estar sujeita a terapêuticas com abordagens mais intensivas em relação ao controlo mais rigoroso da hiperglicemia são factores que se todos conjugados provavelmente verificar-se-á um aumento, ou mesmo um aumento substancial, do consumo deste tipo de medicamentos. No entanto, escreveu-se "se", "conjugados" e "provavelmente", pois tendo consciência de elementos não previstos, actuais ou futuros, obriga a que se tenha presente que cada contributo significativo para a ciência ou mesmo para a sociedade pode alterar toda a tendência até aqui verificada.

Os estudos em clínica especializada de diabetes têm a característica de obter uma população de doentes e de clínicos diferenciados em relação a estudos aplicados noutros locais, como em cuidados primários, farmácias, centros de dia ou lares de idosos.

Para a realização do estudo em clínica especializada em diabetes, denominado "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia", a escolha do local recaiu sobre a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP).

A APDP tem ao dispor dos seus profissionais um sistema informático que serve essencialmente de apoio ao quotidiano clínico, contendo uma enormidade de informação clínica, independentemente de também ter informação sociodemográfica, essencialmente inserida aquando da entrada dos utentes na instituição. Baseado no sistema informático e no desenho de estudo pretendido foi estabelecida, entre os investigadores e os técnicos de informática, uma cooperação com vista à extração do sistema informático de uma base de dados, em concordância com o pretendido.

O desenho do estudo pretendia ter acesso a informação de indivíduos com DMT2 através do valor de HbA1c no ano de 2012, em que caso houvessem vários dados desta variável seria dada preferência ao valor da última data em relação ao período em questão, incluindo a terapêutica antidiabética que estava instituída no dia anterior à data de referência para a análise de HbA1c, medicação esta que tinha de estar estabelecida há pelo menos 181 dias, que estivessem a ser seguidos na APDP em consultas de diabetologia há pelo menos um ano, relativo à data referência (HbA1c), e tendo tido uma consulta de diabetologia nos últimos doze meses, também a contar dessa data, de acordo com o dado de HbA1c de cada indivíduo. Ou seja, desenhou-se um estudo para recolher informação de uma população com valores de HbA1c sujeita a perfis terapêuticos instituídos, sendo esses perfis também estáveis, desde que cumprissem os requisitos temporais. Apesar de ser um estudo observacional, descritivo e transversal, o desenho subjacente envolveu a recolha de muitos dados retrospectivos, sendo a marca de corte temporal estabelecida a data da medição de HbA1c, a qual também variava de indivíduo para indivíduo.

O estudo tinha como objectivo caracterizar a população, anteriormente especificada, a nível das variáveis habituais na prática clínica de diabetologia em DMT2, sendo que

mesmo as variáveis genéricas são muito diversificadas. Relativamente aos perfis de prescrição, para cada doente foi recolhida a informação de cada medicamento antidiabético, por código ATC de quinto e último nível, assim como a data de início desse medicamento, tudo isto para determinar o perfil farmacoterapêutico instituído de cada doente e a data em que ficou estabelecido esse mesmo perfil instituído.

A base de dados extraída do sistema informático da APDP, em termos de dados das variáveis, ficou bem preenchida, ou seja com poucos ou mesmo nenhuns dados omissos, excepto nas várias das complicações da diabetes onde se detectaram muitos dados omissos.

A população em estudo, fruto dos utentes da instituição e do desenho do estudo, revelou características muito específicas tornando a comparação externa, ou seja com outros estudos, uma tarefa exigente, sendo muitas vezes necessário enquadrar com outros patamares de cuidados de saúde.

O estudo obteve uma ligeiríssima maioria masculina de 51%, uma média de idade de 66 anos, com média de 18 anos de DMT2 desde o diagnóstico, com 41% a terem duas ou mais complicações da diabetes, com 67,5% a não obterem conjuntamente a lipídemia controlada, a tensão arterial (TA) controlada e a glicemia controlada, definida como $HbA1c \leq 6,5\%$, com 36,8% a não obterem conjuntamente a lipídemia controlada, a TA controlada e a glicemia controlada, definida como $HbA1c \leq 8,0\%$, com uma média de 2,4 medicamentos antidiabéticos e com 70% em tratamento com insulina. Com estas condições obteve-se uma média de $HbA1c$ de 8,1%, com apenas 10,8% considerados controlados a nível glicémico, pelo restrito valor de $HbA1c \leq 6,5\%$, e de 52,8% controlados a nível glicémico, pelo valor mais lato de $HbA1c \leq 8,0\%$.

As associações estatísticas entre o controlo glicémico e o sexo, a idade, a idade no diagnóstico de DMT2, a duração temporal da DMT2 desde o diagnóstico, o nível educacional, o regime de participação de medicamentos, número de consultas de diabetologia, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, controlo de colesterol total, controlo de colesterol LDL, controlo de colesterol não HDL, controlo de triglicéridos, número de não controlos lipídicos, albuminúria, complicações diabéticas oftalmológicas e número de complicações diabéticas estão em concordância com estudos publicados. Como extra, detectou-se uma associação estatística entre o controlo

glicémico e a sazonalidade da sua medição. No entanto, o estudo a nível do seu desenho enviesava as datas de recolha de HbA1c, como tal, o estudo apenas tem condições para revelar esta associação estatística no seio das limitações referidas.

Relativamente à nova perspectiva de controlo glicémico personalizado o estudo obteve maior número de indivíduos com controlo glicémico ajustado em duas variáveis, separadamente a idade e os anos de DMT2 desde o diagnóstico, do que com os critérios clássicos de controlo glicémico.

Grande parte da população em estudo tinha perfis de farmacoterapêuticos instituídos estáveis por longos períodos. Os perfis terapêuticos de insulina com metformina e de insulina em exclusividade terapêutica destacam-se sobre os restantes perfis, com 22,9% e 22,8%, respectivamente.

Nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com ADO's, em primeiro lugar surge o perfil de tratamento com metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, representando 39,9%. Nos indivíduos que estavam tratados exclusivamente com insulina, em primeiro lugar surge o tratamento com insulina de acção combinada, representando 45,6%.

Quando se estratifica a população em três escalões temporais de duração DMT2 desde o diagnóstico, com oito ou menos anos, entre nove e dezasseis anos e dezassete ou mais anos de doença, no primeiro escalão e na primeira posição figura o perfil de prescrição de metformina, sulfonilureia e inibidor da DPP-4, no segundo escalão em primeira posição encontra-se o tratamento com insulina conjugada com metformina e no terceiro escalão a primeira posição surge ocupada pelo tratamento com insulina em exclusividade.

No estudo foram detectadas associações estatísticas entre o controlo glicémico e o tipo de tratamento, definido como insulina, ADO ou insulina conjugada com ADO, o número de medicamentos antidiabéticos, o número de insulinas, o número de ADO's e os tratamentos com ADO's com ou sem associação de fármacos, estando em concordância com estudos publicados.

Com a mesma definição de tipo de tratamento do parágrafo anterior, insulina, ADO ou insulina conjugada com ADO, o estudo revelou associação estatística entre o tipo de tratamento e a classe etária, idade no diagnóstico, anos de DMT2 desde o diagnóstico, idade e anos de DMT2 desde o diagnóstico, sexo, sexo e idade, nível educacional, distrito de residência, sub-sistema de saúde, regime de comparticipação de medicamentos,

regime de comparticipação de medicamentos em sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos, tabagismo, IMC, perímetro abdominal, período temporal da consulta de diabetologia anterior, número de consulta de diabetologia nos últimos doze meses, controlo do colesterol total, controlo de colesterol HDL, controlo de colesterol não HDL, controlo de triglicéridos, número de não controlos lipídicos, controlo de TA, número de não controlos de lipidemia, de TA e de glicemia, taxa de filtração glomerular (TFG), albuminúria, complicações da diabetes oftalmológicas, complicações da diabetes nefrológicas, complicações da diabetes neurológicas, complicações da diabetes podológicas, complicações da diabetes cardiovasculares e número de complicações da diabetes.

No campo dos dados epidemiológicos com interesse nacional, apesar de não ser um objectivo do estudo, este recolheu o que se denomina, no Processo Assistencial Integrado (PAI) da DMT2, por indicadores do processo, excepto a prática de exercício físico.

Neste estudo indica-se que 83% dos doentes eram subsidiados exclusivamente pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), fazendo com que estes obtenham na APDP, por intermédio de convénios com estruturas de administração do SNS, aquilo que o Estado Português promove como estratégia de intervenção, a garantia ao acesso aos níveis de cuidados adequados à sua situação e numa visão de gestão integrada da diabetes.

A APDP com os anos de experiência na diabetes e as múltiplas valências para garantir uma gestão integrada e especializada, não é de espantar que seja uma referência em Portugal e que acabe por ter uma população utente da instituição muito específica em termos da sua condição de diabetes. Com a reforma nas estruturas de saúde, em cuidados primários e em cuidados hospitalares, relativamente à diabetes, a APDP também terá de se adaptar um novo tipo de doente referenciado.

Para a realização do outro estudo com base numa clínica especializada em diabetes, denominado "Modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2", utilizou-se como fonte de informação a base de dados obtida no estudo "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia" efectuado na APDP.

O estudo teve como objectivo a obtenção de um modelo de regressão logística com as variáveis explicativas para o sucesso glicémico, com controlo do efeito de

confundimentos. Para o modelo de referência a resposta do controlo glicémico foi definida como $HbA1c \leq 8,0\%$, por se adequar melhor ao tipo de população em questão, a nível de *tratamento farmacoterapêutico (tft)* optou-se pela forma descritiva mais simples, ou seja, tratados exclusivamente com ADO's, tratados com ADO's conjugados com insulina e tratados exclusivamente com insulina.

Com modelo de referência finalizado, ou seja, após construção e selecção do modelo, a validação e o diagnóstico do modelo, passaram a integrar o modelo onze variáveis com significância estatística, mais concretamente *idade* (anos), *sexo* (duas categorias), *nível educacional* (quatro categorias), *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, *tft* (três categorias), *número de medicamentos antidiabéticos*, *IMC* (kg/m^2), *colesterol LDL* (mg/dl), *triglicéridos* (mg/dl), *pressão arterial sistólica (PAS)* (mmHg) e *número de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses*, tendo o modelo uma capacidade discriminativa no limite superior do nível "razoável", ou seja, em sentido lato na fronteira entre o "razoável" e o "bom", com o valor da área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,6942. O grupo das variáveis respeitantes às complicações da diabetes não entrou no modelo por conter muitos dados omissos.

Na estimação do modelo de referência estiveram envolvidos 3 454 casos, que correspondem aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, apresentando as seguintes características: 66,0 anos de média de idade, 18,6 anos de média de DMT2 desde o diagnóstico, 49,0% de mulheres, 967 casos sob tratamento com ADO's, 1 663 com ADO's conjugados com insulina e 824 com insulina e 1 777 casos glicemicamente controlados e 1 677 não glicemicamente controlados.

Na interpretação dos resultados contribui positivamente a nível de probabilidade de sucesso glicémico ter mais *idade* (anos), ser do *sexo* masculino e ter maior escolaridade, ou seja estar num *nível educacional* superior pela seguinte ordem crescente de probabilidade: sem estudos, primário, secundário ou complementar e médio ou superior; e contribui negativamente a nível de probabilidade de sucesso glicémico ter mais *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, estar sob *tft* pela seguinte ordem decrescente de probabilidade: ADO, ADO conjugado com insulina e insulina; ter maior *número de medicamentos antidiabéticos*, ter maior valor de *IMC* (kg/m^2), ter maior valor de

colesterol LDL (mg/dl), ter maior valor de *triglicédeos* (mg/dl), ter maior valor de *PAS* (mmHg) e ter maior *número de consultas de diabetologia nos últimos 12 meses*.

Na etapa seguinte procedeu-se à re-estimação do modelo, contendo as mesmas variáveis mas adaptando a resposta para o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, utilizando os mesmos casos mas com 342 glicemicamente controlados e 3 112 não glicemicamente controlados, tendo este modelo uma capacidade discriminativa de nível “bom”, com o valor da área sob a curva ROC de 0,7523, mas das onze variáveis apenas oito mantiveram significância estatística. A perda de significância deu-se nas variáveis *idade*, *sexo* e *IMC*. No entanto, a variável *anos de DMT2 desde o diagnóstico* aumentou o nível de significância, com decréscimo do seu coeficiente negativo. A variável *nível educacional* manteve a mesma orientação à medida que aumenta o patamar de escolaridade mas com uma enorme redução dos respectivos níveis de significância. Na variável *tft*, tendo como referência a categoria de tratamento exclusivo com ADO's, manteve a significância nas duas outras categorias mas os coeficientes negativos inverteram a ordem das probabilidades, ou seja, o sucesso glicémico apresenta-se pela seguinte ordem de probabilidade decrescente: tratamento exclusivo com ADO's, tratamento exclusivo com insulina e tratamento de ADO conjugado com insulina. De resto, as outras variáveis que entram no modelo mantêm o seu contributo para o insucesso glicémico, nomeadamente através do incremento do *número de medicamentos antidiabéticos* e do *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses* e do aumento de valor de *colesterol LDL*, de *triglicédeos* e de *PAS*.

Diversos artigos, com diferentes níveis de resposta de HbA1c, apontam para a conclusão da probabilidade de sucesso glicémico estar associada ao facto de ter mais idade, ter menos anos de DMT2 e não estar sob terapêutica com insulina.

No modelo utilizado para a comparação entre o tft de metformina conjugada com sulfonilureia e o tratamento de metformina conjugada com inibidor da DPP-4, para a resposta ao controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0\%$, utilizou-se o modelo de referência, alterando as categorias da variável *tft* pelas categorias em referência. Na estimação do modelo estiveram envolvidos 284 casos, correspondendo aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, com as seguintes características: 65,1 anos de média de idade, 13,3 anos de média de DMT2 desde o

diagnóstico, 42,3% de mulheres, 162 casos sob tratamento com metformina conjugada com sulfonilureia e 122 com metformina conjugada com inibidor da DPP-4 e 213 casos glicemicamente controlados e 71 não glicemicamente controlados.

Neste modelo, na variável *tft*, a categoria metformina conjugada com inibidor da DPP-4 apresentou significância estatística e valor positivo para o coeficiente, significando que os doentes tratados com metformina conjugada com inibidor da DPP-4 têm associada maior probabilidade de sucesso glicémico ($HbA1c \leq 8,0\%$) quando comparados com doentes tratados com metformina conjugada com sulfonilureia, partilhando as mesmas características relativas às restantes variáveis. Também na variável *nível educacional*, na categoria secundário ou complementar e na categoria médio ou superior encontraram-se valores positivos para os coeficientes e ambos com significância estatística.

Também para a comparação entre o *tft* de metformina conjugada com sulfonilureia e o tratamento de metformina conjugada com inibidor da DPP-4 procedeu-se à re-estimação do modelo, contendo as mesmas variáveis mas adaptando a resposta para o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, utilizando os mesmos casos mas com 67 glicemicamente controlados e 217 não glicemicamente controlados. Neste modelo, na variável *tft*, a categoria metformina conjugada com inibidor da DPP-4 apresentou valor negativo para o coeficiente mas perdeu significância estatística, assim como na variável *nível educacional*, nenhuma categoria obteve significância estatística. Contudo o modelo revelou coeficientes negativos com significância estatística para as variáveis *anos de DMT2 desde o diagnóstico*, *número de medicamentos antidiabéticos* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*.

Também no modelo utilizado para a comparação entre o *tft* de insulina e o tratamento de insulina conjugada com metformina, para a resposta ao controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 8,0\%$, utilizou-se o modelo de referência, alterando as categorias da variável *tft* pelas categorias em referência. Na estimação do modelo estiveram envolvidos 1 665 casos, correspondendo aos registos que não apresentavam omissões relativas às variáveis consideradas, com as seguintes características: 67,5 anos de média de idade, 21,2 anos de média de DMT2 desde o diagnóstico, 53,6% de mulheres, 824 casos sob tratamento exclusivo com insulina e 841 com insulina conjugada com metformina e 759 casos glicemicamente controlados e 906 não glicemicamente controlados.

Neste modelo, na variável *tft*, a categoria insulina conjugada com metformina revelou significância estatística e valor positivo para o coeficiente, significando que os doentes tratados com insulina conjugada com metformina têm associada maior probabilidade de sucesso glicémico ($HbA1c \leq 8,0\%$) quando comparados com doentes tratados exclusivamente com insulina, partilhando as mesmas características relativas às restantes variáveis. Com significado estatístico, contribuindo para o sucesso glicémico apresentam-se as variáveis *idade*, com o seu incremento, e *sexo*, na categoria masculina, e para o insucesso glicémico as variáveis *número de medicamentos antidiabéticos* e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*, ambas pelo seu incremento, e as variáveis *IMC*, *colesterol LDL* e *triglicérideos*, todas pelo aumento do seu valor.

Na comparação entre o *tft* de insulina e o tratamento de insulina conjugada com metformina também se procedeu à re-estimação do modelo, englobando as mesmas variáveis mas adaptando a resposta para o controlo glicémico definido como $HbA1c \leq 6,5\%$, utilizando-se os mesmos casos, com 103 glicemicamente controlados e 1 562 não glicemicamente controlados. Neste modelo, na variável *tft*, a categoria insulina conjugada com metformina revelou valor negativo para o coeficiente mas perdeu significância estatística. Com significado estatístico, contribuindo para o insucesso glicémico mantiveram-se as variáveis *colesterol LDL*, pelo aumento do valor, e *número de consultas de diabetologia nos últimos doze meses*, pelo seu incremento, tendo todas as outras variáveis perdido significância estatística.

Convém ter sempre presente qual foi a base de informação que serviu de suporte à construção destes vários modelos. Qualquer das conclusões deve ser vista dentro deste universo específico. Quanto mais estudos sobre o mesmo tema, oriundos de distintos locais ou com diferentes recolhas de informação, sugerirem o mesmo tipo de resultado mais robusto se torna uma possível evidência empírica. Contudo, para comprovar determinado efeito, pode abrir espaço para a necessidade de estudos com desenhos específicos para atingir um nível elevado de evidência científica.

Os estudos que apresentam resultados do actualmente denominado "mundo real", ou seja, desde as práticas clínicas quotidianas às características multi-factoriais dos doentes, físicas, mentais e sociais, têm vindo a ganhar relevância, não por substituição aos ensaios clínicos, que são fundamentais para o conhecimento e, indiscutivelmente, para todo o

processo conducente à autorização de introdução no mercado (AIM), mas por colocarem um extenso rol de dúvidas, exactamente por a sociedade, e por inerência o próprio indivíduo, ser muito mais complexa do que quando está bastante parametrizada. No entanto, é nessa ambição que pode residir alguma fraqueza pois pode ser-se confrontado, devido à complexidade social, com uma miríade de estudos em que cada um é específico do seu universo. Ora, para além da qualidade intrínseca de cada estudo, é na capacidade de agrupar e analisar os diversos estudos que se podem extrair as devidas conclusões, incluindo a incerteza; a falta de evidência para determinada afirmação.

Entre dois trabalhos apresentados, o "Estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS" e o "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia", têm-se como denominador comum os medicamentos antidiabéticos. Contudo, as suas unidades de medida não são comuns nem são passíveis de serem convertidas entre si. Mesmo assim e correndo um excesso de risco, tenta-se uma abordagem ao tema terapêutica nacional e terapêutica em clínica especializada em diabetes.

No estudo de consumo de mercado, em 2012, as unidades de DHD's de insulinas e análogos em relação às DHD's de medicamentos antidiabéticos correspondiam a 16,1%, subdividindo-se dentro destes em 27,9% para as insulinas de acção lenta, 25,6% para as insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida, 25,2% para as insulinas de acção rápida e 21,3% para as insulinas de acção intermédia. Apesar de os dados nacionais para as insulinas e análogos conterem os consumos de mercado da população com DTM1 e alguma população com DTM2 e o estudo de perfil de prescrição só integrar pessoas com DMT2, parece existir maior inserção de insulinas e análogos na população com DMT2 da clínica especializada, com 41,5% dos medicamentos a serem insulinas ou análogos em relação ao total de medicamentos de todos os perfis farmacoterapêuticos instituídos. E em relação ao total de insulinas e análogos, este subdividiu-se em 45,1% para as insulinas de acção intermédia combinada com acção rápida, 22,0% para as insulinas de acção rápida, 18,5% para as insulinas de acção lenta e 14,4% para as insulinas de acção intermédia.

No estudo de consumo de mercado, em 2012, a metformina, as sulfonilureias, os ADO's com associação de fármacos e os inibidores da DPP-4 obtiveram parciais de 31,2%, 30,5%, 26,0% e 7,1%, respectivamente, em relação às DHD's totais de ADO's. No estudo em

clínica especializada em diabetes a metformina, as sulfonilureias, os ADO's com associação de fármacos e os inibidores da DPP-4 obtiveram quotas de 41,1%, 24,0%, 20,2% e 9,5%, respectivamente, em relação ao total de ADO's de todos os perfis farmacoterapêuticos instituídos, talvez indicando um possível maior uso relativo de metformina e menor uso de relativo sulfonilureias, sob o conjunto de ADO's, na população estudada com DMT2 da clínica especializada.

Entre dois trabalhos apresentados, o "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia" e o "Modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2", ambos têm como denominador comum a pesquisa de associações estatísticas entre variáveis presentes nos dois estudos e as respostas ao controlo glicémico, definido como HbA1c $\leq 6,5\%$ e como HbA1c $\leq 8,0\%$.

No estudo "Modelação estatística do controlo glicémico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2", o modelo de referência foi executado para a resposta ao controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 8,0\%$. Aqui o interesse é constatar as variáveis testadas para o modelo de referência e que revelaram ser estatisticamente significativas no estudo de perfil de prescrição em clínica especializada em diabetes, estando o controlo glicémico também definido como HbA1c $\leq 8,0\%$. O estudo de perfil de prescrição categorizou as variáveis idade no diagnóstico de DMT2, albuminúria, perímetro abdominal, colesterol total, colesterol não HDL e TA, tendo estas variáveis categóricas apresentado associação estatística com o referido controlo glicémico. No entanto, excepto o controlo de TA, o que se testou para o modelo de referência foram as variáveis na sua forma contínua. Contudo, estas variáveis não entraram no modelo de referência. No caso da variável categórica controlo de TA, esta foi testada para o modelo nas suas duas componentes, PAS e a pressão arterial diastólica (PAD), como variáveis contínuas, entrando no modelo de referência a variável PAS. Relativamente a todas as variáveis contínuas ou categóricas incluídas no modelo de referência, nas correspondentes formas de variáveis categóricas no estudo de perfil de prescrição em clínica especializada apresentaram associação estatística com o nível de controlo glicémico pretendido, excepto a variável continua PAS a qual não foi testada, tendo a variável categórica controlo de TA revelado a associação estatística.

O modelo de referência foi adaptado para a resposta a HbA1c $\leq 6,5\%$, mantendo as mesmas variáveis. Também aqui, relativamente a todas as variáveis contínuas ou categóricas incluídas neste modelo, nas correspondentes formas de variáveis categóricas no estudo de perfil de prescrição apresentaram associação estatística com o nível de controlo glicémico definido como HbA1c $\leq 6,5\%$, excepto a variável contínua PAS a qual não foi testada, tendo a variável categórica controlo de TA revelado a associação estatística.

Ainda relativamente aos três estudos realizados, assume-se uma posição subjectiva de avaliação positiva perante os objectivos propostos, assim como com os consequentes resultados encontrados. Ainda mais subjectivo foi o sentimento de satisfação e de realização pessoal durante as diversas fases de execução destes estudos, ultrapassando no global em larga escala outros sentimentos, não omitindo que por vezes o empenho no trabalho teve de ser árduo e o próprio processo de empenhamento originar naturais preocupações ou mesmo estados de ansiedade, principalmente pela limitação de tempo.

Para terminar a conclusão compete afirmar que a presente dissertação, com a devida certeza, terá lacunas e aspectos que poderiam ter sido melhor executados. Porém, nas condições intelectuais e temporais disponíveis, o trabalho foi executado com o máximo rigor técnico, com empenho na compreensão dos assuntos abordados e escrito com o desejo de ser compreensível para o leitor. Agora que a dissertação está publicada, estando primeiro sob apreciação dos arguentes e posteriormente do público em geral, submeto-me, obviamente, humilde e respeitosamente às observações e críticas que se julguem pertinentes, por mais dissecantes que sejam.

Perspectivas futuras

Todo o empenho na aprendizagem científica da DMT2, conjuntamente com os estudos realizados sobre esta doença, despertara uma profunda ligação emocional à investigação epidemiológica e farmacoepidemiológica que se deseja dar continuidade após a discussão pública da presente dissertação.

No decurso da descrição dos estudos foram referidas matérias que poderiam constituir objecto de futuros trabalhos.

O estudo de consumo de medicamentos antidiabéticos no SNS, pela sua própria natureza, poderá passar a ser um estudo em constante actualização anual e, caso seja possível, ainda com maior detalhe a nível territorial. Para tal, uma colaboração mais coordenada com o Infarmed facilitaria as necessidades para tal procedimento e manutenção ao longo do tempo.

Bem diferente seria um estudo em que o objectivo fosse a pesquisa de possíveis motivos para as assimetrias de consumo de medicamentos antidiabéticos, incluindo níveis inferiores de classificação, em diferentes unidades territoriais.

O estudo realizado na APDP proporcionou muitas pistas para futuras investigações. Contudo, a informação contida na base de dados deste estudo ainda tem muito para revelar, principalmente no respeitante a perfis terapêuticos específicos ou a conjuntos de indivíduos com características semelhantes.

A associação estatística encontrada entre o controlo glicémico e os diferentes trimestres de recolha da análise de HbA1c desperta uma curiosidade que primeiro poderá ser satisfeita por uma pesquisa bibliográfica. Contudo, hábitos da população ou mesmo práticas de marcações de análises da instituição podem condicionar esta hipotética sazonalidade. Um estudo exploratório seria o mais indicado. Tal como noutros estudos, tudo dependerá da parceria futura a estabelecer com a APDP.

A sugestão de a APDP ser um barómetro da reforma dos cuidados de saúde na diabetes, obviamente que depende do interesse geral da instituição nesse tipo de posicionamento. No entanto, a nível de estudo, pode ser criado um método de selecção dos doentes referenciados e um conjunto restrito de variáveis, de modo a não ser um processo muito pesado na sua execução.

Outra perspectiva futura prende-se com a criação de uma coorte indivíduos com DMT2 para a realização de um estudo prospectivo com o objectivo de avaliar a evolução de estado de saúde da coorte em função de tipos de tratamentos. Um estudo desta envergadura carece de uma equipa multidisciplinar, tempo para a sua preparação e submeter-se a concursos de financiamento.

O estudo de modelação estatística já criou expectativas de, com a mesma fonte de dados, comparar a resposta glicémica com outras terapêuticas específicas ou construir novos modelos para resposta glicémica com determinado grupo de duração avançada de DMT2 ou, por exemplo, com os indivíduos exclusivamente tratados com insulina e, deste modo, incluir os tipos de insulina nas variáveis a explorar. De nova raiz e bem mais ambicioso, seria desenhar um estudo para determinar um nível aceitável de HbA1c para um grupo populacional específico com DMT2.

Sem querer estabelecer um enfoque prévio, para além da DMT2 e da terapêutica antidiabética, com o surgir de contactos e outras oportunidades também constituiria uma fonte complementar de experiência epidemiológica e farmacoepidemiológica a realização de estudos em diferentes locais de saúde, nomeadamente unidades de saúde familiar, farmácias comunitárias, consultas de diabetologia hospitalares e consultórios ou clínicas privadas.

Por fim, convém deixar claro que o exposto nesta secção é algo muito ambicioso, sendo natural que parte se perca pelo caminho e que outras apostas surjam em troca, mas de qualquer forma tal ensejo só será possível com tempo, trabalho e constituição de equipas coesas.

Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

1. Soares B. Livro do desassossego. 5.^a ed. Zenith R, editor. Lisboa: Assírio & Alvim; 2005. 45 p.
2. Zajac J, Anil S, Patel P, Poretsky L. The main events in the history of diabetes mellitus. In: Poretsky L, editor. Principles of diabetes mellitus. 2nd Ed. New York: Springer; 2010. p. 3–16.
3. Trowell HC. Ants distinguish diabetes mellitus from diabetes insipidus. *Br Med J*. 1982;285(17 July):217.
4. Shafrir E, Raz I. Diabetes: mellitus or lipidus? *Diabetologia*. 2003 Mar;46:433–40.
5. Gale EAM. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(February):217–26.
6. Harley G. Diabetes: its various forms and different treatments. London: Walton and Maberley; 1866.
7. Walker SE. The discovery of insulin. *Can J Hosp Pharm*. 2003;56(5):252.
8. Helmstädter A. Antidiabetic drugs used in Europe prior to the discovery of insulin. *Pharmazie*. 2007;62:717–20.
9. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabetes Int*. 2004;21(3):115–7.
10. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Aug;93(Suppl 1):S2S – S8.
11. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6th ed. 2013.
12. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - update. 6th ed. 2014.
13. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4–14.
14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes - estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
15. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas: regional fact sheet - update. 6th ed. 2014.
16. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010 Aug;27:879–81.

17. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2014.
18. Correia LG, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, M CS. A diabetes em Portugal - Estudo de prevalência: Prevadiab 2009. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2010.
19. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Mar;87:293–301.
20. Furtado C, Oliveira R. Consumo de antidiabéticos 2000-2013: uma análise ao consumo e diferenças entre práticas médicas ao nível nacional e internacional. *Infarmed*; 2014.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1(January):S81–90.
22. WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: World Health Organization; 2006.
23. Norma da DGS n. 2/2011 - de 14/1. Diagnóstico e classificação da diabetes mellitus. Direcção-Geral da Saúde; 2011.
24. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Dec 23;38(Suppl 1):S8–16.
25. World Health Organization. Definition , diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneve: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999. 1-59 p.
26. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *J Am Med Assoc*. 2006;295(14):1688–97.
27. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50:2239–44.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11–61.
29. Ali O. Type 1 diabete mellitus: epidemiology, genetics, pathogenesis, and clinical manifestations. In: Poretzky L, editor. *Principles of diabetes mellitus*. 2nd Ed. New York: Springer; 2010. p. 181–201.

30. Fonseca V, John-Kalarickal J. Type 2 diabetes mellitus: genetics, pathogenesis, and clinical manifestations. In: Poretzky L, editor. Principles of diabetes mellitus. 2nd Ed. New York: Springer; 2010. p. 203–20.
31. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007 May;24(5):451–63.
32. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish diabetes risk score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67–72.
33. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2013 Jan;10(4):283–92.
34. Valente T, Azevedo L. Estudo RADAR - risco aumentado de diabetes em Amarante. *Rev Port Med Geral Fam*. 2012;28:18–24.
35. Departamento da Qualidade na Saúde. Processo assistencial integrado da diabetes mellitus tipo 2. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2013.
36. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012 Jun 16;379:2279–90.
37. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(Suppl):217S – 22S.
38. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2014 Mar 22;383:1068–83.
39. Guillausseau P-J, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian J-P. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008;34:S43–8.
40. Somwar R, Fang X, Sweeney G. Models of type 2 diabetes. *Drug Discov Today Dis Model*. 2005 Sep;2(3):183–9.
41. D’Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care*. 2011 May;34(Suppl2):S161–5.
42. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Aug;93 Suppl 1:S60–5.
43. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. Elsevier Inc.; 2012 Mar 2;148:852–71.

44. Dey A, Swaminathan K. Hyperglycemia-induced mitochondrial alterations in liver. *Life Sci.* Elsevier Inc.; 2010 Aug 14;87:197–214.
45. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med.* Elsevier Ltd; 2013 Nov;45(5):797–805.
46. Anderson M, Powell J, Campbell KM, Taylor JR. Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:85–94.
47. Gallego R, Caldeira J. Complicações agudas da diabetes mellitus. *Rev Port Clín Geral.* 2007;23:565–75.
48. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *Int J Diabetes Mellit. International Journal of Diabetes Mellitus;* 2010 Apr;2:61–3.
49. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77–82.
50. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2010 Jul 10;376:124–36.
51. Nogueira V, Mouro P, Vila-Franca M, Mesquita M, Caldeira-Rosa P, Gallego R, et al. Retinopatia diabética - o papel da medicina geral e familiar. *Rev Port Clín Geral.* 2007;23:595–603.
52. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011 Aug 2;2(4):243–7.
53. Antão CF, Gallego R, Caldeira J. Complicações renais da diabetes mellitus. *Rev Port Clín Geral.* 2007;23:577–94.
54. Fraser DJ, Phillips AO. Diabetic nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2007;35(9):503–6.
55. DUBY JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Heal Pharm.* 2004 Jan 15;61:160–76.
56. Schreiber AK, Nones CFM, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015 Apr 15;6(3):432–44.
57. Macedo A, Campos C, Correia J, Gomes P. Pé em risco aumentado de ulceração em doentes com diabetes mellitus tipo 2. *Rev Port Clínica Geral.* 2010;26:159–68.
58. Shearman CP, Windhaber R. Foot complications in patients with diabetes. *Surg.* Elsevier Ltd; 2010 Jun;28(6):288–92.

59. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg.* 2009;109:587–94.
60. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes. Which is better? *Diabetes Care.* 2009;32(10):1789–95.
61. Sorli C. New developments in insulin therapy for type 2 diabetes. *Am J Med.* Elsevier Inc; 2014 Oct;127(10A):S39–48.
62. Neumiller JJ, Odegard PS, Wysham CH. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2009;22(2):85–91.
63. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* Elsevier Inc; 2014 Oct;127(10A):S25–38.
64. Petznick AM. Identifying and addressing barriers to insulin acceptance and adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113(4 Suppl 2):S6–16.
65. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2005 Jan;65(3):385–411.
66. Kroon LA, Assemi M, Carlisle BA. Diabetes mellitus. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Aldredge BL, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, et al., editors. *Applied Therapeutics - the clinic use of drugs.* Ninth edit. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. (50)1–86.
67. Schwanstecher C, Schwanstecher M. Targeting type 2 diabetes. In: Schwanstecher M, editor. *Diabetes - Perspectives in drug therapy.* Heidelberg: Springer; 2011. p. 1–33.
68. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:S70–6.
69. Gallego MR. Terapêutica oral da diabetes tipo 2. *Rev Port Clín Geral.* 2005;21:575–84.
70. Cuny T, Guerci B, Cariou B. New avenues for the pharmacological management of type 2 diabetes: an update. *Ann Endocrinol (Paris).* Elsevier Masson SAS; 2012 Nov;73:459–68.
71. Thulé PM. Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. *Adv Physiol Educ.* 2012 Dec;36:275–83.
72. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* Elsevier Ireland Ltd; 2014 Jun;104:297–322.

73. Corathers SD, Peavie S, Salehi M. Complications of diabetes therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Elsevier Inc; 2013 Dec;42:947–70.
74. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
75. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–65.
76. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
77. The Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59.
78. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
79. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
80. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
81. Pozzilli P, Strollo R, Bonora E. One size does not fit all glycemic targets for type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014 Mar 23;5(2):134–41.
82. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):554–9.
83. Yu PC, Bosnyak Z, Ceriello A. The importance of glycated haemoglobin (HbA1c) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Jul;89:1–9.
84. MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ*. Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons and The Cardiac Society of Australia and New Zealand; 2011 Oct;20:647–54.
85. Chrysant SG, Chrysant GS. Current status of aggressive blood glucose and blood pressure control in diabetic hypertensive subjects. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011 Jun 15;107:1856–61.

86. Juarez DT, Demaris KM, Goo R, Mnatzaganian CL, Smith HW. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:487–94.
87. Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation; 2012.
88. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes - NICE clinical guideline 87. National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
89. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl 1).
90. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1).
91. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology. Clinical practice guideline for developing a diabetes mellitus comprehensive care plane - 2015. *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1):1–86.
92. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach - update to position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–9.
93. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87.
94. International Diabetes Federation working group. IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes. International Diabetes Federation; 2013.
95. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Mañas LR. European diabetes working party for older people 2001 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary - a report of the European diabetes working party for older people (EDWPOP) revision group on clinical practice guidelines for type 2. *Diabetes Metab.* 2011;37(Special issue 3):S27–38.
96. American Diabetes Association. Older adults. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S67–9.
97. Panagiotopoulos C, Riddell MC, Sellers EAC, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines: type 2 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes.* Canadian Diabetes Association; 2013 Apr;37(Suppl 1):S163–7.

98. Duarte R, Rodrigues ER, Duarte JS, Duarte A, Ruas MMA. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o tratamento da hiperglicemia e factores de risco na diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2007;2(4 Suppl):5–18.
99. Duarte R, Nunes JS, Dores J, Medina JL. Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia da diabetes tipo 2 (com base na posição conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2013;8(1):4–29.
100. Duarte R, Melo M, Nunes JS. Recomendações da International nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 - Proposta de actualização (adaptação do recente “update” 2015 da declaração de posição conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2015;10(1):40–8.
101. Norma da DGS n. 52/2011 - actualizada a 10/12/2013. Abordagem terapêutica farmacológica na diabetes mellitus tipo 2. Direcção-Geral da Saúde; 2013.
102. Norma da DGS n. 1/2001 - de 7/1. Terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina. Direcção-Geral da Saúde; 2011.
103. Norma da DGS n. 25/2011 - actualizada a 27/1/2014. Insulinoterapia na diabetes mellitus tipo 2. Direcção-Geral da Saúde; 2014.
104. WHO Expert Committee. The selection of essential drugs. Technical Report Series 615. Geneva: World Health Organization; 1977.
105. WHO, WHO-IWGDSM, WHO-CCDURCPS. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo: World Health Organization; 2003.
106. Bergman U. Pharmacoepidemiology - from description to quality assessment: A Swedish perspective. *Nor J Epidemiol*. 2001;11(1):31–6.
107. Luna FA. Farmacoepidemiología . Estudios de Utilización de Medicamentos . Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farm*. 2004;2(3):129–36.
108. Luna FA. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte 2: Revisión de trabajos publicados en España. *Seguim Farm*. 2004;2(3):209–16.
109. Gama H. Drug Utilization Studies. *Arq Med*. 2008;22(2/3):69–74.
110. Truter I. A Review of Drug Utilization Studies and Methodologies. *Jordan J Pharm Sci*. 2008;1(2):91–104.
111. Sachdeva PD, Patel B. Drug Utilization Studies - Scope and Future Perspectives. *Int J Pharm Biol Res*. 2010;1(1):11–7.
112. Shalini S, Ravichandran V, Mohanty B, Dhanaraj S, Saraswathi R. Drug Utilization Studies - An Overview. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*. 2010;3(1):803–10.

113. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo; 2013.
114. Bergman U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Feb;15(2):95–8.
115. Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sørensen HT. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 Feb;106(2):86–94.
116. Wettermark B, Zoëga H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Nørgaard M, et al. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research--a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Jul;22(7):691–9.
117. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números 2012 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013.
118. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop P-H, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia.* 2006 Sep;49:2024–9.
119. Stolk P, Van Wijk BLG, Leufkens HGM, Heerdink ER. Between-country variation in the utilization of antihypertensive agents: Guidelines and clinical practice. *J Hum Hypertens.* 2006 Dec;20(12):917–22.
120. Pavlović N, Kusturica MP, Stanimirov B, Stojančević M, Sabo A, Mikov M. Considerable differences in the utilisation of antidiabetics between Serbia and Scandinavian countries. *BMC Pharmacol Toxicol.* BioMed Central Ltd; 2012;13(Suppl 1):A6.
121. Walley T, Hughes D, Kendall H. Trends and influences on use of antidiabetic drugs in England, 1992-2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:769–73.
122. Štimac D, Čulig J, Vukušić I, Šostar Z, Tomić S, Bucalić M. Outpatient utilization patterns of the six main ATC drug groups in Republic of Croatia, city of Zagreb, and Croatia counties in 2004. *Coll Antropol.* 2009 Dec;33(4):1197–204.
123. OECD. Health at a Glance 2013, OECD Indicators. OECD Publishing; 2013.
124. OECD. Health at a Glance: Europe 2014. OCDE Publishing; 2014.
125. OECD. Health at a Glance 2009. OECD Publishing; 2009.
126. OECD. Health at a Glance 2011. OECD Publishing; 2011.
127. OECD. Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing; 2012.

128. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Internet home page [Internet]. [cited 2015 Jun 20]. Available from: www.whocc.no
129. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo; 2014.
130. Instituto Nacional de Estatística. Base de dados de população anual média residente em Portugal continental e por distrito, de 2005 a 2014, extraída em formato xls [Internet]. [cited 2015 Jun 20]. Available from: www.ine.pt
131. Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico do Infarmed. Monitorização mensal do consumo de medicamentos no ambulatório do SNS - Janeiro-Abril 2015. Lisboa: Infarmed; 2015.
132. Carmona MFDR. Caracterização (farmaco)epidemiológica da diabetes tipo 2 em Portugal. Lisboa: Departamento de Sócio-Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2011.
133. Cefar. Evolução do consumo de antidiabéticos orais em Portugal e uso racional do medicamento. Farmácia Obs. 2013;39(Nov/Dez):2–3.
134. Torre C, Guerreiro J, Martins S de O, Raposo JF, Martins AP, Leufkens H. Patterns of glucose lowering drugs utilization in Portugal and in the Netherlands. Trends over time. Prim Care Diabetes. Primary Care Diabetes Europe; 2015 Apr;1–8.
135. OECD.Stat. Base de dados de consumo de antidiabéticos (A10), em DHD, em vários países entre 2000 e 2013, extraída em formato xls [Internet]. [cited 2015 Jul 1]. Available from: <http://stats.oecd.org/>
136. OECD. OECD Health statistics 2014 - definitions, sources and methods. OECD; 2014.
137. OECD. OECD Health statistics 2014 - definitions , sources and methods: pharmaceutical consumption by DDDs. OECD; 2014.
138. Agencia española de medicamentos y productos de sanitarios. Uso de insulina y antidiabéticos orales en España, 1992-2006. Agencia española de medicamentos y productos de sanitarios; 2007.
139. Del Pozo J G. Estudio de utilización de antidiabéticos en España (1992-2008). Inf Ter del Sist Nac Salud. 2009;33(1):10–4.
140. NOMESCO. Medicines Consumption in the Nordic Countries 2004-2008. Copenhagen: Nordic Medico Statistical Committee; 2009.
141. Department of Health and Ageing. Australian Statistics on Medicines 2010. Australian Government; 2012.
142. Pharmaceutical Services Division and Clinical Research Centre. Malaysian Statistics on Medicine 2008. Kuala Lumpur: Ministry of Health Malaysia; 2013.

143. Ravimiamet - Estonian State Agency of Medicines. Estonian Statistics on Medicines 2006-2010. Ravimiamet; 2011.
144. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2012.
145. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números 2011 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2012.
146. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013.
147. Direcção-Geral da Saúde. Plano nacional de saúde 2012-2016 - versão resumo. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2013.
148. Direcção-Geral da Saúde. Programa nacional para a diabetes. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2012.
149. Despacho n.º 3052/2013, de 26 de Fevereiro, do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde.
150. Orientação da Direcção-Geral da Saúde n. 17/2013; de 5/12. Avaliação antropométrica no adulto. Direcção-Geral da Saúde; 2013.
151. Orientação da Direcção-Geral da Saúde n 5/2011 de 31/1. Prevenção e avaliação da nefropatia diabética. Direcção-Geral da Saúde; 2011;
152. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência , tratamento e controlo da diabetes mellitus e dos factores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal. Rev Port Cardiol. 2010;29(4):509–37.
153. Guimarães J, Bastos M, Melo M, Carvalheiro M. Nefropatia diabética - taxa de filtração glomerular calculada e estimada. Acta Med Port. 2007;20:145–50.
154. Marcelino M, Silva J, Domingues A, Lopes AF, Pereira A, Passos D, et al. Caracterização e avaliação de qualidade de cuidados numa consulta de diabetes. Rev Port Diabetes. 2014;9(2):54–9.
155. Saraiva J, Oliveira P, Rodrigues D, Paiva I, Moreno C, Guelho D, et al. Internamento por pé diabético e infecção: uma complicação grave da diabetes mellitus. Rev Port Diabetes. 2014;9(1 Suppl):27.
156. Duarte R, Pratas S, Gonçalves F, Valadas C, Pereira L, Fernandes C, et al. Estudo retrospectivo dos padrões terapêuticos referentes à hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia na diabetes tipo 2 numa população Portuguesa: estudo PATER. Rev Port Diabetes. 2006;4(1):5–14.

157. Duarte-Ramos F, Cabrita J. Using a pharmacoepidemiological approach to estimate diabetes type 2 prevalence in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:269–74.
158. Falcão IM, Pinto C, Santos J, Fernandes M de L, Ramalho L, Paixão E, et al. Estudo da prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na rede médicos-sentinela. *Rev Port Clín Geral.* 2008;24:679–92.
159. Nabais C, Pereira J, Pereira P, Capote R, Morbeck S, Raposo J. Retinopatia diabética e condições associadas. Que relação? Um estudo em doentes com diabetes mellitus tipo 2. *Acta Med Port.* 2011;24(S2):71–8.
160. Cabrita J, Lopes MM, Martins S de O, Moura AM, Ramos FD. Perfil de prescrição e avaliação do grau de cumprimento de orientações terapêuticas em diabéticos tipo 2: estudo transversal em medicina Geral e familiar. *Rev Port Farmacoter.* 2011;3:66–74.
161. Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2015;8:45–8.
162. Zafon C, Creus C. A comparison on insulin regimen treatment of elderly (>70 years) and younger (<70 years) type 2 diabetic patients in actual clinical practice. *Acta Diabetol.* 2013 Feb;50:33–7.
163. Ferreira L, Rodrigues M. Estudo duplo D: diabetes e dislipidemia. *Rev Port Diabetes.* 2015;10(1):11–4.
164. Zakerkish M, Shahbazian HB, Shahbazian H, Latifi SM, Aleali AM. Albuminuria and its correlates in type 2 diabetic patients. *Iranian J kidney Dis.* 2013;7(4):268–76.
165. Panarotto D, Teles AR, Schumacher MV. Fatores associados ao controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(4):314–21.
166. Tong PCY, Ko GTC, So W-Y, Chiang S-C, Yang X, Kong APS, et al. Use of anti-diabetic drugs and glycaemic control in type 2 diabetes - the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Dec;82:346–52.
167. Göbl CS, Brannath W, Bozkurt L, Handisurya A, Anderwald C, Luger A, et al. Sex-specific differences in glycemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Gend Med. Elsevier HS Journals, Inc.;* 2010 Dec;7(6):593–9.
168. Bi Y, Zhu D, Cheng J, Zhu Y, Xu N, Cui S, et al. The status of glycemic control: a cross-sectional study of outpatients with type 2 diabetes mellitus across primary, secondary, and tertiary hospitals in the Jiangsu province of China. *Clin Ther. Excerpta Medica Inc.;* 2010 May;32(5):973–83.

169. Ahmad NS, Islahudin F, Paraidathathu T. Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2014 Sep;5(5):563–9.
170. Viana L V, Leitão CB, Kramer CK, Zucatti ATN, Jezini DL, Felício J, et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013 Jan;3:e003336.
171. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A, Ji M. Predictors of glycemic control among patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health.* 2005 Apr 17;5:36.
172. Bertoni AG, Clark JM, Feeney P, Yanovski SZ, Bantle J, Montgomery B, et al. Suboptimal control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol in overweight adults with diabetes: the Look AHEAD Study. *J Diabetes Complications.* 2008;22:1–9.
173. Frei A, Herzog S, Woitzek K, Held U, Senn O, Rosemann T, et al. Characteristics of poorly controlled type 2 diabetes patients in Swiss primary care. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jan;11:70.
174. Khan H, Lasker SS, Chowdhury TA. Exploring reasons for very poor glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes. Primary Care Diabetes Europe;* 2011 Dec;5:251–5.
175. Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol.* 2010 Jun;47:137–45.
176. Moreira ED, Neves RCS, Nunes ZO, de Almeida MCC, Mendes ABV, Fittipaldi JAS, et al. Glycemic control and its correlates in patients with diabetes in Venezuela: results from a nationwide survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Mar;87:407–14.
177. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications. Elsevier Inc.;* 2010;24:84–9.
178. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio.
179. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro.
180. Portaria n.º 1319/2010, de 28 de Dezembro.
181. Kramer H, Cao G, Dugas L, Luke A, Cooper R, Durazo-Arvizu R. Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Diabetes Complications. Elsevier Inc.;* 2010;24:368–74.

182. Buysschaert M, Buysschaert B, Preumont V. Renal dysfunction as assessed by MDRD and cystatin-C in a Belgian cohort of type 2 diabetic patients followed in an outpatient clinic. *Rev Port Diabetes*. 2013;8(3):104–7.
183. Lazo M de LA, Bernabé-Ortiz A, Pinto ME, Ticse R, Malaga G, Sacksteder K, et al. Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle income country: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014 Jan;9(5):e95403.
184. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H. Inadequate control of diabetes and metabolic indices among diabetic patients: a population based study from the Kerman coronary artery disease risk study (KERCADRS). *Int J Heal Policy Manag*. 2015 Jan;4(5):271–7.
185. Ram N, Ahmed B, Hashmi F, Jabbar A. Importance of measuring non-HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(2):124–8.
186. Cea-Calvo L, Conthe P, Gómez-Fernández P, de Alvaro F, Fernández-Pérez C. Target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes in Spain: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:23.
187. Serra N, Oliveras A, Bergoñon S, Sans L, Cobos A, Martínez P, et al. Factores asociados al control de la presión arterial en pacientes con diabetes tratados en unidades de nefrología. *Estudio PRESIDIAB*. *Nefrología*. 2011 Jan;31(3):313–21.
188. Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot J-M, Ferreira SRG, Hancu N, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control - the International diabetes management practice study (IDMPS). *Diabetes Care*. 2009;32(2):227–33.
189. Del Pozo-Fernández C, Pardo-Ruiz C, Sánchez-Botella C, Blanes-Castañer V, López-Menchero R, Gisbert-Sellés C, et al. Discrepancies among consensus documents, guidelines, clinical practice and the legal framework for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. *Nefrología*. 2012 May 14;32(3):367–73.
190. Penfornis A, Fiquet B, Blicklé JF, Dejager S. Potential glycemic overtreatment in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes mellitus and renal disease: experience from the observational OREDIA study. *Diabetes, Metab Syndr Obes targets Ther*. 2015;8:303–13.
191. Ahmadani MY, Fawwad A, Basit A, Hydrie ZI. Microalbuminuria prevalence study in hypertensive patients with type 2 diabetes in Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(3):117–20.
192. Moreno C, Bastos M, Baptista C, Alves R, Ruas L, Vieira A, et al. Impacto do transplante renal no controlo metabólico da diabetes mellitus tipo 2 - experiência da unidade de transplantação renal dos HUC. *Rev Port Diabetes*. 2012;7(1 Suppl):14.

193. Santiago LM, Constantino L, Botas P, Miranda PR. Complicações da diabetes mellitus tipo 2: um estudo de casos e controlos no ambulatório de medicina geral e familiar no centro de Portugal. *Rev Port Diabetes*. 2012;7(4):165–70.
194. Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, Amin MJ, Iqbal QZ. Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):899–902.
195. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetic study (SN-DREAMS, report 27). *J Diabetes Complications*. Elsevier Inc.; 2012;26:123–8.
196. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Ann Saudi Med*. 2007;27(1):25–31.
197. Berkowitz SA, Atlas SJ, Grant RW, Wexler DJ. Individualizing HbA1c targets for patients with diabetes: impact of an automated algorithm within a primary care network. *Diabet Med*. 2014 Jul;31:839–46.
198. Chambel P, Marcelino M, Domingues A, Vilar H, Lopes L, Paradinha M, et al. Caracterização de doentes com diabetes mellitus tipo 2 medicados com vildagliptina. *Acta Med Port*. 2011;24(4):555–60.
199. Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther*. 2012 Jan;29(1):26–40.
200. Bender R. Introduction to the use of regression models in epidemiology. In: Verma M, editor. *Methods in molecular biology, vol 471: Cancer epidemiology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. p. 179–95.
201. McNamee R. Regression modelling and other methods to control confounding. *Occup Environ Med*. 2005;62:500–6.
202. Shmueli G. To explain or to predict? *Stat Sci*. 2010;25(3):289–310.
203. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. Second ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 1989.
204. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Second ed. New York: Wiley; 2000.
205. Christensen R. *Logistic regression, logit models, and discrimination. Log-linear models and logistic regression*. Second ed. New York: Springer; 1997. p. 116–77.

206. Fox J. Applied regression analysis and generalized linear models. Second ed. Thousand Oaks, CA: Sage; 2008.
207. Long JS. Pseudo-R²'s based on R² in LRM. Regression models for categorical and limited dependent variables. Thousand Oaks, CA: Sage; 1997. p. 104–6.
208. McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. In: Zarembka P, editor. Frontiers of econometrics. New York: Academic Press; 1973. p. 105–42.
209. Egede LE, Gebregziabher M, Hunt KJ, Axon RN, Echols C, Gilbert GE, et al. Regional, geographic, and racial/ethnic variation in glycemic control in a national sample of veterans with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34:938–43.
210. Nagrebetsky A, Griffin S, Kinmonth AL, Sutton S, Craven A, Farmer A. Predictors of suboptimal glycaemic control in type 2 diabetes patients: the role of medication adherence and body mass index in the relationship between glycaemia and age. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 May;96:119–28.
211. Nouredine H, Nakhoul N, Galal A, Soubra L, Saleh M. Level of A1c control and its predictors among Lebanese type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014 Jun;5(3):43–52.
212. Ji L-N, Lu J-M, Guo X-H, Yang W-Y, Weng J-P, Jia W-P, et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables. *BMC Public Health*. 2013 Jan;13:602.
213. Gitt AK, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs sulfonylurea use on top of metformin in a real world setting - results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry. *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):1005–14.
214. Hemmingsen B, Chritensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771.

Anexo

Anexo I

Carta da APDP a informar que a Comissão de Ética para a Saúde, dessa mesma instituição, emitiu um parecer favorável à realização do estudo académico denominado "Perfil de prescrição e objectivos terapêuticos na diabetes *mellitus* tipo 2 em consulta de diabetologia."



N.º 273/2013

Lisboa, 08 de abril de 2013

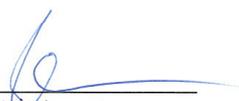
ASSUNTO: Perfil de prescrição e objetivos terapêuticos na diabetes mellitus tipo 2 em consulta de diabetologia

Ex.mo Senhor

Artur Moura

Em virtude de terem sido respeitados os requisitos necessários ao desenvolvimento do trabalho, inscritos no Regulamento sobre Trabalhos Académicos que Envolvam Doentes da A.P.D.P, cumpre-me informar V. Ex.a de que a Comissão de Ética para a Saúde (CES) da APDP emitiu **PARECER FAVORÁVEL** relativamente à realização do trabalho académico supracitado.

Com os melhores cumprimentos
A Comissão de Ética para a Saúde



Dra. Maria Celeste Campos
Presidente

Instituição Particular de Solidariedade Social
Rua do Salitre, 118 – 120 1250-203 Lisboa
E-mail: diabetes@apdp.pt Tel: 213 816 100 Fax: 213 859 371 Pessoa Colectiva: 500 851 875

A large, bold, black letter 'U' with a slight curve at the bottom, serving as the primary logo element.

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
FARMÁCIA

Universidade de Lisboa