

Análise de custo-efetividade do undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) como terapia de reposição de testosterona (TRT) para pacientes com distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no Brasil

Cost-effectiveness analysis of intra muscular testosterone undecanoate (IM-TU) as testosterone replacement therapy (TRT) for androgen deficiency in the aging male (ADAM) and diabetes mellitus type 2 (DM2) patients in Brazil

Alessandra Pimentel da Silva¹, Natália Bolzachini Santoni¹, Camila Pepe², Luciano Paladini³

Palavras-chave:

custos e análise de custo, undecilato de testosterona, hipogonadismo, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares

Keywords:

cost and cost-analysis, testosterone undecanoate, hypogonadism, diabetes mellitus, type 2, cardiovascular diseases

RESUMO

Objetivo: Determinar a custo-efetividade do TRT com UT-IM comparado ao placebo em pacientes com DAEM e DM2 no sistema privado brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvida análise de custo-efetividade baseada em um modelo de Markov. Dados epidemiológicos e de eficácia derivaram de revisão da literatura (RL). Apenas custos médicos diretos foram considerados. Se disponível, custos dos eventos clínicos (EC) foram obtidos de estudos de custo da doença. Se não, diretrizes brasileiras determinaram os recursos utilizados para tratar os EC. Custos e benefícios foram descontados a 5%aa. Desfechos foram expressos como EC. Análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi conduzida para avaliar a robustez do modelo. O período de tempo analisado foi *lifetime*. **Resultados:** Apesar da ausência de estudos avaliando diretamente o impacto do UT-IM na redução de eventos cardiovasculares, a RL mostrou uma favorável influência nos marcadores intermediários da doença cardiovascular, o que sugere que UT-IM tem efeito clinicamente relevante em pacientes em risco, especialmente pacientes com síndrome metabólica e/ou DM2. A análise mostrou maior benefício clínico e custo para UT-IM. Considerando 100 pacientes, ocorrem 75,2EC e 140,0EC, com gasto de R\$34.120 e R\$23.489 com UT-IM e placebo, respectivamente. Resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$16.390/EC evitado. ASP demonstrou que em 83,2% das simulações UT-IM foi mais efetivo com maior custo e em 16,8% foi dominante comparado a placebo. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que UT-IM tem efeito clinicamente relevante na redução de EC, sendo muito custo-efetivo para o tratamento do DAEM em pacientes com DM2 considerando uma disposição a pagar de R\$19.016/EC evitado (PIB per-capita brasileiro).

ABSTRACT

Objectives: To determine the cost-effectiveness of TRT with IM-TU compared with placebo for patients with ADAM and DM2 in Brazilian Private Healthcare System. **Methods:** The study was a cost-effectiveness analysis based on Markov modeling. Epidemiological and efficacy data derived from a critical appraisal of the scientific literature. Only direct medical costs were considered. If available, costs of clinical events (CE) were obtained from burden of disease studies. If not, Brazilian official guidelines determined the resources used to treat the CE. Costs and benefits were discounted at 5% yearly. Outcomes were expressed as CE. Probability sensitivity analysis (PSA) was conducted to assess model robustness. Life time horizon was analyzed. **Results:** The systematic review showed that

Recebido em: 02/08/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1 Bayer SA, São Paulo, Brasil, 2 Medinsight, São Paulo, Brasil, 3 Medinsight&Evidências, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight

Fontes de financiamento: este estudo foi financiado por Bayer S/A - São Paulo - SP - Brasil

Congressos onde o estudo foi apresentado: HTAI 2011 – Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza, Endereço: Rua Hollywood, 330 – Brooklin – CEP 04564 004 – São Paulo – SP, Telefone: 55 11 5041 1308, email: camilapepe@medinsight.com

although the absence of studies directly evaluating the impact of IM-TU on cardiovascular events, their favorable influence on cardiovascular disease intermediate markers suggests that IM-TU may have clinically relevant effect in patients at risk, especially in patients with metabolic syndrome and/or DM2. The analysis showed higher clinical benefits and costs for IM-TU. Considering 100 patients, 75.2CE and 140.0CE occurred with a spent of R\$34,120 and R\$23,489 with IM-TU and placebo, respectively, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$16,390/CE avoided. PSA demonstrated that in 83.2% of the simulations IM-TU was more effective with higher cost and in 16.8% of the simulations IM-TU was dominant compared to placebo. **Conclusion:** Our study demonstrated that IM-TU have clinically relevant effect in reducing CE being highly cost-effective for ADAM treatment in patients with DM2 at willingness-to-pay beyond R\$19,016/CE avoided (Brazilian GDP per-capita).

Introdução

O distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) tem sido descrito como uma síndrome clínica e bioquímica, caracterizada por baixos níveis de testosterona. Temos duas diretrizes clínicas que classificam os pacientes com baixo nível de testosterona de forma diferente: a) nível de testosterona total inferiores a 9,8-10,4 nmol/L (Bhasin *et al.*, 2010); b) nível de testosterona total inferiores a 8 nmol/L ou entre 8-12 nmol/L com testosterona livre inferior a 225 pmol/L (Wang *et al.*, 2009). Em ambas as diretrizes os níveis de testosterona devem estar associados a sintomas como redução de libido, disfunção erétil e redução de força muscular que, embora não específicos, aumentam a suspeita da presença de DAEM (Wang *et al.*, 2009; Bhasin *et al.*, 2010). Enquanto a prevalência de baixos níveis de testosterona tem sido descrita como cerca de 20%, em homens acima de 60 anos de idade, e 50%, em homens com idade acima de 80 anos, (Harman *et al.*, 2001) a prevalência observada do DAEM (clínico-laboratorial) varia de 7,1%, em homens com idade entre 48 e 59 anos, até 22,8%, em homens com idade entre 70 e 79 anos, com incidência de 12,3 casos/1.000 indivíduos entre 40 e 70 anos de idade por ano (Araujo *et al.*, 2004).

Além do impacto em redução da função sexual e vitalidade, estudos transversais e longitudinais têm associado DAEM a maior risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (Ding *et al.*, 2006; Corona *et al.*, 2010) e síndrome metabólica (Corona *et al.*, 2011) que, por sua vez, são fatores de risco para mortalidade cardiovascular e global (Hu *et al.*, 2004; Galassi *et al.*, 2006; Mottillo *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2010). A associação direta entre baixos níveis de testosterona e doença cardiovascular tem observações mais controversas, mas com tendência a uma relação presente (Shabsigh *et al.*, 2005; Khaw *et al.*, 2007).

A terapia de reposição de testosterona (TRT) está bem estabelecida como intervenção efetiva na melhora de sintomas como perda de libido e disfunção erétil (Bhasin *et al.*, 2010). O objetivo deste estudo é realizar revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança da TRT com undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) com o objetivo principal de avaliar o efeito da TRT com UT-IM sobre eventos cardiovasculares e sobre fatores de risco cardiovascular em homens com DAEM. Além disso, determinar a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário do emprego de UT-IM em pacientes com DAEM em comparação ao placebo, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Métodos

Revisão sistemática da literatura

Foi desenvolvida revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do emprego de UT-IM em pacientes com DAEM com o objetivo de identificar uma possível correlação entre o uso de UT-IM com a redução de eventos cardiovasculares.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline até 11/02/2011 a fim de se identificar estudos clínicos, prospectivos, randomizados e controlados e revisões sistemáticas da literatura com metanálise avaliando o uso de reposição de testosterona com UT-IM. Os desfechos de interesse foram efetividade (por exemplo: mortalidade, eventos cardiovasculares e melhora dos parâmetros metabólicos) e segurança. Foram selecionados apenas estudos publicados em língua inglesa.

Análise de custo-efetividade

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do UT-IM

em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Uso de recursos e custos de tratamento

Foram considerados apenas os custos médicos diretos. Custos médicos diretos referem-se aos recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos com medicamentos, consultas médicas, exames, procedimentos, internações hospitalares e custos com complicações relacionadas ao tratamento. Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade dos pacientes, não foram incorporados na análise.

Custos unitários de medicamentos foram obtidos da lista CMED (CMED, 2011), foram utilizados o preço fábrica com 18% de ICMS. Os custos de procedimentos e exames foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2011). As diárias de hospitalizações foram extraídas do Boletim Proahsa 57 (Boletim Proahsa, 2011).

Todos os custos para a análise econômica foram coletados para o ano de 2011.

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida no mesmo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. A análise de sensibilidade objetiva identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo. Análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada para validar os resultados dessa avaliação econômica.

Análise de impacto orçamentário

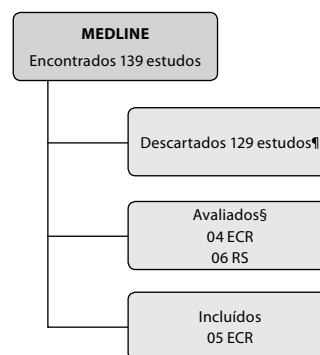
As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, onde o financiador poderá estimar a partir do número de pacientes elegíveis ao tratamento com UT-IM, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com esse medicamento.

Resultados

Revisão sistemática da literatura

O fluxo de seleção de estudos está descrito na Figura 1.

Um estudo clínico randomizado (ECR) (Kalinchenko *et al.*, 2010) recrutou homens com idade entre 35 e 70 anos com DAEM (definido como nível de testosterona total <350 ng/



¶Principais motivos exclusão: não ser ECR, ser revisão narrativa (não sistemática) da literatura, população sem hipogonadismo, população feminina, outras formas de TRT (ex.: transdérmica, oral), avaliação de outros desfechos que não os pré-definidos (ex.: função erétil, sintomas depressivos), língua da publicação (ex.: alemão, chinês). Um ECR foi excluído, pois incluiu pacientes com hipogonadismo (21/70 na amostra total) mas não reportou dados específicos para o grupo (Caminiti *et al.*, 2009).

§Avaliados: quatro ECR (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010) e seis revisões sistemáticas (RS) da literatura sobre efetividade/segurança da TRT (Whitsel *et al.*, 2001; Calof *et al.*, 2005; Isidori *et al.*, 2005; Shabsigh *et al.*, 2005; Haddad *et al.*, 2007; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010) – um ECR elegível adicional (Agle Dahl *et al.*, 2008) foi identificado a partir da avaliação dessas revisões.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos estudos.

dL ou testosterona livre <225 pmol/L) e diagnóstico de síndrome metabólica (definida como presença de três ou mais dos seguintes critérios da International Diabetes Federation: obesidade central; hipertrigliceridemia ou tratamento específico para esta alteração; baixo nível de HDL ou tratamento específico para esta condição; hipertensão arterial sistólica (HAS) elevada; hiperglicemia ou diagnóstico prévio de DM2 – 30,8% dos pacientes do estudo apresentavam DM2 e 26% utilizavam medicamentos antidiabéticos). No total, 113 indivíduos foram alocados para receber 1.000 mg de UT-IM e 71 para receber placebo nas semanas 0, 6, 18 e 30; todos os participantes receberam recomendações por escrito para melhorar os hábitos dietéticos e de atividade física. Os desfechos primários foram análise de medidas de composição corpórea (peso, circunferência abdominal, razão entre circunferência da cintura e do quadril, avaliação lipídica, como colesterol total, LDL, HDL e triglicérides). No início do estudo ambos os grupos eram equilibrados com relação às características clínicas e demográficas relevantes. O uso de agentes hipolipemiantes, anti-hipertensivos e antidiabéticos, nos indivíduos que faziam uso destes, foi mantido em doses constantes durante o estudo. Entre as semanas 0 e 30 do estudo, o emprego de UT-IM em comparação a placebo resultou em aumento nos níveis séricos de testosterona e em significativas reduções no índice de massa corporal (IMC), peso corporal, circunferência abdominal, razão entre circunferência da cintura e do quadril e na avaliação de resistência à insulina pelo modelo Homeostasis Model Assessment (HOMA). UT-IM se

Tabela 1– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT* (Kalinchenko *et al.*, 2010)

	IMC (Kg/ m ²)	Peso (Kg)	Razão			Glicemia jejum (mM)	Colesterol total (mM)	LDL (mM)	HDL (mM)	TG (mM)	PCR (mg/L)
			circunferência cintura:quadril	HOMA							
UT	-1,32	-4,31	-0,027	-1,49	-0,37	-0,24	-0,39	0,076	-0,32	-10	
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	
Placebo	-0,11	-0,4	-0,013	0,2	-0,1	-0,1	-0,16	0,003	-0,15	9	
	(p<.001)	(p<.001)	(p=.04)	(p=.04)	(p=.23)	(p=.32)	(p=.07)	(p=.17)	(p=.46)	(p<.001)	

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e a semana 30 do estudo; o teste de significância se refere à evolução dos grupos durante as 30 semanas do estudo.

Tabela 2– Dados de segurança de TU* (Kalinchenko *et al.*, 2010)

Tempo	Hemoglobina (g/L)			Hematócrito (%)			PSA total (µg/L)			Volume prostático (ml)		IPPS [†]		
	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30
UT	154	160	161	45,6	47,6	47,7	0,8	0,8	0,8	27,9	34	3,5	3	2,9
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	155	152	152	45,1	44,6	44,6	0,8	0,9	1,0	28,3	33,4	3,9	3,6	3,4
	p<.001			p<.001			p=.13			p=.45		p=.92		

*O teste de significância se refere à evolução dos grupos durante as 30 semanas do estudo.

LB = Linha de base

†IPPS = International Prostate Symptomatic Score

associou também a redução dos níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-1 β e de fator de necrose tumoral- α , sem influência sobre outros marcadores de inflamação (Tabela 1). Com relação à segurança, o uso de UT-IM gerou elevação nos níveis de hemoglobina, contagem de hemácias e hematócrito, mas os valores não excederam o limite superior dos níveis de referência. Não foram observadas diferenças entre UT-IM e placebo quanto aos níveis de PSA, ao volume prostático e ao *score* internacional de sintomas prostáticos (Tabela 2) (Kalinchenko *et al.*, 2010).

Outro estudo (Aversa *et al.*, 2010a) recrutou homens com idade entre 45 e 65 anos com DAEM (definido como testosterona total <11 nmol/L ou testosterona livre <250 pmol/L) associado à síndrome metabólica (definida pelos critérios NCEP-ATP III e International Diabetes Federation) e/ou DM2, sendo que 70% dos participantes apresentavam apenas síndrome metabólica e 30% apresentavam DM2 associado. Este estudo randomizou 50 indivíduos para receber 1.000 mg de UT-IM (n=40) nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas a partir de então ou placebo gel em aplicações diárias (n=10), com duração das intervenções de 24 meses. Os desfechos primários foram análise das variações do índice de resistência à insulina pelo modelo HOMA, da espessura íntima-média carotídea (CIMT) e da PCR de alta sensibilidade. Após 12 meses do estudo, o cegamento foi retirado, pois fora observada diferença significativa entre os grupos quanto aos desfechos primários (Tabela 3). Assim, todos os pacientes foram mantidos em terapia com UT-IM pelos 12 meses restantes. Após

os primeiros 12 meses de intervenção, o grupo UT-IM evoluiu com reduções significativas em outros desfechos, como nível de hemoglobina glicada A1c (A1c) e parâmetros antropométricos (circunferência abdominal e massa livre de gordura) (Tabela 3). Os efeitos metabólicos e antropométricos de UT-IM, observados em 12 meses, foram mantidos após 24 meses de intervenção, enquanto no grupo de pacientes que migrou de placebo para UT-IM, houve melhora do índice HOMA aos 24 meses de estudo. Quanto à segurança, UT-IM resultou em significativa elevação no nível de hemoglobina e no hematócrito após 12 meses, mas permanecendo estável, dentro dos limites de normalidade, após 24 meses (Tabela 4) (Aversa *et al.*, 2010a).

Outro ECR (Aversa *et al.*, 2010b) incluiu homens com idade entre 50 e 65 anos com DAEM (definido como presença de dois ou mais sintomas e nível de testosterona total <11 nmol/L ou testosterona livre <250 pmol/L) associado à síndrome metabólica (definida pelos critérios da International Diabetes Federation) e/ou DM2, sendo que 32,7% da amostra apresentava DM2 apenas e 26,9% apresentava DM2 associado à síndrome metabólica. Foram randomizados 52 pacientes para receber placebo transdérmico, UT-IM ou via oral (dose de 1.000 mg nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas a partir de então). Após seis meses, os indivíduos do grupo UT oral passavam a receber UT-IM por mais seis meses. Os grupos placebo e UT-IM eram mantidos sob tais intervenções por 12 meses. Os desfechos primários do estudo incluíram avaliação do índice HOMA, controle glicêmico e lipídico e

Tabela 3– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT (Aversa *et al.*, 2010a)

	Presença de Sd. Metabólica¶		HOMA*	A1c (%)*	Colesterol total (mg/dL)*	HDL (mg/dL)*	TG (mg/dL)*	Circunferência abdominal (cm)*	CIMT (mm)*	PCR alta sensibilidade (µg/ml)*
	BL	12m								
UT	100%	40%	-2,1	-0,2	-5	3	3	-8,5	-0,22	-0,45
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	100%	90%	0,5	0,9	-15	3	9	-0,5	0,05	0,05
	p<.001		p=.001	p=.01	pNS	pNS	pNS	p=.0001	p=.0001	p=.001

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

¶Síndrome metabólica definida pelos critérios NCEP-ATP III

Tabela 4– Dados de segurança de UT (Aversa *et al.*, 2010a)

	Hemoglobina (mg/dL)*	Hematócrito (%)*	PSA total (ng/ml)*	Volume prostático (ml)*
UT	1,4	3,5	-0,02	0
vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	0,1	-0,3	-0,14	-0,5
	p=.005	p=.005	pNS	pNS

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

medidas antropométricas. A intervenção com UT-IM resultou em melhora na sensibilidade à insulina aos 6 e 12 meses em relação à linha de base. Os grupos placebo e UT oral não experimentaram alterações significativas nesse parâmetro, após 12 e 6 meses, respectivamente. Não foram observadas alterações significativas, em qualquer grupo, quanto à A1c, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol total e triglicérides (TG) (Tabela 5). Com relação à composição corpórea, apenas UT gerou redução em circunferência abdominal e aumento em massa livre de gordura. Os grupos recebendo tratamento ativo não evoluíram com variações significativas em PSA, volume prostático ou IPSS (International Prostate Symptomatic Score). Houve aumento significativo, em relação à linha de base, nos níveis de hematócrito e hemoglobina no grupo UT-IM em seis meses, com estabilização dentro dos limites da normalidade após 12 meses de intervenção. Outros desfechos analisados neste estudo foram o impacto das intervenções sobre a pontuação nos questionários Aging Male Symptoms e International Index of Erectile Function-5. Após 12 meses, o grupo placebo não evoluiu com alterações

nestas escalas enquanto o grupo UT-IM evoluiu com melhora na avaliação de ambas as escalas (Aversa *et al.*, 2010b).

Outro estudo recrutou, de forma randômica, 15 homens portadores de angina estável por pelo menos um mês e comparou, por um período de 12 meses, o uso de 1.000 mg de UT-IM nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas, a partir de então, a um regime de placebo administrado na mesma frequência. Embora a presença de hipogonadismo não tenha sido definida explicitamente como critério de inclusão no estudo, os níveis médios de testosterona na amostra (9,9 nmol/L) estão de acordo com a definição de hipogonadismo (Mathur *et al.*, 2009). O desfecho primário do estudo foi avaliação no tempo com depressão do segmento ST durante teste de esforço nos dois grupos. Outros desfechos, como CIMT, composição corpórea, perfil lipídico e segurança foram avaliados. Dados de 13 participantes foram avaliados (dois participantes se retiraram precocemente do estudo) e mostraram diferenças estatisticamente significativas em redução no tempo de depressão do segmento ST, redução no IMC e redução no nível de TG no grupo UT-IM. Não foram observadas diferen-

Tabela 5– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT (Aversa *et al.*, 2010b)

	HOMA*	A1c (%)*	Colesterol total (mg/dL)*	HDL (mg/dL)*	TG (mg/dL)*
UT IM	-2,1 (p<.001)	-0,2 (pNS)	-10 (pNS)	6 (pNS)	0 (pNS)
vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	0,5 (pNS)¶	0,4 (pNS)	-20 (pNS)	3 (pNS)	8 (pNS)

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

¶Dado calculado a partir da tabela do estudo

ças entre os grupos quanto à razão entre a circunferência da cintura e do quadril, glicemia e nível de HDL. Com relação à segurança, não houve diferenças entre os grupos no nível de PSA ao longo do estudo, mas houve aumento nos níveis de hematócrito e hemoglobina no grupo UT-IM. Não foram observadas diferenças significativas quanto à CIMT entre os grupos (Mathur *et al.*, 2009).

Em outro ECR (Aglédahl *et al.*, 2008) 27 homens com testosterona sérica “sub-normal” (≤ 11 nmol/L) receberam 1.000 mg de UT-IM ou placebo nas semanas 0, 6, 18, 30 e 42 com o objetivo primário de avaliar o efeito de UT-IM sobre os níveis pós-prandiais de TG em 52 semanas. Outros desfechos foram analisados, incluindo nível de colesterol total, HDL, LDL e composição corpórea. Dados de 26 indivíduos foram avaliados. Um participante do estudo foi descontinuado por falta de aderência ao protocolo. Não foram observadas diferenças entre os participantes quanto aos índices antropométricos IMC ou circunferência abdominal, mas o grupo UT-IM evoluiu com significativa redução na massa de gordura total e aumento na massa livre de gordura. Além disso, não foram observadas diferenças entre os grupos sobre os níveis de TG, colesterol total, HDL ou LDL. Dados de segurança como nível de PSA, hematócrito e hemoglobina não foram reportados (Aglédahl *et al.*, 2008).

Em resumo, o resultado da revisão sistemática da literatura sobre a segurança do UT-IM no tratamento do DAEM mostrou que o emprego deste medicamento não resultou em diferenças significativas, em comparação a placebo, quanto ao valor de PSA ou quanto ao volume prostático (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010). Com relação aos níveis de hematócrito e hemoglobina, todos os estudos avaliados mostraram sua elevação em pacientes tratados com UT-IM (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010), embora em período de 12 a 24 meses seus valores tenham permanecido dentro do limite da normalidade. Não foi observado impacto negativo de UT-IM sobre os níveis lipídicos (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) (Aglédahl *et al.*, 2008; Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010).

Além disso, o resultado da revisão sistemática da literatura sobre a correlação do uso de UT com a redução de eventos cardiovasculares mostrou que os ECRs avaliando TRT com esse medicamento em pacientes com DAEM não estudaram seu efeito sobre eventos cardiovasculares diretamente. Entre os dois estudos analisando A1c, um mostrou redução significativa em pacientes sob UT-IM em 12 meses com manutenção do efeito por, pelo menos, 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a) enquanto o outro mostrou redução não significativa (Aversa *et al.*, 2010b). Em ambos os estudos observou-se elevação no nível de A1c nos pacientes submetidos ao uso de placebo, mesmo com uso de hipoglicemiantes orais. Nestes estudos,

a população era constituída por indivíduos com síndrome metabólica e/ou DM2, sendo que mais de 30% da amostra apresentava DM2, embora indivíduos com doença descompensada fossem inelegíveis. Quanto ao efeito em síndrome metabólica, os três estudos avaliando o efeito de UT-IM mostraram significativa redução na resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA por 30 a 52 semanas (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010), com efeito mantido por pelo menos 24 meses no estudo com maior duração de acompanhamento (Aversa *et al.*, 2010a). Além disso, em um dos estudos (Aversa *et al.*, 2010a) foi observado que UT-IM reverteu a condição de síndrome metabólica em 65% dos pacientes em 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a). Embora a redução de IMC tenha tido resultados mais conflitantes, com redução em dois estudos (Mathur *et al.*, 2009; Kalinchenko *et al.*, 2010), mas sem alteração significativa em outros dois (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b), a massa magra (Aglédahl *et al.*, 2008; Aversa *et al.*, 2010b) e a circunferência abdominal (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010) foram reduzidas na maioria dos estudos avaliando esses parâmetros com o uso de UT-IM.

Embora o impacto de UT-IM sobre eventos cardiovasculares não tenha sido avaliado diretamente, sua influência favorável em marcadores intermediários para doença cardiovascular sugere que o medicamento possa ter efeito clinicamente relevante em pacientes de risco. Por exemplo, aumentos na resistência à insulina avaliada pelo índice de HOMA (Jeppesen *et al.*, 2007; Tenenbaum *et al.*, 2007), presença de síndrome metabólica (Gami *et al.*, 2007; Mottillo *et al.*, 2010) e elevações de A1c em pacientes diabéticos (Selvin *et al.*, 2004) se associam a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular. O efeito de UT-IM foi favorável em todos esses desfechos intermediários.

Revisões sistemáticas da literatura não encontraram efeito adverso ou efeito positivo gerado por TRT sobre eventos cardiovasculares (Calof *et al.*, 2005; Haddad *et al.*, 2007; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010), tendo mostrado impacto desfavorável sobre o risco de eventos prostáticos sem, contudo, mostrar aumento no risco de neoplasias de próstata (Calof *et al.*, 2005; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010). Entretanto, nenhuma dessas revisões incluiu estudos avaliando UT-IM.

Análise de Custo-efetividade

Estrutura do Modelo

Na ausência de dados mostrando uma relação direta do uso de UT-IM com a redução de eventos cardiovasculares, foi necessário estimar o número desses eventos por um marcador intermediário (por exemplo, nível da A1c). Assim, baseando-se no estudo que mostrou que elevações no marcador intermediário A1c em pacientes diabéticos (Selvin *et al.*, 2004)

se associam a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular e no estudo que mostrou a influência favorável do UT-IM nesse marcador (Aversa *et al.*, 2010a), optou-se por desenvolver um modelo matemático que estima, pela redução dos níveis de A1c, o número esperado de eventos cardiovasculares nos pacientes com DAEM e DM2. Assim, como o uso de UT-IM mostrou uma redução na A1c, estimou-se o número de eventos evitados devido à melhora desse marcador. Outra possibilidade de avaliar o impacto do tratamento do UT-IM na redução de eventos cardiovasculares seria na presença de síndrome metabólica nos pacientes. Um estudo observou que UT-IM reverteu a condição de síndrome metabólica em 65% dos pacientes em 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a). Assim, como a presença de síndrome metabólica se associa a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular (Gami *et al.*, 2007; Mottillo *et al.*, 2010), também seria possível estimar o número de eventos cardiovasculares evitados por essa metodologia. Entretanto, essa avaliação econômica estimará a redução de eventos com base apenas na primeira metodologia apresentada (A1c), pois os resultados de ambas as metodologias não podem ser somados para que não haja sobreposição dos dados (pacientes com DM2 podem ter síndrome metabólica e vice-versa), gerando resultados superestimados.

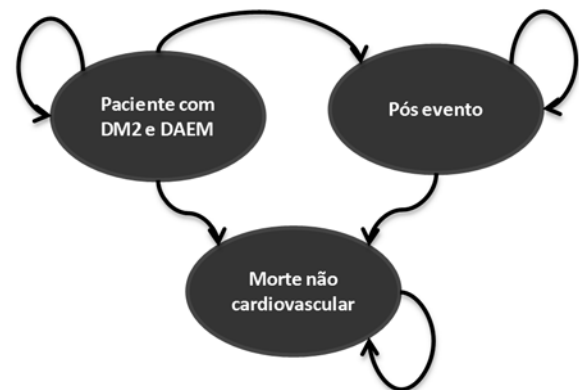
Para o desenvolvimento deste modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: tratar os pacientes portadores de DAEM e DM2 com UT-IM ou com placebo, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. O desfecho clínico considerado na análise foi o número de eventos clínicos sofridos durante o horizonte de tempo da análise.

A idade média dos pacientes considerada foi de 55 anos (idade média dos pacientes no estudo clínico) (Aversa *et al.*, 2010a). Por se tratar de uma doença crônica, o modelo acompanhou os pacientes do início do modelo até a sua morte. Assim, dizemos que o período de tempo analisado foi *lifetime*. Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de 5% ao ano.

Um modelo de Markov foi desenvolvido para simular a evolução da doença nos pacientes. Modelos desse tipo têm dois componentes: estrutura e parâmetros. A “estrutura” refere-se aos estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles. Esses estados são mutuamente excludentes, ou seja, um paciente pode estar em somente um estado em qualquer período de tempo. Os “parâmetros” do modelo incluem os valores das probabilidades atribuídas às transições entre estados de saúde, a duração do ciclo do modelo, o horizonte de tempo da análise, a taxa de desconto e os custos associados a cada estado de saúde.

Nesta análise temos três possíveis estados de saúde: paciente diabético e com DAEM, pacientes pós-evento clínico (infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal; acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal; angina; ataque isquêmico transitório; fotocoagulação de retina) e morte não

cardiovascular. A transição entre cada estado ocorre em ciclos anuais. Todos os pacientes iniciam o modelo com DM2 e DAEM; desse estado, com o passar de um ciclo, os pacientes podem permanecer nesse estado de saúde, sofrer um evento clínico ou morrer por causa não cardiovascular. No caso do paciente sofrer um evento clínico, com o passar de mais um ciclo do modelo, o mesmo pode continuar nesse mesmo estado ou morrer por causa não cardiovascular. O paciente que continua no estado de saúde pós-evento clínico pode ter sofrido ou não outro evento clínico durante o ciclo do modelo. A estrutura utilizada encontra-se esquematizada na Figura 2.



Ciclo modelo de Markov: anual.

Figura 2– Estrutura do Modelo de Markov.

Dados clínicos e de segurança usados no modelo

A redução média da A1c nos pacientes com UT-IM foi extraída do estudo clínico (Aversa *et al.*, 2010a). O estudo mostrou que os pacientes do grupo UT-IM reduziram a A1c em 0,2% em 12 meses e os pacientes do grupo placebo aumentaram em 0,9% no mesmo período, assim a diferença média ponderada ao final dos 12 meses entre os dois grupos foi de 1,1%. No segundo ano deste estudo, os pacientes do grupo placebo migraram para o grupo UT, tornando inadequada a comparação da A1c entre os grupos ao final dos 24 meses. Assim, para definir o nível da A1c ao final de 24 meses no grupo placebo, assumimos que os pacientes têm um aumento natural neste marcador de 0,15% ao ano (Stratton *et al.*, 2000). Esse aumento foi considerado como padrão para todos os pacientes, inclusive os pacientes do grupo UT. Repare que esse aumento é conservador, uma vez que os pacientes do grupo placebo aumentaram a A1c em 0,9% no primeiro ano do estudo (Aversa *et al.*, 2010a). Dessa forma, após o segundo ano do modelo os pacientes do grupo placebo aumentaram 1,05% em relação ao basal, sendo 0,9% nos primeiros 12 meses e 0,15% nos 12 meses seguintes. Os pacientes do grupo UT reduziram 0,3% em relação ao basal ao final dos 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a).

A diferença média ponderada ao final dos 24 meses entre os dois grupos é de 1,35%. Para os anos seguintes, assumiu-se que o grupo UT-IM continuaria reduzindo anualmente na mesma proporção alcançada entre 12 e 24 meses (redução de 0,25%), aumentando a diferença média ponderada em relação ao placebo anualmente neste valor.

O estudo UKPDS (Stratton *et al.*, 2000) foi utilizado para estimar quanto cada redução de 1% na A1c reduz em termos de eventos clínicos. Assim, cada 1% de redução na A1c representa: redução de 14% no IAM (fatal e não fatal), redução de 37% no desfecho microvascular (fotocoagulação de retina), redução de 12% AVC (fatal e não fatal).

Os riscos absolutos de ocorrência desses eventos em pacientes com DM2 originaram do estudo PROACTIVE (Dormandy *et al.*, 2005) e estão apresentados na Tabela 6. Existem outros estudos disponíveis na literatura reportando a quantidade de eventos clínicos em pacientes com DM2, entretanto, este estudo foi selecionado pela boa qualidade metodológica apresentada. Outros estudos selecionados reportam inclusive outros desfechos importantes como, por exemplo, retinopatias, nefropatias e neuropatias (DCCT Research Group, 1993; The ADVANCE Collaborative Group, 2008). No entanto, pela dificuldade em se definir o custo padrão do tratamento desses eventos, devido aos diferentes quadros clínicos possíveis para pacientes com a mesma patologia e pela ausência de dados de custo publicados para a realidade brasileira, optou-se, de forma conservadora, por não incluir esses eventos na análise econômica, a fim de se evitar as premissas para a elaboração de uma conduta padrão para tratamento de cada um desses eventos.

Tabela 6 - Risco anual em pacientes com DM2

Risco anual em pacientes diabéticos	FONTE (Dormandy <i>et al.</i> , 2005)
Morte não cardiovascular	0,69%
IAM fatal e não fatal	2,17%
Angina (síndrome coronariana aguda)	1,09%
Cirurgia de revascularização	1,11%
Angioplastia	2,13%
AVC fatal e não fatal	1,65%
Ataque isquêmico transitório	0,60%
Fotocoagulação de retina	3,78%

Para os pacientes no grupo placebo, assumiram-se os riscos anuais apresentados na Tabela 6. Para os pacientes do grupo UT-IM, assumiu-se que cada 1% de redução na A1c reduziria o número de eventos conforme estudo UKPDS (Stratton *et al.*, 2000).

Considerou-se que os pacientes têm uma A1c basal de 8,1%, pois esta é a A1c média dos pacientes no estudo de onde foram extraídos os riscos anuais de eventos (Dormandy *et al.*, 2005).

Uso de recursos e custos de tratamento

Os custos considerados nesta avaliação econômica são:

Custo do tratamento do DAEM: Custo com UT-IM e custo de acompanhamento desses pacientes.

Custo dos eventos clínicos: Custo do IAM fatal e não fatal, do AVC fatal e não fatal, da angina, do ataque isquêmico transitório e da fotocoagulação de retina. Além do custo de acompanhamento dos pacientes após evento.

O protocolo de tratamento considerado para pacientes com DAEM em tratamento com UT-IM foi a aplicação de 4 ampolas de 4 mL por ano. Considerou-se que o paciente com DAEM realiza, em média, 4 consultas médicas por ano. O UT-IM é prescrito durante essas consultas médicas e as aplicações realizadas em farmácias.

Os custos dos eventos clínicos foram extraídos de estudos publicados na literatura com os custos desses eventos na realidade do sistema privado de saúde brasileiro.

Os custos do episódio agudo de IAM e angina e o custo anual de acompanhamento dos pacientes após IAM foram obtidos do estudo Ribeiro *et al.* (2005). Assumiu-se que o custo do IAM fatal é equivalente ao custo do evento não fatal. Os custos dos procedimentos de revascularização e angioplastia realizados por alguns dos pacientes também foram extraídos deste estudo (Ribeiro *et al.*, 2005).

A conduta de tratamento para o episódio agudo de AVC e para acompanhamento dos pacientes após esse evento foi obtida do primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral (Christensen *et al.*, 2009). O custo de acompanhamento dos pacientes após evento foi segmentado em duas partes: custo no primeiro ano após o evento e custo nos anos subsequentes. No primeiro ano, foram considerados custos com fisioterapia motora e consulta médica; nos anos seguintes, foi considerado uma consulta médica a cada dois meses.

O custo da fotocoagulação de retina foi extraído da CBHPM e inclui apenas o custo com honorários médicos.

Resultado

Foram calculados os desfechos e custos totais, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro, para um espaço de tempo *lifetime*. A Tabela 7 apresenta os resultados de eficácia, em termos de eventos evitados, e os custos totais durante todo o horizonte da análise para uma coorte hipotética de 100 pacientes.

A análise mostrou maior benefício clínico para o tratamento com UT-IM em comparação ao placebo. O custo

médio por paciente no horizonte da análise foi de R\$34.120 para UT-IM e R\$23.489 para o placebo. A Tabela 8 apresenta os resultados de custo por paciente, segmentado por tipo de custo.

O resultado de custo-efetividade foi expresso em termos de custo incremental por evento evitado. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do UT-IM *versus* placebo foi R\$16.390/evento clínico evitado.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais constantes. Todos os parâmetros analisados variaram 50% para mais e para menos do valor basal. A Figura 3 apresenta o resultado desta análise, mostrando que o custo de UT-IM

Tabela 7 - Resultado de efetividade: número de eventos estimados em 100 pacientes

N=100 pacientes	UT-IM	Placebo	Diferença
Desfecho primário:			
IAM fatal e não fatal	20,0	29,1	-9,1
Angina (ACS)	10,0	14,6	-4,6
Cirurgia de revascularização (CABG)	10,2	14,9	-4,6
Angioplastia (PCI)	19,6	28,5	-8,9
AVC fatal e não fatal ¹	21,4	29,5	-8,1
Fotocoagulação de retina	23,7	66,9	-43,2
Desfecho secundário:			
Todos os desfechos	75,2	140,0	-64,9

¹ Inclui Ataque isquêmico transitório

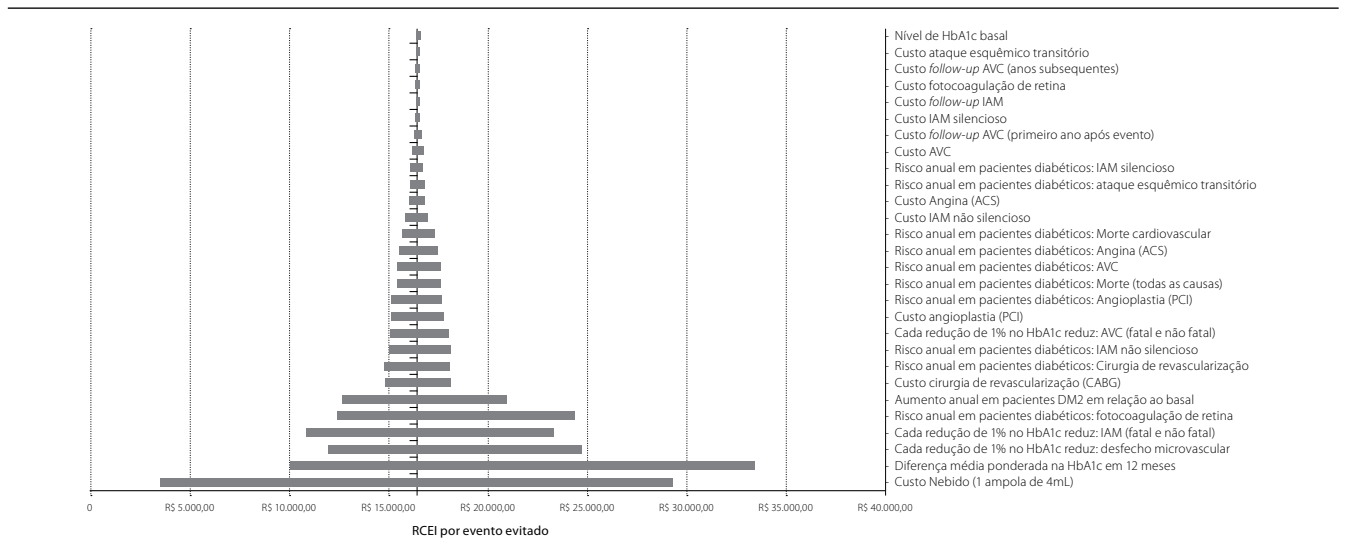


Figura 3 – Análise de sensibilidade univariada.

Tabela 8 – Resultado de custo por paciente segmentado por tipo de custo

	UT-IM	Placebo	Diferença
UT-IM	R\$16.637,10	R\$0,00	R\$16.637,10
Follow up pacientes sem evento	R\$2.072,67	R\$2.072,67	R\$0,00
IAM fatal e não fatal	R\$1.936,87	R\$2.815,54	-R\$878,67
Angina (ACS)	R\$1.126,25	R\$1.637,18	-R\$510,93
Cirurgia de revascularização (CABG)	R\$4.767,36	R\$6.930,11	-R\$2.162,75
Angioplastia (PCI)	R\$3.700,31	R\$5.378,98	-R\$1.678,67
AVC fatal e não fatal ¹	R\$1.008,19	R\$1.387,62	-R\$379,42
Fotocoagulação de retina	R\$61,68	R\$173,94	-R\$112,26
Followup IAM	R\$2.002,16	R\$2.058,90	-R\$56,74
Follow up AVC	R\$807,31	R\$1.034,27	-R\$226,96
TOTAL	R\$34.119,90	R\$23.489,21	R\$10.630,69

¹ Inclui Ataque isquêmico transitório

e a diferença média ponderada da A1c entre pacientes em uso de UT-IM e placebo no primeiro ano da análise foram as variáveis que mais impactaram o resultado.

Foi realizada análise de sensibilidade probabilística, por meio do uso de distribuições em substituição a parâmetros pontuais do modelo matemático, para determinar o impacto da incerteza de cada parâmetro incluído no estudo farmacoeconômico. Todos os custos incluídos nas análises foram variados em $\pm 10\%$ usando distribuições gama. Para as probabilidades de transição e de eficácia e segurança dos comparadores foram utilizadas distribuições beta. Na análise probabilística foram utilizadas 1.000 simulações aleatórias de Monte Carlo (2ª ordem). Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Após variar todos os custos incluídos no modelo, a análise de sensibilidade probabilística conduzida revelou que 83,2% das simulações confirmaram que UT-IM apresentou um melhor benefício clínico com um maior custo em comparação ao placebo e 99,5% destes resultados apresentaram RCEIs menores do que R\$19.016 (PIB per capita) por evento evitado (IBGE, 2011a). Assim, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011), pode-se dizer que UT-IM é muito custo-efetivo em comparação ao placebo considerando-se um limite de disposição para pagar equivalente ao PIB per capita de 2010 por evento evitado. Além disso, a análise de sensibilidade probabilística mostrou que 16,8% das simulações confirmaram que UT-IM apresentou um melhor benefício clínico com um menor custo em comparação ao placebo. A Figura 4 apresenta o diagrama de nuvens resultantes desta análise de sensibilidade probabilística.

Análise de impacto orçamentário

Para a estimativa de impacto orçamentário é necessário definir a população elegível ao tratamento. Para isso, utilizou-se a taxa de cobertura do sistema privado de saúde brasileiro de 23,9% (ANS, 2011) e a incidência média de DAEM na população. Na ausência de dados brasileiros com a incidência de DAEM, foi necessário estimar a população elegível com base em dados de incidência internacionais, sendo de 5,90, 11,20 e 23,30 por mil habitantes entre 40 e 49 anos, 50 e 59 anos e acima dos 60 anos, respectivamente (Araujo *et al.*, 2004). Esta análise econômica foi baseada na incidência média de 13,47 por mil habitantes para pacientes acima de 40 anos. O percentual de indivíduos com DAEM e DM2 é de 37,8% (Corona *et al.*, 2006). O último dado disponível para população masculina acima de 40 anos no Brasil é referente ao ano de 2010, totalizando 31.680.064 in-

divíduos (Datusus, 2011). A partir deste dado e com base nos dados de projeção populacional disponibilizados pelo IBGE ano a ano, foi possível estimar a população masculina brasileira nos próximos 20 anos (IBGE, 2011b).

A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do UT-IM no sistema privado de saúde. A Figura 5 apresenta o custo anual com UT-IM e placebo para os próximos 20 anos. Os valores apresentados no gráfico refletem o custo total anual para tratamento dos pacientes com DM2 e elegíveis ao tratamento do DAEM, incluindo também o custo para tratamento dos eventos clínicos.

A análise de impacto orçamentário mostrou que o uso de UT-IM em comparação ao placebo, em pacientes acima de 40 anos com DM2 e DAEM representa um gasto adicional médio de, aproximadamente, R\$34,3 milhões por ano.

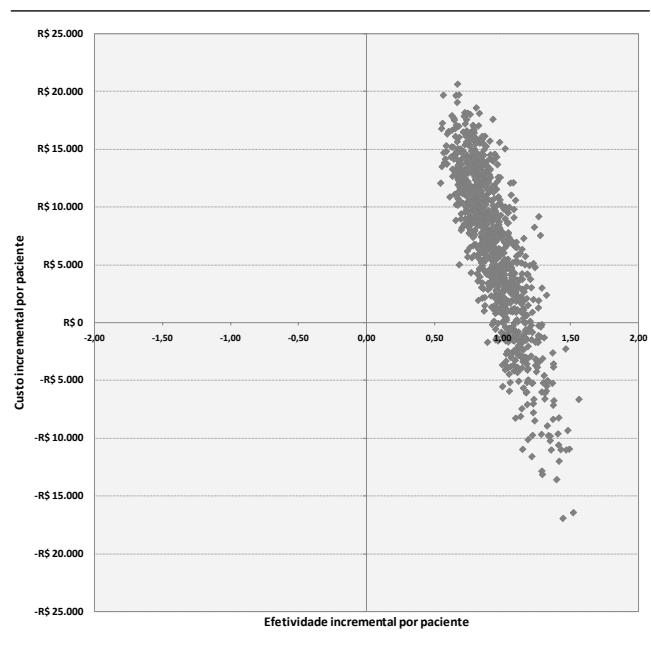


Figura 4 – Análise de sensibilidade probabilística.

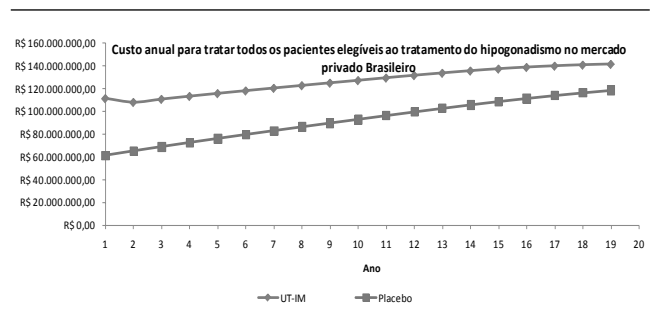


Figura 5 - Custo anual com UT-IM e placebo para os próximos 20 anos.

Conclusão

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação econômica e de impacto orçamentário analisando o uso de UT-IM no tratamento do DAEM, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde; avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso deste medicamento em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos.

Os resultados de eficácia foram levantados dos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas sobre o tratamento medicamentoso do DAEM com UT-IM, com o objetivo de determinar o quanto esse tratamento impacta na prevenção de eventos clínicos.

O resultado da revisão sistemática mostrou que embora a ausência de estudos avaliando diretamente o impacto de UT-IM sobre eventos cardiovasculares, sua influência favorável em marcadores intermediários para doença cardiovascular sugere que o medicamento possa ter efeito clinicamente relevante em pacientes de risco, especialmente em pacientes portadores de síndrome metabólica e/ou DM2. Este resultado reforçou a importância de realizar estudo econômico avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do UT-IM em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Os resultados da avaliação econômica revelam que o uso de UT-IM é o mais efetivo, em termos de redução de eventos clínicos, com maior custo em comparação ao placebo, no período de tempo analisado (*lifetime*). A comparação de UT-IM com placebo resultou em uma RCEI de R\$16.390 por evento clínico evitado. De acordo com a OMS, concluímos que UT-IM é altamente custo-efetivo considerando que a RCEI é menor do que o PIB per capita do Brasil (R\$19.016) (IBGE, 2011a).

O resultado da análise de impacto no orçamento demonstrou que o uso de UT-IM *versus* placebo, em pacientes com DM2 e DAEM acima de 40 anos, representa um gasto adicional médio de, aproximadamente, R\$34,3 milhões por ano.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes de alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. A contribuição desse modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões da prática médica local, é auxiliar aos formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de estimar o impacto no orçamento do uso de UT-IM no tratamento do DAEM.

Referências bibliográficas

- Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68(7):641-8.
- ANS. Agência Nacional de Saúde. TabWin 32 2.7. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/tabcgi.exe?anstabnet/dados/TABNET_TX.def%3e>. 2010. Acessado em: julho de 2011.
- Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):5920-6.
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010a, Oct; 7(10):3495-503.
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Spera G, Lenzi A. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010b, Dec; 33(11):776-83.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; 95(6):2536-59.
- Boletim Proahsa 57. Disponível em: www.hcnet.usp.br/proahsa <<http://www.hcnet.usp.br/proahsa>>. Acesso em: abril de 2011.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov; 60(11):1451-7.
- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1; 54(10):919-27.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos Médicos. Disponível em: <www.amb.org.br>. Acesso em: abril de 2011.
- Christensen MC, Valiente R, Silva GS, Lee WC, Dutcher S, Rocha MSG, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009; 32:142-9.
- CMED – Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos. Disponível em: <www.anvisa.org.br>. Acesso em: maio de 2011.
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *International Journal of Impotence Research*. 2006; 18:190-7.
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: A meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010 Oct 24.
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan; 8(1):272-83.
- Datasus. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>>. Acessado em: julho de 2011.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1993; 329(14):977-86.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 Mar 15; 295(11):1288-99.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules K, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-89.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropoulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; 95(6):2560-75.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Oct; 119(10):812-9.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30; 49(4):403-14.

- Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan; 82(1):29-39.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb; 86(2):724-31.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004 May 24; 164(10):1066-76.
- IBGE — Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produto Interno Bruto (PIB). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1>. Acesso em: fevereiro de 2011a.
- IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acessado em: julho de 2011b.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep; 63(3):280-93.
- Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: A population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 29; 49(21):2112-9.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Nov; 73(5):602-12.
- Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007. Dec 4; 116(23):2694-701.
- Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy R, Jones TH, Channer K. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep; 161(3):443-9.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28; 56(14):1113-32.
- OMS — Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html>. Acessado em: julho de 2011.
- Ribeiro R, Mel R, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. Perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(1):1-8.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21; 141(6):421-31.
- Shabsigh R, Katz M, Yan G, Makhsida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 26; 96(12B):67M-72M.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405-12.
- Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, Tenenbaum H, Fisman EZ, Tanne D, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007 Apr; 153(4):559-65.
- 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.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009 Jan-Feb; 30(1):1-9.
- Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis. *Am J Med.* 2001 Sep; 111(4):261-9.
- Wu SH, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010 Jun; 25(6):375-84.