

30
JANEIRO
2020

CONFERÊNCIA

**O VALOR DO DIAGNÓSTICO
PARA O SISTEMA DE SAÚDE
E PARA O CIDADÃO**

O CASO DA DIABETES



apifarma

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA
INDÚSTRIA FARMACÉUTICA

A epidemiologia da diabetes

A diabetes *mellitus* deriva de um estado de diminuição de secreção de insulina, associado a um maior ou menor grau de insulinoresistência. A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) corresponde a cerca de 90% de todos os casos de diabetes, estando associada, na maioria dos casos, a obesidade, hipertensão arterial e/ ou dislipidemia [1].

A incidência e prevalência de diabetes tem aumentado a nível global, em particular associada ao envelhecimento

populacional, aumento da obesidade e estilos de vida sedentários [1,2]. De facto, dados da International Diabetes Federation (IDF) para a região Europeia, no ano de 2017, indicam uma prevalência de 58 milhões de casos de diabetes. Estima-se que este número aumente para 67 milhões até 2045 [3].

Portugal apresenta uma das mais elevadas taxas de prevalência de diabetes a nível Europeu [4].

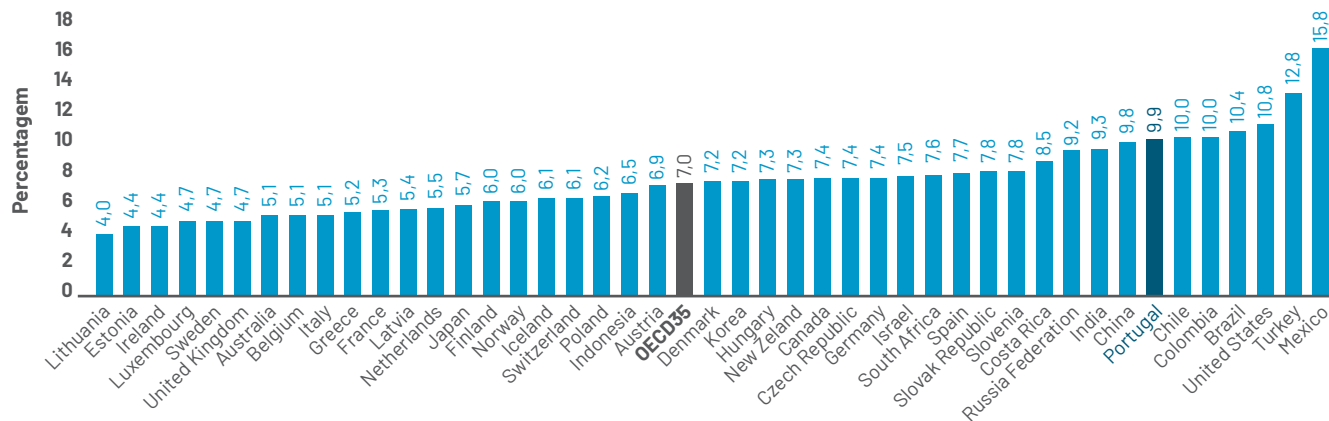


Figura 1. Taxa de prevalência ajustada à idade de diabetes mellitus na faixa etária dos 20-79 anos por país no ano de 2015 (adaptado de relatório do diabetes Atlas da IDF [5])

Vários estudos têm contribuído para caracterizar a epidemiologia da diabetes em Portugal [2, 6, 7]. As estimativas mais recentes do Observatório Nacional da diabetes (OND) referem uma prevalência de 13,3%, na faixa etária dos 20-79 anos, logo mais de 1 milhão de portugueses no respectivo grupo etário. Considerando o subdiagnóstico, a estimativa da prevalência da

diabetes não diagnosticada foi de 5,8% no ano de 2015 (Figura 2).

A diabetes é um dos mais importantes problemas de saúde pública traduzindo-se numa elevada morbilidade e mortalidade. As complicações crónicas da diabetes são multisistémicas e incluem doença cardiovascular,

retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. De facto, a diabetes é a principal causa de doença cardiovascular, cegueira, insuficiência renal e amputação dos membros inferiores [6].

As implicações para a sociedade portuguesa são substanciais com um contributo de 3,6% para a carga global da doença medida pela incapacidade e morte prematura (DALY) [8].

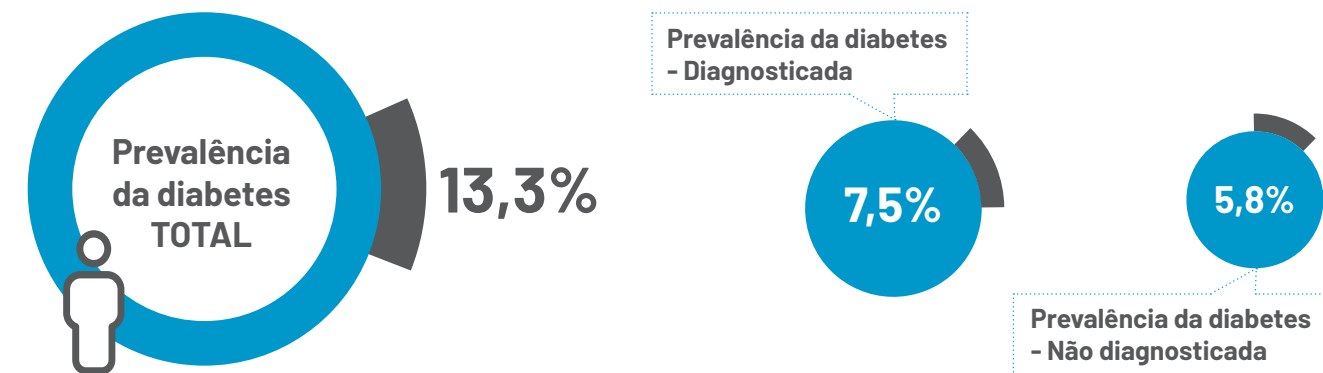


Figura 2. Prevalência da diabetes em Portugal no ano de 2015* (adaptado de Relatório do Observatório Nacional da diabetes [6])

Taxa de Mortalidade associada à diabetes

A diabetes é a quinta causa de morte em Portugal

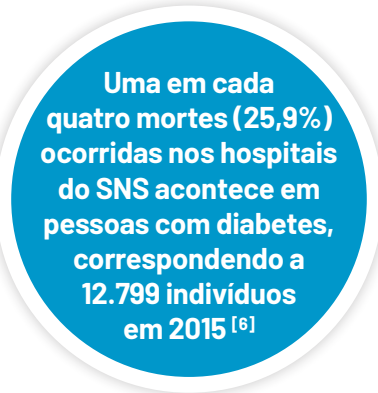
- **42,5 óbitos** por cada 100.000 habitantes [4];
- Responsável por **4% das mortes** ocorridas em 2015 [6];
- Cada morte prematura associada à diabetes representa uma perda de **8,5 anos de vida** (INE 2014) [6].



Internamentos associados à diabetes

15% dos internamentos nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) tinham um diagnóstico associado a diabetes (2015) [6]:

- **+ de 129 mil doentes internados;**
- **11,2 dias** de duração média de internamento;
- **7,8 dias** é a duração média dos internamentos do SNS.



* taxa de prevalência padronizada por faixa etária e por género à distribuição da população nacional no ano em análise

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morte em doentes com DM2. A **diabetes confere um risco de doença cardiovascular independente** e a maioria dos doentes com DM2 apresentam factores de risco adicionais, incluindo **hipertensão, dislipidemias, obesidade e doença renal crónica**. Nestes, verifica-se uma maior incidência de **complicações cardiovasculares**, incluindo **angina, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva** [9]. Os doentes com DM2 apresentam um risco de desenvolvimento de **doença coronária isquémica** 2 a 4 vezes superior à população geral [10], e um risco de AVC 2 a 5 vezes superior em comparação com a população sem diabetes [11].

A elevada prevalência de **complicações cardiovasculares** na população com DM2 também é uma realidade em Portugal. Um estudo transversal (rede de médicos sentinela, 2005-2007) caracterizou uma coorte de doentes com DM2, incluindo a prevalência de comorbilidades associadas. De um total de 4.583 doentes, dos quais 95,3% com diagnóstico de DM2, verificou-se que 7,3% e 4,1% da população apresentava antecedentes de AVC e EAM, respectivamente [12]. Um outro estudo conduzido por Gomes *et al.* (2017) em agrupamento de centros de saúde da zona norte

de Portugal, num total de 1.439 doentes com DM2 identificou a presença de complicações em 33,6% dos indivíduos, com **complicações cardiovasculares** e **cerebrovasculares** presentes em 8,9% e 8,4% dos doentes, respectivamente [9].

Dados recentes do OND documentam um aumento do número de internamentos por EAM em 4,3% no período de 2006-2015. Entre doentes internados por EAM no ano de 2015, 32,4% são em pessoas com diabetes e a letalidade intra-hospitalar por EAM é superior em doentes com diabetes em comparação com a população global internada por EAM (8,3% vs. 7,6%) [6]. Relativamente aos episódios de **internamento por AVC**, verificou-se um aumento de 4,4% do número de internamentos no período de 2006-2015, sendo que no ano de 2015, 30,0% dos internamentos por AVC foram em população diabética [6].

Para além do **grave problema de saúde pública e das implicações para o sistema de saúde**, os doentes e os seus familiares, a diabetes captura parte substancial dos recursos da sociedade (1% do PIB). O custo da diabetes em Portugal está estimado em 1.300 e 1.550 milhões de euros por ano, dos quais 60% correspondem a custos directos de tratamento da patologia e 19% (276,4 milhões de euros) a custos com medicamentos [6].

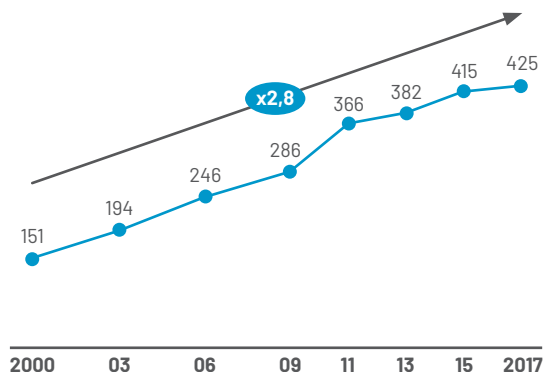


Diabetes: um dos principais desafios em cuidados de saúde no século XXI

Estudo “O valor dos medicamentos em Portugal”, produzido pela APIFARMA com o apoio da McKinsey, Outubro 2018.

A prevalência global de diabetes aumentou acentuadamente desde o início do século XXI

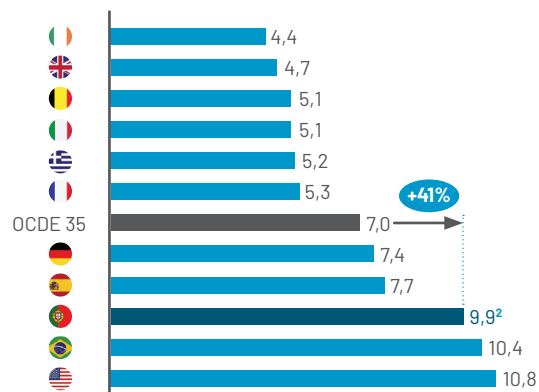
Número de adultos¹ com diabetes, Global, 2000-17, M



- A prevalência aumentou **2,8 vezes** entre 2000 e 2017;
- O crescimento da doença resulta de **população envelhecida, sedentarismo, dieta pouco saudável e obesidade** – particularmente relevantes para diabetes do tipo 2.

Portugal é um dos países mais afectados no grupo da OCDE

Percentagem de adultos¹ com diabetes, OCDE35, 2015 (%)



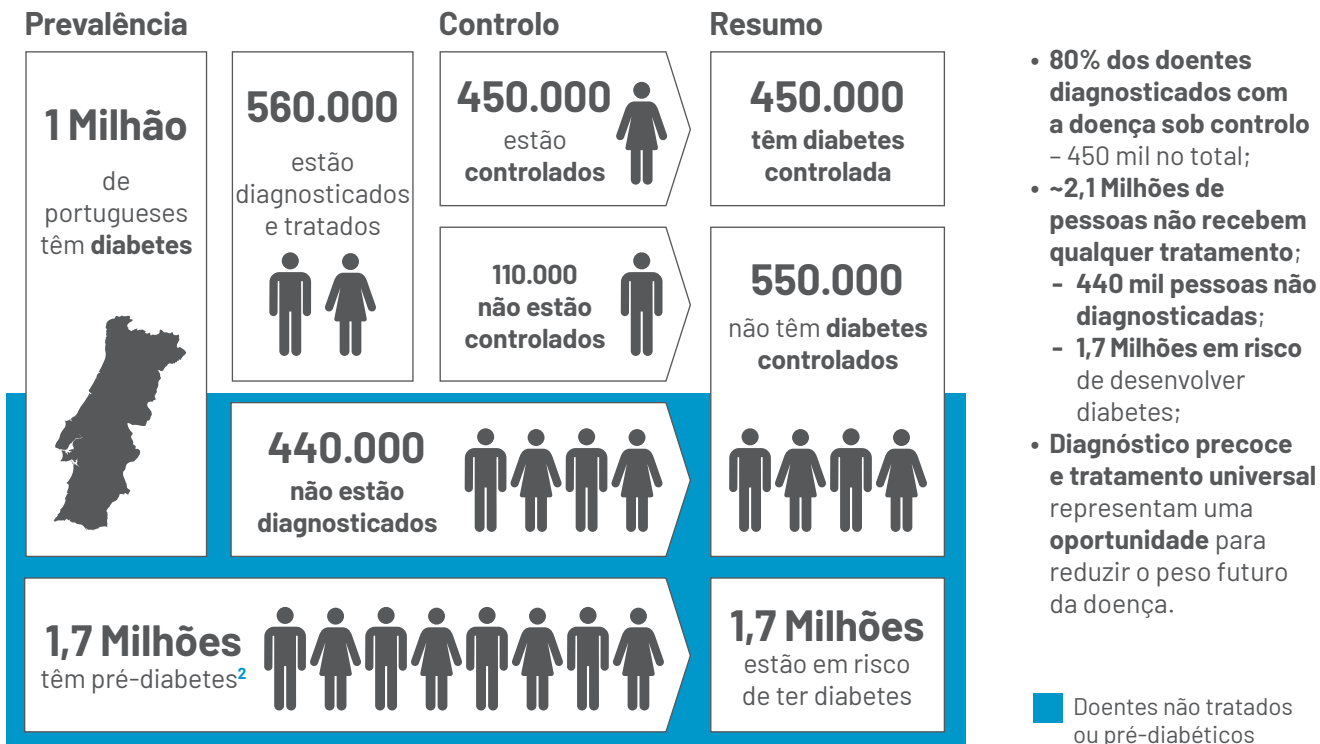
- Portugal tem uma das **maiores prevalências entre os países desenvolvidos** (41% superior a OCDE35, em 2015);
- **Incidência justificada pelo perfil de saúde das populações**: 60% com excesso de peso, 22% obesa e 37% fisicamente inactiva.

¹20-79 anos de idade; ² Validada pelo inquérito de exames First Health (Barreto et al.) – 9,9% da população residente em Portugal com idade entre 25 e 74 anos em 2015; Nota: Dados para diabetes tipo 1 e tipo 2 (tipo 2 ~90%).

FONTE: IDF, Diabetes Atlas (2017); OECD, Health at a Glance (2017); WHO, Diabetes Country Profiles (2016); Barreto et al., Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (2018)

Do Milhão de pessoas estimadas com diabetes em Portugal, mais de metade não são controladas

Estudo "O valor dos medicamentos em Portugal", produzido pela APIFARMA com o apoio da McKinsey, Outubro 2018.



¹Adultos entre 20-79 anos de idade; ² Risco de diabetes e doenças cardiovasculares; significa a presença de níveis de glicose mais elevados do que o normal, mas não suficientemente elevados para ser classificada como diabetes

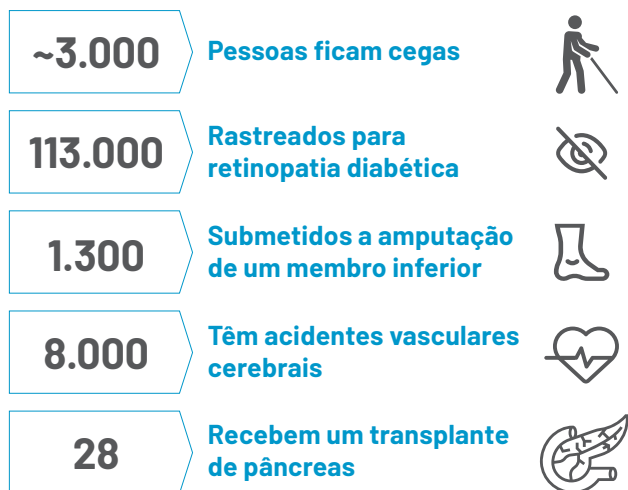
FONTE: Observatório Nacional da Diabetes, Diabetes, Factos e Números, o ano de 2015 (2016); Alves et al., Diabetes na população portuguesa: uma análise do estudo eCOR (2016); SPD & APDP, Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (2009)

Diabetes traz uma série de complicações aos doentes e causa mortes prematuras em Portugal

Estudo "O valor dos medicamentos em Portugal", produzido pela APIFARMA com o apoio da McKinsey, Outubro 2018.

A doença é uma das principais causas de cegueira, doença cardiovascular, amputação de membros inferiores e insuficiência renal.

Devido à diabetes, em Portugal todos os anos¹:



Complicações da diabetes são causadas pela persistência de nível elevado de glicose.

A diabetes é responsável por uma parcela significativa de mortes e AVP¹ devido a mortalidade prematura.

Classificação e evolução das 9 maiores causas de AVP², Portugal, 1990-2010

Causas	AVP (milhares), 2010	Δ (%)
Acidente vascular cerebral	209	-50
Doença arterial coronária	175	-28
Cancro do pulmão	74	42
Cancro colorrectal	71	52
Infecções respiratórias inferiores	67	10
Cirrose	57	-29
Dano a si mesmo	51	-19
Diabetes	51	9
Cancro do estômago	51	-25

Causas de morte potenciadas por diabetes

¹Dados para 2015; ² Anos de Vida Perdidos

FONTE: IDF, Diabetes Atlas (2017); DGS, Programa Nacional Para a Diabetes, 2017 (2017); Observatório Nacional da Diabetes, Diabetes, Factos e Números, o ano de 2015 (2016); WHO, Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk factors study, 2010 (2010)

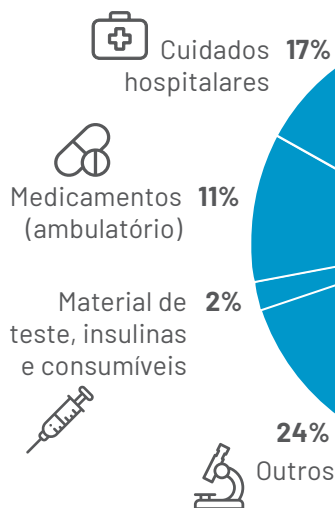
~600 Milhões de Euros em custos directos e indirectos evitados anualmente, incluindo despesas com cuidados hospitalares e decréscimo de produtividade

Estudo "O valor dos medicamentos em Portugal", produzido pela APIFARMA com o apoio da McKinsey, Outubro 2018.

Estimativa de custo económico total de diabetes¹, Portugal, 2015, Percentagem de custos totais

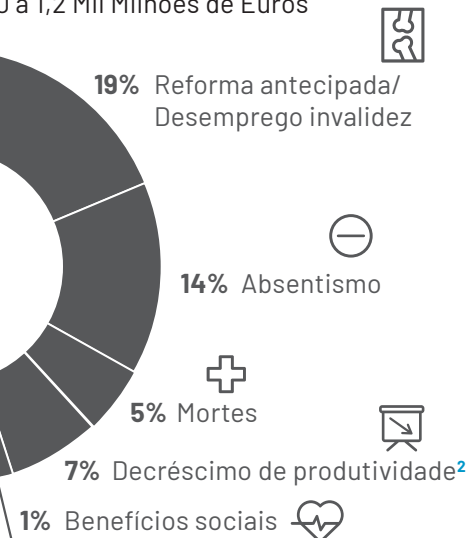
Custos directos

1,3 a 1,5 Mil Milhões de Euros



Custos indirectos

1,0 a 1,2 Mil Milhões de Euros



- O peso económico anual global de diabetes está estimado entre **2,3 e 2,7 Mil Milhões de Euros € em Portugal (1,2% a 1,4% do PIB)**;
- **~600 Milhões de Euros em custos evitados anualmente** devido ao controlo da diabetes, equivalente a 20% dos custos totais estimados⁵.

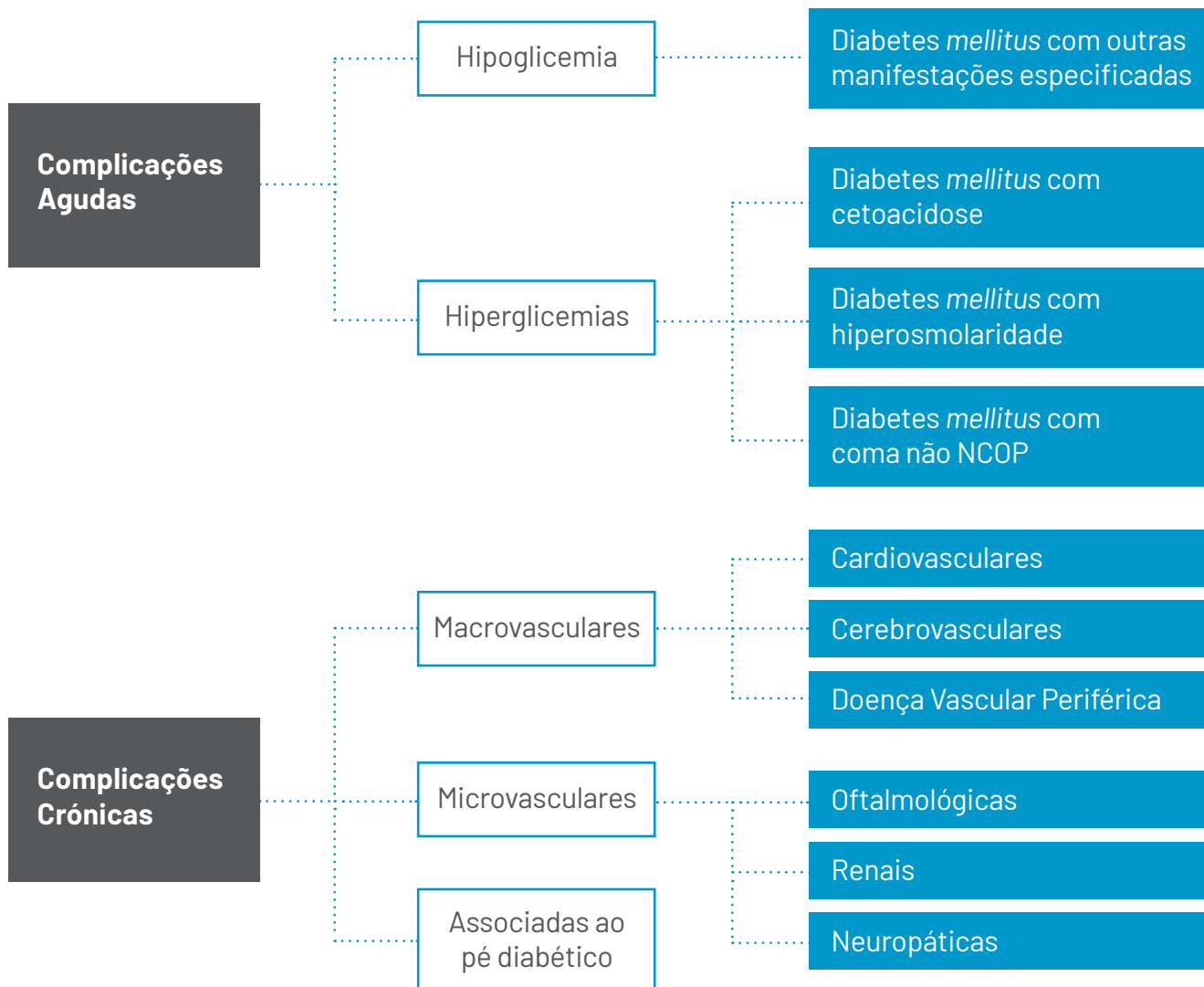
¹Peso indirecto inferido com base em estudos internacionais: EUA em 2017: 28% dos custos totais, incluindo morte, absentismo e perda de produtividade; e 5 países europeus em 2010: 52% de todos os custos em 2010: absentismo, reformas antecipadas e prestações sociais (Kanavos et al. e ADA); ²Pessoas empregadas e desempregadas; ³Previsão supondo aumento de AVAI baseado na taxa de crescimento de prevalência a partir de 2002 - ilustrativo.

Nota: Acredita-se que os custos indirectos avaliados por estudos estão subestimados (devido à não inclusão de todas as categorias de custos indirectos).

FONTE: Kanavos et al., Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries (2012); ADA, Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017 (2018); Observatório Nacional da Diabetes, Diabetes, Factos e Números, o ano de 2015 (2016)

A epidemiologia da diabetes

Complicações associadas à doença





Estudo “A Relevância dos Resultados das Análises Clínicas (Diagnóstico *in vitro*) para o Diagnóstico e Gestão Clínicos – Contributo para a diabetes”

Carlos Gouveia Pinto, Centro de Investigação Sobre Economia Portuguesa – CISEP
José Zorro Mendes, Centro de Investigação Sobre Economia Portuguesa – CISEP
Rui Duarte, Associação Protetora dos Diabéticos Portugueses – APDP

O Diagnóstico *in vitro* e o apoio à decisão em Saúde

O **Diagnóstico *in vitro*** (Div), ou seja, as análises clínicas, são o **instrumento mais frequente para a realização do diagnóstico**, mesmo antes da ocorrência dos sintomas, bem como da gestão clínica dos doentes.

Assim, são um meio muito importante - e, em muitos casos, insubstituível - de **apoio à decisão dos profissionais de saúde**. Fornecendo uma gama muito variada de informação, abrange situações que vão desde a predisposição genética até à monitorização das situações clínicas ao longo do tratamento.

Aliás, dada a crescente importância da prevenção precoce decorrente das características das patologias com maior prevalência e a grande evolução da tecnologia na sequência da descodificação do genoma humano, é de prever que a sua importância na gestão clínica venha a aumentar muito.

Se os Div estão bem estabelecidos e são reconhecidos pela comunidade médica, o facto de serem de utilização corrente e de baixo preço tem levado a que a sua contribuição para a eficiência na prestação de cuidados saúde não seja suficientemente valorizada.

No entanto, o valor destes instrumentos terapêuticos é frequentemente subestimado possivelmente porque não têm uma acção curativa directa. Este facto é confirmado pelo número muito reduzido de estudos de avaliação do impacto da informação que veiculam na decisão dos atores no sector da saúde - prestadores, financiadores e doentes.

Este estudo pretende contribuir para preencher esta lacuna. Apresentar-se-ão resultados mas, sobretudo, serão fornecidas pistas para o desenvolvimento de trabalho futuro.

Desta forma, o presente trabalho pretende pôr em evidência a importância clínica e económica do Div. Em primeiro lugar, faz-se uma análise da importância a nível global do sector. Segue-se a discussão, com o apoio de **dois painéis de especialistas**, da importância das análises clínicas no diagnóstico e gestão clínica da doença. Dada a impossibilidade de avaliar a sua relevância em mais do que uma patologia, escolheu-se a diabetes (tipo 1 e tipo 2) como área de aplicação, dada a sua elevada importância social e a diversidade de problemas que põe à decisão clínica. Por último, faz-se um cálculo sobre o contributo para a sustentabilidade da saúde, decorrente do melhor controle dos factores de risco da doença e consequente impacto sobre as complicações a ela associadas.

Painel de Medicina Geral e Familiar

5 especialistas com larga experiência no seguimento de pessoas com diabetes nos Cuidados de Saúde Primários em diferentes regiões de Portugal.

Painel de Diabetologistas

5 especialistas com experiência no acompanhamento de diabéticos de tipo 1 e tipo 2.

- 2 endocrinologistas
- 2 internistas
- 1 diabetologista responsável por um departamento de pé diabético.

A importância global e a intervenção do Div ao longo da evolução da doença

O Div é uma **ferramenta indispensável na prática clínica para o diagnóstico e a monitorização das doenças**, assim como para realizar prognósticos de evolução e prever a resposta da pessoa que vive com a doença aos tratamentos. Os testes realizados desde uma fase precoce da doença, incluindo ainda antes de ela se manifestar, permitem uma maior eficácia no controle

da sua evolução, contribuindo para uma diminuição significativa das despesas em cuidados de saúde nas fases mais tardias da doença.

Ao dar informação de suporte ao médico para este formular a sua decisão, de uma maneira mais segura e eficaz, o **Div traz um triplo benefício**.

Clínico

Decisões mais corretas dos médicos, por terem acesso a mais e melhor informação sobre o estado do doente.

Económico

Redução de custos decorrentes de decisões mais eficazes dos médicos e inerentes aos contributo dos resultados em saúde para a sociedade e para a economia.

Qualidade de vida

Ao longo do processo de evolução da doença, os doentes beneficiam de decisões mais informadas dos médicos e da evolução tecnológica subjacente ao Div, que garante testes e análises com um grau de desconforto e invasão cada vez menores.

Estudo “A Relevância dos Resultados das Análises Clínicas (Diagnóstico *in vitro*) para o Diagnóstico e Gestão Clínicos – Contributo para a diabetes”

Evolução da doença					
Predisposição genética	Diagnóstico de prevenção	Diagnóstico	Prognóstico	Seleção da terapêutica	Monitorização do tratamento
<ul style="list-style-type: none">• Antecipação do risco de doenças;• Detecção precoce da doença.	<ul style="list-style-type: none">• Avaliação preditiva de risco;• Detecção precoce da doença;• Rastreio direccionado – prevenção secundária.	<ul style="list-style-type: none">• Detecção ou exclusão da doença;• Identificação de co-morbilidades;• Suporte e monitorização terapêuticas.	<ul style="list-style-type: none">• Avaliação da progressão;• Identificação do prognóstico/ severidade da doença.	<ul style="list-style-type: none">• Seleção do tratamento adequado às necessidades da patologia e ao perfil genético ou biológico.	<ul style="list-style-type: none">• Gestão da doença;• Monitorização e avaliação dos resultados do tratamento;• Limitação e prevenir complicações.

A importância do Div no diagnóstico e gestão clínica da diabetes

O Div é um instrumento terapêutico importante e, em muitos casos, imprescindível para o diagnóstico e controlo clínico da generalidade das doenças. Assume um papel decisivo que vai do diagnóstico ao controlo da evolução clínica ao longo do tratamento. Dado este amplo espectro de intervenção é de esperar que a sua importância clínica e, conseqüentemente, económica aumente.

Na diabetes, a sua importância é ainda mais decisiva. Desde logo porque define a doença - a diabetes é devida à hiperglicémia -, permite o diagnóstico precoce e a intervenção atempada para reduzir as complicações agudas. Neste contexto assume particular relevo a autovigilância/ autocontrolo uma vez que o Div é fundamental como meio de monitorizar a progressão

das complicações microvasculares e macrovasculares da doença.

As análises clínicas fazem parte integrante da **longa cadeia de cuidados e da gestão clínica da diabetes**, doença crónica de prevalência crescente e cujo bom controlo é fundamental na prevenção das complicações agudas e crónicas associadas. As complicações agudas derivam diretamente dos desequilíbrios extremos do controlo glicémico e, por isso, **o seu diagnóstico e abordagem clínica é indissociável do controlo da glicemia e de outros parâmetros laboratoriais do momento**, assim como da sua avaliação periódica ao longo de horas/dias, frequentemente em ambiente hospitalar.

Estudo “A Relevância dos Resultados das Análises Clínicas (Diagnóstico *in vitro*) para o Diagnóstico e Gestão Clínicos – Contributo para a diabetes”

1. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da diabetes é feito na **ausência de suspeita clínica em cerca de 80% dos casos**. O teste de diagnóstico mais vezes utilizado foi a glicemia em jejum (55%). É necessário um 2.º teste de confirmação do diagnóstico em 75% dos casos – Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) ou Hemoglobina glicada (HbA1c).

2. Controlo glicémico

Na avaliação do controlo metabólico (glicémico), no contexto dos cuidados de saúde primários, **o doseamento da HbA1c é realizado em média 2 vezes por ano em 75% dos doentes** e influencia a modificação/ intensificação terapêutica e a consequente melhoria do controlo glicémico (taxa de sucesso) em 75% das situações dos doentes com controlo glicémico acima do objectivo (cerca de 40% do total). Embora a HbA1c constitua o padrão do controlo glicémico, o painel apontou que em 100% dos casos a glicemia em jejum também é solicitada 2 vezes por ano, em média.

3. Vigilância laboratorial relacionada com a prevenção das complicações na diabetes

Para além do controlo glicémico, existe a necessidade da vigilância laboratorial periódica de outros parâmetros para a monitorização/ prevenção das complicações da doença. O painel pronunciou-se acerca da frequência anual (número de medições x percentagem de doentes) dos seguintes parâmetros:

- **Perfil lipídico** (Colesterol total, frações LDL, HDL e triglicéridos) – 75%;
- **Albuminúria e creatinina sérica** – 70%;
- **Enzimologia hepática** – 60%.

4. Autovigilância/ autocontrolo

O painel estimou que **cerca de 65% dos doentes com diabetes tipo 2 realizam Automonitorização da Glicemia Capilar (AMG)**, numa média de 4 determinações/ semana, cerca de 20% dos quais actuam de acordo com os resultados da AMG. Numa escala de 1 (nada importante) a 5 (muito importante) a importância atribuída aos resultados da AMG para a optimização terapêutica por parte do clínico foi de 3.

5. Consequências da não adesão à terapêutica

Qual é o fator atribuível (FA) ao Div – realização de exames laboratoriais – na prevenção das complicações crónicas da diabetes? **O factor atribuível (FA) ao Div** (incluindo a HbA1c e outros exames laboratoriais não “glicémicos” como sejam os lípidos sanguíneos ou os parâmetros da função renal) **na prevenção das complicações crónicas da diabetes foi estimado em 35% no pé diabético (PD) e no acidente vascular cerebral (AVC)**; 45% na doença cardiovascular isquémica (DCI); e 80% na doença renal diabética. O FA foi avaliado tendo em conta as outras medidas preventivas das complicações da diabetes, tais como os rastreios para a retinopatia e a neuropatia diabética, o exame dos pés e o controlo de outros fatores de risco cardiovascular como a hipertensão arterial e o tabagismo, por exemplo.

As poupança em saúde decorrentes do controle dos factores de risco da diabetes

Para calcular a poupança (em termos da despesa em cuidados de saúde) do diagnóstico e gestão clínica da doença através da realização de análises clínicas, **foi tomado como base o artigo “Estimating the impact of better management of glycaemic control in adults with Type 1 and Type 2 diabetes on the number of clinical complications and the associated financial benefit”**.

Neste estudo os autores, Baxter *et al.*, estimaram o impacto do controlo glicémico (indicado pela redução do nível de HbA1c) na incidência das complicações da DM1 e da DM2 utilizando o Core diabetes Model do IMS aplicado a uma coorte representativa da população do Reino Unido ^[38].

A grande vantagem deste estudo foi o impacto da redução das complicações ter sido associada exclusivamente à diminuição do nível de HbA1c. Ou seja, a variação das complicações foi feita depender apenas dos

parâmetros analíticos e não da abordagem terapêutica. Apesar de muito subestimado, verifica-se uma **diminuição da incidência dos AVC e dos EAM em cerca de 145 e 263, respetivamente**. Uma vez que não foram incluídas as análises específicas da prevenção das doenças cardiovasculares, é de prever que o impacto do Div nestas complicações seja substancialmente maior. Como seria de esperar, a diminuição do número de amputações e de transplantes evitados é menor. No entanto, isso não quer dizer que tal seja verdade no conjunto das complicações relativas ao pé diabético e às nefropatias uma vez que não estão incluídas nem as neuropatias nem a diálise.

Ponderados pelos custos, vê-se que **as maiores poupanças estão relacionadas com a redução de transplantes, de EAM e de amputações – todas com mais de 1 Milhão de Euros em 5 anos (entre 2011 e 2015). No total, a poupança seria de cerca de 4 Milhões de Euros.**





O futuro? Inovar no atendimento ao doente

Estudo “O valor dos medicamentos em Portugal”, produzido pela APIFARMA com o apoio da McKinsey, Outubro 2018.

Reforçar a prevenção e o diagnóstico precoce da doença reduz o peso das patologias e permite obter retorno do investimento em tratamentos inovadores

Alta prevalência de factores de risco e diagnóstico tardio estão a aumentar o peso da doença

Mudanças simples podem ter um impacto significativo na prevalência da doença e na eficiência do tratamento

Diabetes: 41% mais doentes em Portugal que na Organização para a Cooperação e Desenvolvimento da Economia (OCDE), mais de 80% dos quais têm excesso de peso ou são obesos

Prevenção

Promoção de mudanças de estilo de vida em pessoas com factores de risco modificáveis;

Definição de planos de tratamento para as manifestações iniciais da doença para evitar ou adiar o seu surgimento

Disponibilização de programas de educação básica em saúde para capacitar os doentes com informação sobre as opções mais saudáveis.

Diagnóstico

Estabelecimento de alvos de taxas de diagnóstico e tratamento nas doenças.

Promoção de campanhas de diagnóstico precoce enfocadas em populações de alto risco.

Melhoria do cumprimento de rastreios existentes educando doentes sobre a importância do diagnóstico e tratamento precoces.

FONTE: Apifarma (2018) “Importância do Diagnóstico Precoce na Artrite Reumatoide”; Martins et al., DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt (2015); OECD, Health at a Glance (2017); Barreto et al., Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (2018); Global Smoking Prevalence and Cigarette Consumption 1980-2012 (2013); Molina et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship; DGS, Programa Nacional para as doenças oncológicas (2017); Doubeni et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study (2018).

Referências

1. Diagnóstico e classificação da diabetes Mellitus. Normas da Direção Geral da Saúde 2011 [cited 2018 25-09-2018]; Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direcao-geral-da-saude-n-0022011-de-14012011-pdf.aspx>.
2. Torre, C., et al., Patterns of glucose lowering drugs utilization in Portugal and in the Netherlands. Trends over time. *Prim Care diabetes*, 2015. 9(6): p. 482-9.
3. International diabetes Federation. International diabetes Federation - diabetes Atlas. 2017 [cited 2018 25-09-2018]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
4. Programa Nacional para a diabetes. 2018 [cited 2018 01-10-2018]; Available from: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-894111-pdf.aspx?v=11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547>.
5. International diabetes Federation. International diabetes Federation - diabetes Atlas. 2015; Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
6. Relatório anual do Observatório Nacional da diabetes. 2016 [cited 2018 01-10-2018]; Available from: <http://www.spd.pt/index.php/observatrio-mainmenu-330>.
7. Relatório do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico: estado de saúde dos portugueses em 2015. 2017 [cited 2018 01-10-2018]; Available from: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Paginas/IIINSEFrelat%C3%B3rio.aspx>.
8. Direção Geral da Saúde, A Saúde dos Portugueses. 2016, Direção Geral da Saúde
9. Gomes, A.R. and L. Santos, Prevalência das complicações da diabetes mellitus no ACEs Santo Tirso/Trofa: estudo descritivo. 2017, 2017. 33(4): p. -191.
10. Stevens, R.J., et al., The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*, 2001. 101(6): p. 671-9.
11. Kothari, V., et al., UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective diabetes Study risk engine. *Stroke*, 2002. 33(7): p. 1776-81.
12. Falcão, I.M., et al., Estudo da prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: Um estudo na rede médicos-sentinela. 2008, 2008. 24(6): p. -586.
13. PD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 diabetes - Update Proposal (adaptation of the Update 2015 of the Joint Position Statement of ADA/EASD). 2015 [cited 2018 01-10-2018]; Available from: <http://www.spd.pt/index.php/notcias-topme-nu-19/568-2015-09-23-14-21-21>.
14. Davies, M.J., et al., Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *diabetes Care*, 2018.
15. INFARMED, Monitorização do consumo de medicamentos - Meio ambulatório. 2017.
16. Deacon, C.F. and H.E. Lebovitz, Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *diabetes Obes Metab*, 2016. 18(4): p. 333-47.
17. INFOMED - Base de dados de medicamentos. 2018 [cited 2018 01-10-2018]; Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.
18. Deacon, C.F., A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *diabetes Obes Metab*, 2018. 20 Suppl 1: p. 34-46.
19. Karagiannis, T., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2012. 344: p. e1369.
20. Chang, C.Y., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol*, 2017. 16(1): p. 159.
21. Eriksson, J.W., et al., Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *diabetes Res Clin Pract*, 2016. 117: p. 39-47.
22. Cho, Y.Y. and S.I. Cho, Metformin combined with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or metformin combined with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes: A real world analysis of the South Korean national cohort. *Metabolism*, 2018. 85: p. 14-22.
23. Gouveia, M., et al., Antidiabéticos orais e internamentos atribuíveis à diabetes em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 2012. 25(5): p. 323-331.
24. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Clinical modification, ninth edition (ICD-9-CM). [cited 2018 19-10-2018]; Available from: <http://www2.acss.min-saude.pt/Default.aspx?TabId=358&language=pt-PT>.
25. Glasheen, W.P., A. Renda, and Y. Dong, diabetes Complications Severity Index (DCSI)-Update and ICD-10 translation. *J diabetes Complications*, 2017. 31(6): p. 1007-1013.
26. Khokhar, B., et al., Systematic review of validated case definitions for diabetes in ICD-9-coded and ICD-10-coded data in adult populations. *BMJ Open*, 2016. 6(8): p. e009952.
27. Fincke, B.G., D.R. Miller, and R. Turpin, A classification of diabetic foot infections using ICD-9-CM codes: application to a large computerized medical database. *BMC Health Services Research*, 2010. 10: p. 192-192.
28. Hayes, A.J., et al., UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, 2013. 56(9): p. 1925-33.
29. Administração Central do Sistema de Saúde, I., Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - Segunda Edição. 1999.
30. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2018: World Health Organization.
31. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. 2017; Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
32. Beaulieu, C., J. Chen, and J.L. Sarmiento, Change-point analysis as a tool to detect abrupt climate variations. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 2012. 370(1962): p. 1228-1249.
33. Chen, J. and A.K. Gupta, Parametric statistical change point analysis: with applications to genetics, medicine, and finance. Second edition ed. 2012: Springer Science & Business Media.
34. Waller, L.A., et al., Hierarchical spatio-temporal mapping of disease rates. *Journal of the American Statistical association*, 1997. 92(438): p. 607-617.
35. Besag, J., J. York, and A. Mollié, Bayesian Image Restoration With Two applications In Spatial Statistics. Vol. 43. 1991. 1-20.
36. Ugarte, M., et al., Evaluating the performance of spatio-temporal Bayesian models in disease mapping. *Environmetrics: The official journal of the International Environmetrics Society*, 2009. 20(6): p. 647-665.
37. Rue, H., S. Martino, and N. Chopin, Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *Journal of the royal statistical society: Series b (statistical methodology)*, 2009. 71(2): p. 319-392.
38. Baxter M, Hudson R, Bartlett C, Samyshkin Y, Alexiou D, and Hex N Estimating the impact of better management of glycaemic control in adults with Type 1 and Type 2 diabetes on the number of clinical complications and the associated financial benefit. *Diabetic Medecine*. 2016, DOI: 10.1111/dme.13062.



Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

Av. Dom Vasco da Gama, 34, 1400-128 Lisboa Portugal
T. 213 005 080 | F. 213 031 799

www.apifarma.pt | board@apifarma.pt