

# AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO SISTEMA DE MONITORAMENTO DE GLICOSE INTERMITENTE

Avaliação de Tecnologia em Saúde

Parecer nº 01/2023  
NATS- SES-MT

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT.

**Participação:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Muller- NATS/HUJM e do NATS do Laboratório de pesquisa sobre Cuidados em Saúde/LAPECS.

**Grupo de trabalho:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luisa Daige Marques; Helder Cassio de Oliveira; Ternize Guenkka; Priscilla Perez da Silva Pereira; Daniela Porto; Daniela Vial; Maria do Carmo Souza; Gilson Yugi Nakata.

**Consultoria Técnica:** Dr. Marcelo Maia

**Revisão técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Maria Luisa Trabachin; Maria do Carmo Souza.

**Conflito de interesse:** os autores declaram ausência de conflito de interesse.

## Resumo Executivo

<b>Demandante</b>	Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso no processo de revisão do protocolo estadual complementar de diabetes.
<b>Tecnologia avaliada</b>	<i>Freestyle® Libre</i> : trata-se de um sistema de monitoramento de glicose intermitente também chamado de “sistema <i>flash</i> de monitoramento de glicose” que funciona através de um pequeno sensor aderido ao braço do indivíduo fazendo leituras intermitentes da glicose no líquido intersticial.
<b>Problema de saúde relacionado</b>	Diabetes mellitus é uma doença de caráter crônico decorrente da incapacidade do pâncreas em produzir insulina ou por sua produção em níveis não satisfatórios ou ainda por deficiência em seu uso. A diabetes mellitus tipo 1 é caracterizada por não haver produção da insulina no pâncreas e ocorre principalmente na infância e na adolescência, normalmente com instauração rápida. Os sintomas típicos envolvem sede, fome e diurese imoderada; significativo emagrecimento; cansaço e fraqueza podendo avançar para um quadro de desidratação com vômito, sonolência dificuldades respiratórias e coma. Um controle tenaz e rigoroso da glicemia no diabetes mellitus tipo 1 tem potencial para adiar o início das complicações diabéticas macrovasculares e microvasculares. Sendo assim, é importante que os níveis de glicose sejam monitorados cuidadosamente para prevenir a hipoglicemia.
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e segurança do sistema <i>flash</i> de monitoramento de glicose em comparação com o monitoramento de glicose convencional na diabetes mellitus tipo 1, além de pesquisar qual(is) subgrupos de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 melhor se beneficiaria com a tecnologia avaliada.
<b>Pergunta de pesquisa</b>	-O monitoramento da glicose por meio dispositivo freestyle libre é seguro e eficaz em comparação com o monitoramento da glicose por meio de glicemia capilar em pacientes com diabetes mellitus tipo 1? -Qual o subgrupo de pacientes com diabetes tipo 1 mais se beneficiam do uso da tecnologia?
<b>Evidências</b>	<b>População de crianças, adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 – DM1:</b> um ensaio clínico que avaliou 146 indivíduos com idade $\geq 4$ anos, com diagnóstico de DM1 em uso de múltiplas injeções diárias de insulina e que no início do estudo apresentavam uma hemoglobina glicada média em torno de 9%, demonstrou uma redução, em 48 semanas, na hemoglobina glicada tanto no grupo que usou o sensor freestyle, como no grupo que realizou monitoramento da glicose convencional. Não houve comparação entre os grupos e sim, dentro de cada grupo em relação ao início do estudo. Ademais, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram provenientes de um único estudo que possui limitações importantes. <b>População de adultos com diabetes mellitus tipo 1 controlada:</b> a evidência recuperada demonstrou que o monitoramento de glicose flash (freestyle libre) quando comparado com o automonitoramento convencional (glicose capilar) reduziu o tempo em hipoglicemia. No estudo de Ichia (2023) houve uma redução de 21,9%. Já no estudo de Bolinder (2016) a redução foi de 38% e na análise de subgrupo de Oskarsson (2018) (pacientes com múltiplas injeções diárias de insulina) foi de 46%. Não houve diferenças clinicamente relevantes em relação a hemoglobina glicada e no tempo no intervalo alvo. No quesito segurança não houve diferença importante entre os grupos. Entretanto, usuários do sensor FreeStyle Libre tiveram eventos adversos relacionados ao dispositivo a exemplo de coceira/erupção alérgica, eritema e edema. <b>População de adolescentes e jovens com DM1:</b> as evidências provenientes de um único estudo apontam para a não diferença entre o monitoramento da glicose por sensor freestyle e convencional quando se mediu hemoglobina glicada e qualidade de vida, bem como para o quesito eventos adversos. Os indivíduos que participaram

	<p>do estudo foram acompanhados por 6 meses e tinham, no início do estudo, uma hemoglobina glicada média superior a 10%.</p> <p><b>Criança e adolescentes:</b> com base em um único ensaio clínico com acompanhamento de apenas 14 dias, o sistema de monitoramento flash quando comparado ao monitoramento de glicose convencional não apresentou diferença significativa para os desfechos tempo no alvo, tempo em horas por dia de hipoglicemia (&lt; 54 mg/dL) e eventos adversos.</p> <p>Com base nas evidências levantadas o sistema de monitoramento flash apresentou vantagens em relação ao monitoramento convencional na população de adultos com DM1 bem controlada e para o desfecho tempo em hipoglicemia. Portanto, esta seria a população que mais se beneficiaria com o uso da tecnologia.</p>
<b>Monitoramento do Horizonte tecnológico</b>	O monitoramento do horizonte tecnológico detectou no mercado mundial dispositivos que monitoram a glicose de forma intermitente e contínua. Contudo, a maioria deles ainda não possuem registro junto a ANVISA para uso regular no Brasil.
<b>Parecer de agências internacionais</b>	Agências internacionais de ATS que avaliaram o Freestyle libre reconhecem a comodidade para indivíduos que necessitam realizar controle glicêmico com múltiplas picadas no dedo e, apesar das limitações nas evidências, recomendam o dispositivo para nichos específicos, priorizando pacientes com DM1; os que requerem altas doses de insulina; os que correm risco de hipoglicemia frequente e grave e aqueles com necessidade de testar a glicemia pelo menos oito vezes por dia.
<b>Impacto orçamentário</b>	<p>Num contexto de incorporação da tecnologia freestyle libre no SUS de Mato Grosso um potencial impacto orçamentário - IO anual para o pagador considerando um horizonte temporal de 5 anos foi calculado para duas populações: (1) adultos com diabetes tipo 1 com hipoglicemia grave e (2) crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. Para definir a população elegível foi utilizada a metodologia de demanda epidemiológica que estimou a população (1) em 2.552 indivíduos com um incremento anual de 2,6%. Já para a população de crianças e adolescentes a estimativa é de 1.427 indivíduos com uma perspectiva de incremento anual de 3,1%. Para o cálculo dos custos foi considerado apenas custos médicos diretos relacionados a tecnologia. O custo anual com sensores é de R\$7.774,00 por paciente e com o leitor de R\$299,00/paciente para todo o horizonte temporal. Foi considerado taxas de implantações baixas e gradativas de 27%, 30%, 33%, 36% e 40% do primeiro ao quinto ano. A incorporação da tecnologia estudada geraria um impacto no orçamento de R\$ 5.497.228,62 no ano 1 e de R\$ 8.712.561,00 no ano 5 para atender apenas a população de adultos com DM1 com hipoglicemia grave. Já se fosse considerado a população de crianças e adolescentes o IO seria de R\$ 3.110.446,17 no primeiro ano podendo chegar a R\$ 5.018.416,00 no quinto ano. Para a população de adultos foi considerado um cenário onde haveria uma menor distribuição de leitores freestyle considerando a substituição destes pelos aparelhos celulares pessoais dos pacientes. No entanto, essa alternativa não reduziu o IO de forma significativa. Entretanto, a análise de sensibilidade bivariada mostrou que o IO é sensível a variações na população e taxa de implantação.</p>
<b>Recomendação</b>	<p><b>Para a população de adolescentes e crianças com diabetes mellitus tipo 1:</b></p> <p>✓ SUGERIMOS a NÃO incorporação do sistema flash de monitoramento de glicose para (Recomendação fraca em desfavor).</p> <p><b>Para a população de adultos com diabetes mellitus tipo 1 e hipoglicemia grave:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ SUGERIMOS a incorporação do sistema flash de monitoramento de glicose <b>CONDICIONAL</b> a:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oferta programa de Educação para diabetes;</li> <li>• Uso intenso do dispositivo, sendo este utilizado para tomadas de decisão na gestão da doença;</li> <li>• Instauração de um programa de acompanhamento dos pacientes por um profissional ou equipe da saúde.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

## **Apresentação**

Protocolos clínicos são documentos voltados a uma questão de saúde específica que direciona ações preventivas, de promoção e educação elaboradas a partir da evidência científica disponível. Tais instrumentos colaboram para melhores orientações de condutas, procedimentos clínicos, diagnóstico e uso de tecnologias no manejo de problemas de saúde.

Diante do *upgrade* constante das informações em saúde, é necessário que os protocolos já estabelecidos sejam regularmente revisados, evitando que se tornem obsoletos com o tempo e não venham a impedir o acesso a condutas atualizadas e tecnologias eficazes, seguras e custo-efetivas.

O estado de Mato Grosso no ano 2016 estabeleceu um protocolo complementar de manejo da diabetes mellitus no SUS estadual, que está em processo de atualização. Para tanto, uma reunião de escopo foi realizada com diversas áreas técnicas da Secretaria Estadual da Saúde - SES e outros atores envolvidos com a temática. Na ocasião, questões clínicas e pedidos de acesso foram evidenciados, resultando na priorização da avaliação do monitoramento da glicose pela tecnologia denominada comercialmente de sensor freestyle libre.

Frente ao exposto, o presente relatório inicia a atualização do protocolo estadual complementar do manejo da diabetes mellitus a partir da avaliação da tecnologia supracitada.

## 1- Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica de etiologia heterogênea, que envolve fatores biológicos, ambientais, genéticos e que acomete no Brasil 1 em cada 11 pessoas. É caracterizada por hiperglicemia persistente devido à problemas na produção ou ação do hormônio insulina sintetizado por células beta pancreáticas (1,2,3).

A doença não possui cura, sendo essencial sua identificação precoce para se evitar danos maiores a saúde e manter a qualidade de vida do paciente. Infelizmente, cerca de 50% das pessoas com DM no mundo não possuem diagnóstico (2).

As formas mais conhecidas da DM são o tipo 2 que ocorre em torno de 90% dos casos; tipo gestacional e tipo 1 (1).

Em se tratando especificamente da diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking mundial em número de pessoas com a doença (3). A deficiência ocorre na produção da insulina, onde o próprio sistema imune destrói as células do pâncreas secretoras do hormônio. E sem a insulina, a glicose permanece na corrente sanguínea, não conseguindo adentrar-se nas células. É comum que a DM1 apareça na infância e adolescência, contudo, indivíduos podem ser acometidos em qualquer idade (3).

Os sintomas que sinalizam a DM1, são a vontade excessiva de urinar, comer e de beber água; fraqueza, vômito e perda de peso. Quando os sinais evoluem para episódios sustentados de cetoacidose e hipoglicemia, podem resultar em: internações, problemas micro e macrovasculares, insuficiência renal, coma e óbito (3).

O diagnóstico de DM 1 e 2 é realizado de forma clínica e laboratorial, pela presença dos sintomas e confirmação por exames que dosam as taxas de glicose e hemoglobina glicada. Já para confirmar se é DM1 realiza-se a dosagem de peptídeo C, um marcador da produção de insulina, e de autoanticorpos, como o anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-insulina, anti-tirosina fosfatase 2, anti-ilhota das células pancreáticas e antitransportador de zinco (4). É relevante a precocidade do diagnóstico para que o paciente possa o quanto antes iniciar o tratamento para obter melhores prognósticos (3).

A aplicação injetável de insulina para o controle glicêmico é o tratamento essencial da DM1. Além de manter a glicose em níveis adequados, a terapia medicamentosa quando utilizada de forma ágil e em tempo oportuno preserva o paciente de complicações graves e fatais (3,5).

É indispensável intervir também de forma não medicamentosa na DM1, uma vez que a gestão diária dos níveis de glicose é realizada pelo próprio paciente, este deve estar orientado para doença e principalmente apto para a rotina obrigatória do automonitoramento glicêmico (5).

O teste da glicemia capilar é a forma mais popular do paciente se auto monitorar e assim obter melhor controle da diabetes (5). Contudo, no mercado farmacêutico tem surgido outros sistemas que prometem realizar essa gestão de forma mais cômoda e

efetiva ao paciente, além de oferecer potencial de economicidade para os sistemas de saúde (3).

A exemplo, temos em uso regulado no país, o freestyle libre da empresa Abbott, um dispositivo colado a pele que mede a glicemia de forma intermitente no tecido intersticial através de um sensor com leitura por meio de aparelho celular ou leitor apropriado. O mesmo é capaz de sinalizar possíveis eventos de hiper ou hipoglicemia e de produzir relatórios diários e mensais que podem ser acessados pelo médico assistente por meio de aplicativo próprio do sistema libre (6,7). Além deste, existem outros tipos de sistemas para controle glicêmico já em utilização por outros países, contudo, não estão ainda registrados no Brasil.

## 2- Tecnologia Avaliada

O *Freestyle Libre* é um sistema de monitoramento de glicose intermitente também chamado de “sistema *flash* de monitoramento de glicose” que consiste de um sensor inserido na pele na região posterior superior do braço por via subcutânea e em separado, um dispositivo de leitura (figura 1) (8).

O sistema *Freestyle Libre* é capaz de medir a glicose no fluido intersticial em intervalos programados sem necessidade de realizar glicemias capilares com o tradicional glicosímetro. Apenas eventualmente, nos casos em que a leitura de glicose do sensor não corresponde aos sintomas ou durante períodos de rápida alteração dos níveis de glicose é requerida a confirmação no glicosímetro (8).

O sensor de glicose é um pequeno objeto de 5 gramas de formato circular com 5 mm de altura e 35 mm de diâmetro, seu método de ensaio de glicose é o de sensor eletroquímico operométrico com capacidade de realizar leitura nos intervalos 40 a 500 mg/dL. A memória do sensor é de 8 horas (leituras de glicose armazenadas a cada 15 minutos) e sua durabilidade de 14 dias (8).

Figura 1 – Sistema Freestyle Libre





O sistema *Freestyle* possui registro sanitário no Brasil. O quadro 1 abaixo apresenta algumas características regulatórias do sistema *Freestyle Libre*.

Quadro 1 – Características regulatórias do *Freestyle Libre*

Produto	<i>Freestyle libre flash glucose monitoring system/ Freestyle libre sistema flash de monitor de glicose.</i>
Nome técnico	Instrumento autoteste para glicose e corpos cetônicos.
Apresentação	-Kit leitor: leitor Freestyle Libre; cabo USB; adaptador de energia; manual do usuário; guia de início rápido; folheto de dados de desempenho. -Kit sensor: recipiente do sensor; aplicador do sensor; lenço umedecido com álcool; folheto do produto.
Indicações	-Medida dos níveis de glicose do líquido intersticial em indivíduos com $\geq$ 4 anos com diabetes mellitus, inclusive gestantes. -Substituir o teste de glicemia e dosagem de insulina no sangue no autocuidado de diabetes.
Registro ANVISA	80146501903
Fabricante	Abbott Diabetes Care Ltd - Reino Unido
Detentor do registro	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Armazenamento	O kit do sensor deve ser armazenado entre 4 °C e 25 °C
Classificação de risco	III - Alto risco
Patentes	US 9.993.188; US 10.010.280; US 10.028.680; US10.136.816; US10.136.845; US10.178.954; US10.201.301; US10.213.139; US10.349.877; US10.492.685; US10.653.344; US10.736.547; US10.765.351; US10.820.842; US10.923.218; US10.952.611; US11.051.724; US11.119.090; US11.179.068; US11.202.591; US11.213.229; USD 882.432 S; RE47.315.

Fonte: manual do usuário do produto (7,9).

**Efeitos colaterais:** alguns indivíduos podem apresentar irritação cutânea significativa sob o sensor ou em suas imediações (8).

Casos de dermatite alérgica de contato causada por *Freestyle® Libre* foram relatados em adultos e crianças que apresentaram erupções cutâneas eczematosas sugestivas de dermatite alérgica de contato, desencadeadas pela porção adesiva do sensor. Herman A e colaboradores (2017) relataram uma série de 15 casos de dermatite de contato alérgica grave causada por *Freestyle® Libre* e destacaram o acrilato de isobornila como um alérgeno de contato relevante (Figura 2) (10).

Figura 2 – Dermatite de contato causado pelo sensor Freestyle Libre



Fonte: Contact Dermatitis, Volume: 77, Issue: 6, Pages: 367-373, First published: 14 August 2017, DOI: (10.1111/cod.12866)

**Contraindicação:** o uso do sensor é contraindicado durante procedimentos médicos que exigem exposição à radiação, a exemplo da radiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Nessas situações o sensor deve ser removido antes do procedimento e trocado por outro após sua realização.

### **Precauções**

-Se a leitura da glicose mostrada no sensor não corresponde aos sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia experimentados pelo indivíduo uma glicemia capilar deve ser realizada. Na persistência de leituras imprecisas no sensor recomenda-se realizar sua troca.

-As peças não devem ser compartilhadas, mesmo entre integrantes da mesma família uma vez que são tidas como transmissoras de risco biológico.

- Os sensores e aplicadores não devem ser reutilizados sob pena de resultados imprecisos de glicose e risco de infecção.

- O sensor não foi avaliado em crianças abaixo de 4 anos, em indivíduos em diálise, nem em concomitância com outros dispositivos implantados, a exemplo de marca-passos.

### **Acesso as leituras realizadas pelo sensor**

As leituras podem ser realizadas scaneando o sensor com auxílio de um aparelho celular ou um dispositivo de leitura do mesmo fabricante. Antes do processo de escaneamento via celular é necessário baixar um aplicativo “Freestyle LibreLink”.

As leituras realizadas via celular exigem que o aparelho possua tecnologia NFC<sup>1</sup>(*Near Field Communication*), encontrada em sistemas operacionais do tipo Android (8\*, 8.1\*, 9\*, 10, 11, 12, 13) e iOS (14.5, 14.5.1, 14.6, 14.7, 14.7.1, 14.8, 15.0, 15.1, 15.2.1, 15.3, 15.3.1, 15.4, 15.4.1, 15.5, 15.6, 15.6.1, 15.7, 16, 16.0.2, 16.1) (11).

O fabricante disponibiliza também um sistema de gerenciamento baseado na nuvem, o LibreView com o objetivo de prover a profissionais de saúde e pacientes relatórios para um melhor monitoramento de glicose (12).

### 3- Evidências científicas

#### 3.1- Métodos

A estratégia PICOS, acrônimo de paciente, intervenção, comparador, desfecho (do inglês “Outcome”) e tipos de estudo foi utilizada para estabelecer uma pergunta de pesquisa que norteou a busca por evidência científica deste documento. O resultado foi a seguinte estrutura:

População	Indivíduos com diabetes mellitus tipo 1
Intervenção	Freestyle libre
Comparador	Automonitoramento da glicose através de glicemia capilar convencional
Desfechos	<p><b><u>Eficácia</u></b></p> <p><b>Primários:</b> redução de episódios de hipoglicemia; melhor tempo no alvo.</p> <p><b>Secundários:</b> hemoglobina glicada; internação por complicações da diabetes (incluindo hipoglicemia ou cetoacidose diabética).</p> <p><b><u>Segurança</u></b></p> <p>eventos adversos</p>
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

Além da pergunta de pesquisa detalhada acima uma outra pergunta foi proposta: Qual o nicho de pacientes com DM1 mais se beneficia com a tecnologia?

A partir das perguntas de avaliação acima, uma busca por estudos originais foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed/ Medline; Embase e BVS.

Com objetivo de manter a pesquisa sensível, a restrição de língua não foi aplicada como filtro durante a busca.

Para conferir transparência e reprodução, a estratégia de busca nas bases de dados consultadas foi discriminada na tabela 1.

<sup>1</sup> A tecnologia NFC é uma tecnologia de comunicação sem fio cuja operação exige aproximação de dois dispositivos com funcionalidade atrelada a um componente responsável por emitir e receber dados.

Tabela 1 - Estratégia de busca segundo base de dados consultada.

Base de dados	Data da busca	Descritores Recuperados	Artigos encontrados
Medline/Pub med	04/05/2023	Search: ("intermittent glucose monitoring"[All Fields] OR "freestyle libre"[All Fields] OR "flash glucose monitors"[All Fields] OR "interstitial glucose monitoring"[All Fields] OR "interstitial glucose measurement"[All Fields] OR "intermittent scanning"[All Fields] OR "flash glucose-monitoring system"[All Fields]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial	23
Embase	04/05/2023	# 11- #10 AND 'controlled clinical trial'/de #10 - #8 AND #9 #9- #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #8- 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp #7- 'intermittent scanning' #6 - 'interstitial glucose measurement' #5 - 'intermittent glucose monitoring' #04 - 'interstitial glucose monitoring' #3- 'freestyle libre' #2- 'flash glucose monitoring system'/exp #1- 'flash glucose monitoring'/exp	09
BVS	04/05/2023	((intermittent glucose monitoring) OR (freestyle libre) OR (flash glucose monitors) OR (interstitial glucose monitoring) OR (interstitial glucose measurement) OR (intermittent scanning) OR (flash glucose-monitoring system) OR (flash glucose monitoring system)) AND ((mh:("Diabetes mellitus Tipo 1")) AND (type_of_study:("clinical_trials"))	139
Total de artigos recuperados			171
Duplicatas			20
Artigos selecionados para leitura de título e resumo			151

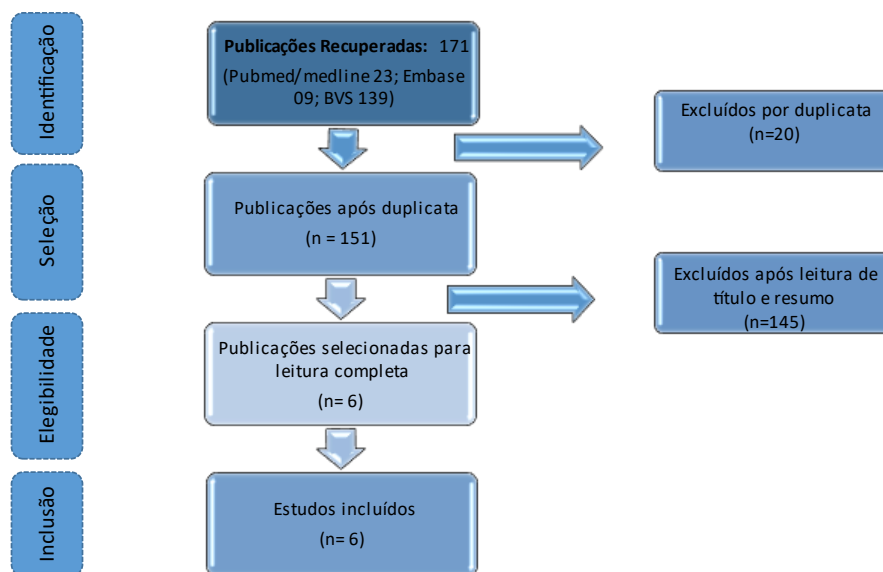
Os 171 artigos recuperados foram enviados para um aplicativo web (*Rayyan*) onde foram removidas as duplicatas. Posteriormente, uma triagem foi realizada por leitura de título e resumo, restando em 6 estudos para leitura completa.

Os critérios de inclusão observados foram: estudos correspondentes a ensaios clínicos com população de diabéticos do tipo 1 e estudos comparativos entre dispositivos de monitoramento intermitente da glicose com automonitoramento da glicose por medida de sangue capilar.

Os principais critérios de exclusão foram: estudos em animais, estudos com resultados para diabetes mellitus tipo 2, estudos de equivalência, intervenção que não do tipo intermitente e estudos com desfechos alheios daqueles estabelecidos na questão de pesquisa.

A figura 3 demonstra a seleção dos estudos em formato de fluxograma:

Figura 3 - Fluxograma da seleção de estudos.



No que se refere a extração de dados, as informações capturadas de cada artigo incluído foram: identificação do estudo, objetivo, intervenção, comparador, número amostral, tempo de seguimento, critérios de elegibilidade, população alvo, método, desfechos considerados, características da linha de base, resultados por desfecho, conclusão dos autores, local e financiador do estudo.

As etapas de triagem, seleção e extração de informações dos artigos foram realizados por 3 revisores independentes e as inconsistências resolvidas por consenso.

Os títulos incluídos neste relatório foram submetidos a ferramenta de viés da Cochrane, a RoB2 a fim de se avaliar a qualidade da evidência. Já a certeza da evidência para o desfecho principal foi avaliada pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE.

### 3.2- Resultados

Como um dos objetivos do estudo era identificar qual a subpopulação de DM1 mais se beneficiaria com a tecnologia avaliada os resultados foram organizados por população e desfecho.

#### **A-População de crianças, adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 – DM1 (1 estudo n= 146 indivíduos)**

Os resultados para a tecnologia “Freestyle libre” na população de crianças, adolescentes e adultos com diabetes tipo 1 foram baseados no estudo de Zang et. al., 2021(13), um ensaio clínico randomizado (1:1) de centro único, com seguimento de 50 semanas, não cego que investigou se o uso de monitoramento flash de glicose poderia ser um método eficaz e seguro por meio da avaliação dos desfechos: HbA1c; tempo no alvo;

duração da hipoglicemia; número de eventos de cetoacidose diabética quando comparado ao automonitoramento da glicose.

O estudo recrutou 146 indivíduos (64 homens; 82 mulheres) com idade  $\geq 4$  anos; HbA1c  $\geq 7\%$ , com diagnóstico de DM1 há pelo menos 3 meses e em uso de múltiplas injeções diárias de insulina. Pacientes com complicações graves e mulheres grávidas foram excluídos. Na linha de base, a HbA1c em % (média e desvio padrão) era de  $9,05 \pm 1,43$  no grupo intervenção e  $9,07 \pm 1,18$  no grupo controle. E a duração da diabetes de 4 anos no grupo intervenção e 5 anos no grupo controle. Os resultados encontrados são apresentados abaixo por desfecho.

### **Hemoglobina glicada**

Na semana 24 a HbA1c (%) (média e desvio padrão) foi de  $8,16 \pm 1,03\%$  no grupo intervenção e  $8,68 \pm 1,01\%$  no grupo controle.

Na semana 48 a HbA1c (%) (média e desvio padrão) no grupo intervenção diminuiu de  $8,16 \pm 1,03$  na semana 24 para  $7,39 \pm 0,71\%$  após 48 semanas. Já no grupo controle a HbA1c passou de  $8,68 \pm 1,01$  na semana 24 para  $8,36 \pm 1,02$  na semana 48.

### **Tempo no intervalo alvo**

O tempo no intervalo alvo - TIA (média e desvio padrão) no grupo intervenção aumentou de  $36,49 \pm 17,57$  no início do estudo para  $49,39 \pm 17,54$  na semana 24 e para  $62,35 \pm 12,29$  na semana 48. No grupo controle aumentou de  $37,87 \pm 15,87$  no início do estudo para  $42,44 \pm 15,49$  na semana 24 e para  $46,52 \pm 16,65$  na semana 48.

### **Tempo em hipoglicemia**

A duração da hipoglicemia em minutos/dia (média e desvio padrão) no grupo intervenção foi de  $201,96 \pm 44,28$ ;  $175,86 \pm 43,19$  e  $158,78 \pm 35,31$  nas semanas 1, 24 e 48 respectivamente. Já no grupo controle foi de  $198,13 \pm 35,9$ ;  $191,95 \pm 37,11$  e  $192,80 \pm 31,08$  nas semanas 1, 24 e 48.

### **Eventos adversos**

Quanto ao desfecho eventos adversos, não houve alteração no número de eventos de cetoacidose diabética ao final do estudo. Não ocorreram eventos adversos relacionados ao sensor.

Os autores concluem que o uso de um sistema flash de monitoramento de glicose em pacientes com DM1 pode melhorar a HbA1c e o controle glicêmico.

O estudo apresentou alto risco de viés global para o desfecho principal (hemoglobina glicada) conforme quadro 2 abaixo. Houve diferenças entre o protocolo e o artigo publicado quanto ao número de participantes e a descrição da intervenção. O estudo não publicou a diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle e sim o resultado dentro de cada grupo em relação a linha de base.

Quadro 2 – Risco de viés segundo ferramenta Rob 2.0 para o desfecho hemoglobina glicada

Estudo	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Geral
Zang et. al., 2021	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto

Legenda

Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Domínio 3: Dados de desfecho ausentes

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

## B- População de adultos com diabetes mellitus tipo 1 controlada

Os resultados apresentados abaixo são provenientes dos estudos de Bolinder et. al., 2016 (14); Oskarsson et. al., 2018 (15) e Ichia, 2023 (16) que compararam tecnologia de monitoramento de glicose flash (freestyle libre) com o automonitoramento convencional com teste de glicose capilar.

O estudo de Bolinder (2016) foi multicêntrico (Suécia, Áustria, Alemanha, Espanha e Holanda), prospectivo, não mascarado, randomizado e controlado com um “n” amostral de 241 indivíduos (n=120 no grupo intervenção e n= 121 no grupo controle). Na linha de base, no grupo intervenção 65% eram do sexo masculino com idade média (desvio padrão) de 42 (33–51) anos e uma média de duração da diabetes de 20 (13–27) anos. Já no grupo controle, 59/120 (49%) eram do sexo masculino; 99% de raça branca; idade média (desvio padrão) de 45 (33–57) anos e duração de diabetes de 20 (12–32) anos.

O estudo de Oskarsson (2018) corresponde a uma análise de subgrupo do estudo IMPACT (NCT02232698) para a população de diabéticos tipo 1 com múltiplas injeções diárias de insulina. Na linha de base os indivíduos eram 100% de raça branca em ambos os grupos. No grupo intervenção a proporção de indivíduos do sexo masculino era de 69% (56/81); a mediana de idade foi de 42 (32–53) anos; a duração da diabetes 19 (14–25) anos e a hemoglobina glicada (média e desvio padrão) de 6,7%  $\pm$  0,5. Enquanto que no grupo controle a proporção de indivíduos do sexo masculino era de 59% (47/80); a mediana de idade 44 (34–53) anos; a duração da diabetes em anos (mediana e intervalo interquartil) de 19 (11–31) anos; a hemoglobina glicada média (desvio padrão) de 6,7  $\pm$  0,6 %.

Ichia (2023) foi um estudo randomizado (1:1), aberto, multicêntrico realizado no Japão com um seguimento de 84 dias que recrutou 102 adultos com DM1 em tratamento com múltiplas injeções diárias de insulina (3 ou mais vezes ao dia) e 3 ou mais medições de glicose capilar. O desfecho primário foi tempo abaixo do intervalo alvo (h/dia). O estudo considerou os seguintes desfechos secundários: tempo no intervalo alvo; tempo acima do intervalo alvo; índice de flutuação de glicose; carga emocional do diabetes (áreas problemáticas no diabetes) e medo de hipoglicemia. A segurança foi avaliada pela frequência de eventos adversos. Na linha de base a média de idade dos participantes era de 51,4  $\pm$  15,3 anos, 47,3% eram do sexo masculino, a duração mediana do diabetes de 16 (10, 25) anos e a média de HbA1c de 7,3  $\pm$  0,7% (56  $\pm$  16 mmol/mol).

Os resultados para a população de adultos com DM1 é apresentada abaixo.

Quadro 3 – Resultados de eficácia e segurança segundo desfecho considerado para população de adultos com diabetes mellitus tipo 1 controlada

Desfecho: Tempo em hipoglicemia (<70 mg/dl [ $<3,9$ mmol/L]) – média e desvio padrão	
Estudo	Resultado
Ichia (2023)	O tempo em hipoglicemia foi reduzido no braço de intervenção em comparação com o braço de controle $2,42 \pm 1,68$ h/dia [ $10,1 \pm 7,0$ %] vs $3,10 \pm 2,28$ h /dia [ $12,9 \pm 9,5$ %], Diferença = $-0,68$ h/dia [ $-2,8$ %] [IC 95 %: $-1,04, -0,31$ h/dia { $-4,3$ %, $-1,3$ %}], Cohen's d = $-0,34$ [IC de 95%: $-0,62, -0,05$ ], P = 0,012). Isso correspondeu a uma redução de 21,9% no tempo em hipoglicemia.
Oskarsson (2018)	O tempo em hipoglicemia reduziu de 3,44 h/dia para 1,86 h/dia no grupo intervenção e de 3,73 h/dia a 3,66 h/dia no grupo controle. A diferença de média ajustada foi de 1,65 h/dia (IC 95% - 2,21, -1,09 h/dia), (p < 0,0001), o que corresponde a uma redução de 46% no tempo de hipoglicemia para participantes da intervenção em comparação com o controle.
Bolinder (2016)	Mudou de 3,38 h/dia para 2,03 h/dia no grupo de intervenção e de 3,44 h/dia para 3,27 h/dia no grupo controle. A diferença entre os grupos intervenção e controle foi de -38% (p< 0,0001).
Desfecho: Tempo no intervalo alvo em horas – TIA (70–180 mg/dL [ $3,9$ – $10,0$ mmol/L]) - média e desvio padrão	
Estudo	Resultado
Ichia (2023)	Não diferiu entre os braços ( $14,54 \pm 2,66$ h/dia [ $60,6 \pm 11,1$ %] vs $13,75 \pm 2,45$ h/dia [ $57,3 \pm 10,2$ %], P = 0,451).
Oskarsson (2018)	No grupo intervenção passou de 15,0 (2,6) na linha de base para 15,7 (2,8) e no grupo controle de 14,3 (2,9) para 14,3 (3,0). A diferença ajustada de média entre intervenção e controle é de 0,9 (IC 95% 0,2 a 1,7) (p=0,01), o que corresponde a 6,5%.
Bolinder (2016)	No grupo intervenção passou de 15,0 (2,5) para 15,8 (2,9) e no grupo controle de 14,8 (2,8) para 14,6 (2,9). A diferença ajustada de média entre os grupos intervenção e controle foi de 1,0 (0,30) (p=0,0006).
Desfecho: hemoglobina glicada - HbA1c (%)	
Estudo	Resultado
Oskarsson (2018)	- HbA1c (média e desvio padrão): na linha de base, no grupo intervenção a hemoglobina glicada foi de 6,8 (0,44) e de 7 (0,60) no fim do estudo. Já no grupo controle a hemoglobina glicada passou de 6,71 (0,69) na linha de base para 6,91 (0,69) no fim do estudo. A diferença de média ajustada entre intervenção e controle foi de 0,02 (IC 95% $-0,13$ a $0,18$ ); p=0,77.
Bolinder (2016)	- HbA1c (média e diferença de média): no grupo intervenção passou de 6,79% (5,7) para 6,94% (0,65). Já no grupo controle passou de 6,78% (0,64) para 6,95% (0,66). A diferença ajustada de média entre os grupos intervenção e controle foi de 0,00 (0,059) (p= 0,9556).
Desfecho: Eventos adversos – EA (%)	
Estudo	Resultado



Ichia (2023)	Não houve diferença entre os braços (13,8% vs 16,5%, $P = 0,689$ ) e a prevalência total foi de 28,7%. Os eventos mais frequentemente relatados foram dermatite de contato e resfriado comum.
Oskarsson (2018)	Houve 178 eventos adversos, incluindo eventos adversos graves experimentados por 85 participantes [43/82 (52%) no grupo intervenção e 42/81 (52%) no grupo controle]. Oito eventos adversos para seis (7%) participantes da intervenção estavam relacionados ao uso do dispositivo do estudo e quatro deles abandonaram o estudo devido a esses eventos adversos. 34 participantes apresentaram sintomas no local de inserção do sensor: dor ( $n = 14$ ); sangramento ( $n = 9$ ); edema ( $n = 3$ ); e endurecimento ( $n = 3$ ). Os sintomas associados ao desgaste do sensor foram: eritema ( $n = 23$ ); coceira ( $n = 14$ ); e erupção cutânea ( $n = 8$ ).
Bolinder (2016)	63/120 (53%) participantes do grupo intervenção apresentaram evento adverso. No grupo controle 61/121 (50%) participantes relataram algum evento adverso. 138 eventos adversos foram relatados em ambos os grupos. -8% dos usuários do sensor Freestyle Libre tiveram eventos adversos não graves relacionados ao dispositivo (coceira/erupção alérgica, eritema e edema). -6/120 (5%) participantes no grupo intervenção descontinuou a intervenção devido a evento adverso. Já no grupo controle apenas 1/121 (<1%) dos participantes descontinuaram a intervenção por evento adverso.
<b>Desfecho: Eventos adversos graves (%)</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Resultado</b>
Ichia (2023)	Não diferiu entre os braços (2,1% vs 3,1%, $P > 0,999$ ) e a prevalência geral foi de 6,9%, sendo a hospitalização por hipoglicemia severa o evento mais frequente (prevalência geral foi de 4,0%). A prevalência de hipoglicemia severa não diferiu entre os braços (1,1% durante o período de intervenção [ $n = 94$ ] vs 3,1% durante o período de controle [ $n = 97$ ], $P = 0,621$ ).
Oskarsson (2018)	4/82 (5%) participantes do grupo intervenção experimentaram eventos adversos sérios e 4/81 (5%) no grupo controle. No entanto, nenhum relacionado ao dispositivo estudado. Não foram relatados eventos de cetoacidose diabética.
Bolinder (2016)	10 eventos adversos graves foram registrados, cinco em cada grupo, relatados por nove participantes. Nenhum deles estava relacionado ao dispositivo. Houve sete eventos adversos graves relacionados à hipoglicemia (requerendo hospitalização ou intervenção de terceiros) em seis participantes: dois no grupo de intervenção ( $n=2$ ) e quatro no grupo de controle ( $n=3$ ). Além disso, houve três eventos adversos relacionados à hipoglicemia relatados no grupo controle ( $n=2$ ). Nenhum dos eventos hipoglicêmicos foi considerado relacionado ao dispositivo. Não houve eventos relatados de cetoacidose diabética durante o estudo.

No estudo de Bolinder et. al., 2016 houve 9 perdas no grupo intervenção e 19 no grupo controle. Nesse estudo, os valores ausentes foram imputados pela última

observação. Isso incluiu o valor da linha de base se nenhuma medição após a linha de base estivesse disponível.

O quadro 4 abaixo apresenta a avaliação do risco de viés para o desfecho tempo em hipoglicemia.

Quadro 4 – Risco de viés segundo ferramenta Rob 2.0 para o desfecho primário tempo em hipoglicemia

Estudo	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Geral
Ichia (2023)	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Bolinder (2016)	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

Legenda

Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Domínio 3: Dados de desfecho ausentes

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

### C- População de adolescentes e jovens com DM1

Os resultados para a população de adolescentes e jovens com DM1 são provenientes do estudo de Boucher et. al., 2020 (17). Estudo esse realizado na Nova Zelândia em três centros acadêmicos (Canterbury, Capital & Coast e Southern District Health Boards) que avaliou a eficácia do dispositivo de monitoramento contínuo de glicose por varredura intermitente para melhorar o controle glicêmico em jovens com alto risco glicêmico, juntamente com os impactos psicossociais associados ao seu uso, em comparação ao automonitoramento da glicose.

O estudo foi randomizado (1:1, com base no sexo e no valor da hemoglobina glicada), de dois braços, paralelo, controlado e aberto que recrutou 54 indivíduos (33 no grupo intervenção e 31 no controle) com idade de 13 a 20 anos; duração do diabetes tipo 1 de pelo menos 12 meses, média de HbA1c de 9% (75 mmol/mol) nos 6 meses anteriores. Os indivíduos foram acompanhados por 6 meses.

Na linha de base a idade (média e desvio padrão) dos participantes era de  $16,6 \pm 2,1$ ; 48% do sexo feminino; a duração da diabetes em anos (média e desvio padrão) de  $7,5 \pm 3,8$  anos para todos os participantes e de  $7,0 \pm 3,5$  e  $8,0 \pm 4,0$  nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Já a HbA1c (média e desvio padrão) de  $10,9\% \pm 1,7$  para todos os participantes e de  $10,8\% \pm 1,7$  e de  $11,2\% \pm 1,6$  nos grupos intervenção e controle, respectivamente.

Os resultados de eficácia e segurança para a população de adolescentes e jovens com DM1 é apresentada abaixo por desfecho.

#### HbA1c % (diferença ajustada em 6 meses)

No final do estudo, houve uma diferença não significativa entre os grupos em favor da intervenção  $-0,2$  (IC 95%  $-0,9$  a  $0,5$ )  $p=0,576$ . No entanto, as reduções médias na

HbA1c dentro do grupo intervenção e controle foram clinicamente significativos, definidos como uma alteração de 5mmol/ mol (0,5%) ou maior na HbA1c. A HbA1c diminuiu de  $10,8 \pm 1,7\%$  para  $10 \pm 1,5\%$  no grupo intervenção e de  $11,2 \pm 1,6\%$  para  $10,7 \pm 1,5\%$  no grupo controle aos 6 meses.

### Qualidade de vida

Avaliações de qualidade de vida aos 6 meses, não demonstraram diferenças significativas entre os grupos de estudo no Pontuação Total Genérica do PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup>*), Pontuação Total do Módulo de Diabetes PedsQL e Medo de Hipoglicemia.

-PedsQL genérica: a diferença ajustada entre os grupos em 6 meses foi de -1,2 (IC 95% - 6,5 a 4,1)  $p=0,661$

-PedsQL diabetes: a diferença ajustada entre os grupos em 6 meses foi de -1,1 (IC 95% - 6,2 a 4,1)  $p=0,661$

### Eventos adversos (%)

Seis participantes (18%) do grupo intervenção e cinco (16%) participantes do grupo controle tiveram pelo menos um episódio de cetoacidose diabética, sem diferenças significativas entre os grupos. Não houve eventos hiperglicêmicos graves durante o estudo. Outros 11 participantes (5 no grupo intervenção e 6 participantes no grupo controle) foram hospitalizados por motivos não atribuíveis à participação no estudo.

### Aceitação

Todos os 33 participantes do grupo intervenção recomendariam o dispositivo a um amigo e 32 planejavam continuar usando o sistema. A maioria dos participantes no grupo de intervenção relatou que o dispositivo foi menos doloroso (97%), mais rápido (100%) e mais fácil (100%) em comparação com o automonitoramento da glicose.

O quadro 5 abaixo apresenta a avaliação do risco de viés para o desfecho principal.

Quadro 5 – Risco de viés segundo ferramenta Rob 2.0 para o desfecho primário, diferença na mudança na HbA1c desde o início até 6 meses.

Estudo	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Geral
Boucher (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Legenda

Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Domínio 3: Dados de desfecho ausentes

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

### D- População de crianças e adolescentes com DM1

Os resultados apresentados abaixo são provenientes do estudo de Piona et. al., 2018 (18). Trata-se de ensaio clínico randomizado de atribuição paralela e cego para

participantes e provedores de cuidados que avaliou a eficácia do controle da glicose usando o FreeStyle Libre em 51 crianças (26 no grupo intervenção e 25 no controle) com DM1 durante duas semanas de acampamento de verão em comparação com o automonitoramento da glicose sanguínea.

Na linha de base 24/45 (53%) dos participantes eram do sexo feminino; a idade (média  $\pm$  desvio padrão) era de  $11,1 \pm 2,6$  anos; HbA1c % (média e desvio padrão) de  $7,4 \pm 0,7$ .

Os resultados para esta população são apresentados abaixo por desfecho.

**Tempo no alvo (entre 70 a 180 mg/dL) – TIR (média e desvio padrão):** foi de  $12,2 \pm 3,3$  horas/dia ( $50,8\% \pm 13,75\%$ ) no grupo controle e  $12,1 \pm 2,7$  horas/dia ( $50\% \pm 11,25\%$ ) para a intervenção não sendo estatisticamente diferentes entre grupos ( $p=0,64$ ).

**Tempo em horas por dia de hipoglicemia ( $< 54$  mg/dL) (média e desvio padrão):** foi de  $0,35 \pm 0,53$  para o controle e de  $0,31 \pm 0,4$  para intervenção com  $p=0,98$  sem diferença entre os grupos.

**Eventos adversos graves:** não ocorreram eventos hipoglicêmicos graves, nem qualquer evento adverso grave relacionado ao dispositivo ou procedimento do estudo.

O quadro 6 abaixo apresenta a avaliação do risco de viés para o desfecho principal.

Quadro 6 – Risco de viés segundo ferramenta Rob 2.0 para o desfecho primário, tempo no alvo (entre 70 a 180 mg/dL)

Estudo	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Geral
Piona (2018)	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

Legenda

Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Domínio 3: Dados de desfecho ausentes

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

## Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da ferramenta GRADE para a população de adultos com DM1 com hipoglicemia e para a população de crianças e adolescentes (tabela 2 e 3).

**Tabela 2 - Sistema flash de monitoramento de glicose comparado ao automonitoramento da glicose através de glicemia capilar convencional para adultos com diabetes mellitus tipo 1 e hipoglicemia grave**

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados
(estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza global da evidência	
(3 ECRs) 180 dias	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	A redução de tempo em hipoglicemia foi de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21,9% no estudo de Ichia (2023)</li> <li>• 46% no estudo de Oskarsson (2018)</li> <li>• 38% no estudo de Bolinder (2016)</li> </ul>

**Explicações**

a. No estudo de Bolinder et. al., 2016 houve 9 perdas no grupo intervenção e 19 no grupo controle. Nesse estudo, os valores ausentes foram imputados pela última observação. Isso incluiu o valor da linha de base se nenhuma medição após a linha de base estivesse disponível. b. Em todos os estudos não foi possível cegamento em decorrência da diferença entre intervenção e controle.

**Tabela 3 - Sistema flash de monitoramento comparado ao automonitoramento da glicose através de glicemia capilar convencional para crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1**

**Desfecho: Controle glicêmico – Tempo no intervalo alvo**

**Explicação**

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Potenciais efeitos	
							Efeito no grupo controle (automonitoramento da glicose através de glicemia capilar convencional)	Efeito no grupo intervenção (sistema flash de monitoramento)
51 (1 ECR) 14 dias	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	A média de tempo no alvo foi 12,2 ± 3,3 horas/dia (50,8% ± 13,75%)	A média de tempo no alvo foi 12,1 ± 2,7 horas/dia (50% ± 11,25%)

a. Embora os sensores tenham sido implantados nos dois grupos, intervenção e controle. Os cuidadores e participantes foram informados da intervenção.b. O estudo relata que as análises se deram por intenção de tratar. Entretanto, foram randomizados 51 participantes e apenas 45 foram considerados no cálculo.

## **4-Análise de Impacto orçamentário**

### **4.1-Pergunta de Pesquisa**

Qual é o potencial impacto orçamentário anual para o estado de Mato Grosso de uma provável incorporação de um sistema flash de monitoramento de glicose para indivíduos adultos com diabetes tipo 1 e hipoglicemia grave ou criança e adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1?

### **4.2-Métodos**

O impacto orçamentário do monitoramento rápido da glicose foi calculado com base nos custos do sistema flash de monitoramento da glicose. A diferença de custos entre um cenário com automonitoramento da glicose com base em glicemia capilar (tecnologia disponível no SUS) e um segundo cenário utilizando o sistema flash de monitoramento (tecnologia candidata a incorporação) não foi utilizado uma vez que atualmente o financiamento e operacionalização do monitoramento com tiras para teste de glicemia capilar não são responsabilidades do governo estadual.

As análises foram realizadas no programa excel para um horizonte temporal de 5 anos sob a perspectiva do pagador, governo do estado de Mato Grosso.

#### **4.2.1-Estimativas da População**

Duas populações foram consideradas separadamente: (1) indivíduos com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e hipoglicemia grave; (2) crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1.

Estimativas epidemiológicas do tamanho da população sob a perspectiva do gestor do sistema de saúde estadual foram utilizadas considerando os seguintes parâmetros:

##### **População de $\geq 18$ anos com DM1 com hipoglicemia grave**

- ✓ Pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de diabetes e receberam assistência médica para diabetes nos últimos 12 meses em Mato Grosso segundo IBGE (2019) (19).
- ✓ Proporção de diabetes tipo 1 entre diabéticos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (20).
- ✓ Frequência de hipoglicemia grave em DM1 no Brasil, segundo Lamounier RN, 2018 (21).
- ✓ Incremento anual na população de DM1 de acordo com IDF Diabetes Atlas 2018 (22).

##### **População de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1**

- ✓ População estimada de Mato Grosso segundo IBGE (23).
- ✓ Prevalência de DM1 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil conforme décima edição do IDF Diabetes Atlas 2021 (24).

- ✓ Incremento anual na população de DM1 em crianças e adolescentes de acordo com Aschner P, 2002 (25).

#### 4.2.2-Cálculo dos Custos

O modelo considerou apenas custos diretos médicos sob a perspectiva do governo do estado de Mato Grosso.

O cálculo dos custos baseou-se no preço dos sensores e leitor, bem como as quantidades necessárias desses itens. Considerou ainda que:

- ✓ Que cada paciente utilizaria dois sensores mensais.
- ✓ Cada indivíduo receberia apenas um sensor em todo o horizonte temporal.

A tabela 4 abaixo detalha os custos implicados na incorporação do *Freestyle Libre*

Tabela 4 – Custos por paciente

Insumos	Preço cotado (R\$)	Custo/paciente /ano(R\$)
Sensor com aplicador (kit) (26)	299,00	7.774,00
Leitor FreeStyle Libre kit contendo leitor, cabo USB e adaptador de energia (26)	299,00	299,00

#### 4.2.3-Implantação

Do ano 1 ao 5 foram assumidas as seguintes taxas de implantação: 27%; 30%; 33%; 36% e 40%. Tais taxas foram adotadas considerando que, em Mato Grosso, no primeiro quadrimestre de 2023, a proporção de diabéticos que tinham registro de consulta ou exame de hemoglobina glicada no Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica foi de 27% (27).

Considerou-se ainda que a frequência de automonitoramento de glicose é baixa. Gomes e colaboradores (2013) apontaram que a proporção de adultos com diabetes tipo 1 que monitoram a glicose de 4 ou mais vezes ao dia é de 32,8% (28).

Ademais a aceitação do FreeStyle Libre é alta entre indivíduos com DM1 conforme o estudo de Edge et al., 2016 que registrou aceitação de 85,4 a 97,5% quando o comparador era o monitoramento por meio de glicemia capilar por picada no dedo (29).

#### 4.2.4-Análise de sensibilidade

##### A-População de DM1 $\geq$ 18 anos com hipoglicemia grave

Uma análise de sensibilidade modificando simultaneamente os parâmetros população e taxa de implantação foi realizada com auxílio do excel.

A taxa de implantação foi variada em 5% para mais e para menos e a população elegível em 30% com base no intervalo de confiança do indicador usado para estimar a população (12).

Partindo do princípio que o leitor do freestyle pode ser substituído por um aparelho celular com tecnologia NFC foi calculado um cenário com fornecimento reduzido de leitor. Para este cenário foram considerados os seguintes parâmetros:

- ✓ População de Mato Grosso sem acesso a aparelho celular para uso pessoal, baseado em dados do PNAD 2021 (30).
- ✓ Percentual de aparelhos celulares com tecnologia M2M segundo a Estatísticas de celulares no Brasil (31).

### **B-População de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1**

Foi executada uma análise de sensibilidade bivariada modificando simultaneamente os parâmetros: população e taxa de implantação para criar 3 cenários hipotéticos: um otimista, um intermediário e um pessimista.

A taxa de implantação foi variada em 15% considerando que 33,2% dos adolescentes e 48,2% das crianças realizam automonitoramento da glicemia com uma frequência diária de 4 ou mais vezes, com base em um estudo brasileiro realizado em indivíduos com DM1 (27).

Já a população foi variada em 1,5% para mais e para menos considerando que, em 12 anos a população de Mato Grosso cresceu 14,7% (32).

## **4.3-Resultados**

### **4.3.1-Impacto Orçamentário**

O impacto orçamentário de uma provável adoção da tecnologia de monitoramento instantâneo de glicose para indivíduos com DM1 no estado de Mato Grosso é apresentada na tabela 5 a seguir.

Tabela 5 - Impacto orçamentário para o cenário base do primeiro ao quinto ano segundo população considerada.

<b>Ano</b>	<b>População de ≥ 18 anos com DM1 com hipoglicemia grave</b>	<b>População de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1</b>
Ano 1	R\$ 5.497.228,62	R\$ 3.110.446,17
Ano 2	R\$ 6.055.467,60	R\$ 3.434.613,00
Ano 3	R\$ 6.831.223,10	R\$ 3.896.280,96
Ano 4	R\$ 7.644.126,36	R\$ 4.382.132,04
Ano 5	R\$ 8.712.561,00	R\$ 5.018.416,00

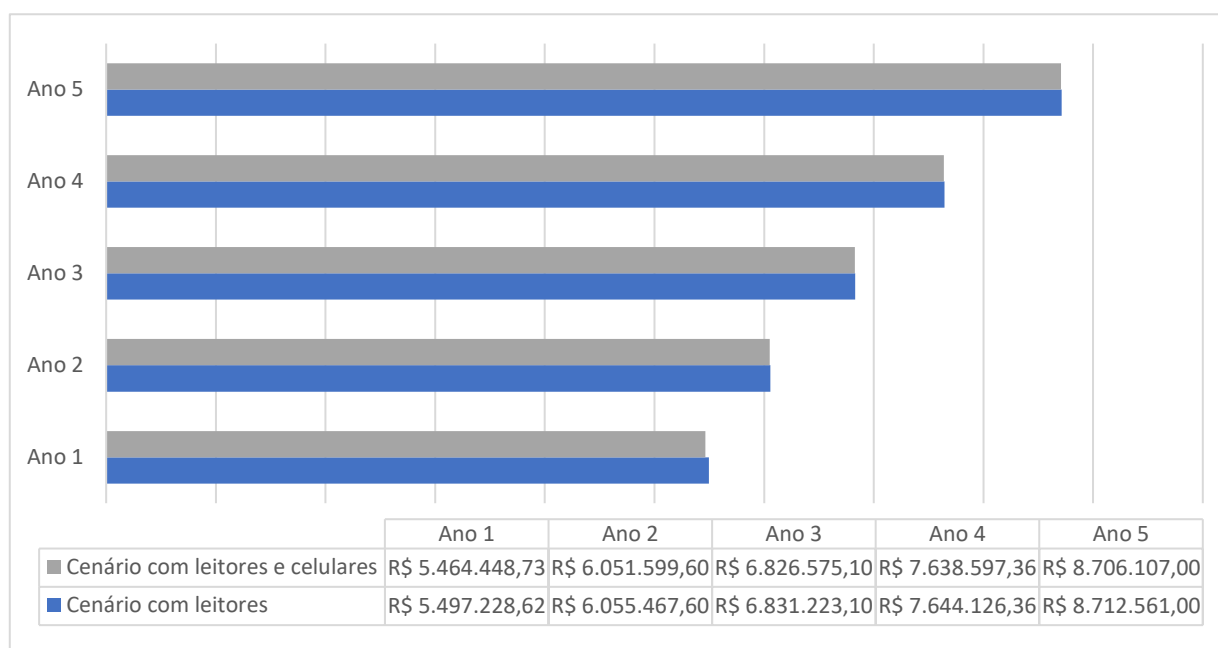


### 4.3.2-Análise de sensibilidade

#### A-População de DM1 ≥ 18 anos com hipoglicemia grave

O impacto orçamentário para um cenário onde o aparelho celular é uma opção ao leitor freestyle é semelhante ao cenário com distribuição de leitores para um horizonte de 5 anos, conforme figura 4.

Figura 4 – Impacto orçamentário para um cenário com substituição de sensores por aparelhos celulares comparado ao cenário base



O resultado da análise de sensibilidade para um cenário em que há simultaneamente uma variação na população elegível e a taxa de implantação, três cenários são apresentados: (1) um mais otimista onde a população e taxa de implantação são baixas; (2) um intermediário e (3) um pessimista, com altas taxas de implantação e população elevada (tabela 6).

Tabela 6 – Impacto orçamentário para um cenário otimista, intermediário e pessimista

Ano	Cenário otimista (R\$)	Cenário Intermediário (R\$)	Cenário pessimista (R\$)
Ano 1	3.763.548,88	5.497.228,62	7.348.606,72
Ano 2	3.963.950,64	6.055.467,60	6.444.634,04
Ano 3	4.497.701,52	6.831.223,10	9.409.858,90
Ano 4	5.061.137,12	7.644.126,36	10.481.169,92
Ano 5	5.799.487,72	8.712.561,00	11.883.264,640

## B-População de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1

O resultado da análise de sensibilidade para um cenário em que há simultaneamente uma variação na população elegível e a taxa de implantação para um cenário otimista; intermediário e pessimista são apresentados na tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Análise de sensibilidade por cenário para população de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1

Ano	Cenário otimista (R\$)	Cenário Intermediário (R\$)	Cenário pessimista (R\$)
Ano 1	2.610.646,74	3.110.446,17	3.623.808,24
Ano 2	2.819.420,50	3.434.613,00	3.950.710,92
Ano 3	3.255.870,80	3.896.280,96	3.950.710,92
Ano 4	3.595.803,90	4.382.132,04	5.064.070,31
Ano 5	4.202.217,76	5.018.416,00	5.857.003,36

## 4.4-Conclusão da análise de IO

O impacto orçamentário-IO da adoção do monitoramento instantâneo de glicose para indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 sob a perspectiva do estado de Mato Grosso é significativo, sendo maior para a população de DM1  $\geq 18$  anos com hipoglicemia grave do que na População de crianças e adolescentes 0 a 19 anos com DM1.

Para o horizonte temporal considerado a troca de leitores por aparelhos celulares não promove variações expressivas no impacto orçamentário. O inverso ocorre com variações na população e taxa de implantação.

## 5-Posição das agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais a respeito do freestyle

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS em agências e instituições de saúde internacionais sobre Freestyle libre. A pesquisa foi realizada em 03 de julho de 2023 e incluiu as seguintes instituições e pareceres ou recomendações (Quadro 7).

Quadro 7 - Posição de Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais quanto ao Freestyle

Agência / Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer / Recomendação
Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency	2017	Relatório de avaliação de tecnologia em saúde em apoio à decisão do conselho condado <sup>33</sup>	Os pacientes que mais se beneficiam com o monitoramento da glicemia com o FreeStyle Libre são aqueles que são recomendados para monitorar seus níveis de glicose com frequência - dez níveis de glicose no sangue medições por dia. Com o uso da tecnologia houve um ganho de qualidade de vida de 0,01. Pessoas com DM1 que monitoram a glicemia com o FreeStyle Libre ganham uma pequena, mas clinicamente relevante diminuição da HbA1c. O monitoramento da glicose com o

			FreeStyle Libre proporcionaria um maior ganho de saúde para quem tem dificuldade em atingir o objetivo do tratamento. As análises de sensibilidade também mostram que o número de medições de glicose que uma pessoa com diabetes é recomendado fazer por dia tem um grande impacto no custo. A necessidade de monitoramento frequente e regular da glicose para atingir o objetivo do tratamento ou para evitar hipoglicemia deve, portanto, ter mais peso do que o tipo de diabetes que a pessoa tem durante a priorização de recursos para monitoramento de glicose. No cenário base estima um custo de SEK 13.000* por ano para FreeStyle Libre e um produto custo de SEK 7.300* por ano para monitoramento de glicose no sangue com tiras de teste.
Norwegian Institute of Public Health, Division for Health Services	2017	Avaliação de tecnologia <sup>34</sup>	As evidências para a intervenção foram limitadas, mas sugerem que o FreeStyle Libre aumenta a satisfação com o tratamento, reduz alguns níveis hipo e hiperglicêmicos (aumenta o tempo com glicose na faixa de 3,9 a 10 mmol/L, reduz o tempo e número de eventos com glicose <3,9 em 24 horas, número de eventos noturnos com glicose <3,1 e tempo com glicose >13 mmol/L) e tem eventos adversos graves semelhantes aos da glicemia automonitorada, sem diferenças em outros resultados, incluindo HbA1c e qualidade de vida. A qualidade dos estudos incluídos foi geralmente baixa e havia apenas dois pequenos estudos incluindo adultos de meia-idade. A eficácia clínica do FreeStyle Libre precisa ser investigada em diferentes condições, por exemplo, entre indivíduos com baixa capacidade de automonitoramento adesão, recém-diagnosticado, percepção prejudicada da hipoglicemia e, em além de componentes de treinamento e educação. O FreeStyle Libre em comparação com outros sistemas de monitoramento contínuo é seguro. A dor é um dos principais determinantes da adesão ao tratamento do diabetes, especialmente para crianças, e deve ser incluído como um resultado individual em ensaios futuros.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2020	Consultoria de implementação <sup>35</sup>	As evidências que apoiam o efeito do FreeStyle ainda são limitadas em quantidade e qualidade - variou de muito baixo a moderado. Os benefícios terapêuticos da tecnologia consistem principalmente na melhora da frequência e duração dos eventos de hipoglicemia em pacientes com DM1 e DM2 em uso de insulina, bem como na melhora do tempo gasto dentro da faixa alvo de glicose em pacientes com DM1. Outros benefícios são: conforto, conveniência de uso, capacidade de realizar facilmente vários testes por dia e realizar análises de tendências dos resultados dos testes para melhorar o controle da doença, bem como maior satisfação com o tratamento. Em comparação com o reembolso de tiras de teste para o controle glicêmico é mais provável que o financiamento público do FreeStyle esteja associado ao aumento dos gastos - podem esperar

			um custo anual adicional variando de \$ 627** por paciente com DM1 a \$ 1.241** por paciente com DM2. O impacto orçamentário da introdução do FreeStyle é sensível à frequência do autoteste associado ao SMBG, de modo que os custos incrementais do FreeStyle são menores em cenários nos quais os usuários do automonitoramento da glicose por glicemia capilar exigiriam uma frequência maior de autoteste. Os comitês das duas províncias que conduziram os estudos recomendaram o financiamento do FreeStyle apenas para pacientes com DM1 e pacientes com DM2 que requerem uso de insulina contínua, que correm risco de hipoglicemia frequente e grave e uma província, Quebec, inclui a necessidade de testar a glicemia pelo menos oito vezes por dia para ser elegível para FreeStyle.
National Health Service UK	2021	Recomendação do Grupo de Medicamentos e diretrizes <sup>36</sup>	De acordo com as orientações atualizadas do NHS England (novembro de 2020), o grupo recomenda o uso do FreeStyle Libre para pessoas com DM1 ou com qualquer forma de diabetes em hemodiálise e em insulina tratamento que necessitam monitoramento intensivo > 8 vezes ao dia, conforme demonstrado em um medidor nos últimos 3 meses ou com diabetes associado à fibrose cística em tratamento com insulina; gestantes com DM1 ou que desejam engravidar e pacientes grávidas com DM2 regime de insulina em bolus; pessoas DM1 incapazes de automonitorar rotineiramente ou risco ocupacional (por exemplo, trabalhar em locais insuficientemente higiênicos), ou psicossocial; pessoas com DM1 selecionadas com critérios anteriores ao recomendado neste documento e com boa adesão a tecnologia; pessoas com DM1 e hipoglicemia grave recorrente ou consciência prejudicada da hipoglicemia; pessoas com DM1 ou DM2 tratadas com insulina que estão vivendo com uma dificuldade de aprendizagem; aqueles que atendem aos critérios atuais do NICE para terapia com bomba de insulina (HbA1c 69,4mmol/mol (>8,5%) ou hipoglicemia incapacitante onde um teste bem sucedido de Freestyle Libre pode evitar a necessidade de terapia com bomba; 2 ou mais admissões com cetoacidose diabética ou 2 ou mais episódios de hipoglicemia que requerem assistência de terceiros por ano. A decisão de iniciar o sistema FreeStyle Libre será tomada apenas pelo especialista em diabetes. Será fornecido apenas em uma base experimental de 3-6 meses. Outros requisitos necessários para acesso à tecnologia: participar da ação de educação; concorde em escanear os níveis de glicose pelo menos 8 vezes por dia e usar o sensor >70% do tempo; concorde com revisões regulares com a equipe clínica local; participação em um programa educacional estruturado para DM1. São considerados resultados de melhoria: redução no uso de tiras de teste de glicose no sangue; redução da HbA1c de 5,5mmol (0,5%) ou mais em 6 meses;

			reduções na hipoglicemia grave/não grave, cetoacidose diabética, internações hospitalares; melhoria do tempo na faixa e do bem-estar psicossocial. O impacto do recurso depende de até que ponto o controle da glicose melhore por meio da adoção do FreeStyle Libre traduzindo-se em menos complicações da diabetes, redução de internações e redução do uso de tiras de teste de glicose. No entanto, espera-se que, se limitado a esses testes de picada no dedo, pelo menos 8 vezes ao dia, as despesas gerais seriam neutras em termos de custo.
Sociedade Brasileira de Diabetes	2022	Nota técnica <sup>37</sup>	Recomenda que o FreeStyle Libre seja disponibilizado para os pacientes com DM1 e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas e para os pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas. Caso haja uma maior disponibilidade de recursos orçamentários públicos a recomendação se expande para envolver todos os pacientes com DM1 e para os pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas ou todos os pacientes com DM1 e para os pacientes com DM2 em insulino terapia.
American Diabetes Association	2023	Guia de Padrões de Cuidados em Diabetes <sup>38</sup>	Apresenta o FreeStyle Libre 2 e FreeStyle Libre 3 como opções de monitorização e recomenda que deve ser oferecido para o controle do diabetes em adultos e jovens com DM1 ou DM2 em múltiplo uso de injeções de insulina diária que são capazes de usar os dispositivos com segurança (seja sozinhos ou com cuidado doador). A escolha do dispositivo deve ser feita com base no circunstâncias individuais, de preferência e necessidades. Também é recomendado para o monitoramento da glicose em circunstâncias em que uso contínuo de monitoramento por outros meios não seja apropriado, desejado ou disponível. Fatores a serem avaliados: reações cutâneas - irritação ou alergia. Uso de ácido ascórbico >500 mg/dia interfere nas leituras do sensor que podem ser mais altas do que a glicose real. Conclui que o uso de monitorização contínua têm sido amplamente positiva em termos de redução dos níveis de HbA1c e/ou episódios de hipoglicemia desde que os participantes usavam regularmente os dispositivos - benefícios em adultos de todas as idades, incluindo idosos. Dados em crianças são menos consistentes, porém em crianças pequenas com DM1 reduziu a hipoglicemia e reduz as preocupações dos pais em relação a hipoglicemia e diabetes. Em estudos observacionais e do mundo real indivíduos com DM1 na maioria (mas não todos) melhoraram os níveis de HbA1c. Reduções nas complicações agudas do diabetes, como cetoacidose diabética, quadros de hipoglicemia grave ou diabetes coma relacionado e hospitalizações por hipoglicemia e hiperglicemia foram observados. Para adultos com DM2 uma redução nos eventos agudos e hospitalizações por

			todas as causas e aumento no tratamento satisfação ao comparar quando comparado a outras formas de monitorização.
--	--	--	---

Legenda: \* 1199,95 e 673,82 Dólares Americanos; \*\* 473,1 e 936,4 Dólares Americanos.

## 6- Monitoramento de Horizonte Tecnológico

Para elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas na base de dados “*Clinical Trials*” com o objetivo de localizar dispositivos de monitoramento de glicose utilizados por crianças, adolescentes ou adultos com diabetes mellitus tipo 1.

O termo utilizado foi “Diabetes Mellitus, Type 1”, conforme MeSH, e foram encontrados 3.869 estudos. Na seção “Status”, foram selecionados os filtros “*Not yet recruiting*”, “*Recruiting*”, “*Enrolling by invitation*”, “*Active, not recruiting*” e “*Completed*”, que são os filtros para estudos ativos. Não foram selecionados filtros relacionados à idade e sexo, pois a população da Pergunta PICO inclui crianças, adolescentes e adultos com diabetes tipo 1. Ainda nos filtros, foram selecionados estudos de fase III ou IV de pesquisa, resultando em 554 estudos.

Foram excluídos estudos com status “*Completed*” com mais de cinco anos (anteriores à 2018) e qualquer intervenção que não fosse classificada como “*Device*”. Dessa forma, foram selecionados sete estudos.

Na intervenção, ao aplicar o filtro “*Device*”, foram excluídos os estudos com dispositivos que não fossem relacionados ao monitoramento de glicose, logo, foram selecionados três estudos.

Quadro 8- Potenciais dispositivos para monitoramento de glicose em crianças, adolescentes e adultos com Diabetes mellitus tipo 1.

Dados do estudo	Dispositivo	Objetivo
<b>Número identificador (<i>Clinical Trials</i>):</b> NCT03263494  <b>Fase do estudo:</b> III  <b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clínico randomizado, atribuição paralela.  <b>Amostra:</b> 153 participantes  <b>Idade dos participantes:</b> de 14 a 24 anos  <b>Status:</b> Concluído em 2019, mas sem postagem de resultados.	<i>Dexcom CGM</i>	Avaliar eficácia e segurança do monitoramento contínuo da glicose em adultos jovens de 14 a menos de 25 anos com diabetes tipo 1.

<p><b>Número identificador (<i>Clinical Trials</i>):</b> NCT05454176</p> <p><b>Fase do estudo:</b> IV</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clínico randomizado, não cego, de fase IV.</p> <p><b>Amostra:</b> 180 participantes</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> de 4 a 26 anos.</p> <p><b>Status:</b> Ativo, recrutando, sem postagem de resultados.</p>	Libre Pro	<p>Melhorar o tratamento de DM1 em crianças e adultos jovens da África Oriental, testando a hipótese de que permitir que os pacientes monitorem continuamente os níveis de glicose com a tecnologia <i>flash</i> CGM melhorará o intervalo de tempo de glicose (nível de glicose 70-180mg/dl).</p>
<p><b>Número identificador (<i>Clinical Trials</i>):</b> NCT03504046</p> <p><b>Fase do estudo:</b> II e III</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> Estudo de intervenção, com atribuição de grupo único</p> <p><b>Amostra:</b> 6 participantes</p> <p><b>Idade dos participantes:</b> de 18 a 75 anos.</p> <p><b>Status:</b> Concluído em 2018, sem postagem de resultados.</p>	Artificial Pancreas App (AP)	<p>Avaliar o desempenho do sistema de Pâncreas Artificial (AP) usando os algoritmos <i>Zone Model Predictive control</i> (Zone-MPC) e <i>Health Monitoring System</i> (HMS) incorporados na plataforma APS APP (<i>Artificial Pancreas System App</i>). O sistema AP usado consiste em uma bomba de insulina, um sensor CGM e o aplicativo de telefone APS APP).</p>

## 7-Considerações finais

- A hipoglicemia é responsável por complicações na diabetes e, portanto, é essencial que esta seja evitada. Uma redução de 30% ou mais em hipoglicemia é considerado clinicamente relevante. Desta forma, o desfecho de hipoglicemia é considerado “crítico”.
- O monitoramento da glicose é essencial para prevenir complicações da diabetes.
- As evidências apontam que o freestyle libre apresenta melhores resultados para o desfecho hipoglicemia em pacientes adultos com diabéticos tipo 1 bem controlados.
- O benefício da tecnologia freestyle libre só é alcançado se houver um acompanhamento rigoroso por parte do paciente (leitura  $\geq 70\%$ ) e equipe de saúde atrelado a um programa de Educação para diabetes.
- O IO da introdução do dispositivo freestyle libre é significativo. Se considerada apenas a população de adultos com DM1 e hipoglicemia grave o montante a ser alocado do orçamento seria superior aquele gasto com insulinas análogas no ano de 2022.

## 8-Recomendação

Nós SUGERIMOS a NÃO incorporação do sistema flash de monitoramento de glicose para adolescentes e crianças com diabetes mellitus tipo 1 (Recomendação fraca em desfavor).

Nós SUGERIMOS a incorporação do sistema flash de monitoramento de glicose para a população de adultos com diabetes mellitus tipo 1 e hipoglicemia grave CONDICIONAL a:

- ✓ Uso de  $\geq 70\%$  de uso do dispositivo;
- ✓ Participação em programa de Educação para diabetes;
- ✓ Implantação de um programa de acompanhamento dos pacientes por um profissional da saúde, tal como a criação de um consultório virtual com acompanhamento dos dados fornecidos pelo sistema “*libre view*” ou um acompanhamento mais completo como “cuidado farmacêutico para diabetes”.
- ✓ Tentativa de negociação de preço por parte da instituição.



## Referências

1. Ministério da Saúde. Diabetes (diabetes mellitus) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>
2. BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. 491 p. ISBN: 978-85-93746-02-4
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. 2021. Available from: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
4. EISENBARTH, G. S.; JEFFREY, J. The Natural History of Type 1A Diabetes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, SP, v. 52, n. 2, mar. 2008.
5. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia RepoRt of a WHO/IDf ConsultatIon [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. Freestyle libre. [Manual do usuário]. Witney, Reino Unido: Abbott; Set 2021.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Homepage na internet]. Produtos para saúde. Consulta. [Acesso em 27 abr 2023] Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351405133201439/?nomeProduto=freestyle>
8. Freestyle libre [Manual do usuário]. Witney, Reino Unido: Abbott; Set 2021.
9. Abbott [Homepage na internet]. Patentes de diabetes: sistema de monitoramento de glicose freestyle libre®. [Acesso em 28 abr 2023] Disponível em: <https://www.abbott.com/patents/diabetes-patents.html>
10. Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, Hamnerius N, Huygens S, Maiter D, Tennstedt D, Vandeleene B, Mowitz M. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. Contact Dermatitis. 2017 Dec;77(6):367-373. doi: 10.1111/cod.12866. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804907.
11. Freestyle libre [Mobile Device & OS Compatibility]. Netherlands: Abbott; 2023.
12. LibreView [Homepage na internet]. Relatórios consistentes. [Acesso em 15 jun 2023] Disponível em: <https://www.libreview.com/++>
13. Zhang W, Liu Y, Sun B, Shen Y, Li M, Peng L, Duan H, Su X, Lu S, Tian X, Tian Y. Improved HbA1c and reduced glycaemic variability after 1-year intermittent use of flash glucose monitoring. Sci Rep. 2021 Dec 14;11(1):23950. doi: 10.1038/s41598-021-03480-9. PMID: 34907285; PMCID: PMC8671539.
14. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27634581.
15. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia.

- 2018 Mar;61(3):539-550. doi: 10.1007/s00125-017-4527-5. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29273897; PMCID: PMC6448969.
16. ISCHIA Study Group. Prevention of hypoglycemia by intermittent-scanning continuous glucose monitoring device combined with structured education in patients with type 1 diabetes mellitus: A randomized, crossover trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Jan;195:110147. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110147. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36396114.
  17. Boucher SE, Gray AR, Wiltshire EJ, de Bock MI, Galland BC, Tomlinson PA, Rayns JA, MacKenzie KE, Chan H, Rose S, Wheeler BJ. Effect of 6 Months of Flash Glucose Monitoring in Youth With Type 1 Diabetes and High-Risk Glycemic Control: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020 Oct;43(10):2388-2395. doi: 10.2337/dc20-0613. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788281.
  18. Piona C, Dovc K, Mutlu GY, Grad K, Gregorc P, Battelino T, Bratina N. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: The free-summer study. *Pediatr Diabetes.* 2018 Nov;19(7):1285-1293. doi: 10.1111/pedi.12729. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30022571.
  19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Pesquisa Nacional de Saúde. Pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de diabetes e receberam assistência médica para diabetes nos últimos 12 meses, por sexo e situação do domicílio. [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/4537>
  20. World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization.
  21. Lamounier RN et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:83
  22. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation, Brussels, 2018.
  23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Cidades e Estados [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mt/.html?>
  24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation, Brussels, 2021.
  25. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S27–31. doi: 10.1002/dmrr.280
  26. Departamento de Licitações – Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Re: Referenciação a proposta de preços [mensagem institucional]. Mensagem recebida por [farmaciaterapeutica@se.mt.gov.br](mailto:farmaciaterapeutica@se.mt.gov.br) em 05 maio 2007.
  27. Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica – SISAB [homepage na internet] Proporção de pessoas com diabetes, com consulta e hemoglobina glicada solicitada no semestre [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://sisab.saude.gov.br/paginas/acessoRestrito/relatorio/federal/indicadores/indicadorPainel.xhtml>
  28. Gomes MB, Tannus LR, Cobas RA, Matheus AS, Dualib P, Zucatti AT, Cani C, Guedes AD, Santos FM, Sepulveda J, Tolentino M, Façanha MC, Faria AC,

- Lavigne S, Montenegro AP, Rodacki M, de Fatima Guedes M, Szundy R, Cordeiro MM, Santos PT, Negrato CA; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Determinants of self-monitoring of blood glucose in patients with Type 1 diabetes: a multi-centre study in Brazil. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1255-62. doi: 10.1111/dme.12236. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23721292.
29. Edge J, Acerini C, Campbell F, et al An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes *Archives of Disease in Childhood* 2017;102:543-549.
  30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua anual. Pessoas de 10 anos ou mais de idade que tinham telefone móvel celular para uso pessoal, por situação do domicílio, sexo e acesso à Internet por telefone móvel celular para uso pessoal [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7357>
  31. Teleco Inteligência em Comunicações [homepage na internet]. Estatísticas de Celulares no Brasil [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://www.teleco.com.br/ncel.asp>
  32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. População projetada [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/panorama>
  33. Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Health technology assessment report in support of county council decision- Making FreeStyle Libre. Disponível em: [https://www.tlv.se/download/18.3322d85a162195ccf87a8293/1521729251535/bes171117\\_underlag\\_freedstyle\\_libre\\_eng.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3322d85a162195ccf87a8293/1521729251535/bes171117_underlag_freedstyle_libre_eng.pdf). Acesso em 03 julho de 2023
  34. Norwegian Institute of Public Health, Division for Health Services. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment. Disponível em: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/freestyle-libre-flash-glucose-self-monitoring-system-a-single-technology-assessment-report-2017-v3.pdf>. Acesso em 03 julho de 2023.
  35. Canada's Drug and Health Technology Agency. Flash Glucose Monitoring System FreeStyle Libre to Monitor Glycemia in Patients With Diabetes. Disponível em: <https://www.cadth.ca/flash-glucose-monitoring-system-freestyle-libre-monitor-glycemia-patients-diabetes>. Acesso em 03 julho de 2023.
  36. National Health Service. FreeStyle Libre and FreeStyle Libre 2 Flash Glucose Monitoring System. Disponível em: <https://gmmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/08/GMMMG-FreeStyle-Libre-recommendation-Feb-21-FINAL.pdf>. Acesso em 03 julho de 2023
  37. Sociedade Brasileira de Diabetes. Nota técnica monitorização contínua da glicose com o sistema Freestyle Libre. Disponível em: [https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2022/08/NOTA-TA\\_CNICA-MONITORIZAA\\_A\\_O-CONTA\\_NUA-DA-GLICOSE-COM-O-SISTEMA-FREESTYLE-LIBREA%C2%AE\\_v.2.pdf](https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2022/08/NOTA-TA_CNICA-MONITORIZAA_A_O-CONTA_NUA-DA-GLICOSE-COM-O-SISTEMA-FREESTYLE-LIBREA%C2%AE_v.2.pdf). Acesso em 03 julho de 2023.
  38. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* December 2022, Vol.46, S1-S4. doi:<https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>.

Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1). Acesso em 03 julho de 2023.