



DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Sistema flash de monitorização da glicose
por escaneamento intermitente para o
monitoramento da glicose em pacientes com
diabetes mellitus tipo 1 e 2

Dossiê de avaliação de tecnologia em saúde para sistema flash de monitorização da glicose por escaneamento intermitente

Elaboração e coordenação: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)¹

Preparado por: IQVIA²

Subscrito pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (ANAD), Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes (FENAD), ADJ Diabetes Brasil e Instituto Diabetes Brasil (IDB).

Luciana R Bahia¹

Karla F S de Melo¹

Domingos A C Malerbi¹

Livia Pires de Lemos²

Lucas Fagotti²

Naiane Costa²

Eduardo Mulinari²

Larissa Faia²

Levimar R Araujo¹

Ruy Lyra S Filho¹

Sumário Executivo

Tecnologia: O FreeStyle Libre® é um sistema flash de monitorização contínua de glicose (SFMG). Atualmente indicado para pessoas com diabetes mellitus (DM) com quatro anos de idade ou mais. Dentre os principais componentes do seu kit estão o leitor/aplicativo, o sensor e o aplicador. Ele pertence à classe de sistema “flash” de monitorização contínua da glicose intersticial, que oferece leituras desta glicose minuto a minuto e armazena informações no próprio sensor em intervalos de 15 minutos, além de disponibilizar informações das últimas 8 horas.

Indicação solicitada: O sistema flash de monitorização contínua de glicose é indicado para pessoas com DM com quatro anos de idade ou mais, com histórico de hipoglicemia grave e/ou noturna em uso de análogos de insulina (DM1) ou insulino terapia basal-bolus (DM2) em acompanhamento na atenção especializada.

Descrição clínica e necessidade não atendida: O DM é definido como um grupo de doenças metabólicas que envolvem diferentes genes e apresentam em comum uma hiperglicemia crônica, a qual é resultante de defeitos existentes na secreção ou na ação da insulina, ou decorre de ambas as formas. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela destruição das células produtoras de insulina, e usualmente surge durante a infância. Para pacientes diagnosticados com DM1, o tratamento visa imitar a secreção fisiológica de insulina. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é causado pela secreção prejudicada de insulina pelo pâncreas, resistência à ação da insulina ou por uma combinação de ambos. Essa forma usualmente aparece na idade adulta. O arsenal terapêutico para pacientes com DM2 é amplo, representado por diferentes classes farmacológicas, incluindo o uso de antidiabéticos orais, medicamentos injetáveis não insulínicos e insulina basal isolada ou combinada com insulina de ação rápida. Além do tratamento farmacológico, o monitoramento da glicemia e medidas de autocuidado fazem parte do tratamento de pessoas com diabetes. Portanto, o uso de dispositivos de medição de glicose em pacientes com DM é essencial para o bom controle da doença e evitar episódios de hipoglicemia. A hipoglicemia é uma complicação aguda importante que pode surgir durante a insulino terapia ou tratamento com medicamentos que estimulam a produção de insulina. A cetoacidose diabética é uma outra complicação aguda do diabetes, principalmente entre usuários de insulina. Ambas podem exigir tratamento hospitalar com necessidade de internação. O DM pode levar a complicações graves, como doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas, especialmente nos pacientes com mau controle glicêmico. As complicações em longo

prazo do DM são frequentes e estão relacionadas à diminuição da qualidade de vida e à alta carga humanística e econômica.

Comparador: A portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, definiu o elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para os pacientes com DM. O artigo 2 desta portaria descreve que “as tiras reagentes de medida de glicemia capilar serão fornecidas mediante a disponibilidade de aparelhos medidores (glicosímetros)”. Estão disponíveis no SUS como insumos destinados ao monitoramento da glicemia capilar: os glicosímetros, as tiras reagentes e as lancetas para a realização da punção digital. Neste contexto, a automonitorização da glicemia capilar é o principal comparador em questão para a prática de cuidado relacionada ao DM.

Revisão sistemática: “O Sistema flash de monitorização da glicose (SFMG) – FreeStyle Libre® – é efetivo e seguro para o monitoramento de pacientes com diabetes tipo 1 e 2?”

Evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida para identificar as evidências disponíveis do uso de SFMG em indivíduos com DM1 e DM2. A revisão foi conduzida nas bases MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Os desfechos de interesse são aqueles relacionados à eficácia: HbA1c, número de episódios e duração da hipoglicemia (total, grave e noturna). Além disso, foram avaliados desfechos de segurança (eventos adversos, como dor e eventos locais), além de dados de qualidade de vida e satisfação. Foram encontradas 704 publicações, das quais 34 foram incluídas: seis dos quais referem-se a seis revisões sistemáticas; quatorze referentes a doze ensaios clínicos randomizados; e quatorze publicações referentes a quatorze estudos observacionais.

Avaliação econômica: O modelo econômico desenvolvido para presente submissão do SFMG foi baseado na publicação desenvolvida por Bahia e colaboradores (2023) (1). Elaborou-se uma análise de custo-utilidade comparando SFMG com automonitorização da glicemia capilar, sob a perspectiva do SUS. Os parâmetros avaliados foram os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como os dispositivos e insumos, consultas médicas e atendimentos ambulatoriais e hospitalares. Para pacientes com DM1, estima-se um RCEI de R\$ 26.384,43 por QALY. Para o cenário de DM2, o RCEI foi estimado em R\$ 39.872,33 por QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros clínicos e de custos da análise de custo-minimização e comparou os cenários com e sem a incorporação do SFMG ao SUS, em um horizonte de cinco

anos. Para os quatro cenários avaliados, o impacto orçamentário varia em uma faixa de R\$ 1.056.754.664,46 a R\$ 1.735.217.161,10, sendo de R\$ 560.970.046,92 a R\$ 1.074.487.988,06 referente a pacientes com DM1 e R\$ 495.784.617,55 a R\$ 660.729.173,04 para pacientes com DM2. A faixa de variação decorre das diferenças entre os cenários com padrão de penetração da tecnologia “conservadora” e “acelerada”, além das diferenças devido à prevalência de hipoglicemia grave ou hipoglicemia noturna exclusiva com utilização de análogos de insulina (pacientes com DM1) e hipoglicemia grave em insulino terapia basal bolus (pacientes com DM2).

Recomendação de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde:

Atualmente, o FSL é recomendado pelas principais agências internacionais para o monitoramento da glicose para indivíduos com DM1 e DM2, dentre elas *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Reino Unido), *Scottish Medicine Consortium* (SMC, Escócia), *Haute Autorité de santé* (HAS, França).

Considerações finais: O DM é um importante problema de saúde pública. O DM é uma doença silenciosa e perigosa, cujas consequências podem demorar anos para se manifestarem. Pessoas com DM apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de complicações e comorbidades como doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas, resultando em altos custos diretos e indiretos, além da redução na qualidade de vida e mortalidade. No SUS estão disponíveis insumos destinados à automonitorização da glicemia capilar. Dessa forma, a incorporação do sistema flash de monitorização contínua de glicose representa ampliação do cuidado disponibilizado às pessoas vivendo com DM; mais especificamente, representa um passo adicional à insulino terapia com análogos de insulina para DM1, e um passo adicional à insulino terapia basal-bolus para DM2. Ele oferece monitoramento eficaz, seguro e conveniente da glicose, sem a necessidade de punções digitais de rotina. A utilização do dispositivo é essencial para o melhor manejo da doença e evitar episódios de hipoglicemia.

Sumário

1.	Descrição clínica.....	14
1.1.	Características clínicas	14
1.2.	Epidemiologia.....	16
1.3.	Carga da doença.....	20
1.3.1.	Carga Humanística	21
1.3.2.	Carga Econômica.....	25
1.4.	Monitorização da glicose	26
1.4.1.	Automonitorização da glicemia capilar (AMGC) – teste da “ponta de dedo”	27
1.4.2.	Sistemas de monitorização contínua de glicose (SMCGs)	28
1.4.2.1.	Sistema flash de monitorização da glicose por escaneamento intermitente - (SFMG).....	29
1.5.	Recomendações de diretrizes clínicas quanto à monitorização da glicose	30
1.5.1.	Sociedade Brasileira de Diabetes.....	30
1.5.2.	Ministério da Saúde	32
1.5.3.	<i>American Diabetes Association</i>	33
1.6.	Necessidades não atendidas.....	34
2.	Tecnologia	39
2.1.	Comparador	41
3.	Evidência científica.....	43
3.1.	Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade	43
3.2.	Busca de evidências e extração de dados.....	44
3.3.	Síntese de evidência científica	44
3.3.1.	Revisões sistemáticas.....	46
3.3.2.	Ensaio clínico.....	56
3.3.2.1.	Hipoglicemia.....	65
3.3.2.2.	Controle glicêmico	74
3.3.2.3.	Satisfação e qualidade de vida	76
3.3.2.4.	Segurança.....	78
3.3.2.5.	Hospitalização	80
3.3.3.	Estudos observacionais.....	81
3.3.3.1.	Hipoglicemia.....	89
3.3.3.2.	Controle glicêmico	90
3.3.3.3.	Satisfação e qualidade de vida	93
3.3.3.4.	Hospitalização	94
3.3.3.5.	Segurança.....	95

3.4.	Avaliação da qualidade metodológica	95
3.5.	Avaliação da certeza da evidência	98
3.6.	Discussão das evidências	102
4.	Avaliação Econômica.....	106
4.1.	Objetivo.....	106
4.2.	Métodos.....	107
4.2.1.	População.....	107
4.2.2.	Intervenção	107
4.2.3.	Comparador	107
4.2.4.	Desfechos.....	107
4.2.5.	Perspectiva.....	107
4.2.6.	Horizonte temporal.....	107
4.2.7.	Taxa de desconto	107
4.2.8.	Resultados.....	107
4.2.9.	Modelo econômico	108
4.2.10.	Inputs do modelo	109
4.2.10.1.	Inputs sobre automonitorização de glicemia sanguínea	109
4.2.10.2.	Inputs de eventos de hipoglicemia	110
4.2.10.3.	Inputs de cetoacidose	112
4.2.10.4.	Inputs de utilidade	113
4.2.10.5.	Inputs de custos	114
4.3.	Resultados.....	116
4.3.1.	Análises de sensibilidade determinísticas (DSA).....	117
4.3.2.	Análise de sensibilidade probabilística (PSA).....	121
4.4.	Discussão.....	123
5.	Estudo de Impacto Orçamentário.....	125
5.1.	Objetivo do modelo	125
5.2.	Principais parâmetros do modelo	125
5.2.1.	Horizonte temporal.....	125
5.3.	Dados	125
5.3.1.	Cenários e funis populacionais.....	125
5.3.2.	Inputs de eficácia	129
5.3.3.	Inputs de custo.....	130
5.3.4.	Market share (penetração da tecnologia)	130
5.4.	Resultados.....	130

5.4.1.	Cenário 1: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino-terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia.....	130
5.4.2.	Cenário 2: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino-terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia	132
5.4.3.	Cenário 3: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino-terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia	134
5.4.4.	Cenário 4: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino-terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia ...	135
5.4.5.	Resumo dos resultados	137
5.5.	Análise de sensibilidade determinística (DSA)	137
5.6.	Análise de sensibilidade probabilística (PSA)	142
5.7.	Discussão do impacto orçamentário.....	147
6.	Decisões de agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)	148
6.1.	National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (209,210)	148
6.2.	Haute Autorité de Santé – HAS (França) (211,212)	148
6.3.	Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (213)	148
6.4.	National Diabetes Services Scheme - NDSS (Australia) (214)	149
7.	Considerações finais.....	150
	Referências	153
	APÊNDICE I: Estratégia de busca	168
	APÊNDICE II: Lista de estudos excluídos	169

Lista de figuras

Figura 1. Prevalência comparativa estimada, ajustada à idade, do diabetes em adultos (20-79 anos) em 2021	16
Figura 2. Totais de óbitos por diabetes mellitus por ano, Brasil: 2010-2021	19
Figura 3. 10 principais causas de mortalidade no Brasil, ambos os sexos, todas as idades, 2017	20
Figura 4. O impacto da hipoglicemia sobre o indivíduo e sobre a sociedade	24
Figura 5. Componentes do FreeStyle Libre® (leitor, aplicador e kit do sensor).....	40
Figura 6. Painel LibreView.....	41
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos	45
Figura 8. Metanálise do desfecho de HbA1c realizada por Castellana et al. (2020)	47
Figura 9. Metanálise com modelo de efeitos randômicos do desfecho de alteração de HbA1c do início do seguimento até 2-4 meses em ensaios clínicos e estudos observacionais	49
Figura 10. Metanálise com modelo de efeitos randômicos do desfecho de alteração da HbA1c do início do seguimento até 2-4 meses em ensaios clínicos e estudos observacionais para adultos (esquerda), crianças e adolescentes (direita)	49
Figura 11. Resultados médios da alteração da HbA1c dos 25 estudos incluídos pela revisão sistemática de Evans et al. (2020) para cada momento de observação	50
Figura 12. Metanálise do desfecho de alteração da HbA1c entre o início e o final dos estudos (pacientes adultos)	51
Figura 13. Metanálise do desfecho de alteração da HbA1c entre o início e o final dos estudos (pacientes pediátricos).....	52
Figura 14. Metanálise para o desfecho de mudança da HbA1c entre o início e o final dos seguimentos (pacientes adultos) – grupo SFMG de dois ensaios clínicos	53
Figura 15. Metanálise de ensaios clínicos randomizados para o desfecho de HbA1c por tecnologias não adjuvantes, adjuvantes e SFMG	54
Figura 16. Análise de subgrupo de hemoglobina glicada por tipo de terapia insulínica.....	55
Figura 17. Resultados quanto à hipoglicemia observados no estudo REPLACE	66
Figura 18. Resultados quanto à hipoglicemia do estudo IMPACT.....	67
Figura 19. Resultados de hipoglicemia do estudo LIBERATES.....	68
Figura 20. Gráfico de semáforos da avaliação individual do risco de viés em ensaios clínicos randomizados utilizando a ferramenta RoB 2.0.....	96
Figura 21. Resumo do risco de viés dos estudos incluídos apresentado em percentagens..	97
Figura 22. Árvore de decisão utilizada no modelo.....	108
Figura 23. Plano de custo efetividade para DM1.....	117
Figura 24. Plano de custo efetividade para DM2.....	117
Figura 25. Análise de sensibilidade determinística de RCEI para FSL versus AMGC em DM1	118
Figura 26. Análise de sensibilidade determinística de NMB para FSL versus AMGC em DM1	119
Figura 27. Análise de sensibilidade determinística de RCEI para FSL versus AMGC em DM2	120
Figura 28. Análise de sensibilidade determinística de NMB para FSL versus AMGC em DM2	120
Figura 29. Análise de sensibilidade probabilística para DM1	121
Figura 30. Análise de sensibilidade probabilística para DM2	121
Figura 31. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para DM1	122
Figura 32. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para DM2	122

Figura 33. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 1	138
Figura 34. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 1	139
Figura 35. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 2	139
Figura 36. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 2	140
Figura 37. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 3	140
Figura 38. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 3	141
Figura 39. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 4	141
Figura 40. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 4	142
Figura 41. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 1	143
Figura 42. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 1	143
Figura 43. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 2	144
Figura 44. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 2	144
Figura 45. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 3	145
Figura 46. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 3	145
Figura 47. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 4	146
Figura 48. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 4	146

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Níveis de hipoglicemia	23
Tabela 2. Significado da medida, frequência de uso e limitações dos métodos de monitoramento da glicose	27
Tabela 3. Metas individualizadas em diversas situações no diabetes	30
Tabela 4. Estruturação da pergunta de pesquisa segundo a sigla PICO	43
Tabela 5. Objetivos, aspectos metodológicos, características dos pacientes avaliados e os principais resultados dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	56
Tabela 6. Resultados de hipoglicemia dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	70
Tabela 7. Resultados de hiperglicemia noturna dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	72
Tabela 8. Objetivos, aspectos metodológicos e características dos pacientes avaliados pelos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática	81
Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica de estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa	97
Tabela 10. Avaliação de certeza de evidência, de acordo com a ferramenta GRADE para ensaios clínicos randomizados	99
Tabela 11. Avaliação de certeza de evidência, de acordo com a ferramenta GRADE para estudos observacionais	100
Tabela 12. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-minimização	106
Tabela 13. Frequência de automonitoramento da glicemia em DM1 e DM2 com e sem FreeStyle Libre	110
Tabela 14. Inputs de hipoglicemia para DM1	111
Tabela 15. Inputs de hipoglicemia para DM2	111
Tabela 16. Inputs de cetoacidose	112
Tabela 17. Inputs de Utilidade	113
Tabela 18. Inputs de custos	115
Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade de FSL comparado com AMGC para DM1 e DM2	116
Tabela 20. Projeções da população brasileira	125
Tabela 21. Prevalência estimada de pacientes com DM1	126
Tabela 22. Estimativa das populações com DM1 e DM2 no Brasil de 2024 a 2028	126
Tabela 23. Projeções da população do estado do Paraná	127
Tabela 24. Cálculo da proporção de pacientes com DM1 em uso de análogo de insulina de ação rápida	128
Tabela 25. Impacto orçamentário incremental do cenário 1	130
Tabela 26. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 1	130
Tabela 27. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 1	131
Tabela 28. Impacto orçamentário incremental do cenário 2	132
Tabela 29. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 2	132
Tabela 30. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 2	133
Tabela 31. Impacto orçamentário incremental do cenário 3	134

Tabela 32. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 3.....	134
Tabela 33. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 3.....	135
Tabela 34. Impacto orçamentário incremental do cenário 4.....	136
Tabela 35. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 4.....	136
Tabela 36. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 4.....	136
Tabela 37. Resumo dos resultados do cálculo populacional e impacto orçamentário para os cenários de 1,2,3 e 4.....	137

Lista de abreviaturas e siglas

SIGLA	SIGNIFICADO
ADA	Associação Americana de Diabetes - <i>American Diabetes Association</i>
ADDQoL	Auditoria da Qualidade de Vida dos Dependentes do diabetes
AGP	Perfil Ambulatorial de Glicose - <i>Ambulatory Glucose Profile</i>
AMGC	Automonitorização da Glicemia Capilar
BPS	Banco de Preços em Saúde
CONITEC	Comitê Nacional de Implementação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DP	Desvio padrão
DSA	Análises de Sensibilidade Determinísticas
DTSQ	<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
EA	Eventos Adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EP	Erro padrão
EQ-5D-5L	Instrumento EuroQoL com 5 Dimensões com 5 Níveis
FSL	FreeStyle Libre®
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HAT	<i>Hypoglycemia Assessment Tool</i>
HbA1c OU A1c	Hemoglobina glicada
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
NMB	Benefício Monetário Líquido
PSA	Análises de Sensibilidade Probabilística
QALY	Anos de Vida Ajustado pela Qualidade
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias versão 2.0
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SFMG	Sistema flash de monitorização da glicose (escaneamento intermitente)
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SMCG	Sistema de monitorização contínua de glicose
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vigitel	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WTP	Disposição À Pagar

1. Descrição clínica

1.1. Características clínicas

PONTOS-CHAVE:

- Diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas que apresentam em comum a hiperglicemia crônica.
- O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela destruição das células produtoras de insulina, e usualmente surge durante a infância. O tratamento do DM1 consiste na utilização de insulinas exógenas (insulinoterapia).
- O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é causado pela secreção prejudicada de insulina pelo pâncreas, resistência à ação da insulina ou por uma combinação de ambos. Essa forma usualmente aparece na idade adulta. O tratamento farmacológico do DM2 consiste na utilização de antidiabéticos não-insulina e em certos casos, a insulinoterapia é necessária.
- O DM pode levar a complicações graves, como doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas, especialmente nos pacientes com mau controle glicêmico.
- A hipoglicemia é uma complicação aguda importante que pode surgir durante a insulinoterapia ou tratamento com medicamentos que estimulam a produção de insulina. A cetoacidose diabética é uma outra complicação aguda do diabetes, principalmente entre usuários de insulina. Ambas podem exigir tratamento hospitalar com necessidade de internação.

O diabetes mellitus (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas que envolvem diferentes genes e apresentam em comum uma hiperglicemia crônica, a qual é resultante de defeitos existentes na secreção ou na ação da insulina, ou decorre de ambas as formas (2). De forma geral, o DM pode ser classificado em quatro categorias: o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos de DM (os quais são decorrentes de outras causas, tais como síndromes monogênicas de diabetes, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por drogas ou produtos químicos) (3–5).

O DM1 é caracterizado pela destruição das células beta (β) pancreáticas, levando a uma deficiência absoluta da insulina. Este subtipo está presente em cerca de 5-10% dos indivíduos diagnosticados com DM, sendo o de maior ocorrência em crianças e adolescentes (80-90% de indivíduos dessa faixa etária com DM possuem o DM1) (2,6,7). Caracteriza-se por quadros de hiperglicemia aguda e grave, levando a poliúria, polidipsia,

perda de peso e, potencialmente, em cetoacidose. A patogênese do DM1 é heterogênea, com influência de polimorfismos genéticos e fatores ambientais ainda pouco conhecidos. Duas vias principais podem ser definidas: 1) produção de autoanticorpos que agem contra a insulina e, 2) os autoanticorpos produzidos agem contra a descarboxilase do ácido glutâmico, ambos dando início ao processo autoimune do DM1 (8,9).

Por outro lado, o DM2 é uma condição patológica decorrente da associação da secreção prejudicada de insulina pelo pâncreas (de forma progressiva) e, da resistência à ação da insulina. O DM2 é constatado em mais de 90% de todos os casos de DM e ocorre predominantemente nos adultos. Os pacientes com DM2 apresentam uma doença de início insidioso, com um aumento lento dos níveis glicêmicos e muitas vezes assintomáticos. Esta também é uma condição poligênica, onde cerca de 100 genes ou regiões genéticas que estão relacionados no desenvolvimento desta patologia já foram descobertos. É importante ressaltar que tanto o DM1 quanto o DM2 apresentam a alteração do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (2,6–8).

Para os pacientes diagnosticados com DM1, o tratamento visa mimetizar a secreção fisiológica da insulina. O tratamento dos pacientes com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, insulino terapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico (10). Atualmente, há diferentes tipos de insulina com diferentes tempos de início e duração de ação. A insulina basal é aquela que mantém os níveis glicêmicos próximos ao normal durante o período noturno e entre as refeições e, geralmente, é administrada 1 a 3 vezes ao dia. Exemplos de insulinas basais são a insulina humana NPH (de ação intermediária), os análogos de insulina de ação longa glargina e detemir e os análogos de insulina de ação ultra-longa degludeca e glargina U300. Por outro lado, as insulinas pré-prandiais (denominadas de insulinas *bolus*) são administradas antes das refeições, com o intuito de controlar a glicemia após os lanches e refeições principais, bem como correção de glicemias elevadas. Dessa forma, as insulinas *bolus* devem apresentar um início de ação rápida (insulina regular, lispro, asparte e glulisina) ou ultrarrápido (asparte de ação ultrarrápida) (8,11).

O arsenal terapêutico para os pacientes com DM2 é amplo, representado por diferentes classes farmacológicas, incluindo uso antidiabéticos orais, medicamentos injetáveis não insulina, e, em determinados casos, a utilização de insulina basal isoladamente ou associada a insulina *bolus*, de acordo com as características clínicas do paciente (por vezes, a insulinização plena é denominada de esquema basal-*bolus*) (8,10,12,13). Os objetivos terapêuticos do DM2 visam alcançar e manter as metas laboratoriais para o

controle glicêmico e prevenir as complicações metabólicas progressivas relacionadas ao DM. Os medicamentos utilizados para o tratamento do DM2 envolvem diferentes mecanismos de ações, dentre os quais estão a estimulação da secreção da insulina pelo organismo, inibição da produção hepática de glicose, redução dos níveis de glucagon, atuação como um sensibilizador à insulina em diferentes tecidos, promoção da glicosúria e/ou retardo da absorção de carboidratos, dentre outros (8,12,13).

1.2. Epidemiologia

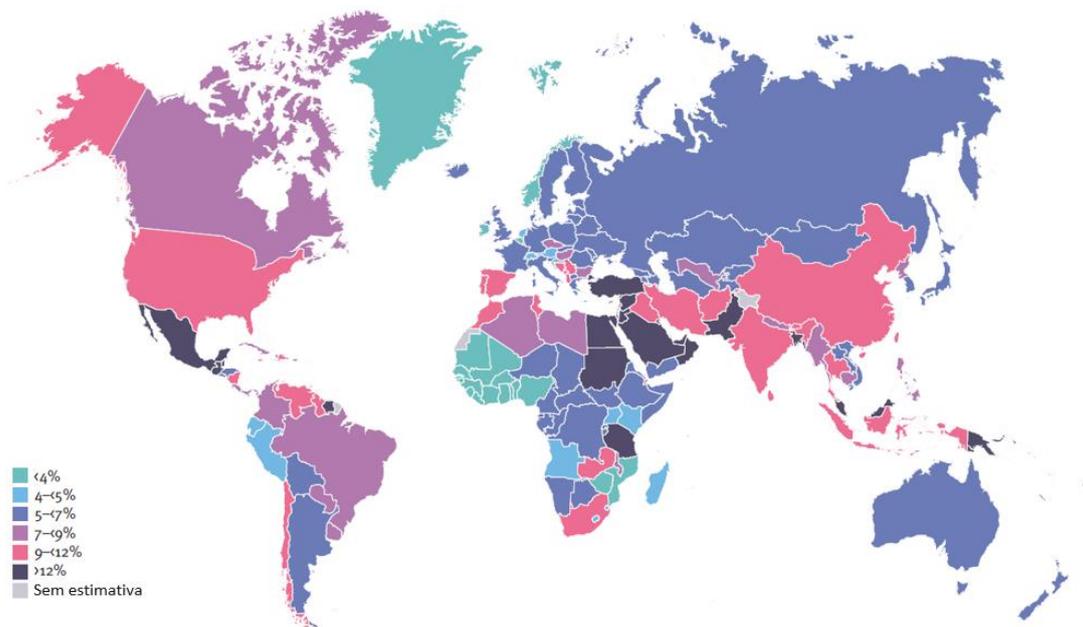
PONTOS-CHAVE:

- O Brasil ocupa o 6º lugar no número de indivíduos adultos (20-79 anos) vivendo com DM (14). Estimativas da IDF:
 - 2021: 15,7 milhões
 - 2045: 23,2 milhões
- VIGITEL (2023): Frequência de diagnóstico médico de DM foi de 10,2%, sendo maior entre as mulheres (11,1%) do que entre os homens (9,1%) (15).
- DM2 representa 90-95% dos casos totais de DM (16). Em 2021, estima-se que o número de pessoas vivendo com DM1 era de 564.249 no país (17).
- O DM é uma das principais causas de morte no país e apresenta tendência de crescimento (18). Em 2017, DM representou a 7ª causa de morte no país (25,8 óbitos/100.000 habitantes) (19).

Abreviatura: VIGITEL = Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

O DM é considerado a epidemia do século atual (2). De acordo com dados mais recentes publicados na 10ª edição do Atlas da *International Diabetes Federation* (IDF), a estimativa da prevalência global de DM para o ano de 2021 foi de 10,45% da população adulta (20-79 anos), o que representa 537 milhões de pessoas (Figura 1) (14). Os dados indicam uma prevalência crescente de DM por idade, sendo baixa em adultos entre os 20-24 anos (2,2% em 2021) e mais alta entre indivíduos com 75-79 com prevalência de 24,0%. Além disso, a prevalência de DM em mulheres entre 20-79 anos é ligeiramente inferior que em homens (10,2% versus 10,8%). Em 2021, havia mais 17,7 milhões de homens com DM do que mulheres (14).

Figura 1. Prevalência comparativa estimada, ajustada à idade, do diabetes em adultos (20-79 anos) em 2021



Adaptado de Internacional Diabetes Federation (2021) (14)

Estima-se que 738,2 milhões de pessoas tenham DM em 2045, um aumento de cerca de 16%. Com isso, estima-se que prevalência de DM atinja 12,2% da população mundial (14). Acredita-se que 94% do aumento do número de pessoas com DM até 2045 ocorrerá em países de baixa e média renda, onde se prevê um maior crescimento populacional (14).

Em 2021, cerca 32,5 milhões de pessoas na América Central e do Sul apresentavam DM, com uma prevalência de 9,5% (14). Nesse mesmo ano, Brasil ocupava o 6º lugar dentre os países no mundo com maior número de indivíduos adultos (20-79 anos) com DM. Estima-se que em 2021, mais de 15 milhões de brasileiros viviam com DM e espera-se que em 2045 esse número atinja 23,2 milhões (14).

Dados da pesquisa de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) publicados em 2023 demonstram um cenário preocupante em relação ao DM (15). No conjunto das capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal, a frequência de diagnóstico médico de DM foi de 10,2%, sendo maior entre as mulheres (11,1%) do que entre os homens (9,1%). Em ambos os sexos, a frequência dessa condição aumentou intensamente com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade. Cerca de 2,4% (Intervalo de Confiança [IC] 95% 1,2–3,5) de indivíduos com idade entre 25 e 34 anos apresentaram diagnóstico de DM, enquanto para a faixa etária de 65 e mais esse percentual chegou a 30,3% (IC 95% 27,6–33,1). Em relação à escolaridade, cerca 19,4% (IC 95% 17,0-21,7) dos indivíduos com menor escolaridade (0

a 8 anos) referiram diagnóstico médico de DM, dentre as pessoas com maior escolaridade (12 e mais) o percentual foi bem inferior, 5,5% (IC 95% 4,7–6,4) (15).

Variações regionais também foram percebidas dentre os indivíduos que referiram ao diagnóstico médico de DM (15). A frequência variou de 5,6% de adultos na cidade de Rio Branco e 12,1% em São Paulo. No sexo masculino, as maiores frequências foram observadas em Porto Alegre e Brasília (11,9%), em Natal (11,6%) e em São Paulo (11,5%), e as menores em Rio Branco (3,5%), Boa Vista (3,7%) e Campo Grande (4,6%). Entre mulheres, o diagnóstico de diabetes foi mais frequente em Fortaleza (13,6%), Campo Grande (12,9%) e São Paulo (12,7%), e menos frequente em Macapá (6,2%), São Luís (6,8%) e Porto Velho (7,0%) (15).

Em 2022, havia 8,75 milhões (IC 95% 8,4–9,1) indivíduos com DM1 em todo o mundo, sendo que 1,52 milhões (17,0%) eram menores de 20 anos de idade (14). Cerca 530.000 novos casos de DM1 foram diagnosticados nesse mesmo ano. Estima-se que DM1 foi a principal causa de morte de 182.000 indivíduos. De acordo com dados do Atlas da IDF de 2021, o Brasil ocupa o terceiro lugar em prevalência de casos em todas as idades de DM1, ficando atrás somente dos Estados Unidos e Índia. Além disso, o Brasil ocupa o segundo o lugar em número de prevalência de indivíduos com DM1 com idade inferior a 20 anos (14).

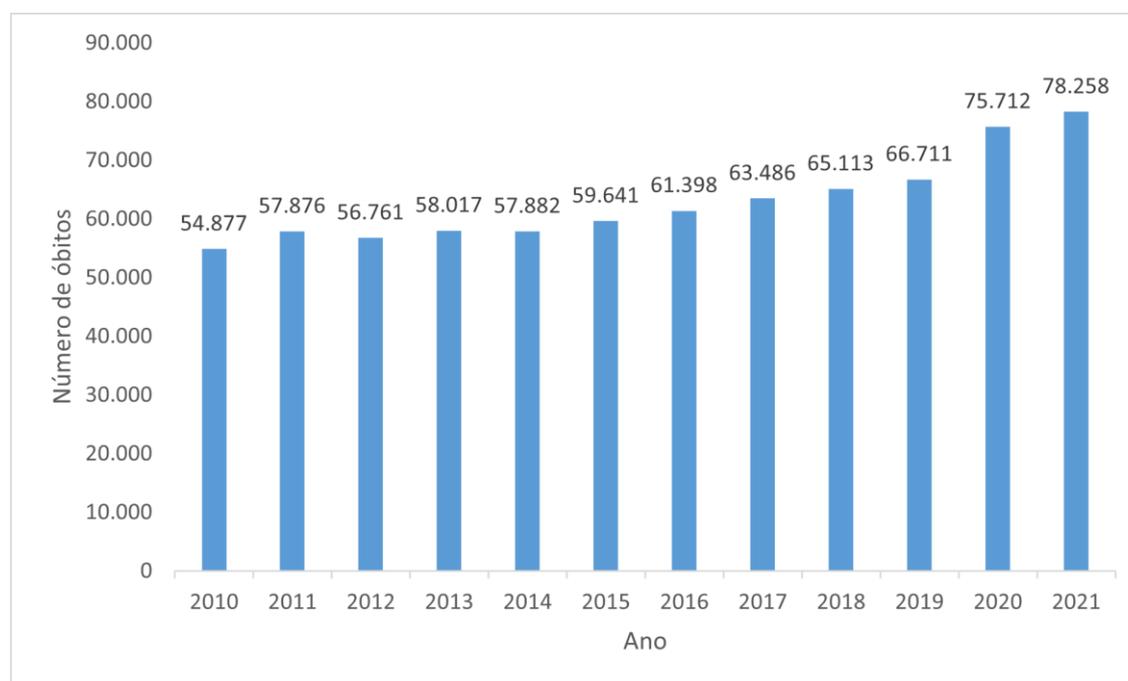
Em 2022, aproximadamente 588.800 pessoas apresentavam DM1 no Brasil, sendo 112.240 com idades inferiores a 20 anos e 476.224 com mais de 20 anos de idade (20). Um estudo conduzido em Londrina, Paraná, estimou incidência de 12,7/100.000 pessoas com DM1 menos de 15 anos de idade em 1992 (21). Outra pesquisa conduzida na cidade de Bauru, São Paulo, estimou incidência de 2,82/100.000 pessoas com menos de 15 anos de idade por ano em 1987, e de 27,20/100.000 pessoas com menos de 15 anos de idade por ano em 2002, representando uma variação de 9,6 vezes (22).

Embora a prevalência bruta de DM1 no Brasil tenha se mantido relativamente estável desde 1990, a prevalência de DM2 aumentou 30% nos homens e 26% nas mulheres nesse mesmo período. DM2 representa 90-95% dos casos totais de DM (16). A incidência de DM2 aumentou nas últimas décadas, como resultado da interação genética e envolvimento de fatores de risco que são determinantes da doença, dentre eles: maior taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, maior consumo de dietas hipercalóricas e ricas em carboidratos de absorção rápida, mudanças do estilo de vida, inatividade física, obesidade e maior sobrevivência das pessoas com diabetes (23–25).

O DM e as suas complicações constituem uma das principais causas de mortalidade prematura em todo o mundo (26). Aproximadamente 4 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por DM em 2015 no mundo, o equivalente a um óbito a cada 8 segundos. O DM é responsável por 10,7% da mortalidade mundial por todas as causas. Doença cardiovascular é a principal causa de óbito entre as pessoas com DM, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por DM na maioria dos países (26).

Estimar a mortalidade por DM apresenta desafios, visto que as estatísticas rotineiras existentes subestimam a mortalidade por essa doença (26). Apesar disso, a mortalidade por DM no Brasil apresenta tendência de crescimento, sendo registrados 54.877 óbitos por DM em 2010 (18). Já em 2021 o número de óbitos foi de 78.258, o que representa um aumento de aproximadamente 42,60% (18) (Figura 2).

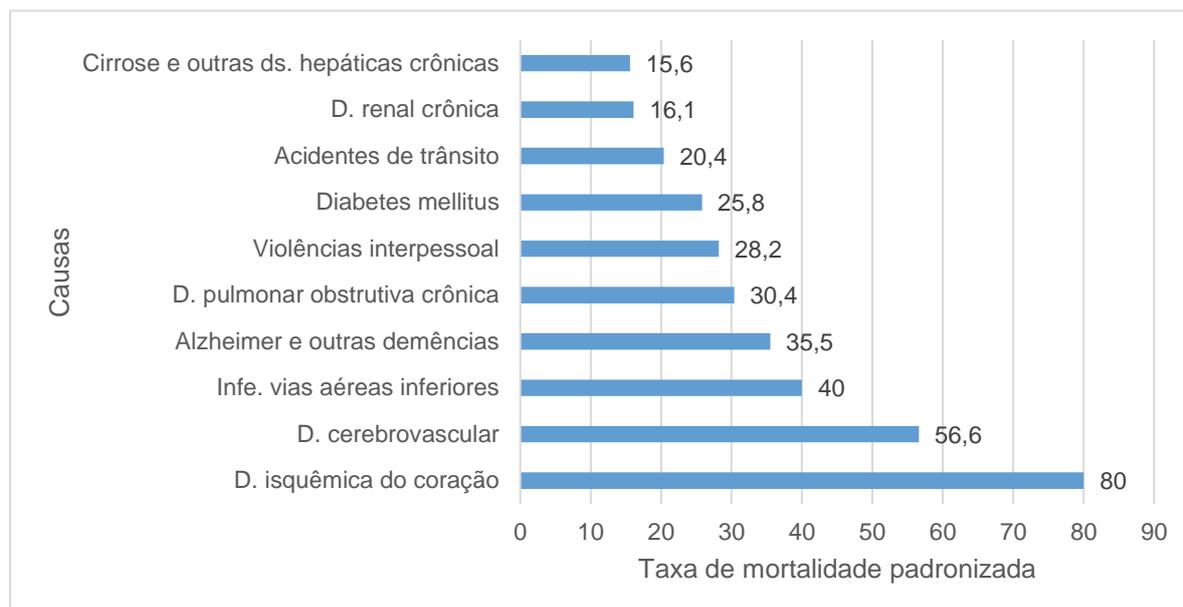
Figura 2. Totais de óbitos por diabetes mellitus por ano, Brasil: 2010-2021



Fonte: DATASUS (27)

Dados de 2017 demonstraram que DM ocupou o sétimo lugar de causa de óbitos dentre as 10 principais causas de mortalidade no Brasil, com taxa padronizada de 25,8 óbitos/100.000 habitantes (Figura 3). Embora as taxas ajustadas por idade demonstrem tendência à redução de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DNCT) no Brasil, as taxas de mortalidade específica por diabetes apresentaram um aumento relevante de 1992 a 2019. Mortalidade, padronizada por idade e sexo, em indivíduos com diabetes é 57% maior do que na população geral (19).

Figura 3. 10 principais causas de mortalidade no Brasil, ambos os sexos, todas as idades, 2017



Fonte: DASNT/SVS/MS (28)

Estudo nacional analisou 1.120 óbitos por DM em crianças e adolescentes (0–19 anos) que ocorreram no Brasil, no período de 2005 a 2015. Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalares e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. No final deste período, a taxa de mortalidade se encontrava em 0,21 óbitos por 10.000 habitantes. A maior taxa de óbitos ocorreu entre os indivíduos pertencentes à faixa etária de 15-19 anos (de 0,43 no ano de 2005 e de 0,46 em 2015) (29).

1.3. Carga da doença

PONTOS-CHAVE:

- As complicações em longo prazo do DM são frequentes e estão relacionadas à diminuição da qualidade de vida e à alta carga humanística e econômica.
- O bom controle glicêmico diminui o risco de complicações em longo prazo, mas hipoglicemia iatrogênica pode ser tornar uma barreira para atingir os alvos terapêuticos, uma vez que o medo da ocorrência de um evento hipoglicêmico pode levar à menor adesão ao tratamento.
- As incidências de hipoglicemia, hipoglicemia noturna e hipoglicemia grave são altas no país.

- O DM impõe uma alta pressão econômica para os pacientes, suas famílias e a sociedade. O Brasil é ocupa o terceiro lugar em gastos com tratamento de DM.

1.3.1. Carga Humanística

O DM é um problema de saúde grave que vem atingindo níveis alarmantes (14). Atualmente, mais de meio bilhão de pessoas vivem com diabetes em todo o mundo. É fundamental que as pessoas sejam diagnosticadas com DM o mais cedo possível, pois aumenta-se as chances de prevenir ou atrasar o aparecimento de complicações, evitar uma morte prematura e melhorar a qualidade. Em 2021, verificou-se que quase um em cada dois (44,7%; 239,7 milhões) adultos com DM (20-79 anos) no mundo desconhecem o seu quadro de saúde (14).

Esse dado é especialmente preocupante nos países de baixa e média renda, visto que 87,5% de todos os casos não diagnosticados de DM encontram-se nesses países. O Brasil ocupa o oitavo dentre os países com maior número de pessoas não diagnosticadas, o que representa cerca de 5 milhões de pessoas (31,9%) (14). Um estudo conduzido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) apontou que 50% dos indivíduos diagnosticados com DM sequer sabiam que viviam com a doença (26). Pessoas que são diagnosticadas com DM tardiamente são mais propensas a apresentarem complicações e comorbidades relacionadas ao DM e com isso são mais susceptíveis de utilizar mais serviços de saúde, o que pode representar encargos adicionais para o sistema de saúde (14).

O DM é uma doença que pode provocar diversas complicações e comorbidades, as quais podem reduzir significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o DM é uma das doenças que mais causam incapacidade em todo o mundo (30). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (2013) revelaram proporções preocupantes de adultos que referiram ter diagnóstico médico de DM há 10 anos ou mais e complicações de saúde relacionadas à doença, sendo as principais complicações: distúrbios de visão (36,6%), comprometimento da função renal (13,3%), infarto (7,1%), úlcera/ferida nos pés (5,8%), acidente vascular cerebral (4,4%), coma diabético (3,2%), amputação de membros inferiores (2,4%) e outros problemas circulatórios (15,5%) (31).

Além disso, novos estudos têm demonstrado as consequências do DM1 no desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes (32–39). Foi observado que crianças com DM1, em comparação com indivíduos sem a doença, apresentam um desempenho cognitivo ligeiramente inferior na maioria dos domínios cognitivos; principalmente, inteligência, memória, função executiva, atenção e velocidade

psicomotora (32–39). Uma revisão sistemática com metanálise incluiu 19 estudos com 1.355 indivíduos com DM1. Os resultados demonstraram que grande variabilidade glicêmica em crianças com DM1 foi associada com pior função cognitiva global, bem como a um desempenho de memória ligeiramente inferior do que crianças sem diagnóstico de DM (40). Outra revisão sistemática com metanálise que incluiu 33 estudos indicou que pacientes com DM1, comparados com indivíduos sem a doença, apresentam desempenho significativamente menor em domínios cognitivos como: inteligência (tamanho do efeito Cohen's $d = -0,7$), velocidade de processamento de informações ($d = -0,3$), eficiência psicomotora ($d = -0,6$), atenção visual ($d = -0,4$) e atenção sustentada ($d = -0,3$), flexibilidade cognitiva ($d = -0,5$) e percepção visual ($d = -0,4$). O estudo indicou que a redução do desempenho cognitivo pode estar associada à presença de complicações microvasculares (41).

Evidências demonstram que as circunstâncias que rodeiam o diagnóstico da DM1 (como idade do diagnóstico, cetoacidose diabética) são fatores importantes na determinação das implicações neurocognitivas em longo prazo (42). Um estudo brasileiro conduzido com pacientes com DM1 demonstrou que complicações como cetoacidose no início do DM, retinopatia e redução da taxa de filtração glomerular estimada foram mais frequentes entre indivíduos que apresentavam quadro de hipoglicemia do que aqueles que não apresentavam (43). A hipoglicemia representa uma carga negativa para o bem-estar de crianças pequenas com DM1 e pode ter um impacto grave no desenvolvimento cerebral e na função cognitiva (44,45). Além da hipoglicemia, novos dados demonstram que cetoacidose diabética e hiperglicemia crônica também são responsáveis por lesões neurológicas em longo prazo (42). Outro estudo observou que hiperglicemia aguda influencia negativamente a capacidade de memória de adolescentes com DM1 e que pode gerar consequências relevantes para as atividades diárias e performance acadêmica (46).

Além dos impactos físicos e neurológicos, o DM pode reduzir a qualidade de vida dos pacientes no componente psicológico e social, visto que o manejo da doença pode se tornar desgastante, com a necessidade de realização frequente da mensuração dos níveis de glicose e o cuidado extremo quanto ao tipo e quantidade de alimentos ingeridos (47). Além de trazer preocupações quanto ao desenvolvimento ou manejo das comorbidades relacionadas (47).

Dados publicados pelo Grupo Brasileiro de Estudos sobre DM1 mostraram que menos de 13% das pessoas com DM1 atendidas em serviços de atendimento secundário ou terciário apresentaram controle glicêmico adequado baseado na meta de HbA1c (48). No

tratamento do diabetes, o bom controle glicêmico diminui o risco de complicações em longo prazo, mas hipoglicemia iatrogênica pode ser tornar uma barreira para atingir os alvos terapêuticos. A hipoglicemia é uma complicação aguda do DM que causa grandes impactos clínicos e socioeconômicos, bem como na qualidade de vida do paciente. Frequentemente, os pacientes relatam sentimentos de medo e angústia de experienciar episódios de hipoglicemia, principalmente durante o sono (49–51).

Ademais, os sintomas da hipoglicemia apresentam-se em uma ampla faixa de gravidade, indo de palpitação, tremor, ansiedade, sudorese, boca seca, dilatação da pupila até confusão mental, dificuldade de raciocínio e fala, convulsão e coma. A hipoglicemia também pode ocorrer de forma assintomática, deixando o paciente sem conhecimento quanto à sua ocorrência e necessidade de resolução. Episódios assintomáticos recorrentes caracterizam o desconhecimento da hipoglicemia, que demonstrou aumentar o risco de episódios hipoglicêmicos graves (49–51).

A classificação das hipoglicemias é apresentada na Tabela 1. Níveis inferiores a 54 mg/dL podem causar disfunção na regulação da glicose e podem levar às hipoglicemias assintomáticas, que são os principais componentes da insuficiência autonômica associada à hipoglicemia em DM. Evitar esses níveis podem reverter esses componentes em alguns pacientes. Em pacientes com DM1, a falha em reconhecer/detectar a hipoglicemia nível 2 aumenta em quatro vezes o risco de hipoglicemia nível 3 (grave). Em pacientes com DM2, hipoglicemia nível 2 foi associada às arritmias cardíacas e ao aumento da mortalidade (52).

Tabela 1. Níveis de hipoglicemia

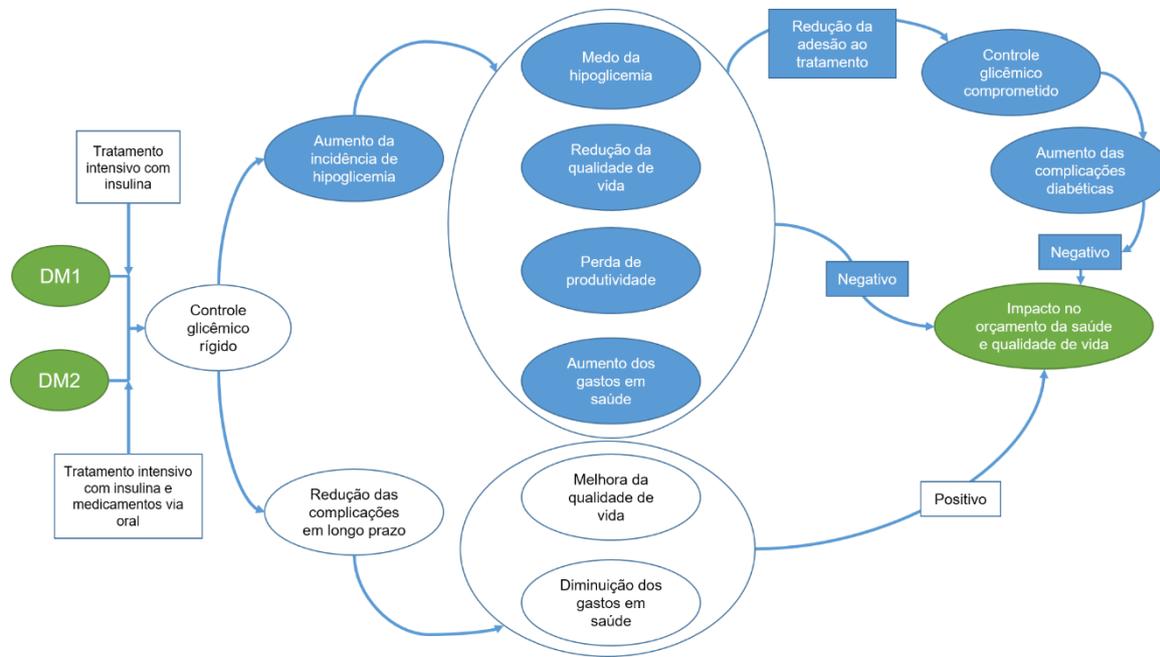
Nível	Descrição
Nível 1	Glicose medida <70 mg/dL e ≥54 mg/dL
Nível 2	Glicose medida <54 mg/dL
Nível 3	Um acontecimento grave caracterizado por uma alteração do estado mental e/ou estado físico que requer assistência para o tratamento de hipoglicemia

Adaptado de: *American Diabetes Association* (2022) (5,53)

A hipoglicemia noturna é caracterizada pela ocorrência de hipoglicemia durante o sono noturno. Pacientes que sofrem episódios de hipoglicemia noturna frequentemente reportam pior qualidade do sono, fadiga, e pior produtividade no dia seguinte (54–56). Além disso, episódios de hipoglicemia noturna afetam a função cognitiva e a memória (57,58). O medo associado à hipoglicemia é muito frequente entre pacientes e cuidadores (51,59). Um dos motivos de medo é a chamada “síndrome da morte súbita no leito” (ou *dead in bed syndrome*), que consiste na morte súbita e inexplicada de pacientes com

diabetes. Os indivíduos, geralmente jovens, são encontrados mortos em um leito sem alterações, indicando que não ocorreu convulsão por hipoglicemia, sendo que aparentavam boa saúde na noite anterior (60). A causa imediata mais aceita para a síndrome é a arritmia cardíaca durante hipoglicemia noturna (Figura 4) (61,62).

Figura 4. O impacto da hipoglicemia sobre o indivíduo e sobre a sociedade



Fonte: Adaptado de Fidler et al. (2011) (51).

A ocorrência de hipoglicemia em pacientes que usam insulina é alta no país. Resultados do estudo *Hypoglycemia Assessment Tool (HAT)* revelaram que 91,7% dos pacientes brasileiros com DM1 e 61,8% com DM2 tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia durante as 4 semanas após o início de acompanhamento do estudo. Estas taxas foram mais elevadas do que as registadas no estudo global HAT (83,0% para DM1 e 46,5% para o T2DM) e nos estudos latino-americanos (87,4% no DM1 e 43,8% no DM2) (49).

A qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia é pior que a de pacientes com episódios menos frequentes. Estudo multicêntrico brasileiro avaliou 221 pacientes com DM1, e verificou que a maioria dos pacientes (96,8%) relatou pelo menos um episódio de hipoglicemia sintomática nos últimos três meses, 68% relataram episódios noturnos, e 34,8% relataram episódios graves. Alta frequência (diária ou semanal) foi observada em 38,6% e 26% dos que relataram hipoglicemia noturna ou grave, respectivamente. Com relação à qualidade de vida, a mediana da escala visual analógica, que vai de 0 a 100, foi de 70 (intervalo interquartil, IIQ 60-85) para todos os pacientes, com diferenças entre aqueles com e sem

hipoglicemia grave (70 [IIQ 60-80] *versus* 80 [IIQ 61-90]; $p= 0,006$) e aqueles com alta e baixa frequência (62,5 [IIQ 50-72,25] *versus* 70 [60-80]; $p= 0,007$) (63).

Estudos recentes têm demonstrado uma forte ligação da hipoglicemia ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. As evidências sugerem que a associação entre hipoglicemia e eventos cardiovasculares e mortalidade é provavelmente multifatorial (64). O estudo ADVANCE acompanhou mais de 11 mil pacientes em 20 países diferentes entre junho de 2001 e março de 2003 (65). Os resultados demonstraram associação entre hipoglicemia grave e aumento significativo de eventos macrovasculares graves (*hazard ratio* [HR], 2,88; IC 95%, 2,01 a 4,12), eventos microvasculares graves (HR 1,81; IC 95%, 1,19 a 2,74), morte por causa cardiovascular (HR, 2,68; IC 95%, 1,72 a 4,19), e morte por qualquer causa (HR, 2,69; IC 95%, 1,97 a 3,67) ($p<0,001$ para todas as comparações) (65). O estudo ACCORD, que incluiu mais de 10 mil participantes, também demonstrou que participantes com quadro de hipoglicemia grave tiveram maiores taxa de mortalidade geral e mortalidade cardiovascular do que aqueles sem hipoglicemia grave (66).

Um estudo retrospectivo que analisou dados de mais de 265 mil indivíduos demonstrou associação entre hipoglicemia e o aumento de eventos cardiovasculares. Dentre os pacientes que não apresentavam histórico de doenças cardiovasculares, aqueles que sofreram ao menos um episódio de hipoglicemia tiveram um aumento de risco de 92% e 50% ocorrência de eventos cardiovasculares no DM1 e DM2, respectivamente (67). Outros estudos também indicam que a hipoglicemia grave pode aumentar o risco de morte cardiovascular especialmente em indivíduos com doença cardiovascular subjacente de risco elevado (68,69).

Em resumo, episódios frequentes de hipoglicemia podem causar complicações cardiovasculares e comprometimento da qualidade de vida das pessoas com DM.

1.3.2. Carga Econômica

O DM impõe uma carga econômica substancial aos países, sistemas de saúde, pessoas com DM e suas famílias (70–72). O aumento das despesas de saúde em nível mundial relacionado ao DM foi considerável, passando de 232 bilhões de dólares em 2007 para 966 bilhões de dólares em 2021 para os adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (14). Isso representa um aumento de 316% em 15 anos. As despesas decorrentes do DM têm um impacto substancial nas despesas totais com a saúde em nível mundial, representando 11,5% do total das despesas de saúde no mundo. Em relação aos países, as despesas anuais de saúde mais elevadas relacionadas ao DM são

observadas nos Estados Unidos da América (379,5 bilhões de dólares), seguidos da China e Brasil (165,3 bilhões de dólares e 42,9 bilhões de dólares, respectivamente) (14).

O DM provoca um alto ônus financeiro tanto para os pacientes e suas famílias, bem como para os serviços de saúde. Uma parte significativa dos custos envolvidos nos cuidados do DM está diretamente relacionada ao manejo das complicações oriundas da doença (73,74). Um estudo estimou para o ano de 2018 os custos atribuíveis à hipertensão arterial sistêmica (HAS), ao DM e à obesidade em adultos relacionados às hospitalizações, aos procedimentos ambulatoriais e aos medicamentos em adultos atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Neste período ocorreram 1.829.779 internações devido a estas três condições, correspondendo a, aproximadamente, 16% de todas as internações hospitalares no SUS no mesmo período. Isto resultou em um custo total de R\$ 3,84 bilhões. A HAS contribuiu com 59% do custo direto, o DM com 30% e a obesidade, 11%. Especificamente sobre os custos atribuíveis ao DM, o valor médio foi em mais de 1 bilhão de reais (IC 95%, R\$ 1.013.018.175,26-1.079.724.585,21) (75).

Mais especificamente, a hipoglicemia tem um peso significativo na utilização de recursos de saúde. Os custos diretos do tratamento dos episódios de hipoglicemia e aos custos indiretos relacionados com perda de produtividade são altos, além de um grande impacto na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias (76). Um estudo brasileiro estimou o custo anual de tratamento dos episódios de hipoglicemia para o SUS durante o período de outubro de 2014 a fevereiro de 2015 (49). Os resultados indicaram um custo médio anual de R\$709 por paciente com DM1 [variação R\$0-R\$12.364 (média de custos diretos: R\$640; custos indiretos médios: R\$69)] e de R\$396 por indivíduo com DM2 [variação R\$0-R\$10.431 (média de custos diretos: R\$390; custos indiretos médios: R\$6)]. Os custos com internação hospitalar foram os principais responsáveis por essa média elevada (49).

1.4. Monitorização da glicose

A monitorização dos níveis de glicose, seja do sangue ou do líquido intersticial, é essencial para o manejo do DM. A monitorização fornece informações importantes sobre os níveis de glicose e o engajamento dos pacientes que podem auxiliar a equipe de saúde nos ajustes dos medicamentos para alcançar o melhor controle glicêmico e, ao mesmo tempo, diminuir a ocorrência de hipoglicemia. Além disso, a monitorização da glicose permite que os pacientes conheçam e corrijam eventos glicêmicos extremos, como a hipo- e hiperglicemia (77,78).

Sabe-se que a presença de variabilidade nos níveis glicêmicos de um indivíduo com DM é mais prejudicial do que a própria hiperglicemia constante, pois tais oscilações glicêmicas ativam proteínas pró-inflamatórias e o processo de estresse oxidativo. Ainda, tal descontrole glicêmico está relacionado com o desenvolvimento de doenças micro- e macrovasculares nestes pacientes. Portanto, para evitar este cenário, torna-se essencial a prática da monitorização da glicose (79,80). A seguir, serão apresentados os principais métodos e dispositivos tecnológicos utilizados por pessoas com DM para a realização desta monitorização. Um resumo é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Significado da medida, frequência de uso e limitações dos métodos de monitoramento da glicose

Significado da medida	Frequência	Limitações
Automonitorização da glicemia capilar (lancetas, tiras e glicosímetro) - AMGC		
Concentração momentânea de glicemia	Várias punções diárias nas pontas dos dedos.	Desconforto relacionado às punções. Resultado do momento em que é realizada a punção
Sistema de monitorização contínua de glicose - SMCG		
Concentração de glicose intersticial em tempo real	Duração do sensor: Guardian Real-Time®*: sete dias. Eversense®**: noventa dias. Dexcom®**: dez dias Transmissão automática com leitura a cada 5 minutos. Alerta para hiperglicemias e hipoglicemias.	Alguns com necessidade de calibração. Curta duração do sensor (Guardian Real-Time®*). Alguns com necessidade de realização de pequeno procedimento para dispositivo implantável (Eversense®) Indicado para pacientes com 18 anos de idade ou mais (Eversense®**)
Sistema flash de monitorização contínua da glicose - SFMG		
Monitorização contínua de glicose com escaneamento intermitente	FreeStyle Libre® Duração do sensor: 14 dias. Leitura sob demanda com dados armazenados no sensor de até 8 horas. Não necessita calibração.	Não possui alarmes como os sistemas de monitoramento contínuo em tempo real

*Acoplado ao sistema de infusão contínua de insulina. **Não está disponível no Brasil.

1.4.1. Automonitorização da glicemia capilar (AMGC) – teste da “ponta de dedo”

A automonitorização da glicemia capilar (AMGC) proporcionou aprimoramento do controle glicêmico dos indivíduos com DM, principalmente, daqueles em insulinoterapia.

Este método revolucionou os cuidados associados ao DM, pois proporcionou aos indivíduos a disponibilidade de mensurar a sua própria glicemia a qualquer momento, tornando-os aptos para corrigir possíveis eventos glicêmicos agudos. O principal objetivo da AMGC é fornecer ao paciente uma avaliação oportuna e precisa dos níveis glicêmicos, onde os resultados obtidos podem ser utilizados pelo indivíduo (e a equipe de saúde) para intervir em decisões relacionadas à dieta, ao exercício e aos medicamentos (81).

Desde os anos 1980s, com a criação de glicosímetros (dispositivos utilizados para medir a concentração da glicose no sangue capilar) menores e de maior facilidade para o uso doméstico, somado à introdução do princípio eletroquímico para esta mensuração, proporcionou melhorias no autocuidado dos indivíduos com DM (82). No entanto, este método possui algumas desvantagens. Como a mensuração apresenta o quadro momentâneo de concentração de glicose, a AMGC não fornece dados sobre as flutuações glicêmicas contínuas que ocorrem ao longo do dia. Desse modo, os episódios de hipo- ou hiperglicemia podem ocorrer sem que o indivíduo perceba (82).

Embora a monitorização da glicose sanguínea seja essencial no controle da DM, muitos indivíduos encontram dificuldade para seguir as sugestões para monitoramento diário com AMGC. O método exige várias punções nos dedos, ao longo de um único dia, para a mensuração da glicemia podendo provocar desconforto, e conseqüentemente pode prejudicar a adesão do paciente ao método (83,84). Um estudo demonstrou que a taxa de adesão à AMGC pode variar entre 13,0 a 79,9% em indivíduos com DM2 em países de baixa e média renda (84).

1.4.2. Sistemas de monitorização contínua de glicose (SMCGs)

Os sistemas de monitorização contínua de glicose (SMCG) representam um importante avanço em relação à AMGC, pois fornecem uma visão mais detalhada da ocorrência de variações glicêmicas ao longo do dia. Além disso, podem interligar a ocorrência das variações aos eventos da rotina, como a alimentação, a prática de exercícios e o sono. Atualmente, diferentes modelos de SMCG estão disponíveis no mercado fora do Brasil, sendo subdivididos em dois grupos principais: transmissão automática em tempo real ou de escaneamento intermitente. No geral, os objetivos principais desta tecnologia envolvem o aprimoramento do controle glicêmico, a diminuição do risco de hipoglicemia e a diminuição do ônus que o DM proporciona na vida do indivíduo; fatores que, conseqüentemente, elevam a qualidade de vida desta população (85,86).

Os SMCGs podem proporcionar grandes benefícios para os pacientes que os utilizam. Os dispositivos atuais exibem informações numéricas e gráficas dos níveis intersticiais

de glicose, bem como apresentam as setas de tendência deste marcador bioquímico, indicando a direção e a velocidade de tais variações. Isto permite que o paciente avalie as tendências de flutuações (variabilidade) da sua glicose intersticial ao longo do dia, possibilitando a detecção e até a prevenção de eventos glicêmicos agudos (hipo- e hiperglicemia). Além disso, os dados são armazenados, o que proporciona uma análise retrospectiva, fornecendo alicerces para a tomada de decisões e o manejo do indivíduo com DM, pela equipe de saúde (87,88).

Para os indivíduos com DM1 e para aqueles com DM2 em uso intensivo de insulina, torna-se necessário o conhecimento sobre seus níveis glicêmicos, pois tal informação influencia na administração segura e efetiva das insulinas exógenas.

1.4.2.1. Sistema flash de monitorização da glicose por escaneamento intermitente - (SFMG)

A tecnologia do SFMG fornece dados sobre a glicose intersticial semelhantes aos do SMCG em tempo real. Até o momento, o dispositivo FreeStyle Libre® (FSL) é o único representante da tecnologia de SFMG no Brasil. O FSL é indicado para pessoas com idade superior a 4 anos com DM, incluindo gestantes com DM, apresentando-se como um sucessor da AMGC. De forma geral, essa tecnologia possui um sensor descartável (inserido na parte posterior superior do braço do paciente, com duração de até 14 dias) e um dispositivo digital de leitura portátil para escanear e recuperar as leituras da glicose (88–90). Atualmente, muitos usuários não precisam adquirir o leitor de FSL, pois a companhia desenvolveu um aplicativo (LibreLink®) que permite que o usuário faça a leitura do sensor por meio dos celulares com tecnologia de comunicação por campo de proximidade (*Near-field communication, NFC*), e que pode conectar com a plataforma de gestão da análise de dados glicêmicos para profissionais da saúde (LibreView®) ou eventualmente para o cuidador (LibreLinkUp®).

O FSL é um sistema de monitoramento da glicose eficaz, seguro e conveniente, sem a necessidade de punções digitais recorrentes para a medição da glicemia capilar (88–90). O FSL registra os níveis de glicose intersticial a cada 15 minutos, os quais são inseridos em um leitor ou aplicativo que gera um Perfil Ambulatorial de Glicose (AGP) para o profissional da saúde, contendo tendências de aumento ou diminuição da glicose e outras métricas de controle da glicose, como Tempo no Alvo de glicose, Variabilidade da Glicose, Episódios de hipoglicemias, Indicador de gerenciamento da glicose, entre outros (91–95).

Maiores detalhes sobre essa tecnologia estão apresentados a seguir, no tópico “1.7 Tecnologia”.

1.5. Recomendações de diretrizes clínicas quanto à monitorização da glicose

PONTOS-CHAVE:

- A monitorização dos níveis de glicose é indicada para pacientes em uso de insulina (DM1 ou DM2), como parte de um programa de educação e apoio à autogestão dos níveis de glicose.
- O Sistema Único de Saúde fornece insumos para a automonitorização da glicose capilar (AMGC).
- A SBD estabelece que se pode considerar a substituição da AMGC pelo sistema *flash* de monitorização de glicose para pacientes que necessitam de múltiplos testes diários para avaliação do controle glicêmico.
- O uso adequado da insulino terapia e do sistema de monitorização contínua de glicose está relacionado à melhora do controle glicêmico.

1.5.1. Sociedade Brasileira de Diabetes

No ano de 2023, a SBD publicou sua última versão sobre as metas no tratamento do DM (96), as quais incluem parâmetros para tempo no alvo de glicose (*time in range*) e tempo em hipoglicemia. As recomendações são apresentadas no Tabela 3.

Tabela 3. Metas individualizadas em diversas situações no diabetes

	Pacientes DM1 ou DM2	Idoso saudável*	Idoso comprometido (frágil)*	Idoso muito comprometido*	Criança e adolescente
HbA1c (%)	<7,0	<7,5	<8,0	Evitar sintomas de hiper ou hipoglicemia	<7,0
Glicemia de Jejum e Pré Prandial (mg/dL)	80-130	80-130	90-150	100-180	70-130
Glicemia 2h pós-prandial (mg/dL)	<180	<180	<180	-	<180
Glicemia ao deitar (mg/dL)	90-150	90-150	100-180	110-200	90-150
TIR 70-180 mg/dL	>70%	>70%	>50%	-	>70%

T Hipog <70 mg/dL	<4%	<4%	<1%	0	<4%
T Hipog <54 mg/dL	<1%	<1%	0	0	<1%

Nota: Valores normais de glicemia de jejum para adultos não gestantes: 70-99mg/dL; Valores normais de HbA1c para adultos não gestantes < 5,7%; *Ver tabela 2; TIR: Tempo no alvo ("Time in Range"); T Hipog: Tempo em hipoglicemia. Fonte: SBD (2023) (96).

Especificamente sobre as questões que envolvem a monitorização da glicemia com glicosímetro (AMGC) ou sistemas de monitorização contínua (SMCG), a SBD recomenda (26):

- Em relação à AMGC:
 - Atualmente, é recomendado que todos os pacientes com DM em uso de insulina realizem a AMGC;
 - Para os pacientes com DM2 sob esquema de tratamento que envolve apenas antidiabéticos orais, não há um consenso sobre a realização da AMGC. No entanto, a SBD recomenda (desde 2014) o uso deste método de monitoramento da glicemia em todos os casos de diabetes;
 - Para as crianças e adolescentes com DM1, recomenda-se a realização da AMGC, no mínimo, 4 a 6 vezes por dia (geralmente, distribuídas em períodos pré-prandiais);
 - Para os pacientes com DM sob tratamento intensivo de insulina (múltiplas injeções diárias ou sistema de infusão contínua), deve-se realizar a AMGC, no mínimo, quatro vezes ao dia (priorizar antes e após as refeições, assim como ao deitar e eventualmente na madrugada);
 - Para os pacientes com DM2 que estão sob um esquema menos intensivo de insulina, a AMGC diária pode ser menos frequente (entre 2-3 vezes) do que aqueles em insulino terapia basal-bolus.
- Em relação ao uso de um SMCG nos indivíduos com DM1 e DM2 (26):
 - Visando resultados satisfatórios, a prescrição de um SMCG deve envolver uma educação robusta em DM, bem como treinamento e suporte sobre o dispositivo tecnológico. Ademais, para a obtenção de uma análise confiável e reprodutível do SMCG, o mesmo deve ser utilizado por, ao menos, 14 dias;
 - Os tipos de SMCG proporcionam melhor qualidade no controle glicêmico, bem como na redução de episódios de hipoglicemia, em crianças e adolescentes com DM1 sob sistema de infusão contínua ou sob múltiplas doses de insulinas. Tais métodos de monitorização da glicose são cada vez mais empregados neste grupo populacional;

- Para os adultos com DM1 que não alcançam os alvos terapêuticos e que estão sob regime intensivo de insulina, o uso do SMCG em tempo real, quando utilizado apropriadamente, é útil para a redução dos valores de HbA1c;
- Pode-se considerar um SMCG acoplado à bomba de insulina para crianças, adolescentes e adultos que têm o objetivo de melhorar o controle glicêmico sem que ocorra o aumento na frequência de hipoglicemias;
- Nas gestantes com DM1, o SMCG proporciona resultados efetivos quanto à melhora do controle glicêmico e dos desfechos neonatais;
- Para os adultos com DM que necessitam de múltiplos testes diários para avaliação do controle glicêmico, pode-se considerar a substituição da AMGC pelo SMCG de escaneamento intermitente como SFMG;
- Entre os adultos com DM2 e com histórico de eventos de hipoglicemias graves ou assintomáticas, ambos os SMCGs (em tempo real ou de escaneamento intermitente) podem contribuir para a redução na frequência de tais episódios;
- Tanto o SMCG em tempo real quanto o de escaneamento intermitente, utilizados de forma intermitente e por um curto período, podem ser úteis aos pacientes com DM2 que não realizam insulino-terapia basal-bolus e possuem valor de HbA1c maior que 7,0%;
- Apesar da incerteza quanto à acurácia, a utilização de um SMCG na prática da atividade física pode ajudar a identificar episódios de hipoglicemia (de forma assintomática ou que ocorre após o exercício).

1.5.2. Ministério da Saúde

A Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, que define que as pessoas com DM em uso de insulina terão direito a receberem seringas de insulina com agulha acoplada, tiras reagentes para teste de glicemia capilar e lancetas para automonitorização da glicemia, sendo que os glicosímetro e lancetadores são em comodato (97). Os critérios para a inclusão dos pacientes são (98):

- A automonitorização da glicemia capilar não deve ser considerada como uma intervenção isolada;
- Sua necessidade e finalidade devem ser avaliadas pela equipe de saúde de acordo com o plano terapêutico global, que inclui intervenções de mudança de estilo de vida e medicamentos;
- Deve estar integrado ao processo terapêutico e, sobretudo, ao desenvolvimento da autonomia do paciente para o autocuidado por meio da Educação em Diabetes;

- A indicação deve ser reavaliada e ajustada na dependência dos diversos estágios da evolução da doença, acordado com o paciente que deve ser capacitado a interpretar os resultados da AMGC e fazer as mudanças apropriadas nas doses de insulina ou na alimentação;
- A AMGC deve ser oferecida de forma continuada para os pacientes selecionados de acordo com circunstâncias pessoais e quadro clínico e esses devem receber suporte continuado da equipe para garantir a eficácia do processo; a instrução inicial e a reavaliação periódica a respeito da monitorização da glicemia;
- O uso de medidores (glicosímetros) e de tiras-teste reagentes deve ser individualizado e atender às necessidades do paciente; e
- A amostra do sangue deve ser colhida por punção na ponta dos dedos da mão, realizada com picada de lancetas, daí ser também chamada de glicemia em “ponta do dedo”.

Segundo a Portaria, a frequência do AMGC recomendada é de, em média, três a quatro vezes ao dia. Para os pacientes com DM1 ou os que usam múltiplas aplicações diárias de insulina esse número pode ser maior para permitir ajustes individualizados das doses de insulina. O teste à noite é importante para prevenção de hipoglicemia noturna (98).

1.5.3. American Diabetes Association

A *American Diabetes Association* (ADA), instituição que estabelece as diretrizes para o manejo do DM nos EUA, publicou em 2024 a última versão das suas recomendações através do documento “*Standards of Medical Care in Diabetes – 2024*”. Especificamente no que envolve o monitoramento da glicemia, a ADA recomenda que a escolha do dispositivo deve ser feita individualmente, considerando as necessidades, desejos e nível de habilidade do paciente, bem como a possibilidade de aquisição (99).

- Em relação à AMGC (99):
 - Pacientes que fazem uso de insulina devem avaliar a glicemia pelo método de automonitorização com base no seu regime de insulino terapia. Isso pode incluir o monitoramento em jejum, antes de refeições e lanches, na hora de dormir, antes de praticar exercício físico, na suspeita de hipoglicemia, após tratar a hipoglicemia (até alcançar valores normoglicêmicos), e antes e durante a execução de tarefas críticas;
 - Apesar deste método não demonstrar reduções significativas na HbA1c de pacientes com diabetes sob uso de insulina, a AMGC pode ser útil em algumas situações: na alteração da dieta, na realização de atividade física e/ou no ajuste dos medicamentos para o manejo do DM.

- Em relação ao SMCG e SFMG (99):
 - O SMCG e SFMG devem ser oferecidos para o manejo do DM em adultos que fazem uso de múltiplas injeções diárias ou utilizam o sistema de infusão contínua de insulina e que são capazes de utilizar os dispositivos com segurança (seja por conta própria ou com ajuda de um cuidador). A escolha do dispositivo deve ser feita com base nas circunstâncias, desejos e necessidades do paciente.
 - Em pacientes que utilizam múltiplas injeções diárias e sistema de infusão contínua de insulina, os dispositivos SFMG devem ser usados diariamente para obter o benefício máximo. Os dispositivos SMCG devem ser escaneados com frequência, no mínimo uma vez a cada 8 horas.
 - Quando usado como um complemento à monitorização de glicose antes e após as refeições, o SFMG pode ajudar a alcançar as metas de HbA1c em casos de diabetes durante a gravidez.
 - O uso periódico de SMCG ou SFMG, ou o uso de SFMG profissional, pode ser útil para o manejo do diabetes em circunstâncias onde o uso contínuo do SFMG não é apropriado, desejado ou disponível.
 - Reações na pele, seja por irritação ou alergia, devem ser avaliadas e tratadas para auxiliar no uso bem-sucedido dos dispositivos.

1.6. Necessidades não atendidas

PONTOS-CHAVE:

- O bom controle glicêmico está relacionado à melhor qualidade de vida, menor ocorrência de complicações e menor mortalidade por DM.
- O conhecimento dos níveis de glicemia possibilita ajustes nas doses de insulina e empodera paciente ou cuidador, contribuindo para o alcance das metas glicêmicas.
- A automonitorização da glicemia capilar (AMGC) domiciliar, disponível pelo Sistema Único de Saúde, representou um avanço no tratamento do DM, entretanto, as diversas punções diárias nas pontas dos dedos estão relacionadas à baixa adesão a esse método.
- O sistema *flash* de monitorização da glicose (SFMG) possui vantagens em relação à AMGC que podem levar a maior adesão ao método e consequente melhor controle glicêmico, dentre elas:
 - o menor desconforto para a aplicação do sensor em comparação às punções nas pontas dos dedos, e

- maior compatibilidade com o estilo de vida dos pacientes.

O DM é um importante problema de saúde pública (14). Em 2021, o Brasil ocupava a sexta posição no número de indivíduos adultos vivendo com DM, isso significa que mais de 15 milhões de pessoas apresentavam a doença. Em 2045, estima-se que esse número deve alcançar a marca de 23 milhões de pessoas (14). O DM é uma doença silenciosa e perigosa, cujas consequências podem demorar anos para se manifestarem. Pessoas com DM apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de complicações e comorbidade como doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas, resultando em altos custos diretos e indiretos, além da redução na qualidade de vida e mortalidade (100).

No tratamento do DM, o bom controle glicêmico diminui o risco de complicações em longo prazo, entretanto a hipoglicemia iatrogênica pode ser uma barreira para a manutenção dos níveis terapêuticos adequados, especialmente em um contexto de insulinoterapia (101). A hipoglicemia está associada a um aumento na morbimortalidade (49,102). Suas manifestações em diferentes faixas de glicose variam de assintomáticas a sintomas graves de disfunção neurológica e cardiovascular, como tonturas, confusão, fraqueza, ansiedade, medo, distúrbios do sono, arritmias cardíacas e isquemia, convulsões, distúrbios cognitivos, coma e até mesmo a morte (49,102). A hipoglicemia apresenta uma carga substancial no uso de recursos de saúde, em função dos altos custos diretos para tratamento dos episódios de hipoglicemia e aos custos indiretos com a perda de produtividade, além de um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias (76).

A utilização de dispositivos de aferição da glicose sanguínea em pacientes com DM é essencial para o bom manejo da doença e evitar episódios de hipoglicemia. O uso dos dispositivos proporciona melhor controle glicêmico, autonomia e empoderamento do paciente no controle do DM. Durante décadas, os dispositivos do tipo AMGC foram o principal recurso para monitoramento da glicose e proporcionaram aprimoramento no controle dos níveis de glicose em pacientes com DM1 e DM2 (82).

Embora a monitorização da glicemia seja essencial para o manejo adequado do DM, muitos pacientes não aderem à frequência de uso recomendada para dispositivos do tipo AMGC. A rotina de monitoramento é provavelmente a principal razão para isso, já que requer várias punções no dedo por dia. A rotina frequente e muitas vezes dolorosa de monitoramento glicêmico com AMGC pode impactar negativamente a qualidade de vida do paciente e a adesão ao tratamento. A taxa de adesão deste método pode variar entre

13,0-79,9% nos indivíduos com DM2 de países de baixa e média renda (84). Mesmo para aqueles de países mais desenvolvidos (alta renda), a taxa de adesão à AMGC se encontra abaixo do ideal, chegando a 44% em adultos com DM1, 24% em adultos com DM2, e variando entre 31-69% em jovens com DM1 (78).

A baixa taxa de adesão ao monitoramento dos níveis glicêmicos e conseqüentemente as melhores condutas terapêuticas para as situações de hipoglicemia e hiperglicemia, pode comprometer o controle da doença, expor o paciente aos riscos de desenvolvimento de complicações em longo prazo e mortalidade precoce. Diversos estudos apontam forte associação da hipoglicemia ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (65,67,103). Doença cardiovascular é a principal causa de óbito entre as pessoas com DM, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos em pessoas com DM em grande parte dos países (26).

O tratamento do DM e de suas complicações impõe uma carga econômica substancial para os sistemas de saúde no mundo todo. Ao longo dos anos tem se observado um aumento das despesas de saúde relacionados ao DM no mundo, com um aumento de mais de 300% em 15 anos. Atualmente, o Brasil ocupa o terceiro lugar dentre os países que apresentam maiores investimentos na saúde de pessoas com DM, o que representa cerca de 42,9 bilhões de dólares (14). Dessa forma a adoção e fortalecimento de políticas públicas para o DM são essenciais para redução da morbidade, mortalidade e custos associados ao DM e suas complicações. Novas tecnologias em saúde para monitoramento do controle glicêmico são imprescindíveis para aumentar adesão dos pacientes, aprimorar o controle dos níveis de glicose e melhorar a qualidade de vida de indivíduos com DM1 e DM2.

Atualmente, os dispositivos do tipo AMGC são fornecidos na rede pública de saúde. Entretanto, o dispositivo fornece uma imagem estática e momentânea dos níveis glicêmicos do indivíduo, sem apresentar o histórico das diversas variações dos níveis de glicemia ao longo do dia (104,105). Além disso, a necessidade de punções diárias e frequentes para fazer aferição da glicemia pode ser dolorosa e inconveniente. Desse modo, a taxa de adesão ao dispositivo pode ser comprometida.

Ao longo dos últimos anos, novas tecnologias de monitoramento foram desenvolvidas. Os dispositivos do tipo SMCG proporcionam diversos benefícios para usuário, visto que fornecem uma visão mais detalhada das variações de glicose (105). Ao contrário do modelo anterior que fornece informações momentâneas dos níveis glicêmicos, os dispositivos do tipo SMCG proporcionam monitoramento dos dados dos níveis glicêmicos

de forma contínua e ao longo de diferentes dias, inclusive nos períodos em que seria mais difícil realizar a mensuração da glicose pelo usuário, como o durante o sono (104,105).

O FreeStyle Libre® (FSL), é um dispositivo do sistema *flash* de monitoramento contínuo de glicose (SFMG) que oferece monitoramento eficaz, seguro e conveniente da glicose, sem a necessidade de picadas de rotina no dedo (88–90). O SFMG registra os níveis de glicose intersticial a cada 15 minutos, os quais são inseridos em um leitor ou aplicativo que gera um Perfil Ambulatorial de Glicose (AGP) para profissionais da saúde, contendo tendências de aumento ou diminuição da glicose e outras métricas de controle da glicose, como tempo no alvo, variabilidade da glicose, frequência e horários dos episódios de hipoglicemia, indicador de gerenciamento da glicose, entre outros (91–95).

Este dispositivo vai além das simples medições de glicemia capilar tradicionais, permitindo a análise das tendências nos níveis de glicose. Além de fornecer informações pontuais, mostra as tendências de estabilidade, queda ou aumento por meio de setas direcionais. Isso possibilita intervenções mais precisas no controle da glicose (106). O uso do SFMG não apenas proporciona melhor gerenciamento destas variações de glicose e dos perfis diários, mas também fornece informações cruciais para tomar decisões terapêuticas imediatas ou adaptar hábitos de vida (107).

Estudos de mundo real vem demonstrando os benefícios e alta satisfação do dispositivo FSL entre os usuários. O monitoramento da glicose com o SFMG demonstra melhora nos indicadores de glicose (108–119), redução dos eventos agudos e hospitalização (120–125) e melhora na qualidade de vida (126,127). Um estudo brasileiro analisou dados de utilização de SFMG entre setembro de 2014 a dezembro de 2018 (128). Foi observado que os usuários brasileiros fizeram leitura dos sensores em uma média de 14 vezes por dia, uma frequência maior que observada no resto do mundo, no qual a média foi de 12 leituras diárias do SFMG. O aumento da frequência de monitoramento dos níveis de glicose gerou consequências positivas para os usuários como redução dos valores de hemoglobina glicada, diminuição do tempo de hiperglicemia e aumento do tempo no alvo de glicose (*time in range*) (128).

Outro estudo avaliou pacientes jovens (13-19 anos) com DM1 em uso de SFMG (129). Eles reportaram que a aplicação do sensor causa menos dor do que a rotina diária de punções nos dedos para a AMGC (95,5%) e não há desconforto sob a pele (70,1%). Além disso, o SFMG possui maior compatibilidade com o estilo de vida do paciente (91%); a leitura da glicose com o SFMG é mais discreta (83,6%), confortável (85,1%), fácil (95,5%),

rápida (82,1%), simples (79,1%) e privativa (88,1%), somado ao fato de ser menos estressante (77,6%), quando em comparação à AMGC (129).

Diante deste cenário, este dossiê reúne evidências para propor a incorporação do sistema flash de monitorização da glicose por escaneamento intermitente no SUS para monitoramento da glicose de pacientes com DM1 e DM2. Mais especificamente, propõe-se que, no contexto do DM1, os pacientes sejam elegíveis caso apresentem hipoglicemia grave e/ou hipoglicemias noturnas mesmo após o uso de análogos de insulina, ou seja, acrescentando uma etapa ao final do fluxograma de tratamento estabelecido pelo PCDT atual. Para o DM2, propõe-se a incorporação para aqueles pacientes em acompanhamento especializado, em uso de insulino terapia basal-bolus e que apresentem hipoglicemia grave.

2. Tecnologia

O FreeStyle Libre® é uma nova opção para o monitoramento da glicose em pacientes com DM, pertencente à classe dos SFMG (130). Dentre os principais componentes do seu kit estão o leitor/aplicativo, o sensor e o aplicador (Figura 5).

O Sistema flash de monitoração contínuo de glicose (SFMG) é atualmente indicado para pessoas com DM com quatro anos de idade ou mais (130). O sistema não necessita calibração (já calibrado na fábrica), sendo que a duração de cada sensor é de até 14 dias, além de possuir resistência à água. Ele pertence à classe de sistema “flash” de monitoramento contínuo da glicose intersticial, que oferece leituras desta glicose minuto a minuto e armazena informações no próprio sensor em intervalos de 15 minutos, além de disponibilizar informações das últimas 8 horas. A leitura de glicose intersticial é feita sob demanda; os valores não são mostrados continuamente no leitor/aplicativo. O usuário obtém estes valores em tempo real ao aproximar os dois componentes, leitor/aplicativo e sensor. A utilização da tecnologia ocorre em três etapas: aplicação do sensor, escaneamento e visualização dos níveis de glicose. O sensor de glicose é um dispositivo de 35 mm de diâmetro por 5 mm de espessura, no formato de disco. Ele possui um filamento de 5 mm no centro. O sensor deve ser inserido no tecido subcutâneo, preferencialmente na região posterior superior do braço, com auxílio de um aplicador fornecido pelo fabricante (92,93,95,130).

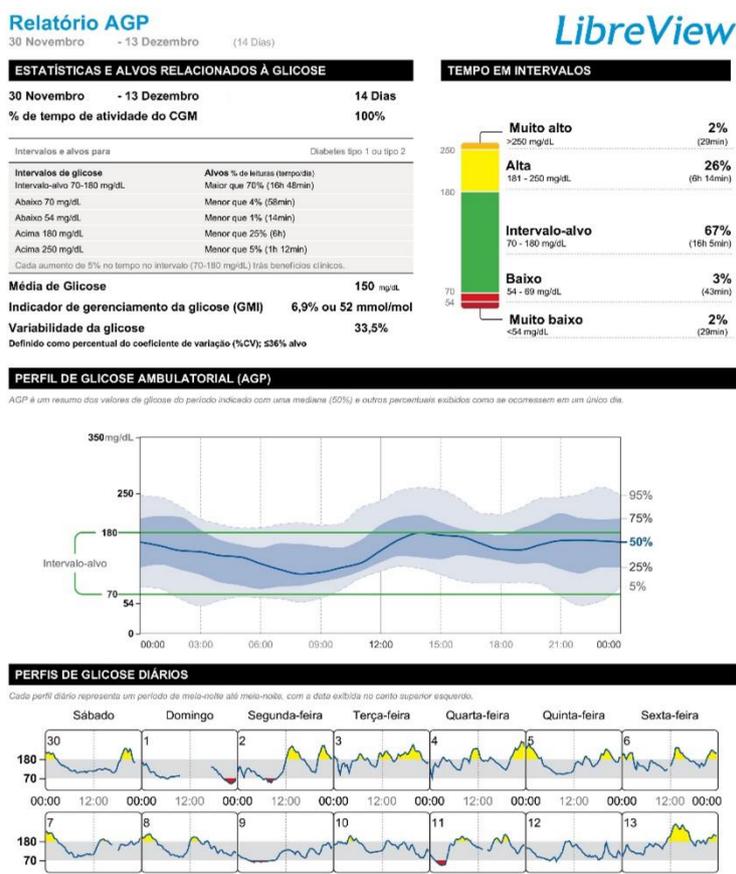
O FSL demonstrou bom desempenho clínico com acurácia medida através do estudo com 273 pessoas com DM1 e DM2 que demonstrou MARD (Diferença Relativa Absoluta Média) de 9,2% e 9,7% na população adulta e pediátrica respectivamente, ao comparar com os níveis de glicemia venosa plasmática obtida laboratorialmente (131), com evidencia clínica robusta associada. Com o uso deste dispositivo é possível ir além das informações pontuais da tradicional glicemia capilar, sendo possível verificar as tendências de estabilidade, de queda, ou de aumento dos níveis glicêmicos, visualizados por meio das setas de tendência, possibilitando a realização de intervenções mais precisas sobre o controle da glicose (132). O uso do FSL permite o gerenciamento destas variações e dos perfis diários; e, através das informações obtidas, a tomada de decisões terapêuticas imediatas e/ou modificações de hábitos de vida (107).

Figura 5. Componentes do FreeStyle Libre® (leitor, aplicador e kit do sensor).



Os dados identificados pelo leitor/aplicativo são armazenados e poderão ser analisados posteriormente através da plataforma para profissionais de saúde LibreView® (Figura 6). A gravação desses dados permite uma análise do histórico de até 90 dias dos valores de glicose e de tendência do dia a dia, da frequência e duração de eventos de hipoglicemia e hiperglicemia, e de outros parâmetros que podem auxiliar na promoção do cuidado individualizado dos pacientes com DM, incluindo um aprimoramento do tratamento com insulina (95,133).

Figura 6. Painel LibreView



Em raras ocasiões, poderão ser obtidas leituras de glicose imprecisas do sensor. Se o usuário achar que as leituras não estão corretas ou estão inconsistentes com seus sintomas, é indicado que o usuário realize um teste de glicemia capilar para confirmar o nível de glicose. Se o problema persistir ou se o sensor se soltar, o usuário deve remover e aplicar um sensor novo.

2.1. Comparador

A portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, definiu o elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS para os pacientes com DM. O artigo 2 desta portaria descreve que “as tiras reagentes de medida de glicemia capilar serão fornecidas mediante a disponibilidade de aparelhos medidores (glicosímetros)”. A prática da AMGC está indicada para os pacientes com DM que fazem uso de insulina, adicionando-se estratégias educativas, sendo esta considerada uma intervenção importante no autocuidado e controle da glicemia. Por este motivo, a portaria descreve que tal intervenção deve ser continuamente disponibilizada para este grupo de pacientes e incorporada na rotina das Unidades Básicas de Saúde (98).

Adicionalmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do DM1, desenvolvido pelo Ministério da Saúde, recomenda a AMGC para todos os pacientes com DM1 (134).

Em resumo, estão disponíveis no SUS como insumos destinados ao monitoramento da glicemia capilar: os glicosímetros, as tiras reagentes e as lancetas para a realização da punção digital. Neste contexto, a AMGC é o principal comparador em questão para a prática de cuidado relacionada ao DM.

3. Evidência científica

3.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

Este documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (135–138). Para a revisão sistemática, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato da sigla PICO apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Estruturação da pergunta de pesquisa segundo a sigla PICO

P	População	Pacientes com mais de 4 anos de idade com DM1 ou DM2 que utilizam insulina basal insulina bolus OU múltiplas doses diárias de insulina OU injeção diária múltipla OU insulina de ação rápida
I	Intervenção	Sistema Flash de Monitorização da Glicose (SFMG) OU de leitura intermitente OU FreeStyle Libre (sinónimos)
C	Comparador	Automonitorização da glicemia capilar OU AMGC OU monitorização da glicemia OU BGM
O	Desfechos	Controle glicêmico [Hemoglobina glicada (HbA1c OU A1c)] OU tempo no alvo de glicose (<i>time in range</i>) OU controle da glicose, hipoglicemia, cetoacidose, qualidade de vida, satisfação, hospitalização OU internação hospitalar
S	Desenho de estudo	<ul style="list-style-type: none">• Ensaio clínico randomizado• Ensaio clínico não-randomizado• Estudo observacional (estudo coorte com braço comparador)• Revisão sistemática da literatura com metanálise

Pergunta: "O SFMG (FreeStyle Libre® – FSL) é efetiva e segura para o monitoramento de pacientes com diabetes tipo 1 e 2?"

Este documento considerou ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais, estudos transversais, estudos econômicos e revisão sistemática (RS) que avaliaram pacientes com DM1 ou DM2 em acompanhamento com o SFMG. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados à eficácia: HbA1c, número de episódios e duração da hipoglicemia (total, grave e noturna). Além disso, foram avaliados desfechos de segurança (eventos adversos, como dor e eventos locais), além de dados de qualidade de vida e satisfação.

Foram excluídos resumos de congressos, estudos de braço único e aqueles que não avaliaram a população, intervenção ou resultados de interesse, bem como artigos escritos em caracteres não romanos (como japonês ou chinês).

3.2. Busca de evidências e extração de dados

Para a realização desta revisão sistemática, foi desenvolvida uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados acima), utilizando descritores que permitissem a identificação de estudos de interesse em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR”. Dentre os descritores utilizados, estão: “monitoramento instantâneo de glicose”, “FreeStyle Libre” e “diabetes mellitus” (a estratégia de busca completa está disponível no Apêndice I). A estratégia de busca foi aplicada em quatro bases de dados diferentes: Pubmed/Medline, Embase, Cochrane Library e Lilacs (em 09 de novembro de 2023).

O processo de seleção dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas acima. Após busca nas bases de dados, foi realizada análise, seguida de exclusão de estudos duplicados. Posteriormente, foi realizada a primeira seleção (fase 1), onde foram lidos os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Foram excluídos os estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade, enquanto os incluídos foram selecionados para a segunda seleção (fase 2), que consistiu na leitura do estudo, na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, foram coletadas as seguintes informações em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação; tipo de evidência; tipo de publicação; desenho do estudo; objetivo do estudo; país; número e principais características dos pacientes; intervenções e comparadores; desfechos primários e secundários.

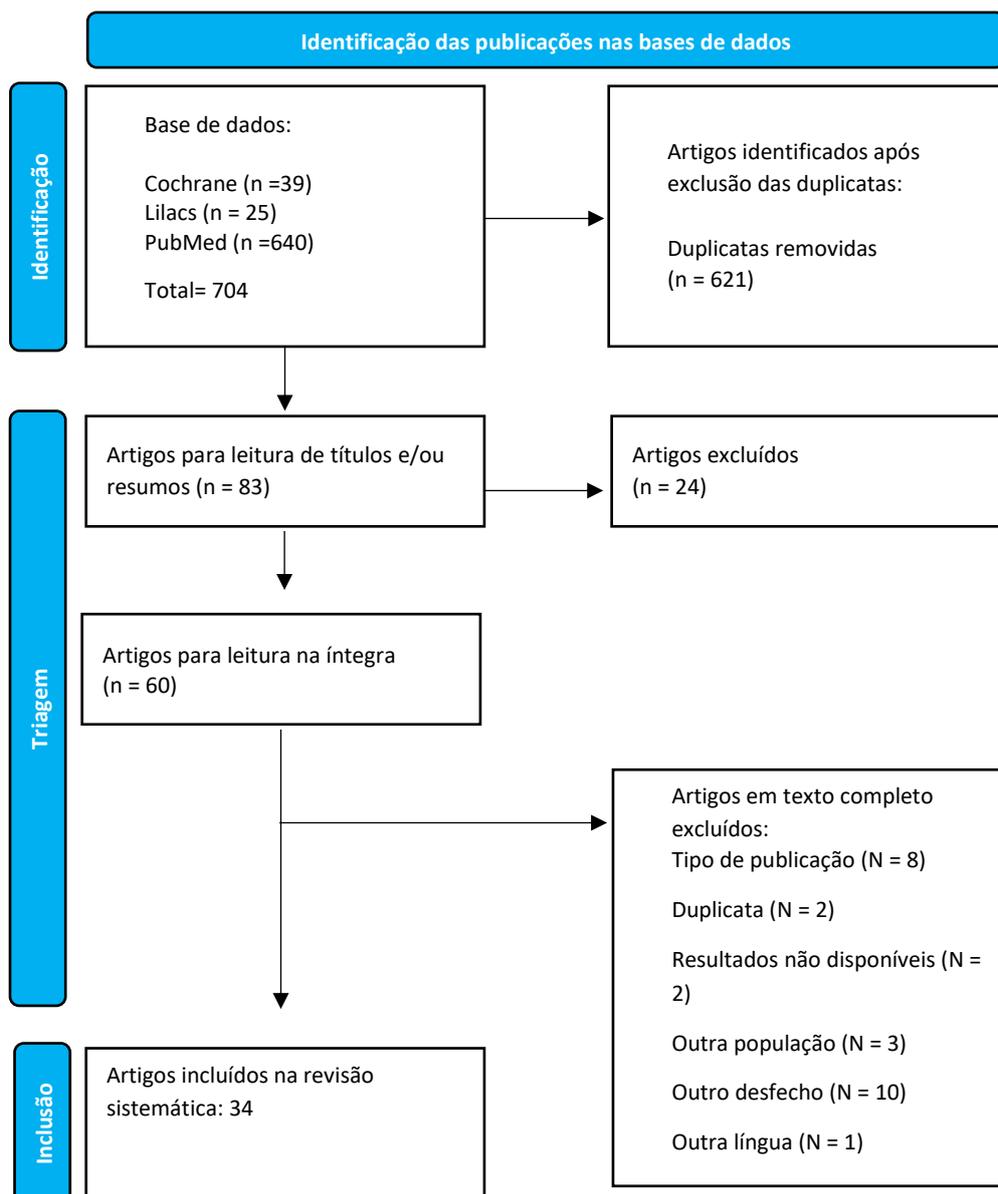
A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi realizada usando os critérios de avaliação da *Cochrane Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (139), enquanto a escala Newcastle-Ottawa (140) foi usada para os ensaios não randomizados e estudos observacionais, ambos recomendados pela Cochrane. A ferramenta *the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi usada para classificar a certeza de evidência, quando os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

3.3. Síntese de evidência científica

Pesquisas em bases de dados eletrônicas recuperaram um total de 704 estudos. Após a retirada das duplicatas, 679 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 62 passaram para a etapa de leitura completa. Destes, 26 foram excluídos e os detalhes dos motivos de exclusão estão incluídos no Anexo II. Dessa forma, 34 artigos, referentes a

32 estudos foram incluídos ao final da síntese de evidência científica; seis dos quais são revisões sistemáticas; doze são referentes a ensaios clínicos randomizados; e quatorze publicações são estudos observacionais. Esses estudos são apresentados e resumidos abaixo (Figura 7).

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos



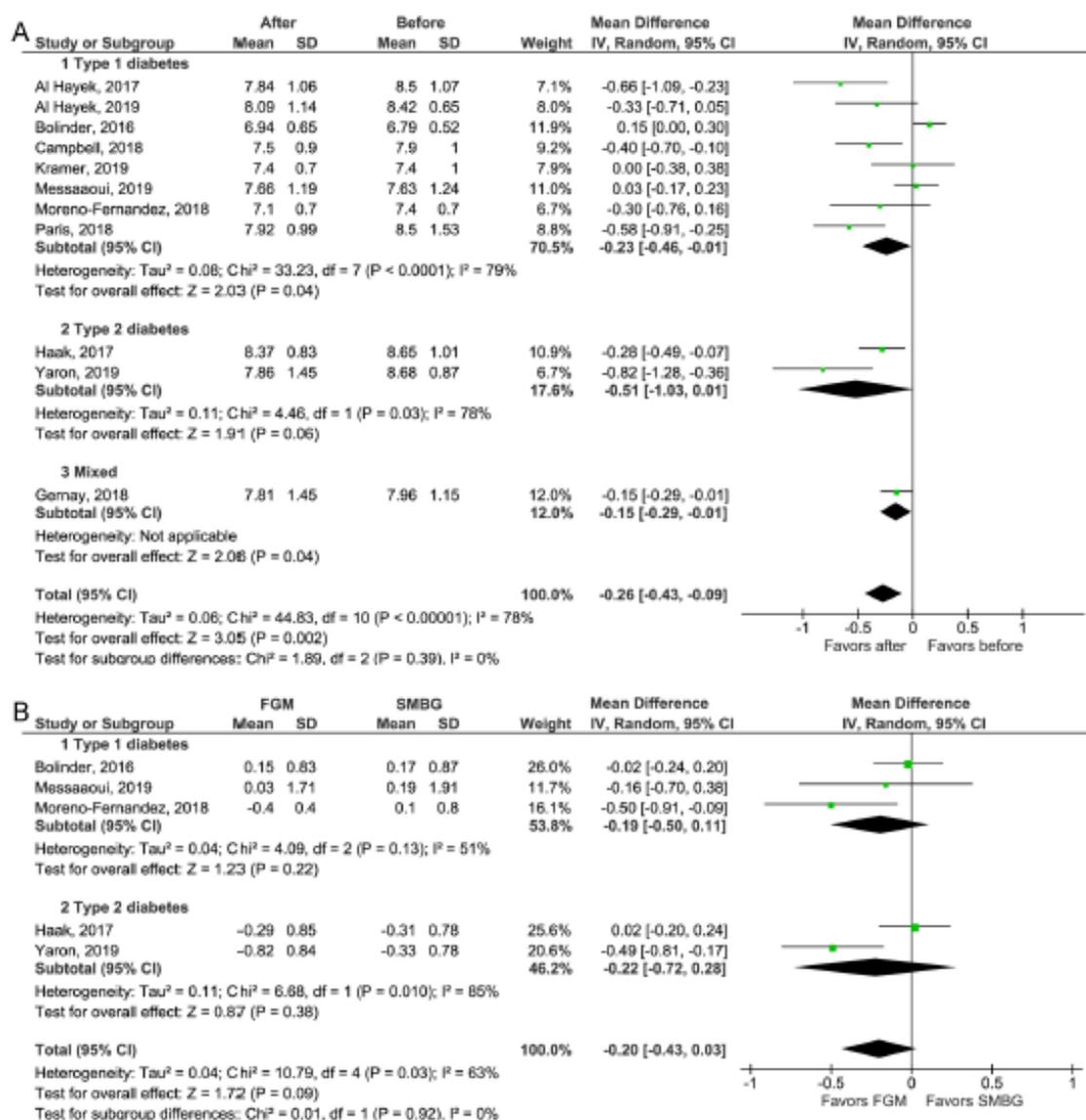
3.3.1. Revisões sistemáticas

Seis revisões sistemáticas avaliaram o SFMG e foram incluídas, todas publicadas entre 2019 e 2022 (141–150).

- Castellana et al. (2020) – DM1 e DM2 (141)

Castellana et al. (2020) avaliaram a eficácia e segurança do SFMG em pacientes com DM1 ou DM2. Foram incluídos doze estudos com acompanhamento de mais de 8 semanas, avaliando 2.173 pacientes em uso de insulina prandial/bolus, múltiplas injeções diárias de insulina ou sistema de infusão subcutânea contínua de insulina. O uso de SFMG foi associado a uma redução na HbA1c (-0,26% [-3 mmol/mol]; IC 95% -0,43 a -0,09; $p = 0,002$) desde o início até o último acompanhamento disponível; nenhuma diferença foi observada entre SFMG e AMGC (Figura 8). Além disso, uma redução no tempo abaixo de 70 mg/dL de glicose foi encontrada (-0.60 horas/dia; IC 95% -1.18 a -0.03; $p = 0.04$) na comparação antes e depois. Não foi possível realizar metanálise da comparação entre SFMG e AMGC para os desfechos de tempo de hipoglicemia e frequência de eventos de hipoglicemia. Os resultados relatados pelos pacientes foram a favor do dispositivo. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao dispositivo. A inclusão de um número limitado de estudos, que tinham desenho heterogêneo e geralmente de curta duração, foi considerada uma limitação da revisão (141) (Figura 8).

Figura 8. Metanálise do desfecho de HbA1c realizada por Castellana et al. (2020)



(A) Mudança no HbA1c do início do seguimento até o último paciente disponível com SFMG. (B) Diferença do HbA1c do início do seguimento até o último paciente disponível com SFMG versus pacientes com AMGC. Fonte: extraído de Castellana et al. (2020) (141)

- Cowart et al. (2020) – DM1 e DM2 (143)

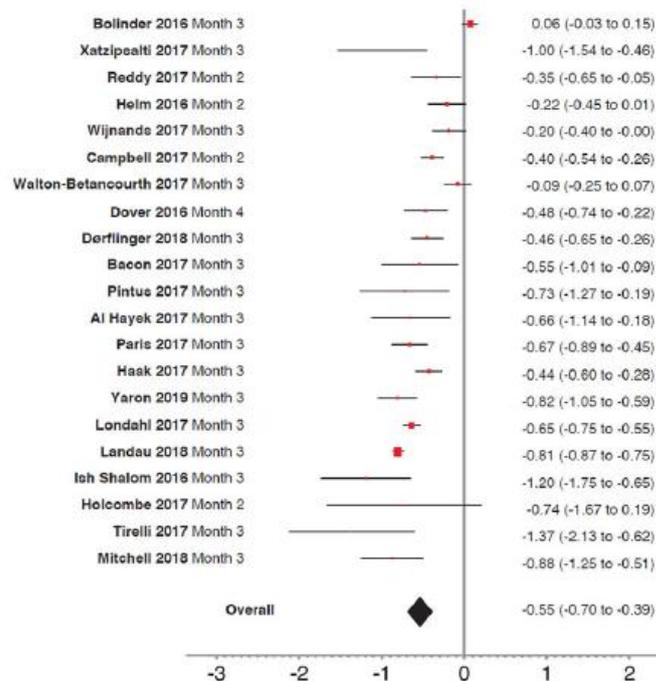
Cowart et al. (2020) incluíram na revisão sistemática nove ensaios clínicos que avaliaram resultados glicêmicos e/ou satisfação dos pacientes com SFMG. Os resultados foram resumidos qualitativamente. Uma discreta redução na HbA1c foi observada em certos subgrupos de pacientes com DM2 não controlado (aqueles que utilizam múltiplas injeções diárias de insulina e aqueles com 65 anos de idade ou menos). O estudo demonstrou ainda que pacientes com DM1 não controlada em uso de insulina também se beneficiaram do SFMG, quando combinado com um programa estruturado de educação em diabetes. As evidências são conflitantes quanto ao impacto do SFMG na melhoria do tempo na faixa glicêmica, na variabilidade glicêmica e na hipoglicemia. O SFMG

demonstrou maior satisfação do paciente e menor sofrimento causado pelo diabetes em comparação com os cuidados habituais (143).

- Evans et al. (2020) – DM1 e DM2 (144)

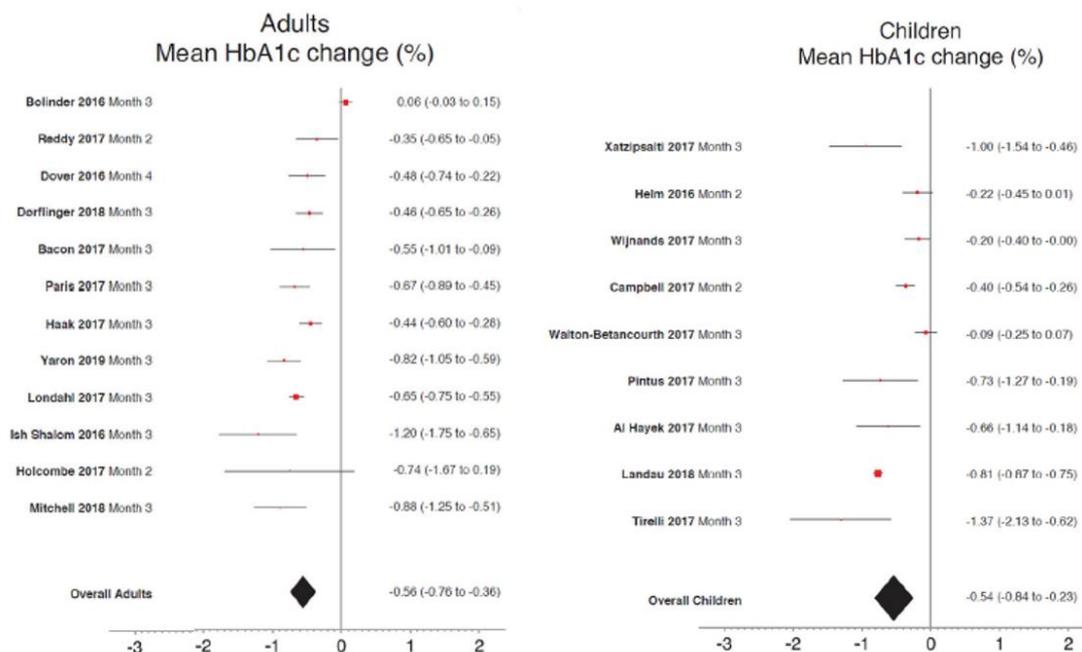
Evans et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar o controle glicêmico com SFMG em crianças, adolescentes e adultos. As informações de 25 ensaios clínicos e estudos observacionais no total foram resumidas por metanálise (DM1 n = 1496; DM2 n = 227). A metanálise com modelo de efeitos randômicos revelou uma alteração média de -0,55% (IC 95% -0,70 a -0,39; $p < 0,0001$, $I^2 = 94,1\%$) na HbA1c desde o início dos seguimentos até 2-4 meses de acompanhamento, considerando pacientes de todas as idades (Figura 9); -0,56% (IC 95% -0,76 a -0,36; $p < 0,0001$, $I^2 = 93,3\%$) para adultos; e -0,54% (IC 95% -0,84 a -0,23%; $p < 0,0001$, $I^2 = 93,9\%$) para crianças e adolescentes (Figura 10). A análise da alteração na HbA1c até 12 meses com todos os 25 estudos incluídos mostra uma redução significativa de até 2 meses, seguida de uma diminuição menos pronunciada, porém sustentada (Figura 11). A meta-regressão mostrou que o nível médio inicial de Hb1Ac explicou parte da heterogeneidade (de $I^2 = 66,2\%$ a $I^2 = 94,1\%$). Dados de 12 meses (cinco estudos) mostram uma redução na HbA1c semelhante a 9 meses (dois estudos), 6 meses (sete estudos) e 3 meses (oito estudos). Não foram detectadas diferenças significativas entre adultos com DM1 (n = 1.049) ou DM2 (n = 227) (IC 95% -0,51 a 0,17, $p = 0,2883$).

Figura 9. Metanálise com modelo de efeitos randômicos do desfecho de alteração de HbA1c do início do seguimento até 2-4 meses em ensaios clínicos e estudos observacionais



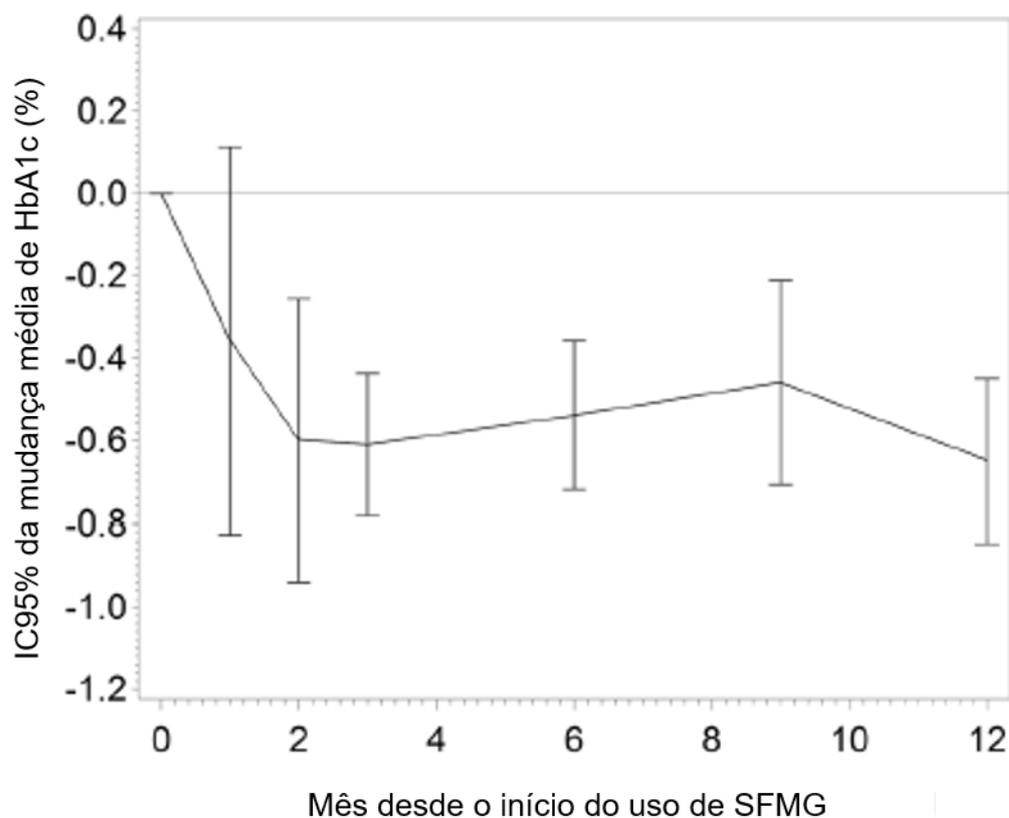
Fonte: extraído de Evans et al. (2020) (144)

Figura 10. Metanálise com modelo de efeitos randômicos do desfecho de alteração da HbA1c do início do seguimento até 2-4 meses em ensaios clínicos e estudos observacionais para adultos (esquerda), crianças e adolescentes (direita)



Fonte: extraído de Evans et al. (2020) (144)

Figura 11. Resultados médios da alteração da HbA1c dos 25 estudos incluídos pela revisão sistemática de Evans et al. (2020) para cada momento de observação



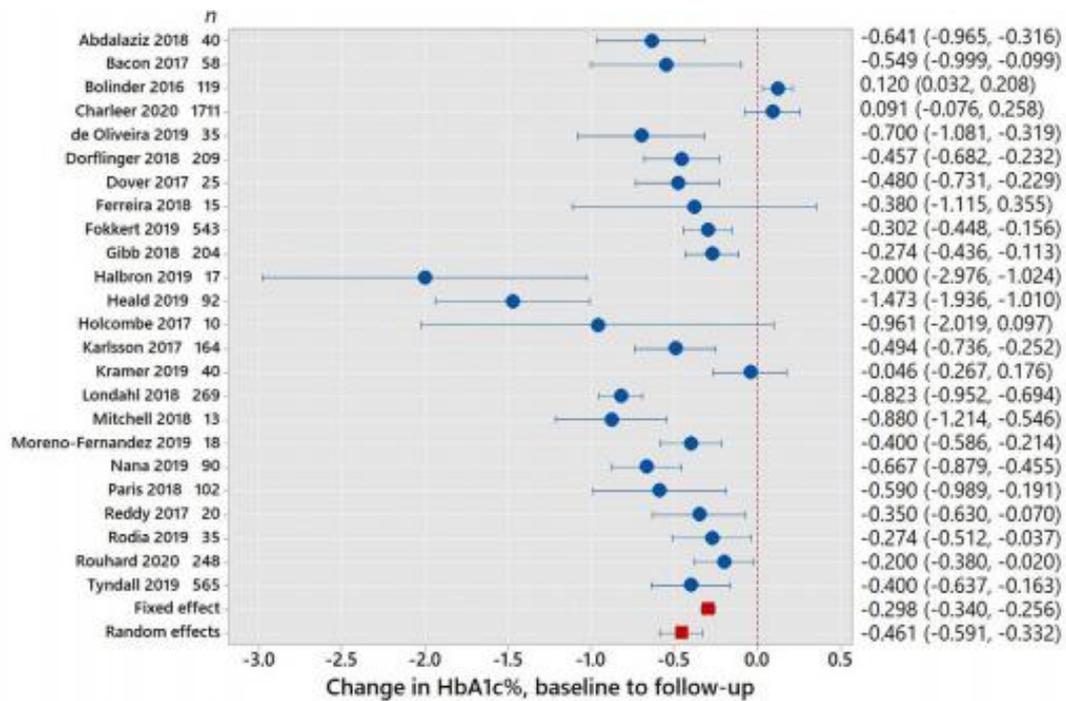
- Gordon et al. (2020) – DM1 (148)

Gordon et al. (2020) conduziram uma revisão sistemática com metanálise avaliando a variação da HbA1c com o uso do SFMG em adultos e crianças com DM1. Como critérios de elegibilidade, foram selecionados apenas estudos com tamanho de amostra superior a cinco pacientes e com duração mínima de 8 semanas. Foram incluídos 34 estudos avaliando um total de 5.466 participantes, sendo somente dois deles controlados (151,152). O uso do SFMG por 3-24 meses levou à redução de 0,461% (IC 95% -0,591 a -0,332; $I^2 = 86,9\%$) da HbA1c em adultos (Figura 12). Em crianças ou adolescentes o uso de SFMG por 2-12,7 meses levou a uma redução de 0,286% (IC 95% -0,471 a -0,101; $I^2 = 79,9\%$) da HbA1c (Figura 13). Ambas as metanálises mostraram alta heterogeneidade, justificada pelos autores através da variabilidade da HbA1c no início dos estudos (148).

A combinação dos dois ensaios clínicos randomizados não mostrou diferença estatisticamente significativa na redução da HbA1c entre o início e o fim do acompanhamento de cada estudo para o grupo SFMG (-0.095; IC 95% -0.554 a 0,364; $I^2 = 89.9\%$; Figura 14). Uma das possíveis razões apontadas pelos autores para este

resultado é o fato de os pacientes incluídos nos ensaios clínicos já terem a glicemia controlada no início do estudo, ao contrário dos pacientes dos estudos não controlados.

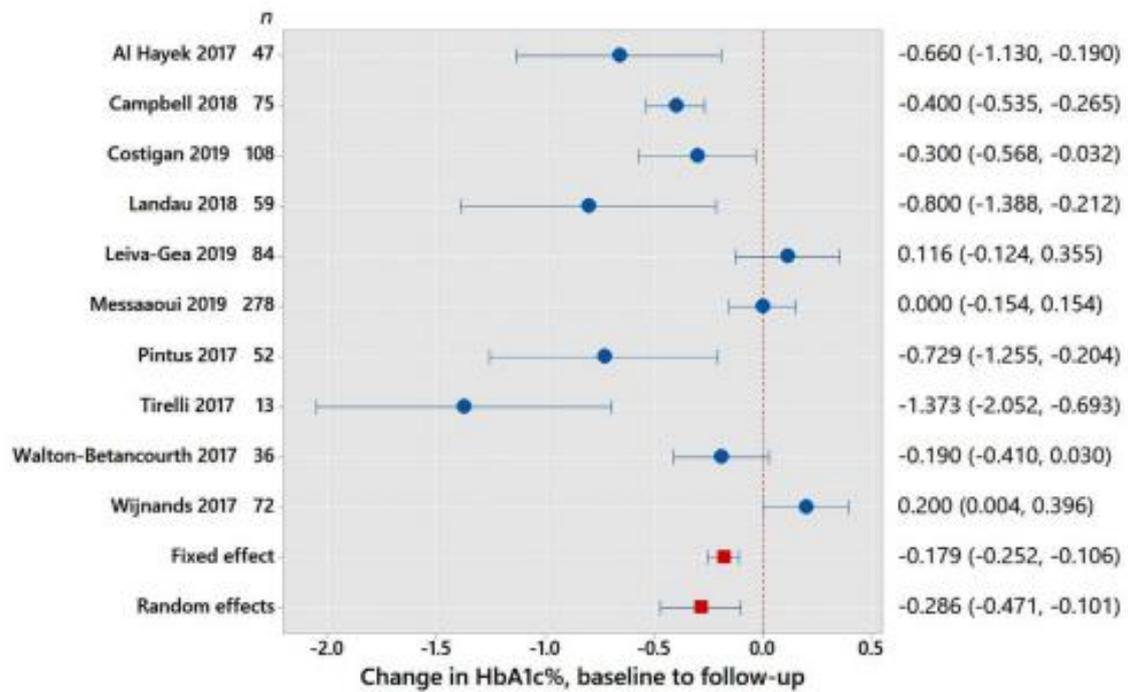
Figura 12. Metanálise do desfecho de alteração da HbA1c entre o início e o final dos estudos (pacientes adultos)



Estimates and 95% confidence intervals.

Fonte: Gordon et al. (2020) (148)

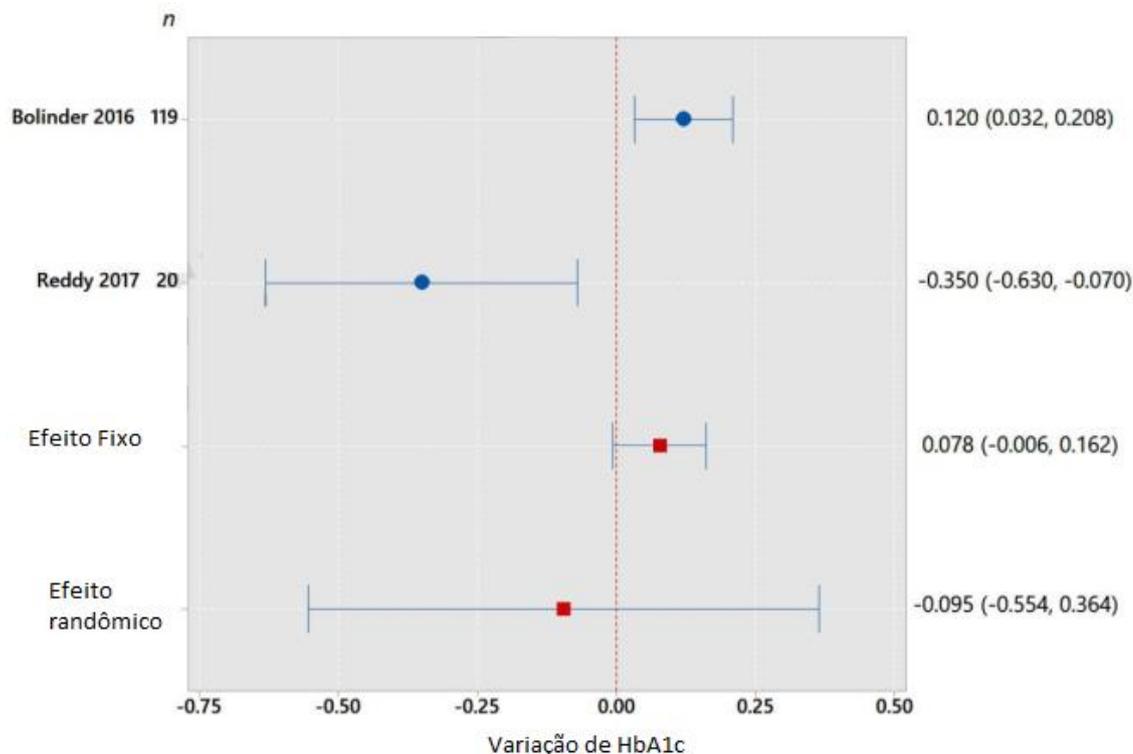
Figura 13. Metanálise do desfecho de alteração da HbA1c entre o início e o final dos estudos (pacientes pediátricos)



Estimates and 95% confidence intervals.

Fonte: Gordon et al. (2020) (148)

Figura 14. Metanálise para o desfecho de mudança da HbA1c entre o início e o final dos seguimentos (pacientes adultos) – grupo SFMG de dois ensaios clínicos



Fonte: Gordon et al. (2020) (148)

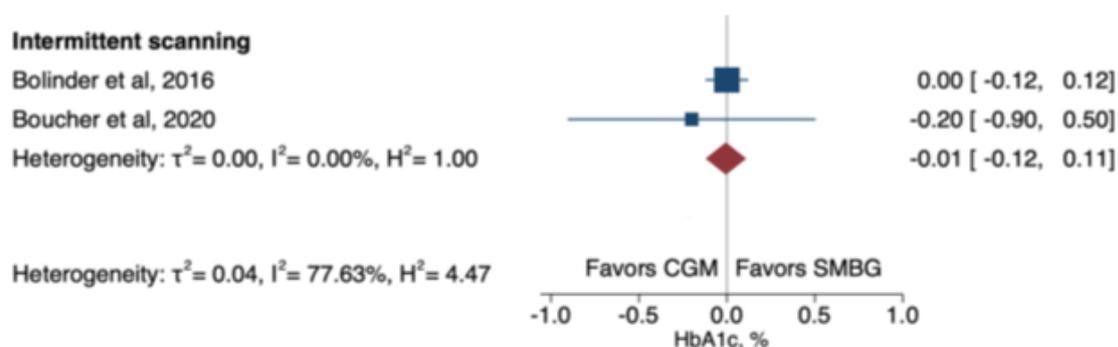
- Elbalshy et al. (2022) – DM1 (149)

Elbalshy et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática com metanálise avaliando o SFMG associado ao AMGC tradicional, relatando medidas glicêmicas de tempo no alvo de glicose/ou alteração na HbA1c sempre que possível (desfechos co-primários). Os ensaios foram restritos a participantes com DM1 de qualquer idade, recebendo múltiplas injeções diárias de insulina ou infusão subcutânea contínua. Dos 22 ensaios clínicos, houve 15 estudos com SMCG adjuvante, cinco estudos com SMCG não adjuvante e dois estudos com SFMG. No advento do Monitoramento Contínuo de Glicose, este sistema foi originalmente aprovado para uso adjuvante, o que significa que os resultados do sensor de glicose precisavam ser verificados por glicemia capilar antes de tomar medidas (por exemplo, dosagem de insulina). Juntamente com melhorias significativas na precisão, cada vez mais sensores têm recebido aprovação para uso não adjuvante, ou seja, as decisões relacionadas ao diabetes e a dosagem de insulina são feitas com base apenas nos valores do CGM.

Dentre os dois estudos para SFMG, um começou com um nível consideravelmente fora da meta de HbA1c no início, e seu resultado principal foi a mudança na HbA1c após o

uso de SMCG por seis meses. O resultado principal do outro estudo foi a mudança no tempo gasto em hipoglicemia após um período de intervenção de 6 meses. O número total de participantes foi 303, dos quais 152 estavam no grupo de intervenção. Um estudo recrutou jovens de 13 a 20 anos, enquanto outro recrutou apenas adultos. A idade média dos participantes variou de 16,5 a 45 anos, e a HbA1c média no início variou de 6,8% a 11,2%. A análise geral das três categorias agrupadas (adjuvante, não adjuvante e SFMG) mostrou uma melhoria absoluta estatisticamente significativa nos pontos percentuais de HbA1c (diferença média: -0,22% [IC 95% -0,31 a -0,14]) favorável à intervenção, quando comparada ao controle, com heterogeneidade de 79% (Figura 15)(149).

Figura 15. Metanálise de ensaios clínicos randomizados para o desfecho de HbA1c por tecnologias não adjuvantes, adjuvantes e SFMG



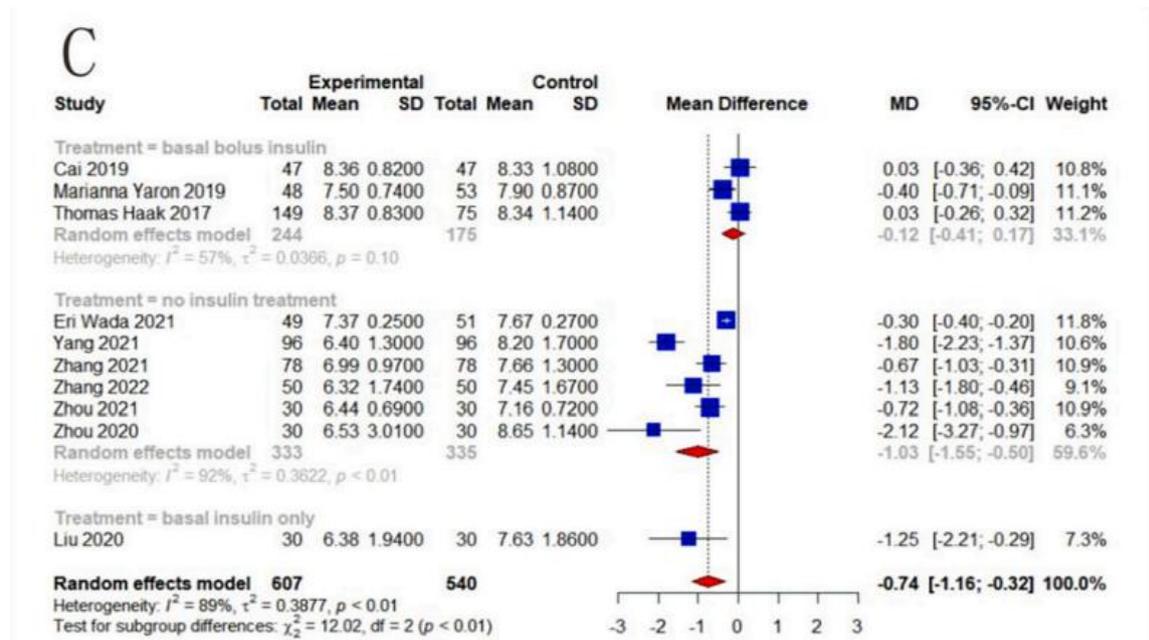
Fonte: Adaptado de Elbalsby et al. (2022) (149)

- Gao et al. (2022) – DM1 e DM2 (150)

Gao et al. (2022) avaliaram os efeitos do SFMG sobre o controle glicêmico com hemoglobina glicada, ocorrência de eventos hipoglicêmicos, glicose pré-prandial e 2 horas pós-prandial. como desfechos primários. Estudos com diferentes terapias de insulina foram incluídos, como múltiplas injeções diárias + Infusão subcutânea contínua de insulina, múltiplas injeções diárias, insulina basal-bolus, apenas insulina basal ou nenhum tratamento com insulina. Todos os 19 ensaios clínicos incluídos tiveram SFMG e AMGC como intervenções e comparadores, respectivamente. Análises de subgrupo foram realizadas por tipo de doença (DM1, DM2); idade (maior que 65 anos, menor ou igual a 65 anos); e tipo de terapia com insulina (insulina basal-bolus, apenas insulina basal ou ausência de tratamento com insulina). O modelo de efeitos randômicos foi utilizado para a metanálise e os resultados mostraram que SFMG melhorou significativamente os níveis de hemoglobina glicada em relação à AMGC (diferença média = -1,03 [IC 95% -1,55 a -0,50], $p < 0,01$). Apenas um estudo utilizou terapia com insulina basal de forma isolada e, nesse caso, metanálise não foi possível. Os resultados

da análise de sensibilidade mostraram que, mesmo após a exclusão de itens que poderiam interferir na heterogeneidade, o I^2 não mudou significativamente e os resultados foram relativamente estáveis. O estudo concluiu que a comparação da AMGC à SFMG indicou que o SFMG melhora os níveis de glicose plasmática em jejum, os níveis de glicose pós-prandial de 2 h e os níveis de hemoglobina glicada, além de reduzir o número de eventos de hipoglicemia (150) (Figura 16).

Figura 16. Análise de subgrupo de hemoglobina glicada por tipo de terapia insulínica



Fonte: Gao et al. (2022) (150)

3.3.2. Ensaios clínicos

Os 12 ensaios clínicos incluídos são descritos na Tabela 5 e os resultados são apresentados abaixo por desfecho.

Tabela 5. Objetivos, aspectos metodológicos, características dos pacientes avaliados e os principais resultados dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
REPLACE (153,154)	<p>Avaliar a eficácia e segurança do SFMG como substituto ao AMGC em pacientes com DM2 que tomam insulina</p> <p>Ensaio clínico randomizado aberto, realizado em 26 centros da Europa, com duração de 12 meses (6 meses na primeira fase do estudo (controlado) + 6 meses na segunda fase do estudo - acompanhamento de pacientes com SFMG)</p>	<p>SFMG (n = 149, sendo 125 na segunda fase) AMGC (n = 75)</p>	<p>- Idade média: 59 anos em ambos os grupos</p> <p>-Duração da DM: aproximadamente 17 anos no grupo SFMG e 18 no grupo AMGC</p> <p>-Proporção do sexo masculino: 63% no grupo SFMG versus 75% no grupo AMGC</p> <p>-HbA1c: 8.7% no grupo SFMG versus 8.8% no grupo AMGC</p>	<p>- O tempo de hipoglicemia foi reduzido nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo AMGC (p = 0,0014). A frequência de eventos hipoglicêmicos foi reduzida em pacientes monitorados com SFMG em comparação com o grupo AMGC</p> <p>- O tempo e o número de eventos hipoglicêmicos noturnos foram reduzidos, respectivamente, em 58% e 53% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo AMGC (p < 0,005)</p> <p>- Após seis meses, nenhuma diferença estatística foi registrada em nenhum dos grupos na variação da HbA1c em relação ao valor basal</p> <p>- A satisfação geral foi estatisticamente maior entre aqueles que receberam SFMG</p> <p>- Eventos Adversos graves foram relatados em 10% e 16%, respectivamente, nos grupos de pacientes SFMG e AMGC</p> <p>- 125 pacientes do grupo SFMG completaram a segunda fase após 12 meses de estudo</p>

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
				<ul style="list-style-type: none"> - Na segunda fase do estudo, foi observada diferença estatisticamente significativa entre o início e os 12 meses subsequentes em termos de tempo de hipoglicemia e ocorrência de evento de hipoglicemia
<p>IMPACT (152,155)</p>	<p>Comparar o uso de SFMG versus AMGC no monitoramento de DM1, bem como na redução de episódios hipoglicêmicos</p> <p>Ensaio clínico randomizado aberto, realizado em 23 centros da Europa, com acompanhamento de 6 meses</p> <p>Análise pré-especificada com pacientes que tomam múltiplas injeções diárias</p>	<p>SFMG (n = 119) AMGC (n = 120) SFMG múltiplas injeções diárias (n = 82) AMGC múltiplas injeções diárias (n=81)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média: 42 anos no grupo SFMG e 45 anos no grupo AMGC - Duração do DM: 20 anos em ambos os grupos - 65% eram do sexo masculino no grupo SFMG e 49% no grupo AMGC - HbA1c: 6,7% em ambos os grupos <p>Análise pré-especificada de pacientes usando múltiplas injeções diárias</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 42 anos no grupo SFMG e 44 anos no grupo AMGC - Duração do DM: 19 anos em ambos os grupos - Proporção do sexo masculino 69% no grupo SFMG versus 59% no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - O tempo de hipoglicemia foi reduzido em 50% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo AMGC ($p < 0,0001$). A frequência de eventos hipoglicêmicos foi reduzida em 41% em pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo AMGC ($p < 0,0001$) - O tempo de hipoglicemia noturna foi reduzido em 60% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo AMGC ($p = 0,001$) - Após seis meses, não houve diferença estatística quanto à alteração da HbA1c na faixa de variação da HbA1c em comparação aos dados basais - A satisfação geral do paciente foi maior entre aqueles que realizaram monitoramento com SFMG ($p < 0,0001$). Em relação ao escore de qualidade de vida, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos - Foram notificados cinco eventos adversos graves em cada grupo, mas nenhum foi relacionado com o dispositivo - Um estudo com análise post-hoc, avaliando especificamente participantes do ensaio clínico randomizado que foram tratados com múltiplas injeções diárias de insulina, encontrou resultados semelhantes aos apresentados anteriormente

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
<p>Yaron et al. (2019) (156)</p>	<p>Avaliar a satisfação e eficácia da SFMG em adultos com DM2 que tomam múltiplas injeções diárias de insulina</p> <p>Ensaio clínico randomizado aberto, realizado em dois centros de Israel, com duração de 10 semanas</p>	<p>SFMG (n= 53) AMGC (n= 48)</p>	<p>- HbA1c: 6,7% em ambos os grupos</p> <p>- Média de idade: 67 anos no grupo SFMG e 66 anos no grupo AMGC</p> <p>- Duração do DM: aproximadamente 22 anos no grupo SFMG e 21 anos no grupo AMGC</p> <p>- Proporção do sexo masculino 70% no grupo SFMG versus 58% no grupo AMGC</p> <p>-HbA1c: 8,6% no grupo SFMG e 8,3% no grupo AMGC</p>	<p>- Nenhum episódio de hipoglicemia grave ou eventos adversos graves foi relatado durante o estudo</p> <p>- Ao final do estudo, houve maior redução da HbA1c no grupo SFMG em comparação ao grupo controle (p = 0,005)</p> <p>- A percepção de melhora na frequência de hipoglicemia foi estatisticamente maior no grupo SFMG (0,88 versus 0,20; p = 0,013)</p> <p>- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida em relação à qualidade de vida observada no início do estudo</p>
<p>Piona et al. (2018) (157)</p>	<p>Analisar o efeito do SFMG no acompanhamento de crianças com DM1</p> <p>Ensaio clínico randomizado, com duração de 14 dias, realizado em um acampamento infantil na Eslovênia</p>	<p>SFMG (n= 25) AMGC (n= 20)</p>	<p>- Idade média em ambos os grupos: 11 anos</p> <p>- Proporção do sexo masculino 38% no grupo SFMG versus 55% no grupo AMGC</p> <p>-HbA1c: 7,4% no grupo SFMG versus 7,5% no grupo AMGC</p>	<p>- Não foram relatados episódios de hipoglicemia grave</p> <p>- Nenhum evento adverso grave foi relatado. Dois eventos adversos leves foram resolvidos durante o estudo (remoção de dois sensores, em dois pacientes com eritema no local de inserção)</p>
<p>Jefferies et al. (2023) (158)</p>	<p>Avaliar se SFMG versus AMGC reduz a HbA1c em crianças com DM1 e glicemia elevada</p>	<p>SFMG (n=49) AMGC (n=51)</p>	<p>- Média de idade: 11 anos em ambos os grupos</p>	<p>- Nenhuma evidência de diferença entre os grupos para alteração na HbA1c em 12 semanas foi observada (estimativa: 0,23 [IC 95% -0,21 a 0,67]; p = 0,3)</p>

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	Estudo aberto, randomizado, controlado e multicêntrico: 12 semanas; esquema de randomização de 1:1		<ul style="list-style-type: none"> - Duração do DM: 4,4 anos no grupo SFMG e 4,06 no grupo AMGC - Proporção do sexo feminino 67,3% no grupo SFMG versus 50% no grupo AMGC - HbA1c: No início e no final de 12 semanas: 9% e 9,1% no grupo SFMG; e 9,1% e 9,0%, no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - A frequência de monitoramento da glicose aumentou com SFMG +4,89 vezes ao dia (IC 95% 2,97 a 6,81; $p < 0,001$) - Porcentagem de tempo abaixo da faixa $<3,9$ mmol/L (70mg/dL) foi reduzido com SFMG (-6,4% [IC 95% -10,6 a -4,2; $p < 0,001$]) - Não há diferenças nas mudanças dentro do grupo para as pontuações dos resultados psicossociais de pais ou filhos em 12 semanas
Zhang et al. (2021) (159)	<p>Avaliar o efeito do SFMG no controle e variabilidade da glicemia em pacientes com DM1 em terapia com múltiplas injeções diárias</p> <p>Ensaio clínico randomizado com duração de 50 semanas em local único</p>	SFMG (n=71) AMGC (n=75)	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: $36,68 \pm 19,71$ anos no grupo SFMG e $35,19 \pm 18,91$ anos no grupo AMGC -Duração do DM: 4 anos no grupo SFMG e 5 anos no grupo AMGC - Proporção do sexo masculino 52,1% no grupo SFMG versus 60% no grupo AMGC - HbA1c: $9,05 \pm 1,43\%$ no grupo SFMG e $9,07 \pm 1,18\%$ no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Na semana 24, o nível de HbA1c do grupo SFMG foi de $8,16 \pm 1,03\%$ versus $8,68 \pm 1,01\%$ do grupo AMGC ($p = 0,003$) - O intervalo interquartil, a glicemia média e a duração da hipoglicemia no grupo SFMG mostraram declínios significativos em relação ao grupo AMGC ($p < 0,05$) o tempo no alvo de glicose aumentou significativamente no grupo SFMG versus AMGC ($49,39 \pm 17,54\%$ versus $42,44 \pm 15,49\%$; $p = 0,012$) - Não foram observadas alterações no número de episódios cardiovasculares ao final do estudo ($0,25 \pm 0,50$ versus $0,28 \pm 0,51$; $p = 0,75$) - O uso intermitente de SFMG por pacientes com DM1 pode melhorar sua HbA1c e controle glicêmico sem aumentar a exposição à hipoglicemia em indivíduos com DM1 tratados com insulina

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
Boucher et al. (2020) (160)	<p>Avaliar se SFMG melhora significativamente o controle glicêmico versus AMGC em jovens com DM1 e controle glicêmico de alto risco</p> <p>Estudo aberto, randomizado e controlado</p>	<p>SFMG (n=33) AMGC (n=31)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 16,5 anos no grupo SFMG e 16,7 anos no grupo AMGC - Duração do DM: 7 anos no grupo SFMG e 8 anos no grupo AMGC - Proporção do sexo feminino 48% em ambos os grupos (SFMG e AMGC) - HbA1c: foi relatado 10,8% no grupo SFMG e 11,2% no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve evidência de diferença entre os grupos para alterações na HbA1c aos 6 meses (média ajustada de melhoria 0,2% maior para SFMG; p - 0,576) - A frequência do monitoramento da glicose foi 2,83 vezes maior no grupo SFMG versus grupo AMGC aos 6 meses (IC 95% 1,72 a 4,65; p < 0,001) - A mudança na pontuação média dos itens do DTSQ favoreceu significativamente o grupo SFMG aos 6 meses (p - 0,048), mas não gerou diferenças significativas entre os grupos para os desfechos de risco de hipoglicemia e Qualidade de vida (tanto geral quanto específica para o diabetes; todos p > 0,1)
LIBERATES (2023) (161)	<p>Avaliar o impacto das estratégias modernas de monitoramento da glicose nos resultados glicêmicos e relacionados ao paciente em indivíduos com DM2</p> <p>Ensaio clínico controlado e randomizado, aberto, de fase 2</p>	<p>SFMG (n=69) AMGC (n=72)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade mediana: 62 anos no grupo SFMG e 63 anos no grupo AMGC - Duração do DM: 14,5 anos no grupo SFMG e 11 no grupo AMGC - 73,9% eram do sexo masculino no grupo SFMG e 72,2% no grupo AMGC - Proporção do sexo feminino 26,1% no grupo SFMG e 27,8% no grupo AMGC -HbA1c: 9% no grupo SFMG e 8,8% no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Usuários de SFMG apresentaram menor exposição à hipoglicemia (menor que 70 mg/dL ou 3,9 %) nos dias 76-90 e 16-30, com 280 min/dia e 228 min/dia respectivamente - O SFMG foi associada ao aumento do tempo no alvo de glicose em 17 min/dia, com 59% de probabilidade de benefício Queda absoluta de 7 mmol/mol (ou 2,8%) na HbA1c foi observada nos grupos de estudo SFMG e AMGC - As medidas de qualidade de vida favoreceram marginalmente o SFMG - Nenhum evento adverso grave foi relatado

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
<p>ISCHIA Study Group (2023) (162)</p>	<p>Investigar os efeitos do dispositivo SFMG com educação estruturada em relação à seta de tendência na prevenção da hipoglicemia em comparação com AMGC</p> <p>Ensaio randomizado, multicêntrico, aberto e cruzado</p>	<p>SFMG com educação estruturada (n=50) AMGC (n=51)</p>	<p>- Média de idade: 51,4 anos em ambos os grupos</p> <p>- Duração do DM: 16 anos em ambos os grupos</p> <p>- 44,7% eram do sexo masculino no grupo SFMG e 50% no grupo AMGC</p> <p>- Níveis de HbA1c menor que 7,5%: 48,9% no grupo SFMG e 58,7% no grupo AMGC. A média de HbA1c foi de 7,3 ± 0,7%</p>	<p>- O Tempo abaixo do alvo de glicose reduziu significativamente no grupo SFMG em comparação com o grupo AMGC (2,42 ± 1,68 h/dia versus 3,10 ± 2,28 h/dia; redução de 21,9% no tempo abaixo do intervalo</p> <p>- O tempo no alvo de glicose não diferiu entre os braços (14,54 ± 2,66 h/dia no SFMG versus 13,75 ± 2,45 h/dia no AMGC</p> <p>- O tempo acima do intervalo-alvo 1 (28 dias) não diferiu entre os braços (7,27 ± 3,05 h/dia no SFMG versus 6,02 ± 3,24 h/dia no grupo AMGC, p = 0,058)</p> <p>- O nível médio de glicose foi significativamente maior no grupo SFMG em comparação ao grupo AMGC, (151,2 ± 24,8 mg/dL versus 139,5 ± 27,4 mg/dL, p = 0,034)</p> <p>- O índice de hipoglicemia no sangue foi significativamente reduzido no grupo SFMG em comparação ao grupo AMGC (2,51 ± 1,81 versus 3,26 ± 2,55, p = 0,013)</p> <p>- Nenhuma diferença significativa foi observada na mudança da pontuação áreas problemáticas no diabetes</p>

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
				<p>e da pontuação sobre medo da hipoglicemia entre os dois grupos</p> <p>- A prevalência de hipertensão, eventos adversos sérios, eventos adversos não diferiu entre os grupos</p>
<p>Xu et al. (2021) (163)</p>	<p>Esclarecer o efeito da intervenção WeChat combinada com o manejo da SFMG no controle glicêmico, incidência de hipoglicemia e qualidade de vida em pacientes com DM1.</p> <p>A intervenção combinada (grupo c: SFMG + gerenciamento interativo WeChat) não está sendo avaliada e, portanto, os resultados deste grupo não serão fornecidos</p> <p>Ensaio clínico randomizado e paralelo de três braços</p>	<p>SFMG (n=25) AMGC (n=30)</p>	<p>- Idade média: 13,60 anos no grupo AMGC e 13,35 anos no grupo SFMG</p> <p>- Duração do DM: 3,33 anos no grupo AMGC, 2,11 anos no grupo SFMG</p> <p>- Proporção do sexo masculino 13 participantes do grupo AMGC e 11 participantes do grupo SFMG</p>	<p>- Após a intervenção de 6 meses, o grupo SFMG apresentou níveis significativamente mais baixos de HbA1c em comparação àqueles observados no início do estudo (ambos $p < 0,05$)</p> <p>- Os escores de medida da qualidade de vida relacionada ao diabetes no grupo SFMG diminuíram significativamente em relação ao valor basal (ambos $p < 0,05$). Não houve alteração no grupo AMGC</p> <p>- As pontuações da Versão chinesa do questionário sobre medo da hipoglicemia tipo 2 em todos os três grupos no 6º mês de acompanhamento diminuíram em relação à observado no início do estudo</p>
<p>Yan et al. (2023) (164)</p>	<p>Investigar se o SFMG sem alarmes melhora o controle glicêmico sobre AMGC entre pacientes adultos com DM1 com controle sub-ótimo</p>	<p>SFMG (n=54) AMGC (n= 50)</p>	<p>- Idade média: 34,42 anos no grupo SFMG, 33,96 anos no grupo AMGC</p> <p>-Duração do DM: 10,21 anos no grupo SFMG e 10,10 anos no grupo AMGC</p>	<p>- Não houve alterações significativas no tempo de hipoglicemia em ambos os grupos ao longo do estudo</p> <p>- Após 24 semanas, houve redução média significativa no nível de HbA1c em relação ao valor basal (0,7% (IC 95%, 0,4% a 0,9%) [7,7 mmol/mol; IC 95%, 4,4 a 9,8 mmol/mol]) no grupo SFMG versus (0,3% (IC 95%, 0,0%</p>

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado</p> <p>Conduzido em 3 hospitais acadêmicos afiliados a universidades na China</p>		<ul style="list-style-type: none"> - 21 eram do sexo masculino no grupo SFMG e 17 no grupo AMGC - Proporção do sexo feminino 33 em cada grupo (SFMG e AMGC) - HbA1c: 8,1% no grupo SFMG e 8% no grupo AMGC 	<p>a 0,6%) [3,3 mmol/mol; IC 95%, 0,0 a 6,6 mmol/mol]) no grupo AMGC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na semana 26 houve um aumento significativo no tempo no alvo de no grupo SFMG de 58,50±12,99% para 63,04±12,64%, equivalente a um aumento de 1,08h/dia, enquanto no grupo AMGC, o tempo no alvo de glicose permaneceu essencialmente inalterado no mesmo período - O tempo de hiperglicemia foi menor no grupo SFMG quando comparado ao grupo AMGC - Episódios de cetoacidose diabética ocorreram em 8% dos participantes do grupo AMGC e em nenhum no grupo SFMG. Três participantes relataram edema cutâneo relacionado à AMGC no local de inserção. Nenhum grupo relatou eventos adversos relacionado à hipoglicemia (exigindo hospitalização ou intervenção de terceiros)
<p>Rose et al. (2021) (117)</p>	<p>Descrever o impacto de uma intervenção de 12 meses utilizando SFMG no controle glicêmico e na frequência dos testes de glicemia em adolescentes e adultos jovens com DM1 e controle glicêmico de alto risco</p> <p>Ensaio clínico randomizado e</p>	<p>SFMG (n= 33) AMGC (n= 31)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média: 16,5 anos no grupo SFMG e 16,7 anos no grupo AMGC - Duração do DM: 7,0 anos no grupo SFMG e 8,0 anos no grupo AMGC - 17 eram do sexo masculino no grupo SFMG e 16 no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Nos 6 meses anteriores ao início do estudo, um participante do grupo SFMG apresentou hipoglicemia grave; durante o seguimento, um participante de cada grupo apresentou hipoglicemia grave - Aos 12 meses, a diferença média na HbA1c em relação ao valor basal foi de -4 mmol/mol ou -2,5% (p = 0,14) no grupo SFMG e -7 mmol/mol ou -2,8% (p = 0,08) no grupo AMGC. Nenhum participante alcançou maior ou igual a 70% de tempo no alvo de glicose (3,9-10,0 mmol/L ou 70-180mg/dL)

Autor, ano (referência)	Objetivos e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	controlado, com 6 meses de duração		<ul style="list-style-type: none"> - Proporção do sexo feminino 16 no SFMG versus 15 no grupo AMGC - HbA1c: 10,8% no grupo SFMG e 11,2% no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - No grupo SFMG, a taxa média de testes diários de glicose foi mais alta aos 9 meses; depois, retornou à valor observado no início do seguimento ($p = 0,091$) - Nos 6 meses anteriores ao início do estudo, 7 participantes do grupo SFMG e 9 do grupo AMGC experimentaram cetoacidose diabética; durante o estudo, essa proporção foi de 4 participantes no grupo SFMG e 3 participantes no grupo AMGC

Legenda: AMGC - automonitorização da glicemia capilar; DM - diabetes mellitus; DM1 - diabetes mellitus tipo 1; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; ECR - ensaio clínico randomizado; HbA1c - hemoglobina glicada; SFMG - sistema flash de monitoramento de glicose; SMCG - sistema de monitoramento contínuo de glicose;

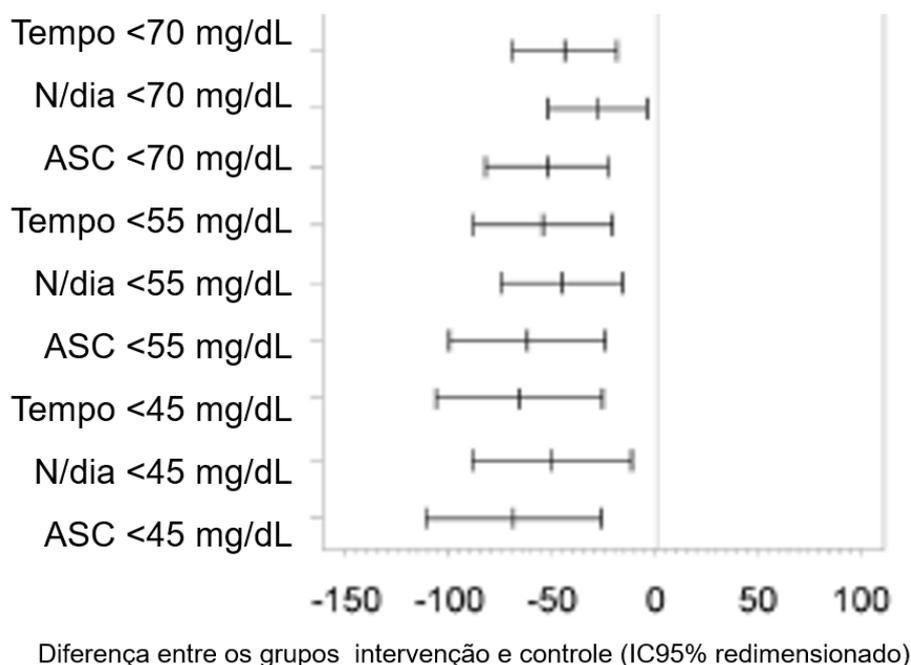
3.3.2.1. Hipoglicemia

No estudo REPLACE, que avaliou adultos com DM2, o tempo em hipoglicemia (menor que 55 mg/dL) foi reduzido em 53% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p = 0,0014$). A frequência de eventos hipoglicêmicos (menor que 55 mg/dL) foi reduzida em 44% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p = 0,0017$) (Figura 17). O tempo e o número de eventos noturnos de hipoglicemia (menor que 70 mg/dL) foram reduzidos, respectivamente, em 58% e 53% em pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p < 0,005$) (Tabela 6 e

Legenda: (<) = menor que

Tabela 7) (153).

Figura 17. Resultados quanto à hipoglicemia observados no estudo REPLACE



Intervalos de confiança reescalonados são intervalos de confiança para a diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle aos 6 meses, expressos como um percentual da média ajustada do grupo controle.

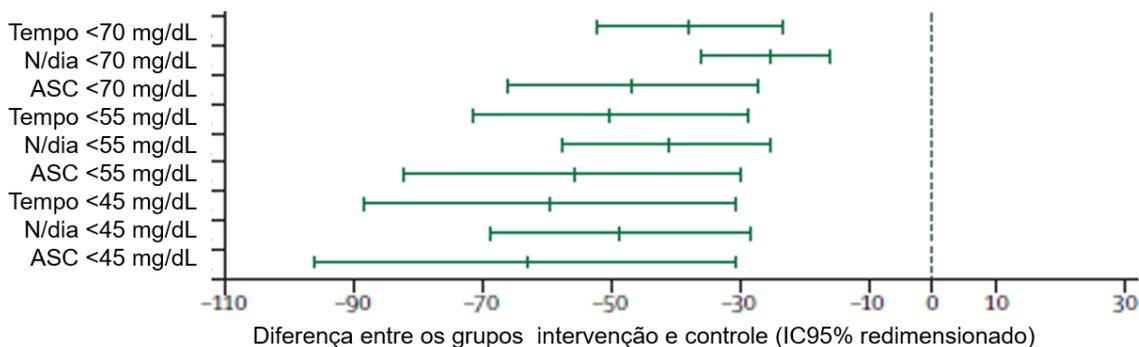
ASC: Área sob a curva

Fonte: adaptado de Haak et al. (2017) (153)

Os pacientes do grupo SFMG que completaram a primeira fase do estudo foram acompanhados por mais seis meses. Após 12 meses, o tempo em hipoglicemia (menor que 70 mg/dL) foi reduzido em 50% em comparação aos dados basais ($p = 0,0002$). A hipoglicemia noturna (menor que 70 mg/dL) foi reduzida em 52% ($p = 0,0002$). A frequência de episódios hipoglicêmicos (menor que 45 mg/dL) foi reduzida em 62% ($p = 0,0002$) (154).

No estudo IMPACT, que avaliou adultos com DM1, o tempo de hipoglicemia (menor que 55 mg/dL) foi reduzido em 50% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p < 0,0001$). A frequência de eventos hipoglicêmicos (menor que 55 mg/dL) foi reduzida em 41% em pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p < 0,0001$) (Figura 18). O tempo de hipoglicemia noturna (menor que 45 mg/dL) foi reduzido em 60% nos pacientes monitorados com SFMG em comparação ao grupo SMCG ($p = 0,001$) (152).

Figura 18. Resultados quanto à hipoglicemia do estudo IMPACT



Intervalos de confiança reescalados são intervalos de confiança para a diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle aos 6 meses, expressos como um percentual da média ajustada do grupo controle.

ASC: Área sob a curva

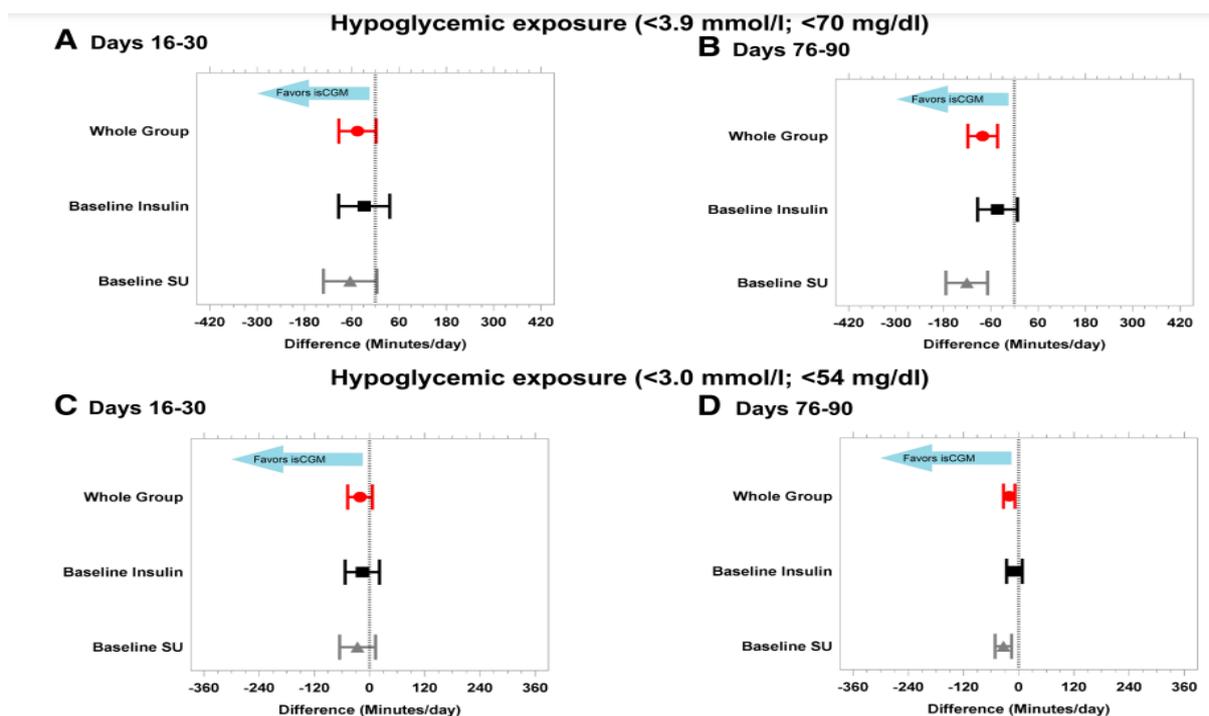
Fonte: adaptado de Bolinder et al. (2016) (152)

A análise pré-especificada dos pacientes em uso de múltiplas injeções diárias de insulina do estudo IMPACT revelou que a duração média de hipoglicemia foi reduzida em 46,0% (de 3,44h/dia para 1,86h/dia [variação média ajustada entre a avaliação em seis meses e no início do seguimento, -1,65h/dia] no grupo SFMG versus 3,73h/dia para 3,66h/dia [variação média ajustada, 0,00 h/dia] no grupo controle, com diferença entre os grupos de -1,65; IC95% -2,21 a -1,09; $p < 0,0001$) (155).

No estudo de Reddy et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 em uso de múltiplas injeções diárias de insulina, foi detectada maior redução no tempo em hipoglicemia e hipoglicemia noturna no grupo SMCG em tempo real ($p < 0,05$), em comparação ao grupo SFMG, após oito semanas de uso dos dispositivos (151).

No estudo LIBERATES, que avaliou indivíduos com DM2, os grupos SMCG e SFMG apresentaram exposições basais à hipoglicemia de $1,5 \pm 2,6$ e $1,6 \pm 2,9$ horas/dia, respectivamente. Menos hipoglicemia (menor que 3,9 mmol/L ou 70mg/dL) foi observada em participantes aleatoriamente designados para SFMG nos dias 16-30 (-45,5 min/dia; IC 95% -137,9 a 1,5; ICC 0,60). Essa diferença aumentou nos dias 76-90 (-80,5 min; IC 95% -118 a -42,8; ICC 0,42). Os resultados para exposição à hipoglicemia inferior a 3,0 mmol/L ou 54mg/dL foram semelhantes (161) (Figura 19).

Figura 19. Resultados de hipoglicemia do estudo LIBERATES



Exposição hipoglicêmica por dia, comparando dois grupos de estudo. A análise foi realizada para todo o grupo, bem como para usuários de insulina e sulfonilureia (SU) no início do estudo. Ilustrações A e B: exposição hipoglicêmica <3,9 mmol/L (<70 mg/dL) aos 16–30 (A) e 76–90 dias (B). Ilustrações C e D: exposição hipoglicêmica a <3,0 mmol/L (<54 mg/dL) aos 16–30 (C) e 76–90 dias (D).

No estudo do ISCHIA Study Group (2023), que avaliou pacientes com DM1 a partir de 5 anos, relataram que não houve diferença na prevalência de hipoglicemia grave entre os grupos (1,1% no grupo SFMG [n = 94] versus 3,1% no grupo SMCG [n = 97], $p = 0,621$) (162).

No estudo de Xu et al. (2021), que avaliou pacientes juvenis com DM1, os autores relataram que após 6 meses de intervenção, houve diminuição significativa no número de episódios hipoglicêmicos por mês no grupo SFMG ($p = 0,03$), em relação ao valor basal observado no início do estudo (163).

No estudo de Yan et al. (2023), que avaliou pacientes adultos com DM1 (n=104), os autores relataram que não houve mudança significativa no tempo em hipoglicemia em ambos os grupos (SFMG e AMGC) desde o início até o final do estudo. Não houve efeito nas comparações dos grupos com as concentrações de glicose do sensor inferiores a 54mg/dL e 70mg/dL (164).

No estudo de Rose et al. (2021), que avaliou pacientes adolescentes e adultos jovens com DM1, os autores reportaram que, nos 6 meses anteriores ao início do estudo, um

participante apresentou hipoglicemia grave (glicemia menor ou igual a 70mg/dL ou 3,9 mmol/L; e necessitando assistência médica) no grupo SFMG. No decorrer do seguimento, um participante de cada grupo apresentou hipoglicemia grave (165).

Tabela 6. Resultados de hipoglicemia dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

	Glicose <70 mg/dL		Glicose <55 mg/dL		Glicose <45 mg/dL		Glicose <40 mg/dL	
	Evento	Tempo (h)						
REPLACE (153,154)								
SFMG (n = 175), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,64 (0,63) → 0,38 (0,45)	1,30 (1,78) → 0,59 (0,82)	0,34 (0,50) → 0,14 (0,24)	0,59 (1,13) → 0,19 (0,37)	0,19 (0,37) → 0,06 (0,13)	0,32 (0,74) → 0,08 (0,21)	0,13 (0,30) → 0,05 (0,13)	0,22 (0,57) → 0,05 (0,17)
AMGC (n = 75), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,63 (0,66) → 0,53 (0,59)	1,08 (1,58) → 0,99 (1,29)	0,27 (0,44) → 0,24 (0,36)	0,38 (0,83) → 0,37 (0,69)	0,13 (0,34) → 0,11 (0,25)	0,17 (0,54) → 0,19 (0,45)	0,10 (0,30) → 0,09 (0,22)	0,12 (0,43) → 0,14 (0,34)
Diferença de média ajustada entre intervenção e controle (Erro padrão [EP])	-0,16 (0,065)	-0,47 (0,134)	-0,12 (0,037)	-0,22 (0,068)	-0,06 (0,02)	-0,14 (0,04)	-0,05 (0,02)	-0,10 (0,03)
Diferença entre intervenção e controle (%)	-27,7	-43,1	-44,3	-53,1	-48,8	-64,1	-52,6	-66,7
Valor p	0,0164	0,0006	0,0017	0,0014	0,0098	0,0013	0,0199	0,0020

	Glicose <70 mg/dL		Glicose <55 mg/dL		Glicose <45 mg/dL		Glicose <40 mg/dL	
	Evento	Tempo (h)						
IMPACT (152,155)								
SFMG (n = 119), início do seguimento → 6 meses (DP)	1,81 (0,90)→ 1,32 (0,81)	3,38 (2,31)→ 2,03 (1,93)	0,96 (0,65)→ 0,56 (0,55)	1,59 (1,42)→ 0,80 (0,96)	0,56 (0,52)→ 0,29 (0,36)	0,85 (1,03)→ 0,38 (0,58)	0,39 (0,43)→ 0,19 (0,29)	0,59 (0,85)→ 0,26 (0,47)
AMGC (n = 119), início do seguimento → 6 meses (DP)	1,67 (0,80)→ 1,69 (0,83)	3,44 (2,62)→ 3,27 (2,58)	0,92 (0,73)→ 0,92 (0,74)	1,77 (1,86)→ 1,65 (1,97)	0,59 (0,60)→ 0,56 (0,59)	1,04 (1,36)→ 0,96 (1,57)	0,44 (0,51)→ 0,43 (0,55)	0,75 (1,11)→ 0,73 (1,41)
Diferença de média ajustada entre intervenção e controle (EP)	-0,45 (0,089)	-1,24 (0,239)	-0,38 (0,074)	1,65 (1,97)	-0,26 (0,06)	-0,55 (0,14)	-0,22 (0,050)	-0,46 (0,122)
Diferença entre intervenção e controle (%)	-25,8%	-38,0%	-41,3%	-50,3%	-48,5%	-59,5%	-55,0%	-65,3%
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003

Legenda: (<) = menor que

Tabela 7. Resultados de hiperglicemia noturna dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

	Glicose <70 mg/dL à noite, durante 7h		Glicose <55 mg/dL à noite, durante 7h		Glicose <45 mg/dL à noite, durante 7h	
	Evento	Tempo (h)	Evento	Tempo (h)	Evento	Tempo (h)
REPLACE (153,154)						
SFMG (n = 175), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,25 (0,28)→ 0,14 (0,20)	0,55 (0,84)→ 0,55 (0,84)	0,15 (0,23)→ 0,06 (0,13)	0,27 (0,58)→ 0,09 (0,22)	0,08 (0,17)→ 0,03 (0,08)	0,16 (0,42)→ 0,04 (0,12)
AMGC (n = 75), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,27 (0,32)→ 0,27 (0,33)	0,49 (0,71)→ 0,51 (0,72)	0,13 (0,20)→ 0,13 (0,21)	0,18 (0,35)→ 0,19 (0,40)	0,06 (0,14)→ 0,07 (0,16)	0,08 (0,23)→ 0,11 (0,28)
Diferença de média ajustada entre intervenção e controle (EP)	-0,12 (0,03)	-0,29 (0,08)	-0,07 (0,02)	-0,12 (0,04)	-0,04 (0,02)	-0,08 (0,03)
Diferença entre intervenção e controle (%)	-44,9	-54,3	-53,0	-58,1	-57,8	-68,3
Valor p	0,0003	0,0001	0,0012	0,0032	0,0086	0,0041
IMPACT (152,155)						

	Glicose <70 mg/dL à noite, durante 7h		Glicose <55 mg/dL à noite, durante 7h		Glicose <45 mg/dL à noite, durante 7h	
	Evento	Tempo (h)	Evento	Tempo (h)	Evento	Tempo (h)
SFMG (n = 119), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,47 (0,32)→ 0,27 (0,23)	1,32 (1,07)→ 0,68 (0,97)	0,34 (0,27)→ 0,19 (0,24)	0,62 (0,60)→ 0,31 (0,43)	0,23 (0,23)→ 0,11 (0,16)	0,36 (0,44)→ 0,15 (0,25)
AMGC (n = 119), início do seguimento → 6 meses (DP)	0,46 (0,29)→ 0,40 (0,29)	1,48 (1,29)→ 1,23 (1,10)	0,36 (0,34)→ 0,30 (0,28)	0,75 (0,83)→ 0,66 (0,080)	0,27 (0,31)→ 0,21 (0,22)	0,48 (0,66)→ 0,43 (0,65)
Diferença de média ajustada entre intervenção e controle (EP)	-0,14 (0,029)	-0,47 (0,118)	-0,11 (0,03)	-0,32 (0,07)	-0,09 (0,02)	-0,25 (0,06)
Diferença entre intervenção e controle (%)	-33,2%	-39,8%	-34,9%	-48,9%	-44,9%	-60,4%
Valor p	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Legenda: (<) = menor que

3.3.2.2. Controle glicêmico

No estudo REPLACE, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à variação da HbA1c entre o início do estudo e a avaliação após seis meses (-0,29 no grupo SFMG versus -0,31 no grupo AMGC, $p = 0,82$). Após 6 meses, os parâmetros de HbA1c foram os seguintes: 8,37% no grupo SFMG e 8,34% no grupo AMGC (153). No estudo de Yaron et al. (2019), que avaliou pacientes em uso de múltiplas injeções diárias de insulina, foi registrada maior redução na HbA1c no grupo SFMG em comparação ao grupo controle (-0,8% versus -0,33%; $p = 0,005$) após 10 semanas de acompanhamento (88).

No estudo IMPACT, que avaliou adultos com DM1, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na variação da HbA1c após seis meses em comparação aos dados basais (6,9% no grupo SFMG versus 6,95% no grupo controle) (152). No estudo de Reddy et al. (2018), que avaliou pacientes em uso de múltiplas injeções diárias de insulina, a HbA1c foi de 6,8% no grupo SFMG versus 7,1% no grupo SMCG após oito semanas. Embora tenha havido maior redução da HbA1c com SFMG, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,91$) (151).

No início do estudo de Jefferies et al. (2023), que avaliou crianças com DM1 e HbA1c elevada, a média de HbA1c relatada no grupo de intervenção SFMG foi de 8,99 (1,17% [74,73 (12,75) mmol/mol] versus 9,11 (1,35% [76,06 (14,76) mmol/mol] no grupo controle AMGC. No final das 12 semanas, não houve diferença significativa entre os grupos para alteração na HbA1c (diferença ajustada de 0,2%; IC 95% -0,21 a 0,6 [2,14 mmol/mol (-2,27 a 6,54)]; $p = 0,33$) (158).

No estudo de Zhang et al. (2021), que avaliou pacientes com DM1 a partir de 4 anos relatados em 24 semanas, o nível de HbA1c do grupo SFMG foi de $8,16 \pm 1,03\%$, valor bem inferior ao do grupo AMGC ($8,68 \pm 1,01\%$) ($p = 0,003$). Para o grupo SFMG, a HbA1c diminuiu de 9,05% no início do estudo para 8,16% em 24 semanas ($p < 0,05$) e para 7,39% após 48 semanas ($p < 0,05$), resultando em uma diferença geral na HbA1c durante o período do estudo. O tempo no alvo de glicose aumentou de 36,49% para 49,39% e 62,35% em 24 e 48 semanas respectivamente no grupo SFMG ($p < 0,05$); versus aumento de 37,87% para 42,44% e 46,65% em 24 e 48 semanas, respectivamente, no grupo AMGC (159).

No estudo de Boucher et al. (2020), que avaliou o DM1 em pacientes jovens, os dados estavam disponíveis para 61 dos 64 participantes aos 3 meses e para todos eles aos 6

meses. No início do estudo, a média de HbA1c foi de 10,8% ($94,0 \pm 18,0$ mmol/mol) no grupo SFMG e 11,2% ($98,8 \pm 17,8$ mmol/mol) no grupo AMGC. Aos 3 e 6 meses, a diminuição média da HbA1c no grupo SFMG foi de $10,1 \pm 1,6\%$ [$87,3 \pm 16,8$ mmol/mol] e $10,0 \pm 1,5\%$ [$86,1 \pm 16,5$ mmol/mol]), respectivamente, versus $11,2 \pm 1,7\%$ [$98,7 \pm 18,2$ mmol/mol] e $10,7 \pm 1,5\%$ [$93,2 \pm 15,9$ mmol/mol]) no grupo AMGC, respectivamente. As reduções médias na HbA1c nos grupos SFMG e AMGC foram clinicamente significativas, definidas como uma alteração de 5 mmol/mol (0,5%) ou maior na HbA1c (160).

O estudo LIBERATES (2023) avaliou a HbA1c em pessoas com DM2. Uma queda de 7 mmol/mol (ou 2,8%) foi observada nos grupos de estudo SFMG e AMGC desde o início do seguimento, até o dia 91. No dia 91, a diferença na HbA1c entre SFMG e AMGC, após correção para os valores basais, foi de 3,3 mmol/mol (ou 2,5%) (95% IC 95% -0,8 a 7,5) (161).

No estudo do ISCHIA Study Group (2023), que avaliou pacientes com DM1 a partir de 5 anos, os autores relataram que o índice de glicose baixa (LBGI) foi significativamente reduzido no grupo SFMG em comparação ao grupo AMGC (2,51 versus 3,26, $p = 0,013$). A proporção de participantes de alto risco com LBGI maior 5 foi significativamente reduzida no grupo SFMG versus grupo AMGC (8,6% versus 23,7%, $p < 0,001$). Houve redução significativa no tempo de glicose abaixo do intervalo (<70 mg/dl [$<3,9$ mmol/L]) no grupo SFMG em comparação ao grupo AMGC ($2,42 \pm 1,68$ h/dia [$10,1 \pm 7,0\%$] versus $3,10 \pm 2,28$ h/dia [$12,9 \pm 9,5\%$]), correspondendo a uma redução de 21,9% no tempo abaixo do intervalo. Quanto ao tempo no alvo de glicose, não houve diferença significativa entre os grupos ($14,54 \pm 2,66$ h/dia [$60,6 \pm 11,1\%$] versus $13,75 \pm 2,45$ h/dia [$57,3 \pm 10,2\%$]), $p = 0,451$). Como um efeito de transferência significativo foi observado no tempo acima do intervalo geral ($7,03 \pm 3,12$ h/dia [$29,3 \pm 13,0\%$] versus $7,15 \pm 3,50$ h/dia [$29,8 \pm 14,6\%$]), medidas limitadas ao período 1 também foram analisadas. Contudo, diferença significativa não foi observada nesse subgrupo ($7,27 \pm 3,05$ h/dia [$30,3 \pm 12,7\%$] versus $6,02 \pm 3,24$ h/dia [$25,1 \pm 13,5\%$]; $p = 0,058$) (162).

No estudo de Xu et al. (2021), que avaliou pacientes juvenis com DM1, os autores concluíram que, após 6 meses de intervenção, não houve diferença significativa nos níveis de HbA1c em relação ao valor basal no grupo AMGC (7,75% versus 7,82%, $p = 0,30$). Por outro lado, foi observado declínio de HbA1c no grupo SFMG em relação ao valor basal (7,2% versus 7,43%; $p = 0,04$) (163).

No estudo de Yan et al. (2023), que avaliou pacientes com DM1, os autores concluíram que, após 24 semanas, reduções médias significativas no nível de HbA1c em relação ao

valor basal foram observadas no grupo SFMG (0,7% [IC 95% 0,4% a 0,9%] {7,7mmol/mol; IC 95%, 4,4 a 9,8 mmol/mol}) e no grupo AMGC (0,3% [IC 95%, 0,0% a 0,6%] {3,3 mmol/mol; IC 95% 0,0 a 6,6 mmol/mol}) no grupo AMGC. A diferença de tratamento ajustada entre grupos na alteração média dos níveis de HbA1c foi de 0,3% (IC 95% 0,0% a 0,6% [3,3 mmol/mol; IC 95%, 0,0 a 6,6 mmol/mol]), com a melhora da HbA1c, favorecendo significativamente o SFMG após ajuste do respectivo valor basal de HbA1c ($p = 0,04$). Houve um aumento significativo no tempo médio no alvo de glicose médio no grupo SFMG de 58,50% para 63,04% (equivalente a um aumento de 1,08h/dia), enquanto no grupo AMGC, o tempo médio no alvo de glicose médio permaneceu inalterado em 26 semanas. A diferença ajustada entre os grupos no tempo no alvo de glicose foi de 6,07% (IC 95% -10,98% a -1,15%; $p = 0,016$), o que equivaleu a estar, em média, 1,44h/dia a mais na faixa de 70-180 mg/dL, quando do uso do SFMG (164).

No estudo de Rose et al. (2021), que avaliou pacientes adolescentes e adultos jovens com DM1, aos 9 meses de acompanhamento, a diferença média na HbA1c em relação ao valor basal foi significativa aos 9 meses (-8 mmol/mol [-0,7%], IC 95% -13 a -3 mmol/mol [-1,2 a -0,3%], $p < 0,05$), mas não significativa aos 12 meses (-4 mmol/mol [-0,4%], IC 95% -8 a -1 mmol/mol [-0,8 a 0,1%]; $p = 0,14$) no grupo SFMG.

No desfecho do ensaio clínico randomizado de 6 meses, não houve diferença média significativa na HbA1c após o uso de SFMG (-2 mmol/mol [-0,2%], IC 95% -6 a 3 mmol/mol [-0,6 a 0,3%]; $p = 0,42$). Aos 12 meses, também não foi observada diferença significativa na HbA1c em relação ao parâmetro basal no grupo que recebeu AMGC (-7 mmol/mol [-2,8%], IC 95%: -16, 1 mmol/mol [-1,5, 0,1%]; $p = 0,08$). Nenhum participante atingiu tempo no alvo de glicose a partir de 70% (3,9-10,0 mmol/L). No grupo SFMG, a taxa média de testes diários de glicose foi significativamente mais alta aos 9 meses, 2,4 vezes maior que a taxa basal ($p < 0,001$); contudo, a taxa média de testes diários retornou aos valores basais somente aos 12 meses de acompanhamento ($p = 0,091$). Por outro lado, o grupo AMGC experimentou um aumento significativo no monitoramento de glicose, quando da adição de SFMG em relação à taxa aferida no início do seguimento ($p < 0,05$) (165).

3.3.2.3. Satisfação e qualidade de vida

No estudo REPLACE, que avaliou pacientes com DM2, a satisfação foi avaliada por meio do questionário *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), em que maior pontuação indica maior satisfação. A satisfação geral foi estatisticamente maior entre aqueles que receberam SFMG (13,1 versus 9,0; $p < 0,0001$) (153).

No estudo IMPACT, que avaliou pacientes com DM1, a satisfação geral dos pacientes, avaliada por meio do questionário DTSQ, foi maior entre aqueles que eram acompanhados pela SFMG ($p < 0,0001$). Em relação ao escore de qualidade de vida, não foram observadas diferenças estatísticas entre os dois grupos (152). No subgrupo de pacientes que usaram múltiplas injeções diárias de insulina, a satisfação com o SFMG foi maior que a observada no grupo controle (155).

No estudo de Yaron et al. (2019), que avaliou pacientes com DM2 em múltiplas doses diárias de insulina, a satisfação medida pelo questionário DTSQ após 10 semanas foi avaliada por 46 dos 56 (82%) pacientes do grupo SFMG e por 36 dos 48 (75%) dos pacientes do grupo controle. A pontuação média por questão foi maior no grupo SFMG (2,47 versus 2,18, $p = 0,053$). Uma proporção maior de pacientes considerou a SFMG mais flexível e a recomendaria a um conhecido (respectivamente, 2,28 versus 1,61, $p = 0,019$; e 2,61 versus 2,19, $p = 0,023$). Além disso, a percepção de melhora na frequência de hipoglicemia foi estatisticamente maior no grupo SFMG (0,88 versus 0,20; $p = 0,013$). Dos pacientes acompanhados com SFMG, 87,5% sentiram-se muito satisfeitos. Os demais pacientes ficaram moderadamente satisfeitos (156).

No estudo de Boucher et al. (2020), que avaliou DM1 em jovens, a satisfação geral dos pacientes, avaliada por meio do questionário DTSQ, foi maior entre aqueles que foram acompanhados pelo SFMG aos seis meses ($p < 0,0001$) (160).

O estudo LIBERATES demonstrou que indivíduos com DM2 apresentaram pontuações de utilidade diminuídas entre o início do seguimento e o dia 91, sem diferença entre SFMG e AMGC na pontuação de utilidade do instrumento EuroQoL com 5 dimensões com 5 níveis (EQ-5D-5L) ajustada ao início do estudo. No entanto, os escores do DTSQ melhoraram entre o início e o dia 91, com uma diferença de 1,1 ponto entre SFMG e AMGC. Não houve diferença geral na pontuação Auditoria da Qualidade de Vida dos Dependentes do Diabetes (ADDQoL) entre ambos os grupos no dia 91.

No estudo do ISCHIA Study Group (2023), que avaliou pacientes com DM1 a partir de 5 anos, os autores relataram que não houve diferença significativa na pontuação nos questionários de áreas problemáticas no diabetes e qualidade de vida entre os dois grupos ($p = 0,206$ versus $p = 0,600$), respectivamente, sugerindo que o dispositivo SFMG não aliviou o sofrimento nos participantes (161,162).

No estudo de Xu et al. (2021), que avaliou pacientes juvenis com DM1, os autores concluíram que, no acompanhamento de 6 meses, houve aumento significativo no escore

DTSQ em relação ao valor basal no grupo AMGC ($p = 0,03$) e no grupo SFMG ($p < 0,001$). Houve diminuição nos escores de DQOL no grupo SFMG ($p = 0,001$), enquanto os escores do grupo SFMG ($p = 0,75$) não se alteraram significativamente. As pontuações do CHFSII em todos os três grupos no 6º mês de acompanhamento diminuíram em relação à linha de base ($p < 0.001$) (163).

3.3.2.4. Segurança

No estudo REPLACE, que avaliou pacientes com DM2, foram relatados eventos adversos (EA) graves em 10% e 16%, respectivamente, nos grupos de pacientes que usaram SFMG e AMGC após seis meses. No entanto, nenhum EA grave relacionado aos dispositivos foi relatado. Três EAs graves de hipoglicemia foram relatados no grupo SFMG e um no grupo AMGC. Apenas um paciente descontinuou o tratamento devido a EA no grupo SFMG e dois descontinuaram no grupo AMGC, mas nenhum deles foi considerado relacionado ao monitoramento. Seis pacientes no grupo SFMG relataram EAs relacionados ao dispositivo (reações ao adesivo do sensor, que foram tratadas topicamente) (153). No grupo de 125 pacientes que usaram SFMG e foram avaliados por mais seis meses, nove pacientes relataram 16 EAs relacionados ao dispositivo (incluindo infecção e alergia). Nenhum EA grave relacionado ao dispositivo foi registrado (154).

No estudo IMPACT, que avaliou pacientes com DM1, foram relatados cinco EA graves em cada grupo, mas nenhum foi relacionado aos dispositivos. Dois EAs graves de hipoglicemia foram relatados no grupo SFMG, enquanto quatro EAs graves foram registrados no grupo AMGC. Seis pacientes no grupo SFMG descontinuaram o tratamento devido a EAs, enquanto no grupo AMGC um paciente descontinuou por esse motivo (152). No subgrupo de pacientes que receberam múltiplas injeções diárias de insulina, não foram relatados episódios de hipoglicemia relacionada ao dispositivo ou problemas relacionados à segurança. Nove EAs graves foram relatados para oito participantes (quatro em cada grupo), mas nenhum relacionado aos dispositivos. Foram relatados oito EAs para seis dos participantes do grupo SFMG, relacionados à inserção/uso do sensor; quatro desses participantes abandonaram o estudo por esse motivo (155).

No estudo de Yaron et al. (2019), que avaliou pacientes com DM2 em uso de múltiplas injeções diárias de insulina, não foram relatados episódios de hipoglicemia grave ou EA grave durante as dez semanas do estudo (156). No estudo de Reddy et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 utilizando múltiplas injeções diárias de insulina, nenhum

episódio de hipoglicemia grave foi relatado n SFMG e na SMCG em tempo real durante as oito semanas do estudo (151).

No estudo de Piona et al. (2018), que avaliou 45 crianças com DM1 (MGF = 25 e AMGC = 20), não foram relatados episódios de hipoglicemia grave ou EA grave durante os 14 dias do estudo. Dois EAs leves foram resolvidos durante o estudo (remoção de dois sensores, em dois pacientes com eritema no local de inserção) (157).

No estudo de Jefferies et al. (2023), que avaliou 100 crianças com DM1 (SFMG = 49 e AMGC = 51), foi registrado um episódio de cetoacidose diabética no grupo controle e nenhum no grupo intervenção. No grupo de intervenção, houve um caso de hipertireoidismo adquirido e subsequente hepatite induzida por medicamentos que exigiu tratamento com iodo radioativo, resultando na retirada do estudo (158).

No estudo de Zhang et al. (2021), que avaliaram pacientes com DM1 (SFMG = 71 e AMGC = 75), não foram observadas alterações no número de cetoacidose diabética ao final do estudo. No que diz respeito à segurança, não ocorreram eventos adversos relacionados ao sensor e os poucos eventos adversos, como problemas de inserção e eliminação, foram semelhantes aos eventos observados em outros estudos (159).

No estudo de Boucher et al. (2020), que avaliou DM1 em jovens, seis participantes (18%) do grupo SFMG e cinco (16%) participantes do grupo AMGC vivenciaram, pelo menos, um episódio de cetoacidose diabética, sem diferenças significativas entre os grupos. Não houve eventos hipoglicêmicos graves durante o estudo (160).

No estudo LIBERATES, não houve eventos adversos sérios nos braços AMGC ou SFMG, mas apenas queixas que incluem eritema leve/moderado, coceira, hematomas e dor, mas nenhuma delas capaz de justificar a descontinuação do sensor (161).

No estudo do ISCHIA Study Group (2023), que avaliou pacientes com DM1 a partir de 5 anos, os autores concluíram que não houve diferença na prevalência de eventos adversos sérios (2,1% versus 3,1%, $p > 0,999$) e EA (13,8% vs 16,5%, $p = 0,689$) entre os grupos (162).

No estudo de Yan et al. (2023), que avaliaram pacientes com DM1, os autores relataram que havia 4 (8,0%) participantes do grupo AMGC, mas nenhum do grupo SFMG, que apresentaram, pelo menos, um episódio de cetoacidose diabética. Três participantes relataram edema cutâneo relacionado à AMGC no local de inserção. Não houve eventos

adversos relacionados à hipoglicemia (exigindo hospitalização ou intervenção de terceiros) em ambos os grupos (164).

No estudo de Rose et al. (2021), que avaliou pacientes adolescentes e adultos jovens com DM1, 7 participantes no grupo SFMG e 9 participantes no grupo AMGC sofreram cetoacidose diabética nos 6 meses anteriores ao início do estudo. Durante o estudo de extensão de 6 meses, 4 participantes experimentaram cetoacidose diabética no grupo SFMG e 3 participantes no grupo AMGC (165).

3.3.2.5. Hospitalização

No estudo de Jefferies et al. (2023) que avaliou 100 crianças com DM1 (SFMG = 49 e AMGC = 51), não houve relato de internações por outros motivos (158).

No estudo de Boucher et al. (2020), que avaliou DM1 em jovens, 5 participantes do grupo SFMG e 6 do grupo AMGC foram hospitalizados por motivos não atribuíveis à participação no estudo, incluindo tratamento para uma infecção viral e auto-admissão devido ao controle glicêmico inadequado continuamente (160).

3.3.3. Estudos observacionais

Quatorze estudos observacionais foram incluídos - todos estudos de coorte (108,114–116,120,166–174), aos quais são descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Objetivos, aspectos metodológicos e características dos pacientes avaliados pelos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
Estudos de coorte				
Messaoui et al. (2019) (166)	<p>Descrever o uso do SFMG em crianças e adolescentes com DM1</p> <p>Este foi um estudo observacional prospectivo, realizado em um centro na Bélgica, com acompanhamento de 12 meses</p>	<p>SFMG (n = 278) AMGC (n = 56)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 13,6 anos no grupo SFMG e 15,2 anos no grupo AMGC - 49% no grupo SFMG e 62% no grupo AMGC eram do sexo masculino - Duração do DM: aproximadamente 5 anos em ambos os grupos - HbA1c: 7,5% no grupo SFMG e 7,6% no grupo AMGC - Pacientes com, pelo menos, um episódio de hipoglicemia grave por ano no início do estudo: aproximadamente 7% em ambos os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de episódios graves de hipoglicemia foi reduzida em 53% no grupo SFMG (p = 0,012), mas permaneceu estável no grupo comparador - Não houve diferenças estatisticamente significativas na HbA1c - A taxa de pacientes com, pelo menos, um episódio de hipoglicemia grave por ano foi menor no grupo SFMG - Pontuação de satisfação SFMG (1 a 15): 13 [variando de 12 a 15] - 16% dos pacientes com SFMG interromperam o seu uso (principais motivos: reações cutâneas e dor local)
Moreno-Fernandez et al. (2018) (167)	<p>Analisar o impacto da SFMG em pacientes com DM1 tratados com</p>	<p>SFMG (n = 18) AMGC (n = 18)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 72% eram homens em ambos os grupos - Idade média de aproximadamente 38 anos em ambos os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> - Foi detectada uma melhoria significativa na HbA1c entre aqueles que receberam SFMG em comparação com AMGC

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	<p>sistema de infusão contínua de insulina</p> <p>Este foi um estudo observacional retrospectivo de seis meses realizado na Espanha</p>		<p>- Duração do DM: 21 anos em ambos os grupos</p>	<p>- A incidência de hipoglicemia grave foi estatisticamente semelhante na comparação entre os grupos</p> <p>- Nenhum evento de segurança foi registrado em pacientes que receberam SFMG</p>
Tyndall et al. (2019) (114)	<p>Avaliar o impacto do uso de SFMG em pacientes com DM1</p> <p>Estudo observacional prospectivo realizado em dois centros no Reino Unido. O seguimento médio foi de 245 dias</p>	<p>SFMG (n = 565) Controle (sem SFMG) (n = 518)</p>	<p>- Os pacientes do grupo SFMG foram divididos em três grupos de acordo com o tipo de financiamento do produto: autofinanciado (n = 162, idade média 42 anos, duração do DM 22 anos, 51% mulheres); financiamento do sistema de saúde (n = 250, idade média 49 anos, duração do DM 24 anos, 53% mulheres); e financiamento posterior do do sistema de saúde (n = 153, idade média 47 anos, duração do DM 22 anos, 43% mulheres)</p> <p>- O grupo controle tinha idade média de 54 anos, duração do DM de 24 anos e 42% eram mulheres</p>	<p>- A mediana de acompanhamento foi de 245 dias</p> <p>- Nos três grupos que receberam SFMG foram observadas diferenças estatísticas ao comparar os dados de 2016 e 2018 para o resultado HbA1c</p>
Gernay et al. (2018) (168)	<p>Avaliar o uso do SFMG no cuidado de pacientes com diabetes</p> <p>Este foi um estudo observacional retrospectivo, realizado em um</p>	<p>SFMG (n = 645) AMGC (n = 193)</p>	<p>- 54% eram homens, com idade média de 50 anos</p> <p>- Duração do DM: média de 26 anos</p> <p>- HbA1c: 7,9% no grupo SFMG e 7,8% no grupo AMGC</p>	<p>- Foi observada uma diminuição na HbA1c no grupo SFMG, enquanto permaneceu estável no grupo controle</p> <p>- O índice geral de satisfação com SFMG foi de 88%</p>

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	centro na Bélgica com acompanhamento de 15 meses			
van Mark et al. (2019) (169)	<p>Caracterizar pacientes com DM1 na Alemanha</p> <p>Estudo observacional retrospectivo de um banco de dados na Alemanha</p>	<p>SFMG (n = 614) AMGC (n = 46,568) SMCG (n = 138)</p>	<p>- Idade média: 19,3 anos no grupo SFMG, 20,5 anos no grupo SMCG e 36 anos no grupo AMGC</p> <p>- A distribuição de gênero foi semelhante entre os grupos</p>	<p>- Os valores médios de HbA1c foram estatisticamente menores nos grupos SFMG e SMCG</p> <p>- A taxa de hipoglicemia grave foi maior no grupo AMGC em comparação com o grupo SFMG</p>
Greve et al. (2020) (116)	<p>Investigar se SFMG é melhor que AMGC para o controle glicêmico de pacientes ambulatoriais</p> <p>Estudo retrospectivo de pacientes com DM1 cadastrados na Base de Dados sobre Diabetes regional</p> <p>Base de Dados sobre Diabetes, que abrange a região Sul da Dinamarca, com duração de 12 meses</p>	<p>SFMG (n = 128) AMGC (n = 128)</p>	<p>- Média de idade: 56 anos no grupo SFMG e 57 anos no grupo AMGC</p> <p>- 38% no grupo SFMG e 35% no grupo AMGC eram do sexo masculino</p> <p>- Duração do DM: 27 anos no grupo SFMG e 26 anos no grupo AMGC</p> <p>- HbA1c: 64 mmol/mol (ou 8%) no grupo SFMG e 62 mmol/mol (ou 7,8%) no grupo AMGC</p>	<p>- Nenhuma diferença foi observada entre os grupos nos dados de acompanhamento de 6, 9 e 12 meses em relação à HbA1c</p> <p>- Foi observada uma melhoria significativa na redução da HbA1c no grupo SFMG entre a linha de base e o seguimento de seis meses, a linha de base e o seguimento de nove meses, a linha de base e o seguimento de 12 meses ($p=0,00$, $p=0,04$, $p=0,01$). A HbA1c foi reduzida de 64 mmol/mol (8%) para 60 mmol/mol (7,6%) após 12 meses de utilização do SFMG, e esta redução foi evidente já após seis meses</p>

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
Bosi et al. (2022) (115)	<p>Para medir a alteração da HbA1c ao longo de 3–6 meses em pacientes com DM2 tratados com insulina basal em bolus e uso de SFMG em comparação com AMGC</p> <p>Estudo de coorte prospectivo, realizado em 16 centros hospitalares de diabetes na Itália</p>	<p>SFMG (n = 109) AMGC (n = 213)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 66,3 anos no grupo SFMG e 67,7 anos no grupo AMGC - 55% dos participantes do grupo SFMG e 56,8% do grupo AMGC eram do sexo masculino - Duração do uso de insulina: 8,9 anos no grupo SFMG e 8,4 anos no grupo AMGC - HbA1c basal: 8,9% nos grupos SFMG e AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Após 3-6 meses, a redução de HbA1c foi significativamente maior entre os que receberam AMGC se comparados aos que receberam SFMG (151 versus 83 casos [0,3% ± 0,12; p = 0,0112]) - Após 3-6 meses, o uso de SFMG melhorou significativamente a HbA1c no diabetes tipo 2 tratado com insulina basal e bolus, após meses em comparação com AMGC
Nathanson et al. (2021) (108)	<p>Avaliar alterações na HbA1c e taxas de hipoglicemia grave ao longo de 2 anos após o início da SFMG no DM1</p> <p>Estudo de coorte (The Swedish NDR foi usado como fonte de dados)</p>	<p>SFMG (n = 14,372) AMGC (n = 7,691)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 45,1 anos no grupo SFMG e 54,7 anos no grupo AMGC - Duração do DM: aproximadamente 24 anos no grupo SFMG e 26 no grupo AMGC - 45,2% dos participantes no grupo SFMG e 40,7% no grupo AMGC eram do sexo masculino - HbA1c média: 63,38 (ou 7,9%) mmol/mol (181,7 mg/dL) no grupo SFMG e 60,96 (ou 7,7%) mmol/mol (181,7 mg/dL) no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - Os usuários de SFMG tiveram um risco 21% menor de episódios hipoglicêmicos graves em comparação aos usuários de AMGC (OR 0,79; p = 0,0014) - A diferença ponderada de HbA1c entre os usuários de SFMG e os indivíduos em uso de AMGC foi maior no subgrupo com níveis basais de HbA1c ≥ 70 mmol/mol (8.6%).
Kandiyali et al. (2023) (170)	<p>Avaliar as evidências reais de SFMG em crianças</p>	<p>SFMG (n = 114) AMGC (n = 80)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade mediana: 12 anos no grupo SFMG e 13 anos no grupo AMGC 	<ul style="list-style-type: none"> - As leituras médias de HbA1c para indivíduos que usaram AMGC e SFMG foram de 61,2 mmol/mol (7,7%) antes e

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	<p>com DM1 em termos de controle glicêmico, recursos de saúde secundários e custos</p> <p>Estudo observacional, que recolheu dados em quatro centros de diabetes em crianças do Reino Unido</p>		<p>-Duração do DM: 3,2 anos no grupo SFMG e 4,3 no grupo AMGC</p> <p>- Sexo masculino: 42% no grupo SFMG e 56% no grupo AMGC</p> <p>-HbA1c mediana: 62 mmol/mol (ou 7,8%) no grupo SFMG e 61 mmol/mol (ou 7,7%) no grupo AMGC</p>	<p>63,9 (8%) mmol/mol após a implementação; e 64,6 (8,1%) mmol/mol antes e 63,8 (8%) mmol/mol após a implementação, respectivamente</p> <p>- A diferença entre AMGC e SFMG não foi clinicamente significativa (melhoria de HbA1c menor que 5 mmol/mol ou 2,6%)</p>
Canecki Varzic et al. (2021) (171)	<p>Investigar a eficácia da implementação do SFMG em um ambiente clínico da vida real, com ênfase no efeito da educação inicial no uso do SFMG</p> <p>Estudo observacional prospectivo, realizado em 5 centros clínicos hospitalares</p>	SFMG seguido de AMGC (n = 425)	<p>- Idade média: 41,05 anos</p> <p>- Tempo médio de DM: 19,88 anos</p> <p>- HbA1c hipog: 7,57%</p>	<p>- Não foram observadas alterações no número e duração dos eventos hipoglicêmico</p> <p>- As leituras de HbA1c caíram significativamente de 7,48% no início do estudo para 7,30% em três meses</p> <p>- No subgrupo de pacientes com HbA1c a partir de 7%, os níveis de HbA1c diminuíram significativamente, caindo de 8,22% para 7,68% nos primeiros 3 meses</p> <p>- Em comparação com indivíduos que realizaram AMGC ≥5 vezes por dia, aqueles que realizaram AMGC <5 vezes por dia experimentaram uma diminuição constante nos seus níveis de HbA1c por até 6 meses</p>

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
Mitsubishi et al. (2018) (172)	<p>Avaliar a utilidade do SFMG em japoneses com DM em termos de bem-estar mental e resultados de satisfação do paciente</p> <p>Estudo observacional, realizado em quatro clínicas designadas pelos Departamentos de Diabetes e Endocrinologia do Japão</p>	SFMG seguido de AMGC (n = 80)	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média: 47,7 anos - 43,8% eram homens - Tempo médio de DM: 19,4 anos - HbA1c hipog: 7,8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Após a implementação do SFMG, as pontuações da OMS-5 aumentaram significativamente de 15,5 no início do estudo para 17,2 (p < 0,001) - As pontuações do DTSQ melhoraram significativamente de 24,8 para 26,7 (p = 0,001) - Em pacientes com DM1, houve uma melhora significativa em relação ao valor basal nos escores WHO-5 e DTSQ (p = 0,001 e p = 0,001), enquanto no DM2, não houve melhora em nenhuma das medidas - 32 pacientes (40%) apresentaram Eas, dos quais o prurido no local do adesivo o mais frequente (16 pacientes; 20%)
RELIEF (2022) (175)	<p>Para avaliar a sustentabilidade do impacto observado na hospitalização por evento adverso além do primeiro ano após o acesso ao sistema SFMG e na persistência do uso do sistema SFMG ao longo do tempo. O estudo também investigou como o acesso ao SFMG impactou nas</p>	SFMG seguido de AMGC (n = 74,473)	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média: 37,5 anos em DM1 e 59,2 em pacientes DM2 - 52,3% eram homens e 47,7% eram mulheres do grupo de pacientes com DM1 e 56,5% eram homens e 43,5% eram mulheres do grupo de pacientes com DM2 	<ul style="list-style-type: none"> - A implementação do SFMG conduziu a uma redução dos internamentos por complicações agudas do diabetes, tanto no DM1 como no DM2, impulsionada pela redução da cetoacidose diabética - O número de eventos adversos foi reduzido em 49% no DM1 após 2 anos, em comparação com o ano anterior ao início do sistema SFMG, e em 48% no DM2 - Estima-se que a utilização global de tiras de teste AMGC tenha diminuído 66% em DM1 e em 59% no DM2

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
	<p>taxas do mundo real de testes diários de AMGC para DM1 ou DM2.</p> <p>Estudo de coorte retrospectivo longitudinal que utilizou dados do banco de dados de reivindicações francês (SNDS). O estudo geral foi conduzido entre 1º de agosto de 2017 e 31 de dezembro de 2017, de modo que o uso do sistema se estenderia para 24 meses até dezembro de 2019.</p>			
<p>Al Hayek et al. (2019) (173)</p>	<p>Avaliar a satisfação com o tratamento e a sensação de bem-estar alcançada quando pacientes com DM1 utilizaram o SFMG</p> <p>Estudo prospectivo, realizado entre janeiro e maio de 2018 no Centro de Tratamento de</p>	<p>SFMG seguido de AMGC (n = 33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média: 15,9 anos - 45,5% eram homens e 54,5% eram mulheres - Tempo médio de DM: 7,7 anos - HbA1c média: 8,8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Em comparação à linha de base, foram encontradas diferenças positivas após 12 semanas de uso de SFMG para todos os itens do DTSQ e do questionário WHO-5 - A pontuação geral do DTSQ melhorou de uma média de 14,4 no início do estudo para 32,1 em 12 semanas - Para o questionário WHO-5, a pontuação percentual de bem-estar geral melhorou de 45,1% no início do estudo para 93,6% em 12 semanas

Autor, ano (referência)	Objetivo e principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	Características de dois pacientes	Principais resultados
<p>Al Hayek et al, (2017) (174)</p>	<p>Diabetes de Riad, Arábia Saudita</p> <p>Determinar o efeito do SFMG no controle glicêmico, na hipoglicemia, nos aspectos relacionados à saúde e no medo de hipoglicemia entre crianças e jovens com DM1</p> <p>Estudo prospectivo, realizado entre janeiro e maio de 2017 no Centro de Tratamento de Diabetes em Riad, Arábia Saudita</p>	<p>SFMG (n = 47)</p>	<p>- 38,3% da população tinha entre 13 e 18 anos; 61,7% tinham entre 17 e 19 anos</p> <p>- 42,6% eram homens e 57,4% eram mulheres</p> <p>- Tempo de DM: 38,3% tinham DM há menos de 5 anos e 61,7% tinham DM (acima de 10 anos do diagnóstico)</p> <p>- HbA1c média: 8,5%</p>	<p>-Em comparação ao valor basal, houve melhora significativa na hipoglicemia (p = 0,023) em 3 meses. Melhora significativa da hipoglicemia (p = 0,001) também foi observada entre os pacientes tratados com múltiplas injeções diárias e bomba de insulina em comparação ao valor basal</p> <p>-Em comparação ao valor basal, houve melhora significativa no nível de HbA1c (p = 0,008) em 3 meses. Melhora significativa no nível de HbA1c (p = 0,014) também foi observada entre os pacientes tratados com múltiplas injeções diárias em comparação ao valor basal</p> <p>-Em comparação à linha de base, houve melhora significativa no comportamento de medo de hipoglicemia (p = 0,0001), preocupação (p = 0,0001) e qualidade de vida (p = 0,002) em 3 meses. Melhora significativa no comportamento (p = 0,0001), preocupação (p = 0,0001) e qualidade de vida (p = 0,003) também foram observadas entre os pacientes tratados com múltiplas injeções diárias e bomba de insulina em comparação ao valor basal</p>

Legenda: AMGC – automonitorização da glicemia capilar; DM – diabetes mellitus; DM1 – diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; HbA1c – hemoglobina glicada; NHS – Serviço Nacional de saúde; QALY – anos de vida ajustados à qualidade; SFMG – sistema flash de monitorização de glicose; SMCG – Sistema de Monitorização Contínuo de Glicose;

3.3.3.1. Hipoglicemia

No estudo de Messaaoui et al. (2019), que avaliou crianças e adolescentes com DM1, após 12 meses de acompanhamento, a taxa de episódios hipoglicêmicos graves foi reduzida em 53% no grupo SFMG ($p=0,012$), ao passo que permaneceu estável no grupo comparador. No grupo SFMG, 3% dos pacientes tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia grave versus 9% no grupo controle (166).

No estudo de Moreno-Fernandez et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 tratados com sistema de infusão contínua de insulina, a incidência de hipoglicemia grave foi estatisticamente semelhante na comparação entre os grupos (0,2 eventos para SFMG versus 0,1 eventos para AMGC; $p=0,89$) (167).

No estudo de Tyndall et al. (2019), que avaliou pacientes com DM1, foram relatados mais episódios hipoglicêmicos sintomáticos ($p<0,001$) e assintomáticos ($p<0,001$) nos grupos SFMG que no grupo controle. As hospitalizações por cetoacidose diabética diminuíram significativamente com o uso de SFMG ($p=0,043$) após um tempo mediano de acompanhamento de 245 dias (intervalo interquartil 182 a 330 dias) (114).

O estudo de van Mark et al. (2019) caracterizou o último ano de tratamento de pacientes adultos com DM1 registrados nas bases de dados *Diabetes Care Evaluation* e *Diabetes Patient Progress Documentation* entre 2000 e 2017. Estatisticamente, menos usuários de SFMG (5,7%), se comparados aos usuários de AMGC (11,3%) apresentaram hipoglicemia grave e, estatisticamente, menos usuários de SFMG (2,6%) apresentaram cetoacidose diabética em comparação com usuários de AMGC (5,7%) (169).

No estudo de Nathanson et al. (2021), que avaliou pacientes com DM1, a proporção de participantes do grupo SFMG que experimentou, pelo menos, um evento pós-índice de hipoglicemia grave, foi estimada usando estimativas médias de mínimos quadrados em 4,1% (IC 95% 3,8 a 4,5), enquanto a proporção do grupo AMGC foi de 5,2% (IC 95% 4,7 a 5,8). Os usuários de SFMG tiveram uma chance 21% menor de ter um ou mais episódios hipoglicêmicos graves, se comparados aos controles que usaram AMGC (OR 0,79 [IC 95% 0,69 a 0,91]; $p=0,0014$) (108).

No estudo de Al Hayek et al. (2017), que avaliou crianças e jovens com DM1, a maioria dos pacientes relatou de 1-2 episódios de hipoglicemia por mês no início do seguimento. Porém, aos 3 meses de estudo, houve redução na frequência de episódios de hipoglicemia. Resultados semelhantes entre os participantes foram encontrados em

relação ao açúcar no sangue, como desmaios devido à hipoglicemia; um episódio de hipoglicemia durante o sono; episódio de hipoglicemia enquanto acordado; hipoglicemia na presença de amigos ou estranhos; e hipoglicemia na escola. Em comparação com o nível basal ($1,05 \pm 1,13$), diferenças positivas significativas puderam ser observadas na hipoglicemia ($0,68 \pm 0,28$; $p = 0,023$) no final do estudo. Houve melhora significativa na hipoglicemia ($0,79 \pm 0,3$; $p = 0,001$) entre os pacientes tratados com múltiplas injeções diárias em comparação com o valor basal ($1,16 \pm 1,66$). Foi observada ainda melhora significativa na hipoglicemia ($0,79 \pm 0,3$, $p = 0,001$) entre os pacientes tratados com bomba de insulina. Houve correlação negativa na hipoglicemia ($r = -0,65$; $p < 0,001$) (174).

No estudo de Varzic et al. (2021), que avaliou pacientes com DM1 ($n = 425$), não foram observadas alterações em ambos os grupos (ou seja, SFMG e AMGC) no número e duração dos eventos hipoglicêmicos (171).

3.3.3.2. Controle glicêmico

No estudo de Messaaoui et al. (2019), que avaliou crianças e adolescentes com DM1, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à HbA1c (7,5% no grupo SFMG versus 7,8% no grupo AMGC) após 12 meses de acompanhamento (166).

No estudo de Moreno-Fernandez et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 tratados com infusão subcutânea contínua de insulina, foi detectada melhora significativa na HbA1c entre aqueles que receberam SFMG em comparação com AMGC (7,1% versus 7,8%, $p = 0,04$), após seis meses de acompanhamento. Além disso, no grupo SFMG, foi observada uma diminuição de 0,4% na HbA1c ($p = 0,004$ em comparação com os dados iniciais). O grupo AMGC teve um aumento de 0,1% em relação ao valor basal ($p = 0,64$) (167).

O estudo de Tyndall et al. (2019) avaliou três grupos de pacientes do Reino Unido com DM1 que usaram SFMG conforme financiamento do dispositivo (autofinanciado; financiado pelo Serviço Nacional de Saúde; ou financiado posteriormente pelo Serviço Nacional de Saúde). Após um tempo médio de acompanhamento de 245 dias (intervalo interquartil 182 a 330), foram observadas diferenças estatisticamente significativas na HbA1c entre o período anterior e posterior ao uso do dispositivo nos três grupos que receberam SFMG. No grupo autofinanciado, a HbA1c diminuiu de 7,7% para 7,3% ($p < 0,001$); no grupo de pacientes financiados pelo Serviço Nacional de Saúde, a HbA1c diminuiu de 7,8% para 7,5% ($p < 0,001$); e no grupo posteriormente financiado pelo

Serviço Nacional de Saúde, a HbA1c diminuiu de 8,2% para 7,9% ($p = 0,008$). O grupo controle registrou HbA1c de 8,1% na primeira e na última medição ($p = 0,508$) (114).

No estudo de van Mark et al. (2019), que avaliou pacientes alemães adultos com DM1, a mediana do nível de glicemia em jejum foi menor entre SFMG (7,9 mmol/L ou 142mg/dL) e SMCG em tempo real (8,3 mmol/L ou 149,4mg/dL), quando comparados com usuários de AMGC (8,3 mmol/L ou 149mg/dL), e com SFMG sozinho versus AMGC, atingindo significância estatística ($p = 0,02$). Os níveis medianos de HbA1c também foram reduzidos com SFMG (7,5%) e SMCG em tempo real (7,5%), versus AMGC (7,8%; $p < 0,01$) (169).

No estudo de Gernay et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 e DM2 dependentes de insulina, foi observada diminuição da HbA1c de 0,15% no grupo SFMG, ao passo que permaneceu estável no grupo AMGC após 15 meses de acompanhamento (168).

No estudo de Greve et al. (2020), que avaliou pacientes dinamarqueses com DM1, nenhuma diferença significativa na HbA1c foi observada entre os grupos SFMG e AMGC no início do estudo (62 mmol/mol ou 7,8% no grupo AMGC versus 64 mmol/mol ou 8% no grupo SFMG; $p = 0,20$). Aos seis meses de acompanhamento, a HbA1c foi reduzida em 4 mmol/mol no grupo SFMG, valor próximo de ser significativamente menor que no grupo AMGC. Durante o acompanhamento de 12 meses, a HbA1c média aumentou 2 mmol/mol no grupo AMGC e diminuiu 4 mmol/mol ou 2,5% no grupo SFMG. A diferença entre os grupos não foi significativa ($p = 0,10$). Melhora da HbA1c entre o início e os meses 6, 9 e 12 de acompanhamento foi observada para o grupo SFMG, mas não no grupo AMGC (116).

No estudo de Bosi et al. (2022), que avaliou pacientes com DM2 tratados com terapia com insulina basal e insulina bolus, foi detectada uma redução significativa na HbA1c entre aqueles que receberam SFMG em comparação com AMGC (8 mmol/mol \pm 1,2 versus 5 mmol/mol \pm 1,0). Além disso, a análise *post-hoc* no presente estudo descobriu que a melhora da HbA1c foi observada no grupo SFMG versus o grupo AMGC para um IMC maior ou igual que 30 kg/m² ($p = 0,0418$) e não houve diferença entre os grupos para um IMC menor que 30 kg/m² ($p = 0,0717$) (115).

No estudo de Nathanson et al. (2021), que avaliou pacientes com DM1, os usuários de SFMG experimentaram uma alteração ligeiramente maior no níveis de HbA1c em comparação ao grupo AMGC durante o período de acompanhamento, com uma diferença absoluta média estimada de -1,2 mmol/mol ou 2,3% após 15-24 meses. A maior alteração

foi observada naqueles com HbA1c basal maior ou igual a 70 mmol/mol (8,6%). As diferenças correspondentes de escores de propensão e ponderação de probabilidade inversa de tratamento nos subgrupos intermediários (53–69 mmol/mol [7,0–8,5%]) e ótimos (52 mmol/mol [6,9%] e abaixo) de HbA1c foram menores, com diferenças médias estimadas de -0,7 mmol/mol e -1,3 mmol/mol, respectivamente (108).

No estudo de Kandiyali et al. (2023), que avaliaram pacientes com DM1, o valor médio ajustado de HbA1c para AMGC foi de 61,2 mmol/mol ou 7,7% antes da data equivalente e 63,9mmol/mol ou 8% depois dela, representando um aumento de 4,3% (IC 95% 1,7% a 7,0%). A mensuração média ajustada de HbA1c para aqueles que usaram SFMG foi de 64,6 antes da implementação e 63,8 depois, representando uma queda de (-)1,2% (IC 95% -3,3% a 1,0%). A meta do NICE para ≤ 48 mmol/mol ou 6,5% ficaram abaixo de 20% tanto para SFMG, quanto para AMGC. A proporção de indivíduos acima da meta do NICE de maior que 70 mmol/mol (8,6%) variou de 29% a 39% antes da implementação para o SFMG, e de 24% a 33% para AMGC. Após a implementação, os intervalos equivalentes foram 29%-40% para SFMG e 29%-36% para AMGC (170).

No estudo de Al Hayek et al. (2017), que avaliou crianças e jovens com DM1, o nível de HbA1c no final do estudo foi significativamente melhor que o parâmetro basal, tanto na população geral do estudo ($8,5 \pm 1,07$ versus $7,84 \pm 1,06$, $p = 0,008$), quanto entre os pacientes tratados com múltiplas injeções diárias ($8,69 \pm 0,99$ versus $7,4 \pm 0,84$; $p = 0,014$) (174).

No estudo de Varzic et al. (2021), que avaliaram pacientes com DM1, houve uma diminuição significativa nos valores de HbA1c ao final de 3 meses de seguimento, quando comparados aos valores basais ($7,48\% \pm 0,1\%$ versus $7,30 \pm 0,1\%$). Nenhuma alteração foi observada no terceiro mês até décimo segundo mês. O TAR (<70 mg/dL) diminuiu significativamente, enquanto o tempo no alvo de glicose aumentou significativamente. No entanto, nenhuma alteração foi observada no tempo gasto em hipoglicemia durante o mesmo período de acompanhamento, embora uma tendência decrescente estivesse presente. Quase todos os indivíduos reduziram o uso de AMGC e passaram a realizar medições de glicose mais frequentes assim que o SFMG foi introduzido. O estudo demonstrou que a alteração nos valores de HbA1c em toda a coorte foi impulsionada principalmente pelo subgrupo de indivíduos com HbA1c maior ou igual a 7%, com uma queda de $8,22\% \pm 1,14\%$ para $7,68\% \pm 1,26\%$ ao final de 3 meses, alterações subsequentes. Em contrapartida, indivíduos com HbA1c menor que 7% não apresentaram alteração e até mesmo um ligeiro aumento no parâmetro ($6,26\% \pm 0,57\%$ para $6,45 \pm 0,75\%$). Indivíduos que realizaram AMGC menos de 5 vezes por dia

experimentaram uma diminuição constante nos níveis de HbA1c até 6 meses, em comparação àqueles que realizaram AMGC maior ou igual a 5 vezes por dia. O estudo encontrou uma diminuição significativa no HbA1c em indivíduos tratados com sistema de infusão contínua de insulina e múltiplas injeções diárias durante os primeiros três meses, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada em pacientes tratados com infusão subcutânea contínua de insulina durante o período de acompanhamento (171).

3.3.3.3. Satisfação e qualidade de vida

No estudo de Messaaoui et al. (2019), que avaliou crianças e adolescentes com DM1, o escore de satisfação com o SFMG (escore 1 a 15) foi 13 (variação de 12 a 15), após 12 meses de acompanhamento (166).

No estudo de Tyndall et al. (2019), que avaliou pacientes com DM1, os componentes emocionais e relacionados ao tratamento do *Diabetes Distress Scale* melhoraram com o uso da SFMG, porém, as proporções de ansiedade ($p = 0,028$) e depressão ($p < 0,001$) aumentaram após um acompanhamento médio de 245 dias (114).

No estudo de Gernay et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 ou DM2 dependentes de insulina, 82 dos 645 pacientes monitorados com SFMG responderam a um questionário de satisfação. A taxa geral de satisfação foi de 88% após 15 meses (168).

No estudo de Al Hayek et al, (2017), que avaliou crianças e jovens com DM1, em comparação com o nível basal ($1,91 \pm 0,39$ (comportamento), $1,95 \pm 0,38$ (preocupação), $45,9 \pm 5,6$, diferenças positivas significativas observadas em medo de hipoglicemia ($2,1 \pm 0,44$, $p = 0,0001$), preocupação ($1,81 \pm 0,31$, $p = 0,0001$), qualidade de vida ($49,3 \pm 5,8$, $p = 0,002$) ao final do estudo. Houve melhora significativa no comportamento ($2,1 \pm 0,49$, $p = 0,0001$), preocupação ($1,8 \pm 0,35$, $p = 0,0001$), qualidade de vida ($50,6 \pm 6,4$, $p = 0,003$) entre os pacientes tratados com injeções múltiplas de insulina em comparação com o valor basal ($1,97 \pm 0,46$ comportamento, $2,02 \pm 0,42$ preocupação, $44,7 \pm 6,2$ qualidades de vida). Foi observada melhora significativa no comportamento ($2,09 \pm 0,4$, $p = 0,0001$) e preocupação ($1,75 \pm 0,27$, $p = 0,0001$) entre os pacientes tratados com bomba de insulina. Houve correlação positiva observada no comportamento ($r = 0,47$; $p < 0,001$), qualidade de vida ($r = 0,70$; $p < 0,001$) e número médio de medidas exames do SFMG e houve correlação negativa observada na preocupação ($r = -0,43$; $p = 0,002$) e o número médio de varreduras SFMGs (174).

No estudo de Mitsubishi et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 e DM2, após o uso do SFMG, houve uma melhora significativa nas pontuações WHO-5 de todos os pacientes

e nas pontuações DTSQ de 6 itens relacionadas à satisfação em comparação com as pontuações observadas no início do acompanhamento (WHO-5 - $15,5 \pm 4,1$ versus $17,2 \pm 4,5$, $p < 0,001$; DTSQ de 6 itens - $24,8 \pm 6,0$ versus $26,7 \pm 5,2$, $p = 0,001$). No subgrupo de pacientes com DM1, após o uso do SFMG, melhora significativa foi observada nas pontuações WHO-5 e DTSQ de 6 itens relacionadas à satisfação em comparação com o observado no início do acompanhamento (WHO-5 - $15,3 \pm 4,2$ versus $17,4 \pm 4,6$, $p = 0,001$; DTSQ de 6 itens - $24,1 \pm 5,5$ versus $26,4 \pm 5,3$, $p = 0,001$). Por outro lado, para o subgrupo de pacientes com DM2, não foram observadas melhorias significativas em ambas as pontuações após o uso de SFMG (WHO-5 - $15,9 \pm 4,1$ versus $16,9 \pm 4,3$, $p = 0,218$; DTSQ de 6 itens - $26,3 \pm 6,7$ versus $27,2 \pm 5,1$, $p = 0,422$). Mais de 60% dos pacientes classificaram todos os itens do questionário como “bons” ou “muito bons”, independentemente do tipo de diabetes. No entanto, mais pacientes com DM1 acharam o SFMG mais confortável que aqueles com DM2 (172).

No estudo de Al Hayek et al. (2019), que avaliou pacientes com DM1, constatou que a pontuação resumida média geral do DTSQ melhorou significativamente, de $14,4 \pm 6,0$ no início do estudo, para $31,7 \pm 1,9$ ao final de 12 semanas. Ambos os grupos (bomba de insulina e múltiplas injeções diárias) mostraram melhorias significativas na pontuação geral do DTSQ. Os escores de satisfação com o tratamento foram comparáveis para os dois grupos, mas o grupo de múltiplas injeções diárias apresentou uma maior mudança na satisfação. A frequência percebida de hiperglicemia e hipoglicemia também melhorou significativamente desde o início do seguimento até 12 semanas, sem diferença significativa entre os grupos bomba de insulina e múltiplas injeções diárias. A pontuação numérica bruta do índice de bem-estar melhorou significativamente desde o início do seguimento até 12 semanas, com uma diferença significativa para o grupo de múltiplas injeções diárias ($13,1 \pm 3,7$) em comparação com o grupo bomba de insulina ($9,8 \pm 3,9$). A pontuação percentual de bem-estar geral mostrou uma melhoria de 48,5% desde o início do estudo (45,1%) até 12 semanas (93,6%), com uma diferença significativa no bem-estar mental para ambos os grupos. Ao final de 12 semanas, uma proporção mais elevada de pacientes sobre índice de bem-estar relatou respostas “mais de metade das vezes” ou “todo o momento” quando comparado com as respostas iniciais (173).

3.3.3.4. Hospitalização

No estudo RELIEF (2021), que avaliou pacientes, tanto com DM1, quanto com DM2, após a implementação do SFMG, as internações por complicações agudas do diabetes diminuíram em ambos os grupos (-49,0% e -39,4%, respectivamente). Comas relacionados ao diabetes reduziram em DM1 (-39,6%) e DM2 (-31,9%), assim como

cetoacidose diabética em DM1 (-56,2%) e DM2 (-52,1%). No DM2, as internações por hipoglicemia e hiperglicemia diminuíram para -10,8% e -26,5%, respectivamente. Antes da implementação do SFMG, as taxas de hospitalização eram mais elevadas para os indivíduos que não tinham adesão à AMGC e para aqueles que tinham realizado mais AMGC; essas taxas diminuíram 54,0% e 51,2%, respectivamente. 98,1% dos usuários continuaram usando SFMG após 12 meses (120).

No estudo RELIEF (2022), que avaliou pacientes com DM1 e DM2, após dois anos de implementação do SFMG, as hospitalizações por complicações agudas do diabetes reduziram em ambos os grupos (-49,0% e -48,0%, respectivamente). A cetoacidose diabética reduziu em DM1 (-53,0%) e DM2 (-47,0%). A hipoglicemia foi significativamente reduzida no segundo ano em comparação com o primeiro ano em DM2 ($P = 0,0003$) e todos os eventos agudos ($P = 0,007$). O uso de tiras de teste de glicemia reduziu em DM1 (-68,2%) e DM2 (-74,6%) após dois anos de início do SFMG (175).

3.3.3.5. Segurança

Durante o período de acompanhamento de 12 meses do estudo de Messaaoui et al. (2019), que avaliou crianças e adolescentes com DM1, dos 334 pacientes incluídos, 278 começaram a utilizar o SFMG, dos quais 18% apresentaram reações cutâneas e 7% apresentaram dor local (166).

No estudo de Moreno-Fernandez et al. (2018) nenhum evento adverso de segurança foi registrado nos pacientes que receberam SFMG (167).

No estudo de Bosi et al. (2022), não houve visitas ao pronto-socorro ou internações hospitalares por hipoglicemia. O número médio de chamadas paramédicas por hipoglicemia foi de 0,03 (3 chamadas em 105 pacientes) no grupo SFMG e 0,03 (7 em 202) no grupo AMGC. Não houve outras chamadas no grupo SFMG (115).

No estudo de Mitsubishi et al. (2018), que avaliou pacientes com DM1 e DM2, 32 pacientes (40,0%) apresentaram EA, sendo o prurido no local do adesivo o mais frequente (16 pacientes; 20%). No entanto, todos esses EAs desapareceram por conta própria, sem necessidade de intervenção médica (172).

3.4. Avaliação da qualidade metodológica

No geral, 12 ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto à qualidade metodológica através da ferramenta RoB 2.0. Quatro estudos mostraram alto risco de viés, especialmente por causa da perda de dados e mensuração do desfecho. Sete

estudos apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés, sobretudo quanto ao processo de randomização, seguido pela mensuração do desfecho. Três estudos foram classificados como de baixo risco de viés global. Mais informações estão disponíveis na Figura 20 e Figura 21.

Figura 20. Gráfico de semáforos da avaliação individual do risco de viés em ensaios clínicos randomizados utilizando a ferramenta RoB 2.0

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Ajjan 2023	+	+	+	+	+	+
Boucher 2020	+	+	+	+	+	+
Haak 2017	+	-	+	-	+	-
Jefferies 2023	-	+	+	+	+	-
Murata 2023	+	+	+	X	+	X
Oskarsson 2018	+	-	+	-	+	-
Piona 2018	-	-	+	-	-	-
Rose 2021	+	-	X	+	-	X
Xu 2021	+	+	X	X	+	X
Yan 2023	+	+	X	X	+	X
Yaron 2019	+	-	+	-	+	-
Zhang 2021	+	-	+	+	-	-

D1: Processo de randomização

D2: Desvio das intervenções pretendidas

D3: Dados faltantes

D4: Mensuração de desfecho

D5: Reporte seletivo de resultados

X Alto risco de viés

- Risco de viés incerto

+ Baixo risco de viés

Figura 21. Resumo do risco de viés dos estudos incluídos apresentado em percentagens



A escala Newcastle-Ottawa foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica de 15 estudos observacionais. Dois estudos foram avaliados com baixa qualidade porque não atendeu aos padrões de qualidade no domínio do resultado. Todos os demais estudos foram classificados como de alta qualidade, pois atenderam aos limiares para conversão das escalas de Newcastle-Ottawa para os padrões da AHRQ. Mais informações estão disponíveis na Tabela 9.

Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica de estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa

Estudo	1) Representatividade da coorte exposta	2) Seleção da coorte não exposta	3) Determinação da exposição	4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	5) Comparabilidade e de coortes com base em design ou análise	6) Avaliação do resultado	7) Foi um acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorressem	8) Adequação do acompanhamento
Messaaoui et al. (2019) (166)	+	+	+	+	+	+	+	+
Moreno-Fernandez et al. (2018) (167)	+	+	+	●	+	+	+	+
van Mark et al. 2019 (169)	+	+	+	●	+	+	+	+
Tyndall et al. (2019) (114)	+	+	+	●	+	+	+	+
Gernay et al. (2018) (168)	+	+	+	+	+	+	+	+
Greve et al. (2020) (110)	+	+	+	+	+	+	+	+
Al Hayek et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+	-
Al Hayek et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+	-
Bosi et al. (2022)	+	+	+	+	+	+	+	-
Kandiyali et al. (2023)	+	+	+	+	+	+	+	+
Mitsubishi et al. (2018)	+	+	+	+	+	-	-	+
Nathanson et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
Roussel et al. (2021)	+	+	+	-	+	+	+	-
Varzic et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+	-
Riveline et al. (2022)	+	+	+	-	+	+	+	-

● = baixo risco; ● = alto risco; ● = algumas preocupações.

3.5. Avaliação da certeza da evidência

De acordo com a estrutura GRADE, os resultados obtidos para os parâmetros de avaliação de HbA1c, hipoglicemia e qualidade de vida são descritos na Tabela 10 (estudos randomizados) e Tabela 11 (estudos observacionais). Sobre os desfechos de HbA1c e qualidade de vida, os estudos randomizados apresentaram certeza moderada. A principal razão para esse resultado é o viés de detecção. Por outro lado, o desfecho de hipoglicemia foi considerado como sendo de alta certeza. Nos estudos observacionais, HbA1c e hipoglicemia foram considerados com alto nível de certeza e o desfecho de qualidade de vida teve nível moderado de certeza, devido à presença de evidências indiretas.

Tabela 10. Avaliação de certeza de evidência, de acordo com a ferramenta GRADE para ensaios clínicos randomizados

Avaliação de certeza de evidência							Impacto	Certeza	Importância
Número de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Inacurácia	Outras considerações			
Desfecho 1: HbA1C									
10	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	De acordo com os resultados de Zhang et al. (2021), na semana 24, o nível de HbA1c do grupo SFMG foi de 8,16 ± 1,03%, bem inferior ao do grupo AMGC (8,68 ± 1,01%; p = 0,003) Yan et al., (2023) declararam que, na semana 24, houve redução média significativa no nível de HbA1c em relação ao valor basal [7,7mmol/mol; IC 95%, 4,4 a 9,8 mmol /mol] no grupo SFMG	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Desfecho 2: hipoglicemia									
7	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Nenhum	O estudo REPLACE relatou que, após 12 meses, pacientes no grupo SFMG tiveram o tempo de hipoglicemia (<70 mg/dL) reduzido em 50% em comparação aos dados iniciais (p= 0,0002). A hipoglicemia noturna (<70 mg/dL) foi reduzida em 52% (p= 0,0002). A frequência de episódios hipoglicêmicos (<45 mg/dL) foi reduzida em 62% (p= 0,0002 (p= 0.0002)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Desfecho 3: qualidade de vida									
7	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Grave	Não grave	Nenhum	Boucher et al. (2020) relataram que a satisfação geral dos pacientes, avaliada por meio do questionário DTSQ, foi maior entre aqueles que foram acompanhados pelo SFMG aos seis meses (p< 0,0001)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Tabela 11. Avaliação de certeza de evidência, de acordo com a ferramenta GRADE para estudos observacionais

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Número de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Inacurácia	Outras considerações			
Desfecho 1: HbA1c									
7	Estudos observacionais	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	<p>Moreno-Fernandez et al. (2018) declararam que foi detectada uma melhora significativa na HbA1c entre participantes que receberam SFMG em comparação aos que receberam AMGC (7,1% versus 7,8%, p = 0,04) após seis meses de acompanhamento</p> <p>van Mark et al. (2019) concluíram que os níveis medianos de HbA1c foram reduzidos com SFMG (7,5%) e SMCG em tempo real (7,5%), quando comparados a AMGC (7,8%, p<0,01)</p> <p>De acordo com Bosi et al. (2022), uma redução significativa na HbA1c foi detectada entre aqueles que receberam SFMG em comparação aos que receberam AMGC na análise completa do caso (8 mmol/mol ± 1,2 versus 5 mmol/mol ± 1,0) 5 mmol/mol ± 1.0)</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Desfecho 2: hipoglicemia									
11	Estudos observacionais	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	<p>Messaaoui et al. (2019) relataram que a taxa de episódios hipoglicêmicos graves foi reduzida em 53% no grupo SFMG (p = 0,012), ao passo que permaneceu estável no grupo comparador</p> <p>Nathanson et al. (2021) relataram que usuários de SFMG tiveram uma chance 21% menor de ter um ou mais</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

							<p>episódios hipoglicêmicos graves que controles usando AMGC (OR 0,79 [IC 95% 0,69 a 0,91]; p = 0,0014)</p> <p>De acordo com van Mark et al. (2019), estatisticamente, menos usuários de SFMG (5,7%) experimentaram hipoglicemia grave se comparados àqueles que receberam AMGC (11,3%)</p>		
Desfecho 3: qualidade de vida									
6	Estudos observacionais	Não grave	Não grave	Grave	Não grave	Nenhum	<p>Xu et al. relataram que os escores de DQOL no grupo SFMG diminuíram significativamente em relação ao valor basal (p <0,05), ao passo que permaneceram inalterados no grupo AMGC</p> <p>De acordo com os resultados alcançados por Gerney et al., pacientes acompanhados com SFMG apresentaram taxa geral de satisfação de 88% após 15 meses</p> <p>Mitsuishi et al. declararam que melhorias significativas foram observadas nas pontuações WHO-5 de todos os pacientes e nas pontuações DTSQ de 6 itens relacionadas à satisfação após o uso de SFMG, quando comparados às pontuações do início do seguimento</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

3.6. Discussão das evidências

O DM é definido como um grupo de doenças metabólicas que envolvem diferentes genes e têm em comum a hiperglicemia crônica, resultante de defeitos existentes na secreção ou ação da insulina, ou ocorre em ambas as formas (2). Em geral, o DM pode ser classificado em quatro categorias: DM1, DM2, diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos de DM (devido a outras causas, como síndromes monogênicas de diabetes, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por drogas ou produtos químicos) (3–5).

Para pacientes diagnosticados com DM1, o tratamento visa imitar a secreção fisiológica de insulina. O tratamento de pacientes com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, terapia com insulina, autoteste glicêmico, orientação nutricional e exercício físico monitorado (10). O arsenal terapêutico para pacientes com DM2 é amplo, representado por diferentes classes farmacológicas, incluindo o uso de antidiabéticos orais, medicamentos injetáveis não insulínicos e, em alguns casos, o uso de insulina basal isoladamente ou combinada com insulina rápida, dependendo das características clínicas do paciente (a insulinização completa é às vezes chamada de regime basal-bolus) (8,10,12,13).

Embora o tratamento adequado de DM seja fundamental para o bom controle glicêmico, estudos brasileiros indicam que grande parte dos indivíduos com diagnóstico de DM apresentam dificuldade para manter controle glicêmico adequado. Menos de 13% das pessoas com DM1 apresentaram bom controle glicêmico baseado na meta de HbA1c (48). Esse cenário contribui para alta taxa de ocorrência de hipoglicemia em pacientes que usam insulina no país. Estudo HAT demonstrou que 91,7% dos pacientes brasileiros com DM1 e 61,8% com DM2 tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia durante as 4 semanas durante período de acompanhamento. Essas taxas foram mais elevadas do que as registradas em estudo global e em países latino-americanos (49).

O DM pode desencadear uma variedade de complicações e condições médicas concomitantes, as quais têm o potencial de diminuir consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. O mau controle glicêmico está associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, oculares, renais e neurológicas. Além disso crianças com DM1, em comparação com indivíduos sem a doença, apresentam um desempenho cognitivo ligeiramente inferior na maioria dos domínios cognitivos; principalmente, inteligência, memória, função executiva, atenção e velocidade psicomotora (32–39). O uso de dispositivos de medição de glicose no sangue em pacientes com DM é essencial para

o bom controle da doença e evitar episódios de hipoglicemia. Durante décadas, os dispositivos do tipo AMGC foram o principal recurso para monitoramento da glicose no sangue e proporcionaram melhorias no controle dos níveis de glicose em pacientes com DM1 e DM2 (82).

Com o passar dos anos, outras opções de tecnologias de monitoramento foram desenvolvidas de forma beneficiar o usuário através de maior detalhe no acompanhamento das variações glicêmicas (105). O SFMG possibilita monitoramento eficaz, seguro e conveniente da glicose sem a necessidade de uma rotina de testagem através de picadas nos dedos (88–90). O SFMG registra os níveis de glicose intersticial a cada 15 minutos, que são inseridos em um leitor ou aplicativo que gera um Perfil Ambulatorial de Glicose, indicando tendências de aumento ou diminuição da glicose, e outras métricas de controle glicêmico, como tempo dentro da meta, variabilidade glicêmica, frequência e horários de episódios de hipoglicemia, indicador de controle glicêmico, entre outros (91,93–95,176). Esta tecnologia permite a avaliação de hipoglicemias noturnas e assintomáticas, tão frequentes no Brasil como supracitado.

A tecnologia SFMG permite uma análise dos níveis de glicose além do que é possível com as análises tradicionais do sangue capilar possibilitando a avaliação de tendências nos níveis de glicose. Também é possível avaliar outras informações como por exemplo a tendências de estabilidade, queda ou aumento através de setas direcionais, possibilitando intervenções mais precisas no controle glicêmico (132). Essas informações podem ser utilizadas para determinar e gerenciar variações glicêmicas e perfis diários, além de fornecer informações fundamentais para a adaptação dos hábitos e estilo de vida, assim como na tomada de decisões terapêuticas imediatas. (107).

É Identificado uma melhoria nos indicadores glicêmicos quando feito o monitoramento da glicose com o dispositivo SFMG (108–119), além de apresentar uma diminuição no número de eventos agudos e hospitalizações (120–125) em conjunto com uma melhoria na qualidade de vida do paciente (124,127). Calliari e colaboradores observaram em um estudo brasileiro que os usuários faziam a leitura do sensor uma média de 14 vezes ao dia, aproximadamente 17% a mais que a média observada no resto do mundo que é de 12 leituras por dia com o dispositivo SFMG. Esse aumento na frequência de monitoramento apresentou consequências positivas para os usuários, como a redução nos valores de hemoglobina glicada, redução no tempo de hiperglicemia e aumento no tempo dentro da meta glicêmica (tempo na faixa) (128).

Em um estudo focado na população jovem com idade entre 13 e 19 anos, foi identificado menor desconforto sob a pele (70,1%) além de menor incomodo com a dor causada pelo sensor do que comparado com a causada pela rotina diária de picadas no dedo para AMGC (85,5%) (129). O SFMG também foi considerado como mais compatível com o estilo de vida do paciente (91%), possibilitando uma leitura da glicose mais discreta (83,6%), confortável (85,1%), fácil (95,5%), rápida (82,1%), simples (79,1%), privada (88,1%) e menos estressante (77,6%) do que o identificado quando comparado ao AMGC (129).

Outro estudo em pacientes juvenis com DM1 relatou uma diminuição significativa no número de episódios hipoglicêmicos por mês no grupo SFMG ($p = 0,03$), em relação ao valor basal observado no início do estudo (163).

No Grupo de Estudo ISCHIA (2023), que avaliou pacientes com DM1 com mais de 5 anos, o índice de glicemia baixa e o índice de glicemia baixa grave (LBGI) > 5 foram significativamente reduzidos no grupo SFMG em comparação com o grupo AMGC (2,51 versus 3,26, $p = 0,013$), respectivamente. Não houve diferença significativa nos escores nos questionários de áreas problemáticas no diabetes e qualidade de vida entre os dois grupos ($p = 0,206$ versus $p = 0,600$), sugerindo que o dispositivo SFMG não aliviou o sofrimento nos participantes (162).

Em outro estudo com pacientes DM1, concluiu-se que, após 24 semanas, foram observadas reduções médias significativas nos níveis de HbA1c em relação ao valor basal no grupo SFMG em comparação com o grupo AMGC. A diferença de tratamento ajustada entre os grupos na mudança média nos níveis de HbA1c foi de 3,3 mmol/mol; IC 95% 0,0 a 6,6 mmol/mol) com uma melhoria na HbA1c, favorecendo significativamente o SFMG após ajuste do valor basal respectivo da HbA1c ($p = 0,04$) (164).

Embora o crescente conjunto de evidências apoie fortemente a superioridade do SFMG em comparação com outras técnicas de monitoramento de glicose no sangue, algumas limitações vieram à tona. O fornecimento de treinamento específico para pacientes que utilizam SFMG é um desafio. A eficácia deste sistema de monitorização inovador poderia ser potencialmente melhorada através de iniciativas educativas específicas, garantindo que os utilizadores estejam adequadamente equipados para obter o máximo benefício. Além disso, a limitação de durações curtas de estudo com desenhos heterogêneos representa uma restrição na elucidação completa do impacto a longo prazo e da generalização das vantagens do SFMG. Uma abordagem mais abrangente e padronizada aos desenhos e durações dos estudos poderia produzir compreensão mais profunda

sobre os benefícios sustentados do SFMG. Além disso, existe uma lacuna na investigação centrada em crianças e populações de pacientes jovens, indicando uma necessidade crítica de investigação adicional nestes dados demográficos.

4. Avaliação Econômica

O modelo econômico desenvolvido para presente submissão de FreeStyle Libre® foi baseado na publicação desenvolvida por Bahia e colaboradores (2023) (1).

4.1. Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de SFMG na monitorização glicêmica de pessoas vivendo com DM1 e DM2.

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de avaliação econômica estão resumidos na Tabela 12. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 12. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-minimização

Componente	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Horizonte Temporal	Um ano
Taxa de desconto	Nenhuma taxa de desconto foi aplicada no modelo
População	Pessoas com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2.
Intervenção	FreeStyle Libre®
Comparadores	Automonitorização da glicemia capilar
Desfecho	Eventos de hipoglicemia grave Eventos de hipoglicemia não grave Hospitalização por cetoacidose diabética
Resultados	DM1: <ul style="list-style-type: none">• Razão de custo-efetividade incremental: R\$ 26.384,43/QALY• Benefício monetário líquido: R\$ 3.761,00 DM2: <ul style="list-style-type: none">• Razão de custo-efetividade incremental: R\$ 39.872,33/QALY• Benefício líquido monetário: R\$ 23,00

4.2. Métodos

4.2.1. População

A população considerada nesta análise é composta por indivíduos adultos e pediátricos (a partir de 4 anos de idade) vivendo com DM1 ou DM2 em uso de insulinoterapia intensiva (múltiplas doses de insulina).

4.2.2. Intervenção

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é a utilização contínua do FSL para monitorização no nível de glicose no líquido intersticial com uso esporádico de AMGC.

4.2.3. Comparador

O comparador eleito para o modelo é a AMGC, que é atualmente o único dispositivo de monitoramento disponível no SUS.

4.2.4. Desfechos

Os desfechos avaliados pelo modelo foram eventos de hipoglicemia grave e não grave, hospitalização por cetoacidose

4.2.5. Perspectiva

Essa análise econômica é realizada da perspectiva do SUS, avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como os dispositivos e insumos, consultas médicas e atendimentos ambulatoriais e hospitalares.

4.2.6. Horizonte temporal

Considerando o tempo de avaliação dos estudos, bem como os desfechos de eficácia avaliados (hipoglicemia e cetoacidose), adotou-se um horizonte temporal de um ano.

4.2.7. Taxa de desconto

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, a taxa de desconto não é aplicável em horizonte de tempo inferiores a um ano (177).

4.2.8. Resultados

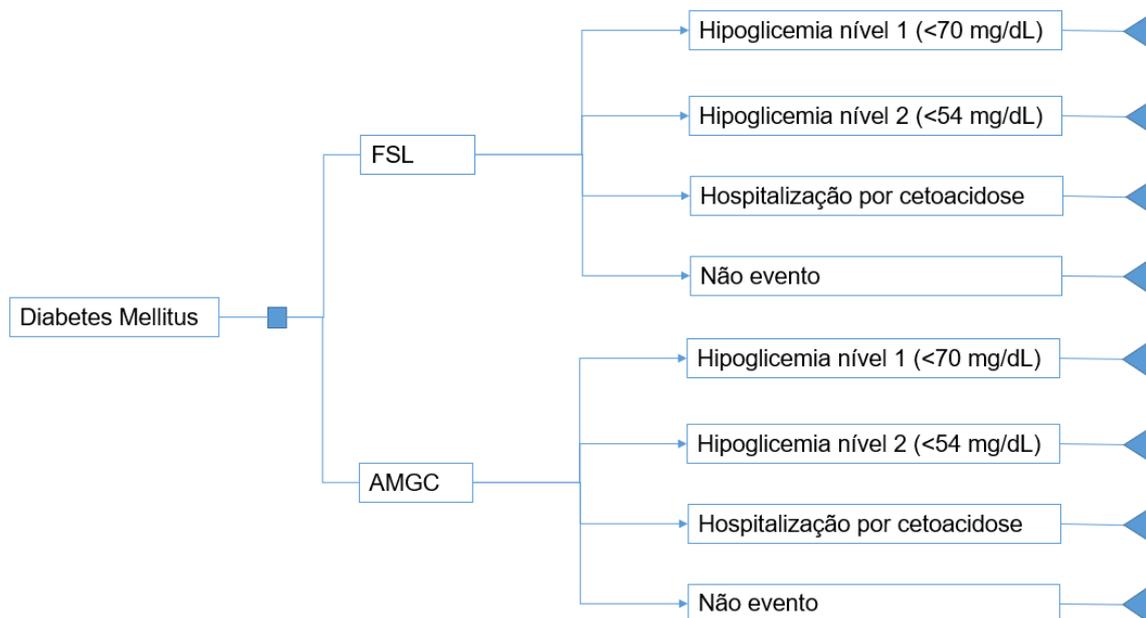
Os resultados são apresentados como razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e benefício monetário líquido (NMB), ponderados pela proporção de usuários de insulina com DM1 e DM2 no Brasil. O RCEI é calculado dividindo a diferença nos custos totais pela diferença nas medidas de desfechos em saúde, que nesse caso foi utilizado anos

de vida ajustado pela qualidade (QALY) (178). O NMB é calculado como o benefício de uma terapia expresso em termos monetários líquidos de todos os custos (179). O efeito da incerteza no RCEI foi avaliado por meio de análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas (PSA). As análises de sensibilidade determinísticas (DSA) foram realizadas para avaliar o impacto das entradas e suposições do modelo nos resultados, variando os parâmetros um de cada vez para os valores limite inferiores ou superiores. Esses valores foram obtidos usando uma variação de intervalo de confiança de 95% ou, se não estivesse disponível, uma variação de 20%. A PSA avaliou o impacto da incerteza ao variar simultaneamente os parâmetros de custo, utilidade e efeito do tratamento como valores aleatórios dentro do intervalo entre os limites inferiores e superiores das variáveis nos resultados.

4.2.9. Modelo econômico

Foram desenvolvidas duas árvores de decisão idênticas, uma para cada tipo de diabetes, na qual pacientes em uso do FSL ou da AMGC podem sofrer hipoglicemia não grave, hipoglicemia grave, cetoacidose ou nenhum evento (Figura 22).

Figura 22. Árvore de decisão utilizada no modelo



Nota: Assumiu-se que há três circunstâncias nas quais o paciente em uso do FSL deve utilizar o teste de "ponta de dedo":
 1) Durante períodos de rápida alteração nos níveis da glicose (a glicose do fluido intersticial pode não refletir com precisão o nível da glicose no sangue);
 2) Para confirmar uma hipoglicemia ou uma iminente hipoglicemia registrada pelo sensor;
 3) Quando os sintomas não corresponderem às leituras do sistema flash de monitoramento da glicose.

Abreviatura: FSL – FreeStyle Libre; AMGC: Automonitorização da glicemia capilar

Além disso, algumas premissas foram assumidas no modelo:

- A redução média nos eventos de hipoglicemia em 24 horas se manteria constante quando avaliada em horizontes de tempo mais longos, portanto, a diminuição relativa na taxa anual de eventos de hipoglicemia foi aplicada apenas uma vez.
- As taxas de hipoglicemia e cetoacidose foram constantes ao longo do horizonte de tempo.
- Considerou-se glicemia menor que 55 mg/dL equivalente a menor que 54 mg/dL (hipoglicemia nível 2).
- A hipoglicemia nível 1 (nível de glicose menor que 70 mg/dL) foi imputada a desutilidade de eventos de hipoglicemia não grave.
- A hipoglicemia nível 2 (nível de glicose menor que 54 mg/dL) foi imputada a desutilidade da hipoglicemia grave e os custos de internação por hipoglicemia.
- Foi considerado que os resultados dos estudos pivotais, realizados com pacientes com 18 anos de idade ou mais, são extensíveis aos pacientes mais jovens (4 a 17 anos).
- Foi assumido que eventos de hipoglicemia nível 1 não acarretariam custos para o paciente, apenas uma desutilidade subtraída a cada evento.
- A frequência de automonitoramento de glicose no sangue foi considerada constante ao longo do horizonte de tempo.
- O impacto no tratamento e dosagem da insulina não foi modelado nesta avaliação.

4.2.10. Inputs do modelo

4.2.10.1. Inputs sobre automonitorização de glicemia sanguínea

As diretrizes do Ministério da Saúde para DM1 recomendam AMGC três ou quatro vezes ao dia (média de 3,5; limite inferior 3; limite superior 4) (180). Embora o AMGC seja recomendado para pacientes com DM2 que usam insulina, não há um número recomendado de medições por dia (181). Para este estudo, assumimos as mesmas recomendações para DM1 e DM2.

O uso do AMGC em pacientes que utilizam FSL pode ocorrer quando os sintomas não coincidem com as leituras do sistema de monitoramento de glicose em flash. Portanto, o número de AMGC diários com FSL para DM1 foi assumido como sendo 0,5, de acordo com o estudo de Bolinder et al. (152) (limite inferior 0,37; limite superior 0,63), e para DM2 foi assumido como sendo 0,3, de acordo com o estudo de Haak et al. (153) (limite inferior 0,12; limite superior 0,48) (Tabela 13).

Tabela 13. Frequência de automonitoramento da glicemia em DM1 e DM2 com e sem FreeStyle Libre

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
DM1				
Frequência diária de AMGC sem FreeStyle Libre	3,5	3	4	Ministério da Saúde (2020) (181)
Frequência diária de AMGC com FreeStyle Libre	0,5	0,37	0,63	Bolinder et al. (2016) (152)
DM2				
Frequência diária de AMGC sem FreeStyle Libre	3,5	3	4	Ministério da Saúde (2020) (181)
Frequência diária de AMGC com FreeStyle Libre	0,3	0,12	0,48	Haak et al. (2017) (153)

Abreviaturas: AMGC - Automonitorização da glicemia capilar

4.2.10.2. Inputs de eventos de hipoglicemia

Para considerar o potencial efeito do FSL na ocorrência de hipoglicemia grave, foi aplicado as alterações nos eventos basais de níveis de glicose menor que 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas para o FSL dos estudos pivotais na incidência de hipoglicemia grave obtidas no estudo *Hypoglycemia Assessment Tool study* (HAT) com a população brasileira que vivem com DM1 e DM2 (49). Conseqüentemente, a mesma abordagem foi adotada para eventos de níveis de glicose menor que 3,9 mmol/L (70 mg/dL) em 24 horas, nos quais as diferenças observadas a partir do basal com FSL nos estudos pivotais foram aplicadas à incidência de eventos de hipoglicemia não grave capturada no estudo HAT (49). Esta abordagem também foi utilizada por outros autores (182) e está em conformidade com a relação entre a ocorrência de hipoglicemia bioquímica e a ocorrência de hipoglicemia grave (183). Beck et al. descobriram que o risco de hipoglicemia grave em um período de 3 meses foi maior quando houve pelo menos um evento de hipoglicemia bioquímica identificado (menor que 70,0 mg/dL ou menor que 5,4 mg/dL) no conjunto de dados do *Diabetes Control and Complications Trial* (183). Os inputs de eficácia para DM1 e DM2 são apresentados, respectivamente, na Tabela 14 e Tabela 15.

O estudo HAT foi um estudo observacional desenvolvido para explorar a incidência e a consciência da hipoglicemia entre pacientes tratados com insulina no Brasil. Ele incluiu 321 pacientes com DM1 e 293 com DM2, com tempo médio de uso de insulina de 14,0 e 6,0 anos, respectivamente. O estudo capturou a incidência de hipoglicemia grave e não grave, a frequência de eventos noturnos e de eventos que requereram hospitalização (49).

Tabela 14. Inputs de hipoglicemia para DM1

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Eventos de hipoglicemia não grave por paciente-ano	99	94,8	103,3	Lamounier et al. (2018) (49)
Eventos de nível de glicose < 3,9 mmol/L (70 mg/dL) em 24 horas	- 25,8%	-20,6%	-31,0%	Bolinder et al. (2016) (152)
Eventos graves de hipoglicemia por paciente-ano	9,8	8,5	11,3	Lamounier et al. (2018) (49)
Eventos de nível de glicose < 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas por paciente-ano com FSL	5,05	4,38	5,82	Bolinder et al. (2016) (152)
Proporção de eventos noturnos de hipoglicemia	54%	-	-	Lamounier et al. (2018) (49)
Proporção de eventos graves de hipoglicemia que requerem hospitalização	5,2%	4,2%	6,2%	Lamounier et al. (2018) (49)

Tabela 15. Inputs de hipoglicemia para DM2

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Eventos de hipoglicemia não grave por paciente-ano	25,5	23,7	27,9	Lamounier et al. (2018) (49)
Eventos de nível de glicose < 3,9 mmol/L (70 mg/dL) em 24 horas	- 27,7%	-22,2%	-33,2%	Haak et al. (2017) (153)
Eventos graves de hipoglicemia por paciente-ano	6,2	5,2	7,4	Lamounier et al. (2018) (49)

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Eventos de nível de glicose < 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas por paciente-ano com FSL	3,17	2,66	3,79	Haak et al. (2017) (153)
Proporção de eventos noturnos de hipoglicemia	27%	-	-	Lamounier et al. (2018) (49)
Proporção de eventos graves de hipoglicemia que requerem hospitalização	3,3%	2,6%	4,0%	Lamounier et al. (2018) (49)

4.2.10.3. Inputs de cetoacidose

O efeito do FSL na incidência de hospitalizações devido à cetoacidose foi avaliado em um estudo francês. Roussel et al. (184) utilizaram um banco de dados nacional de reembolsos para estimar as taxas de cetoacidose (códigos CID-10 E10.1) no ano anterior à iniciação do FSL e no primeiro ano de uso do dispositivo. As taxas anuais de cetoacidose foram reduzidas em 52% e 47% após a iniciação do FSL para DM1 e DM2, respectivamente (184) (Tabela 16).

Tabela 16. Inputs de cetoacidose

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
DM1				
Frequência de automonitoramento da glicemia em DM1 e DM2 com e sem FreeStyle Libre	5,46	3,13	8,31	Roussel et al. (2020) (184)
Taxas de hospitalização por cetoacidose diabética por 100 pacientes-ano com FreeStyle Libre	2,59	1,85	3,31	Roussel et al. (2020) (184)
DM2				
Frequência de automonitoramento da glicemia em DM1 e DM2 com e sem FreeStyle Libre	1,7	1,17	2,51	Roussel et al. (2020) (184)

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Taxas de hospitalização por cetoacidose diabética por 100 pacientes-ano com FreeStyle Libre	0,9	0,37	1,23	Roussel et al. (2020) (184)

Abreviaturas: DM1 - Diabetes mellitus tipo 1; DM2 Diabetes mellitus tipo 2

4.2.10.4. Inputs de utilidade

As utilidades basais para DM1 e DM2 foram extraídas do estudo de Bahia et al., (2017) (63). Esse estudo multicêntrico avaliou a qualidade de vida e calculou os valores de utilidade associados à hipoglicemia em pacientes com DM1 tratados pelo SUS (63). A desutilidade para eventos de hipoglicemia grave e não grave foram utilizadas para eventos de nível de glicose menor que 2,5 mmol/L (45 mg/dL) e eventos de nível de glicose menor que 3,9 mmol/L (70 mg/dL), respectivamente. Foi utilizada a equação de regressão proposta por Laurisden et al. (185) para ajustar a desutilidade de eventos hipoglicêmicos, reduzindo a utilidade à medida que a frequência aumenta.

Matza et al. (186) estimaram a utilidade relacionada ao uso do FSL em comparação com o AMGC. Eles entrevistaram 209 indivíduos de Edimburgo e Londres (Reino Unido) usando o método de *trade-off* de tempo. A diferença de 0,030 entre as utilidades atribuídas a ambos os estados de saúde, FSL e AMGC, foi aplicada ao modelo como a utilidade associada ao uso do FSL tanto para DM1 quanto para DM2 (186) (Tabela 17).

Tabela 17. Inputs de Utilidade

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Utilidade relacionada à utilização de FreeStyle Libre	0,30	0,024	0,036	Matza et al. (2017) (186)
DM1				
Utilidade DM1	0,801	0,787	1	Bahia et al. (2017) (63)
Desutilidade de eventos de hipoglicemia não graves	0,131	0,129	0,133	Lamounier et al. (2018) (49) Laurisden et al. (2014) (185)

Parâmetro	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Desutilidade de eventos hipoglicêmicos diurnos graves	0,047	0,033	0,062	Evans et al. (2013) (187)
Desutilidade de eventos hipoglicêmicos noturnos graves	0,051	0,037	0,065	Evans et al. (2013) (187)
Desutilidade de eventos de cetoacidose diabética	0,0091	0	0,0287	Peasgood et al. (2016) (188)
DM2				
Utilidade DM2	0,801	0,787	1	Bahia et al. (2017) (63)
Desutilidade de eventos de hipoglicemia não graves	0,079	0,077	0,082	Lamounier et al. (2018) (49) Laurisden et al. (2014) (185)
Desutilidade de eventos hipoglicêmicos diurnos graves	0,047	0,033	0,062	Evans et al. (2013) (187)
Desutilidade de eventos hipoglicêmicos noturnos graves	0,051	0,037	0,065	Evans et al. (2013) (187)
Desutilidade de eventos de cetoacidose diabética	0,0091	0	0,0287	Peasgood et al. (2016) (188)

Abreviaturas: DM1 - Diabetes mellitus tipo 1; DM2 Diabetes mellitus tipo 2

4.2.10.5. Inputs de custos

Os custos associados ao AMGC incluíram o fornecimento de um glicosímetro (custo único), lancetas descartáveis e tiras reagentes. Os custos desses recursos foram extraídos do painel de preços públicos de saúde do SUS (BPS - Banco de Preços em Saúde), calculando a média ponderada das compras públicas realizadas no período de competência de janeiro a dezembro de 2023. Os custos do FSL incluíram um leitor (1ª compra, custo único) e os sensores, substituídos a cada período de 14 dias.

O custo mediano da hospitalização por cetoacidose foi extraído do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Os dados públicos foram extraídos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) para o período de competência de janeiro a setembro de 2023, usando códigos CID-10 para cetoacidose (E10.1; E13.1 ou E14.1) e os códigos de reembolso do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para tratamento de distúrbios metabólicos (03.03.03.004-6); ou tratamento de diabetes mellitus (03.03.03.003-8); ou unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica nível I (custo diário; 08.02.01.014-8); ou UTI pediátrica nível II (custo diário, 08.02.01.015-6); ou UTI pediátrica nível III (custo diário; 08.02.01.007-5); ou UTI adulta nível I (custo diário, 08.02.01.010-5); ou UTI adulta nível II (custo diário, 08.02.01.008-3); ou UTI adulta nível III (custo diário, 08.02.01.009-1) (Tabela 18). Quanto maior o nível da UTI, maior o uso de recursos médicos e maior o custo.

O custo mediano da hospitalização devido à hipoglicemia grave foi retirado do SIH/SUS usando códigos CID-10 para hipoglicemia (E16.0; E16.1; ou E16.2) e códigos de procedimentos do SIGTAP. No estudo HAT, 5,2% dos pacientes com DM1 e 3,3% dos pacientes com DM2 relataram hospitalização devido à hipoglicemia. Esses números foram utilizados para ponderar o custo da hipoglicemia grave (49) (Tabela 18). A definição amplamente aceita de hipoglicemia grave nas diretrizes refere-se a episódios de hipoglicemia que requerem assistência de outra pessoa (181,189). Nesse sentido e considerando que essa ação não implica custos do ponto de vista do SUS, apenas os custos de hospitalização foram considerados na análise. Essa suposição levou a uma subestimação da incidência de eventos de hipoglicemia grave que frequentemente não chegam ao hospital. Também foi assumido que eventos de hipoglicemia não graves não incorrem custos para o SUS.

Tabela 18. Inputs de custos

Parâmetros	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Leitor e Sensor FreeStyle Libre® (custo único inicial)	R\$ 579,80	R\$ 521,82	R\$ 637,78	Preço sugerido Abbott
Sensor FreeStyle Libre® (custo unitário)	R\$ 289,90	R\$ 260,91	R\$ 318,89	Preço sugerido Abbott

Parâmetros	Média	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Glicômetro (custo único)	R\$ 43,71	R\$ 39,34	R\$ 48,08	BPS (190)
Tiras (custo unitário)	R\$ 0,33	R\$ 0,30	R\$ 0,36	BPS (191)
Lancetas (custo unitário)	R\$ 0,09	R\$ 0,08	R\$ 0,10	BPS (192)
Hospitalização por hipoglicemia grave	R\$ 360,80	R\$ 139,42	R\$ 711,50	DATASUS (193)
Hospitalização por cetoacidose	R\$ 577,19	R\$ 380,85	R\$ 2.202,83	DATASUS (193)

Nota: Os números médios foram utilizados na análise do caso base. Os valores dos limites inferior e superior foram utilizados na análise de sensibilidade.

BPS, Banco de Preços em Saúde; DATASUS, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

4.3. Resultados

Em um horizonte de 1 ano, o tratamento com FSL combinado com AMGC esporádico apresentou uma perspectiva positiva para DM1 e DM2, em comparação com AMGC isolado. O cenário de DM1 mostrou uma diferença de QALY de 0,276, uma diferença de custo de R\$ 7.287,00 e um ICER de R\$ 26.383,38 por QALY ganho. Em comparação, os resultados de DM2 demonstraram uma diferença de QALY de 0,184, uma diferença de custo de R\$ 7.323,00 e um ICER de R\$ 39.870,64 por QALY ganho. Os resultados completos estão disponíveis na Tabela 19. As Figura 23 e Figura 24 apresentam o plano de custo efetividade para DM1 e DM2, respectivamente.

Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade de FSL comparado com AMGC para DM1 e DM2

Parâmetro	Custo total	QALY total	Diferença de custo	Diferença de QALY	RCEI	NMB
DM1						
FSL	R\$ 8.083	0,464	R\$ 7.287	0,276	R\$ 26.384,43	R\$ 3.761
AMGC	R\$ 796	0,187				
DM2						
FSL	R\$ 7.987	0,607	R\$ 7.323	0,184	R\$ 39.872,33	R\$ 23
AMGC	R\$ 664	0,423				

Figura 23. Plano de custo efetividade para DM1

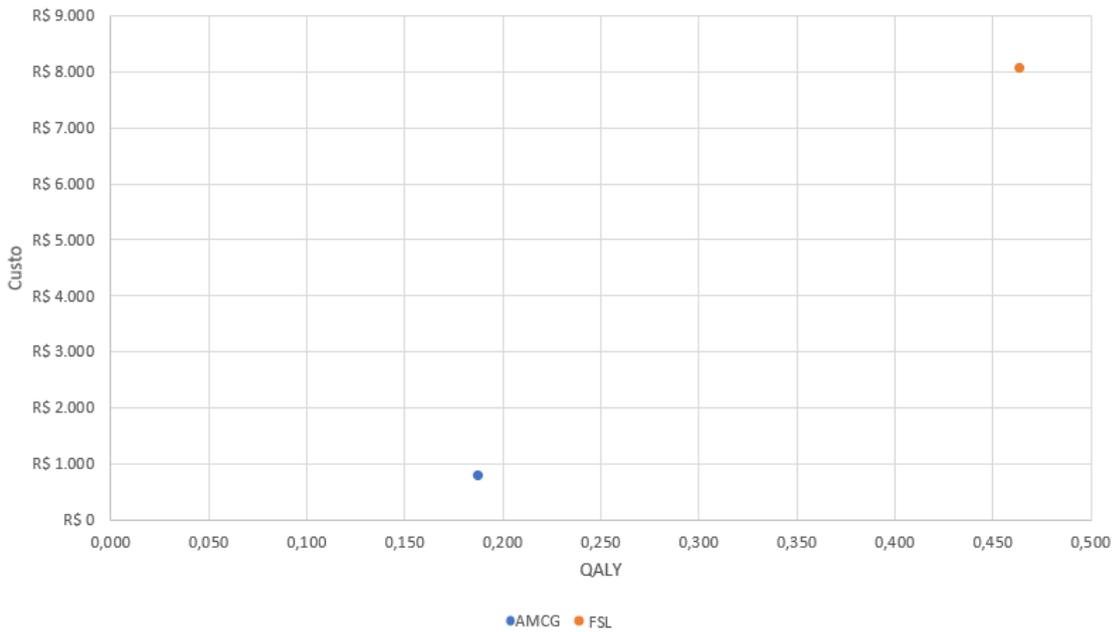
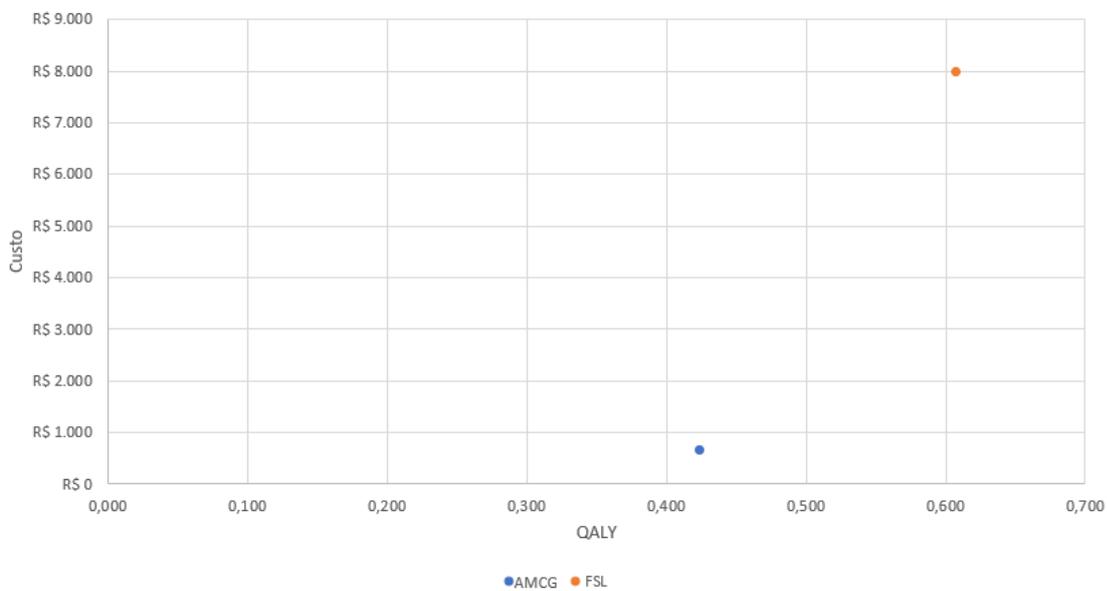


Figura 24. Plano de custo efetividade para DM2



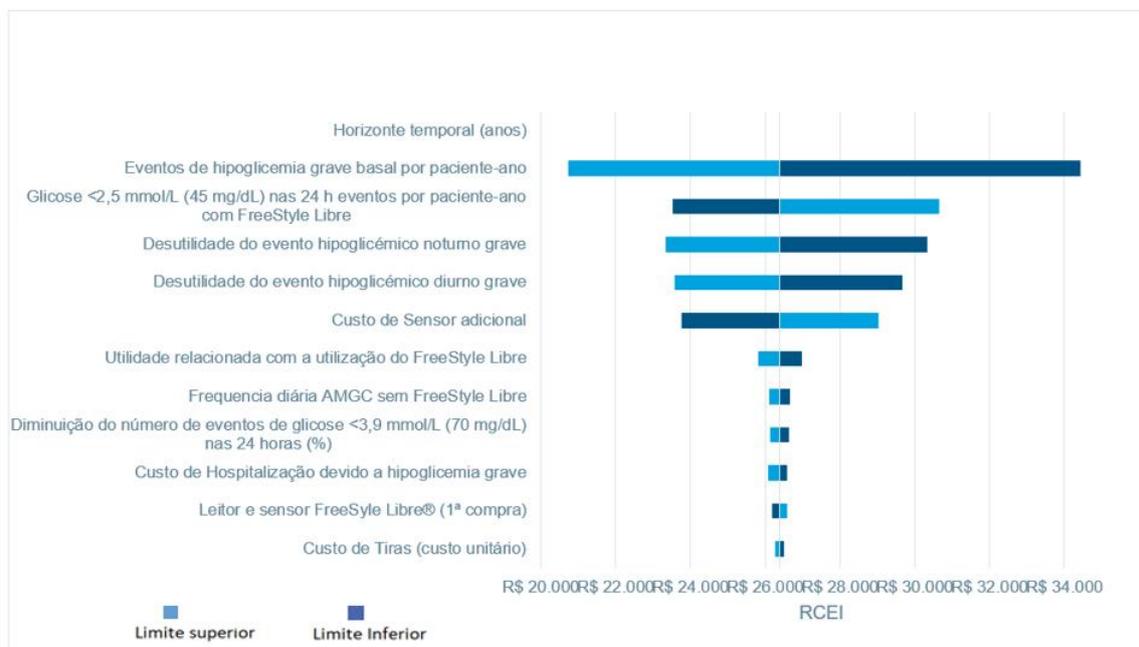
4.3.1. Análises de sensibilidade determinísticas (DSA)

Em relação a análise de sensibilidade determinística para o RCEI, observou-se que os parâmetros: taxas de eventos basais de hipoglicemia grave por paciente-ano, eventos de glicose menor que 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas por paciente-ano com o FSL e a desutilidade de eventos graves de hipoglicemia durante o dia foram os parâmetros com maior incerteza e que poderiam impactar os resultados para DM1. Por outro lado, a análise determinística utilizando o desfecho NMB, o parâmetro mais sensíveis da análise foram: taxas de eventos basais de hipoglicemia grave por paciente-ano foi o mais

sensível, seguido de desutilidade de eventos graves de hipoglicemia durante o dia e eventos de glicose menor que 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas por paciente-ano com o FSL (Figura 25 e Abreviaturas - RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

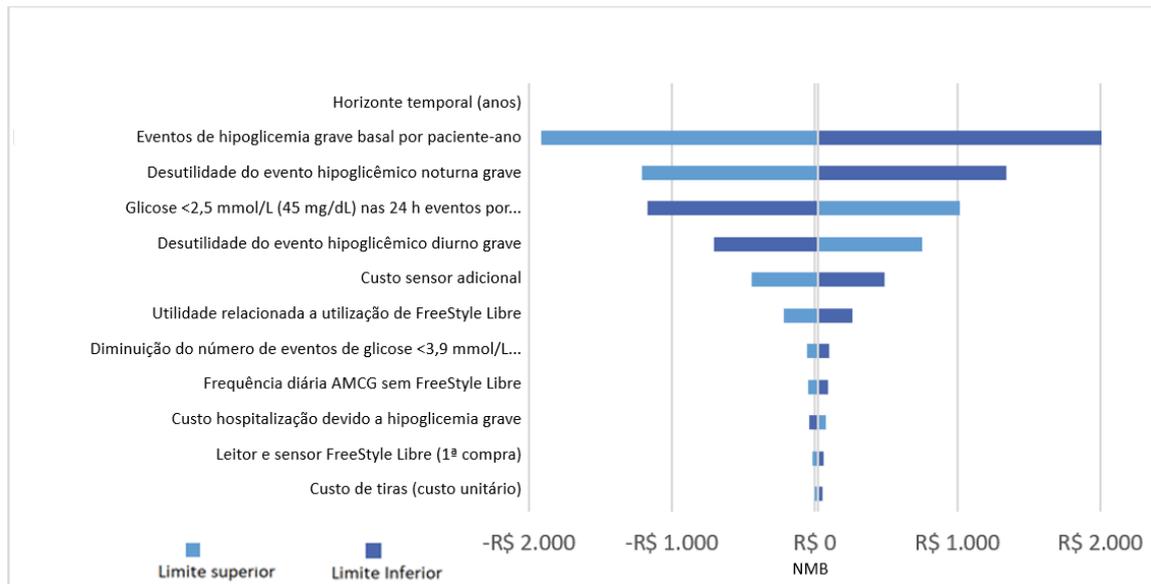
Figura 26).

Figura 25. Análise de sensibilidade determinística de RCEI para FSL versus AMGC em DM1



Abreviaturas - RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

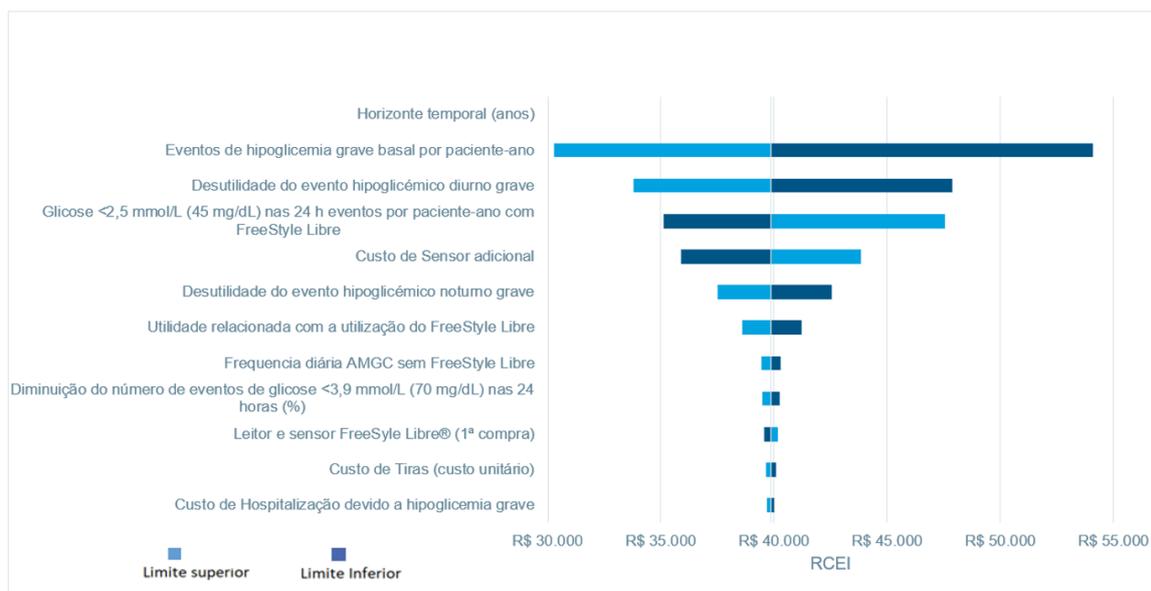
Figura 26. Análise de sensibilidade determinística de NMB para FSL versus AMGC em DM1



Abreviaturas - NMB: Benefício Monetário Líquido

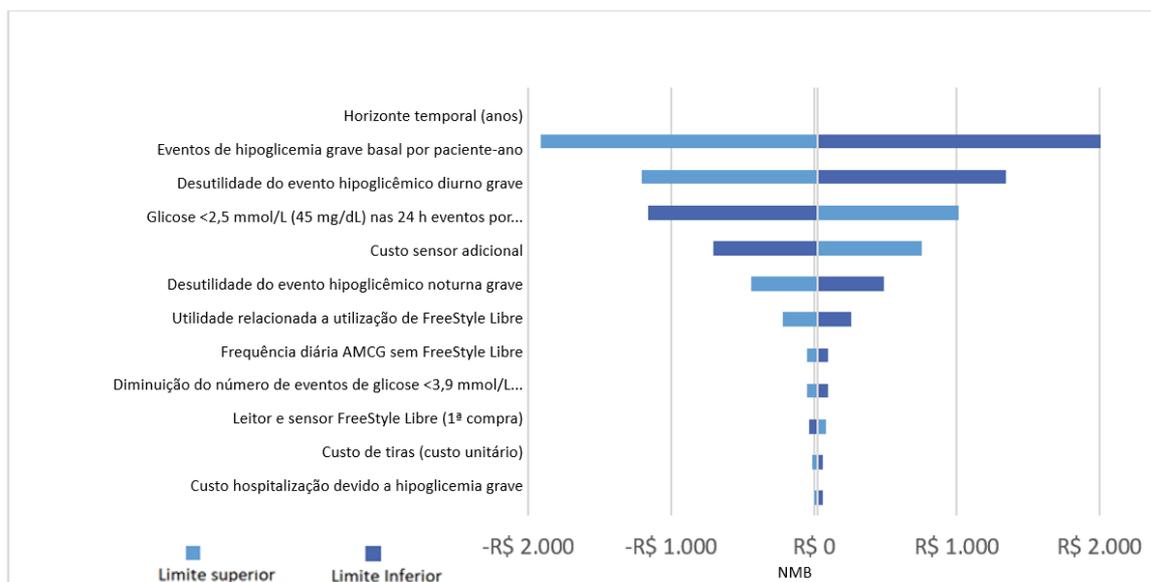
Os resultados da análise de sensibilidade determinística utilizando RCEI e NMB, demonstraram que os parâmetros mais sensíveis foram: parâmetro taxas de eventos basais de hipoglicemia grave por paciente-ano foi o mais sensível, seguido de a desutilidade de eventos graves de hipoglicemia durante o dia e eventos de glicose menor que 2,5 mmol/L (45 mg/dL) em 24 horas por paciente-ano com o FSL (Figura 27 e Figura 28).

Figura 27. Análise de sensibilidade determinística de RCEI para FSL versus AMGC em DM2



Abreviaturas - RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Figura 28. Análise de sensibilidade determinística de NMB para FSL versus AMGC em DM2



Abreviaturas - NMB: Benefício Monetário Líquido

4.3.2. Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Em 1000 simulações de análise de PSA, 64,6% e 59,0% dos pontos resultantes de DM1 e DM2, respectivamente, permanecem acima do limite de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY no gráfico de dispersão. No entanto, 35,4% dos pontos da análise de DM1 e 41,0% da análise de DM2 permanecem abaixo do limite de disposição a pagar (Figura 29 e Figura 30).

Figura 29. Análise de sensibilidade probabilística para DM1

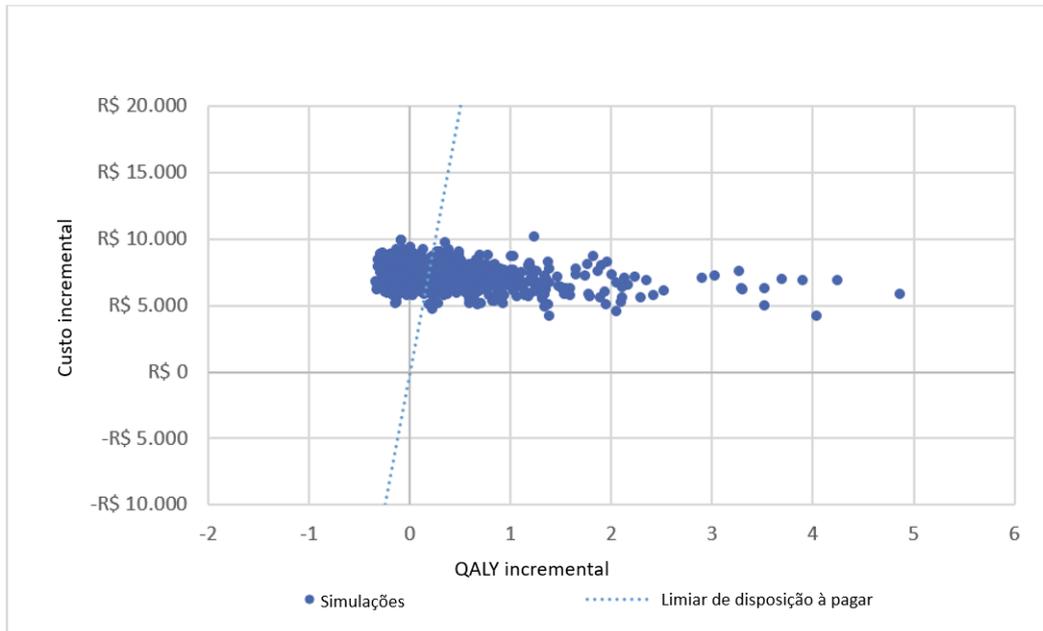
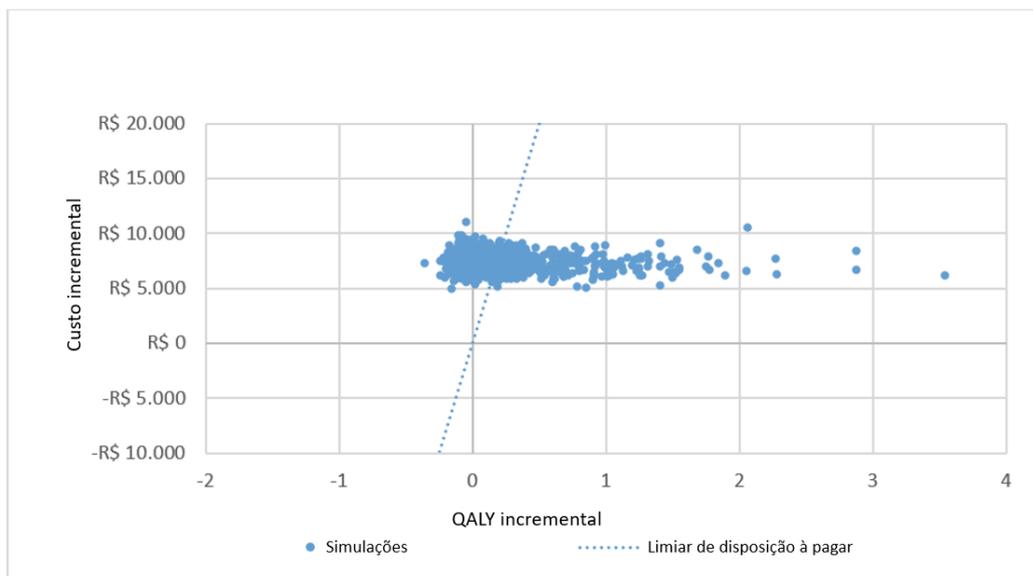
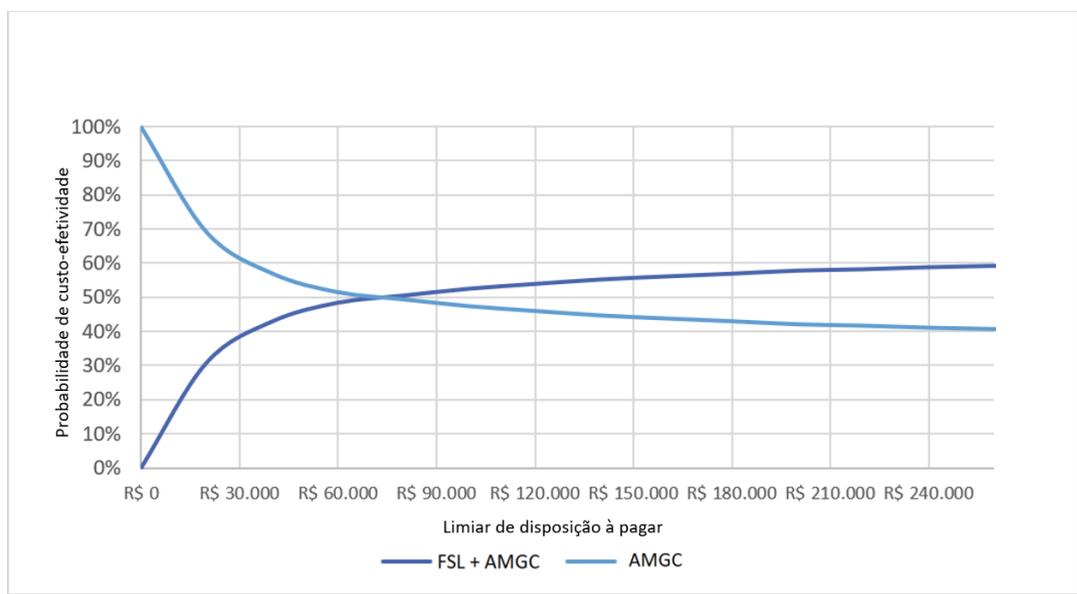


Figura 30. Análise de sensibilidade probabilística para DM2



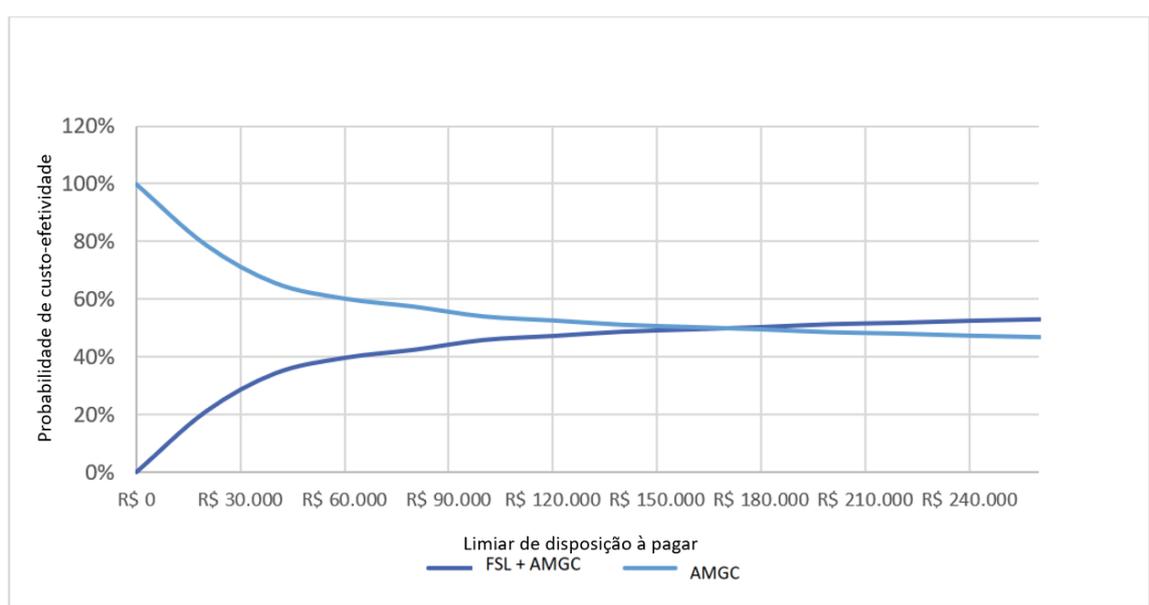
Os gráficos de aceitabilidade de custo-efetividade para DM1 e DM2 são apresentados nas Figura 31 e Figura 32.

Figura 31. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para DM1



Abreviaturas – QALY: Anos de vida ajustado pela qualidade; WTP: Limiar de disposição a pagar

Figura 32. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para DM2



4.4. Discussão

A análise foi conduzida a partir da perspectiva do SUS. Para pacientes com DM1, estima-se um RCEI de R\$ 26.384,43 por QALY. Para o cenário de DM2, o RCEI foi estimado em R\$ 39.872,33 por QALY. Em 2022, o Comitê Nacional de Implementação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) estabeleceu um limite de RCEI para decisões de reembolso (194). A diretriz define que o valor padrão para a maioria das doenças não deve ultrapassar um Produto Interno Bruto per capita/QALY (R\$ 40.000,00/QALY). Em outros cenários envolvendo doenças ultrarraras ou tecnologias avançadas, o valor do RCEI pode ultrapassar até três vezes o valor de referência (195). Portanto, tanto os valores do RCEI para DM1 (R\$ 26.384,43/QALY) quanto para DM2 (R\$ 39.872,33/QALY) estariam abaixo do limite definido pelo CONITEC.

O impacto da incerteza sobre o RCEI foi avaliado usando DSA e PSA. Os resultados da DSA foram apresentados na forma de um gráfico tornado, com parâmetros ordenados de acordo com a extensão da variação da incerteza (196). A análise revelou que o RCEI foi principalmente influenciado por duas variáveis-chave: os eventos basais de hipoglicemia grave por paciente-ano e a desutilidade do evento hipoglicêmico noturno grave. Embora ambos os parâmetros tenham mostrado maior grau de incerteza em comparação com os outros, é importante destacar que essas variáveis críticas foram retiradas de estudos epidemiológicos nacionais, aumentando assim a robustez do conjunto de dados. Além disso, a variação de parâmetros relacionados à cetoacidose não estava entre as mais influentes no RCEI.

Há algumas limitações no modelo. A primeira está relacionada à taxa de cetoacidose, que foi baseada em dados franceses e pode não refletir a incidência brasileira. A segunda está relacionada ao horizonte temporal da análise, que foi de 1 ano, apesar de o DM ser uma doença crônica. Optou-se por estimar a relação custo-efetividade do monitoramento de glicose com FSL ao longo de um horizonte temporal de 1 ano com base nos resultados dos ensaios clínicos de FSL nos grupos de DM1 e DM2. A terceira limitação está associada às análises de subgrupos: os resultados obtidos a partir de participantes adultos foram estendidos a crianças e adolescentes. Portanto, os dados podem não refletir completamente outros cenários de subgrupos.

Os resultados demonstraram que os valores do RCEI para pacientes com DM1 e DM2 estão abaixo do limite definido pelo CONITEC em 2022. A tecnologia inovadora do FSL pode promover o monitoramento seguro, conveniente e custo-efetivo da glicose, contribuindo assim para redução de incidência de complicações e melhoria da qualidade

de vida para os milhões de pessoas que vivem com diabetes no Brasil, incluindo muitas milhares de crianças e adolescentes entre eles.

5. Estudo de Impacto Orçamentário

5.1. Objetivo do modelo

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação do SFMG para a monitorização do nível de glicose de pacientes com DM1 ou DM2 com histórico de hipoglicemia grave.

5.2. Principais parâmetros do modelo

Foi utilizado o modelo de custo-efetividade descrito na seção 4 para derivar os custos associados às opções comparados, o SFMG e a AMGC. Os parâmetros utilizados no modelo são apresentados na subseção 4.2 (Principais parâmetros do modelo). O horizonte temporal do modelo de custo-efetividade foi estendido para dois anos, pois no primeiro ano de uso incide o custo de fornecimento do glicosímetro, o qual não incide no ano seguinte. O custo de SFMG e AMGC foi considerado constante a partir do segundo ano de uso.

5.2.1. Horizonte temporal

Foi avaliado no modelo um horizonte de tempo de 5 anos.

5.3. Dados

5.3.1. Cenários e funis populacionais

Para estimar o número de pessoas com DM1 nos anos de 2024 a 2028, foi calculada a taxa de crescimento médio anual da população brasileira a partir das estimativas dos censos de 2010 (197) e 2022 (198), e aplicada para a projeção dos anos seguintes (Tabela 20). Sobre a população total de 2021, foi aplicada a estimativa da população com DM1 conforme o Atlas IDF (199), de 588.800 pessoas, para calcular a proporção da população acometida pela doença, de 0,29%, a qual foi aplicada para os anos seguintes (Tabela 21 e Tabela 22). Para estimar o número de pessoas DM2, foi calculada aplicada distribuição entre os tipos 1 e 2 encontrada em de Almeida-Pititto et al.(200), de 8,1% com DM1 91,8% com DM2 (Tabela 22).

Tabela 20. Projeções da população brasileira

Ano	Pop. Brasileira Censo IBGE	Crescimento médio anual	Pop. Brasileira Estimada	Fonte
2010	190.755.799	0,52%	-	Censo IBGE 2010
2011	-		191.753.663	Projeção

Ano	Pop. Brasileira Censo IBGE	Crescimento médio anual	Pop. Brasileira Estimada	Fonte
2012	-		192.756.746	Projeção
2013	-		193.765.077	Projeção
2014	-		194.778.682	Projeção
2015	-		195.797.590	Projeção
2016	-		196.821.828	Projeção
2017	-		197.851.423	Projeção
2018	-		198.886.405	Projeção
2019	-		199.926.801	Projeção
2020	-		200.972.639	Projeção
2021	-		202.023.948	Projeção
2022	203.080.756		-	Censo IBGE 2022
2023			204.143.093	Projeção
2024	-		205.210.987	Projeção
2025	-		206.284.467	Projeção
2026	-		207.363.563	Projeção
2027	-		208.448.303	Projeção
2028	-		209.538.718	Projeção

Tabela 21. Prevalência estimada de pacientes com DM1

Fator	Valor	Fonte
Pop. Brasileira 2021	202.023.948	Projeção
Pacientes com DM1 no Brasil em 2021	588.800	T1Index
Prevalência DM1	0,29%	Cálculo

Tabela 22. Estimativa das populações com DM1 e DM2 no Brasil de 2024 a 2028

	2024	2025	2026	2027	2028
DM1	598.089	601.217	604.362	607.524	610.702
DM2	7.280.579	7.318.665	7.356.949	7.395.434	7.434.121
Total	7.878.668	7.919.882	7.961.312	8.002.958	8.044.822

Como exposto acima, propõe-se que o SFMG seja incorporado como um passo adicional ao estabelecido no PCDT de DM1 (181), ou seja, para pacientes que já estejam utilizando análogos de insulina, mas que, mesmo assim, ainda apresentem hipoglicemia grave ou hipoglicemias noturnas. Para pacientes com DM2, propõe-se a incorporação de SFMG para aqueles que estejam em uso de insulino terapia basal-bolus que apresentem hipoglicemia grave ou noturna. Dessa forma, foram propostos filtros à população estimada apresentada na Tabela 22. Tanto para DM1 como DM2, foi considerado que a tecnologia demanda um maior nível de especialização e cuidado que o que é disponibilizado atualmente na atenção primária, por isso um dos passos em ambos os funis populacionais (DM1 e DM2) é considerado apenas pacientes na atenção secundária

ou terciária, considerando-os como pacientes que já estejam em atendimento com especialistas.

Para estimar a população com DM1 elegível a SFMG, foi aplicada a proporção de pacientes em insulino terapia basal-bolus, de 84,4%, como apresentado por Gomes et al.(201), à população apresentada na Tabela 22. O segundo filtro foi aplicado considerando o estabelecido no PCDT (181), ou seja, pacientes que estão utilizando basal-bolus, mas que apresentam critérios de inclusão para o uso de insulina análoga de ação rápida, os quais, pela experiência dos autores, estão na atenção secundária ou terciária. Na ausência de dados nacionais para essa estimativa, foram utilizados dados da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná, obtidos pelos autores, para estimar a população em uso de insulina análogas de ação rápida.

Atualmente, 13.677 pessoas estão em uso de análogo de insulina de ação rápida no Paraná (SES/PR), desses, 13,472 (98,5%) também está em uso de análogo de insulina de ação prolongada. Para entender qual a proporção de pacientes esse número representa, foi aplicada a prevalência de DM1 como calculado na Tabela 21 sobre a população do estado (11.531.901). A proporção de pacientes em uso de análogo de insulina de ação rápida e análogo de insulina de ação prolongada foi calculada pela divisão do número de pessoas cadastradas pela SES/PR (202) pelo número de pessoas com DM1 em terapia basal-bolus estimada no estado do Paraná (Tabela 24. Cálculo da proporção de pacientes com DM1 em uso de análogo de insulina de ação rápida

), a população de 2023 do estado do Paraná foi estimada utilizando a mesma metodologia de projeção da população brasileira, sendo aplicado o crescimento médio anual da população do estado do Paraná entre o censo do IBGE de 2010 e 2022 (Tabela 24. Cálculo da proporção de pacientes com DM1 em uso de análogo de insulina de ação rápida

). Essa proporção (47,5%) foi adotada de forma constante para todo o país no horizonte temporal do estudo de impacto orçamentário.

Tabela 23. Projeções da população do estado do Paraná

Ano	Pop. Brasileira Censo IBGE	Crescimento médio anual	Pop. Brasileira Estimada	Fonte
2010	10.444.526	0,76%	-	Censo IBGE 2010
2011	-		10.524.400	Projeção
2012	-		10.604.886	Projeção
2013	-		10.685.986	Projeção
2014	-		10.767.707	Projeção
2015	-		10.850.053	Projeção
2016	-		10.933.029	Projeção
2017	-		11.016.639	Projeção
2018	-		11.100.889	Projeção
2019	-		11.185.783	Projeção
2020	-		11.271.326	Projeção
2021	-		11.357.523	Projeção

2022	11.444.380		-	Censo IBGE 2022
2023			11.531.901	Projeção

Seguindo o proposto para a incorporação de SFMG, pacientes em uso de análogo de insulina de ação rápida e análogo de insulina de ação prolongada com hipoglicemia grave e/ou hipoglicemias noturnas seriam elegíveis ao uso do dispositivo. Então, foi aplicado um terceiro filtro, derivado do estudo de Berlanda et al, no qual 21,9% dos pacientes apresentaram hipoglicemia grave no último ano e 40,9% apresentaram hipoglicemia noturna no mesmo período (203).

Tabela 24. Cálculo da proporção de pacientes com DM1 em uso de análogo de insulina de ação rápida

	Número	Fator	Fonte
População do Paraná em 2023	11.531.901	-	Projeção
População estimada com DM1	33.610	0,29%	Projeção
População estimada com DM1 em utilização de terapia basal-bolus	28.361	84,4%	Projeção
População com DM1 cadastrada na SES/PR em uso de análogo de insulina de ação rápida + análogo de insulina de ação prolongada	13.472	47,5%	SES/PR

Para DM2, primeiro, considerou-se a proporção de pacientes que estão em acompanhamento na atenção secundária ou terciária. Para tal, utilizou-se como proxy a proporção de pacientes com DM2 em acompanhamento com endocrinologista segundo estudo de Almeida-Pititto et al.(200), de 46,4%. A essa proporção de pacientes aplicou-se a proporção de uso de insulino terapia basal-bolus (10,2%) informada pelo estudo conduzido na atenção secundária/terciária (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) por Lozovey et al. (204). À essa população aplicou-se a incidência de hipoglicemia grave informada no estudo HAT (49), de 13,4%. A SBD considera que os dados disponíveis na literatura atualmente superestimam a população com DM2 na atenção secundária e terciária.

Considerando os critérios de elegibilidade propostos, foram elaborados quatro cenários para estimativa de impacto orçamentário. Esses cenários consideram a penetração acelerada ou conservadora da tecnologia e o critério de inclusão específico para DM1,

hipoglicemia grave ou hipoglicemia noturna. Foi necessário levar esses últimos critérios em consideração, porque não foi detectado estudo que forneça a proporção de pacientes que apresentem os dois critérios em conjunto (hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna), o que permitiria calcular aqueles pacientes que apresentam apenas um dos critérios, e que também seriam elegíveis ao FSL. Identifica-se que cerca de 43% dos pacientes que apresentam episódios de hipoglicemia grave, também apresentam hipoglicemia noturna (205), levando em conta essa sobreposição, foi considerado para o cenário de hipoglicemia noturna exclusiva apenas pacientes com episódios de hipoglicemia noturna, desconsiderando os que também apresentavam hipoglicemia grave. Dessa forma, os cenários apresentados são os descritos a seguir:

- Cenário 1: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulinoterapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia
- Cenário 2: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulinoterapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia
- Cenário 3: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulinoterapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia
- Cenário 4: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulinoterapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia

5.3.2. Inputs de eficácia

Os inputs de eficácia, ligados à diminuição da ocorrência de eventos de hipoglicemia e cetoacidose, foram descritos na seção **Erro! Indicador não definido. Erro! Fonte de referência não encontrada.0**.

5.3.3. Inputs de custo

Os inputs de custo por paciente, relacionados ao uso de AMGC e do SFMG e ao custo dos eventos agudos de hipoglicemia e cetoacidose, foram descritos na seção 4.2.10.5.

5.3.4. Market share (penetração da tecnologia)

Foi considerado dois cenários de penetração, “conservador” e “acelerado”, ambos com difusão inicial de 20% no primeiro ano, mas com incrementos de 5% para o primeiro cenário e de 10% no segundo, alcançando 40% e 60% de market share após cinco anos, respectivamente.

5.4. Resultados

5.4.1. Cenário 1: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia

No cenário que pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de R\$ 1.056.754.664,46 (Tabela 25).

Tabela 25. Impacto orçamentário incremental do cenário 1

	2021	2022	2023	2024	2025	total
Cenário com SFMG	R\$ 216.560.992	R\$ 242.451.736	R\$ 278.693.696	R\$ 315.308.191	R\$ 352.298.129	R\$ 1.405.312.745
Cenário sem SFMG	R\$ 72.427.252	R\$ 68.493.386	R\$ 68.851.682	R\$ 69.211.853	R\$ 69.573.907	R\$ 348.558.080
Diferença	R\$ 144.133.740	R\$ 173.958.350	R\$ 209.842.013	R\$ 246.096.339	R\$ 282.724.222	R\$ 1.056.754.664,46

Tabela 26. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 1

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	52.500	275	276	278	279
População prevalente	0	52.500	52.774	53.050	53.328
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	10.500	69	83	97	112
População prevalente em uso de SFMG	0	13.125	15.832	18.568	21.331
População total em uso de SFMG	10.500	13.194	15.915	18.665	21.443
População nova em uso de AMGC	42.000	206	193	180	167
População Prevalente em uso de AMGC	0	39.375	36.942	34.483	31.997
População total em uso de AMGC	42.000	39.581	37.135	34.663	32.164
População total	52.500	52.774	53.050	53.328	53.607

Tabela 27. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 1

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	46.173	242	243	244	245
População prevalente	0	46.173	46.415	46.657	46.901
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	9.235	60	73	85	98
População prevalente em uso de SFMG	0	11.543	13.924	16.330	18.761

	2021	2022	2023	2024	2024
População total em uso de SFMG	9.235	11.604	13.997	16.416	18.859
População nova em uso de AMGC	36.938	181	170	159	147
População Prevalente em uso de AMGC	0	34.630	32.490	30.327	28.141
População total em uso de AMGC	36.938	34.811	32.660	30.486	28.288
População total	46.173	46.415	46.657	46.901	47.147

5.4.2. Cenário 2: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia

No cenário que pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia grave durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de R\$ 1.408.325.642,78 (Tabela 28)

Tabela 28. Impacto orçamentário incremental do cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2025	total
Cenário com SFMG	R\$ 216.560.992	R\$ 277.243.406	R\$ 348.641.033	R\$ 420.778.051	R\$ 493.660.241	R\$ 1.756.883.723
Cenário sem SFMG	R\$ 72.427.252	R\$ 68.493.386	R\$ 68.851.682	R\$ 69.211.853	R\$ 69.573.907	R\$ 348.558.080
Diferença	R\$ 144.133.740	R\$ 208.750.020	R\$ 279.789.351	R\$ 351.566.198	R\$ 424.086.333	R\$ 1.408.325.643

Tabela 29. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	52.500	275	276	278	279
População prevalente	0	52.500	52.774	53.050	53.328
Cenário com SFMG					

	2021	2022	2023	2024	2024
População nova em uso de SFMG	42.000	192	166	139	112
População prevalente em uso de SFMG	0	15.750	21.110	26.525	31.997
População total em uso de SFMG	10.500	15.832	21.220	26.664	32.164
População nova em uso de AMGC	42.000	192	166	139	112
População Prevalente em uso de AMGC	0	36.750	31.665	26.525	21.331
População total em uso de AMGC	42.000	36.942	31.830	26.664	21.443
População total	52.500	52.774	53.050	53.328	53.607

Tabela 30. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	46.173	242	243	244	245
População prevalente	0	46.173	46.415	46.657	46.901
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	9.235	72	97	122	147
População prevalente em uso de SFMG	0	13.852	18.566	23.329	28.141
População total em uso de SFMG	9.235	13.924	18.663	23.451	28.288
População nova em uso de AMGC	36.938	169	146	122	98
População Prevalente em uso de AMGC	0	32.321	27.849	23.329	18.761
População total em uso de AMGC	36.938	32.490	27.994	23.451	18.859

População total	46.173	46.415	46.657	46.901	47.147
------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

5.4.3. Cenário 3: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia

No cenário que pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração conservadora da tecnologia, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de R\$ 1.302.042.540,73 (Tabela 31).

Tabela 31. Impacto orçamentário incremental do cenário 3

	2021	2022	2023	2024	2025	total
Cenário com SFMG	R\$ 268.284.235	R\$ 300.186.776	R\$ 344.848.542	R\$ 389.969.354	R\$ 435.552.793	R\$ 1.738.841.700
Cenário sem SFMG	R\$ 90.692.365	R\$ 85.850.705	R\$ 86.299.799	R\$ 86.751.243	R\$ 87.205.047	R\$ 436.799.159
Diferença	R\$ 177.591.870	R\$ 214.336.071	R\$ 258.548.743	R\$ 303.218.111	R\$ 348.347.745	R\$ 1.302.042.541

Tabela 32. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 3

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	75.455	395	397	399	401
População prevalente	0	75.455	75.850	76.247	76.646
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	15.091	99	119	140	160
População prevalente em uso de SFMG	0	18.864	22.755	26.686	30.658
População total em uso de SFMG	15.091	18.963	22.874	26.826	30.819

População nova em uso de AMGC	60.364	296	278	259	241
População Prevalente em uso de AMGC	0	56.591	53.095	49.560	45.987
População total em uso de AMGC	60.364	56.888	53.373	49.820	46.228
População total	75.455	75.850	76.247	76.646	77.047

Tabela 33. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 3

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	46.173	242	243	244	245
População prevalente	0	46.173	46.415	46.657	46.901
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	9.235	60	73	85	98
População prevalente em uso de SFMG	0	11.543	13.924	16.330	18.761
População total em uso de SFMG	9.235	11.604	13.997	16.416	18.859
População nova em uso de AMGC	36.938	181	170	159	147
População Prevalente em uso de AMGC	0	34.630	32.490	30.327	28.141
População total em uso de AMGC	36.938	34.811	32.660	30.486	28.288
População total	46.173	46.415	46.657	46.901	47.147

5.4.4. Cenário 4: Pacientes elegíveis com DM2 com histórico de hipoglicemia grave em insulino terapia basal-bolus e pacientes elegíveis com DM1 com histórico de hipoglicemia noturna exclusiva durante tratamento com análogos de insulina e penetração acelerada da tecnologia

No cenário de pacientes com DM1 ou DM2 em insulino terapia basal-bolus com histórico de hipoglicemia noturna durante tratamento com insulinas análogas e penetração acelerada, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de R\$ 1.735.217.161,10 (Tabela 34).

Tabela 34. Impacto orçamentário incremental do cenário 4

	2021	2022	2023	2024	2025	total
Cenário com SFMG	R\$ 268.284.235	R\$ 343.053.991	R\$ 431.031.456	R\$ 519.919.973	R\$ 609.726.665	R\$ 2.172.016.320
Cenário sem SFMG	R\$ 90.692.365	R\$ 85.850.705	R\$ 86.299.799	R\$ 86.751.243	R\$ 87.205.047	R\$ 436.799.159
Diferença	R\$ 177.591.870	R\$ 257.203.285	R\$ 344.731.657	R\$ 433.168.731	R\$ 522.521.618	R\$ 1.735.217.161

Tabela 35. Estimativas da população com DM1 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 4

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	75.455	395	397	399	401
População prevalente	0	75.455	75.850	76.247	76.646
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	15.091	118	159	199	241
População prevalente em uso de SFMG	0	22.637	30.340	38.123	45.987
População total em uso de SFMG	15.091	22.755	30.499	38.323	46.228
População nova em uso de AMGC	60.364	276	238	199	160
População Prevalente em uso de AMGC	0	52.819	45.510	38.123	30.658
População total em uso de AMGC	60.364	53.095	45.748	38.323	30.819
População total	75.455	75.850	76.247	76.646	77.047

Tabela 36. Estimativas da população com DM2 para cálculo do impacto orçamentário do cenário 4

	2021	2022	2023	2024	2024
Cenário sem SFMG					
População nova	46.173	242	243	244	245
População prevalente	0	46.173	46.415	46.657	46.901
Cenário com SFMG					
População nova em uso de SFMG	9.235	72	97	122	147
População prevalente em uso de SFMG	0	13.852	18.566	23.329	28.141
População total em uso de SFMG	9.235	13.924	18.663	23.451	28.288
População nova em uso de AMGC	36.938	169	146	122	98
População Prevalente em uso de AMGC	0	32.321	27.849	23.329	18.761
População total em uso de AMGC	36.938	32.490	27.994	23.451	18.859
População total	46.173	46.415	46.657	46.901	47.147

5.4.5. Resumo dos resultados

Tabela 37. Resumo dos resultados do cálculo populacional e impacto orçamentário para os cenários de 1,2,3 e 4

		DM tipo 1 com hipoglicemia grave em uso de análogos de insulina	DM tipo 1 com hipoglicemia noturna exclusiva em uso de análogos de insulina	DM tipo 2 com hipoglicemia grave em uso de insulino terapia basal-bolus
População alvo (2024)		52.500	75.455	46.173
Diferença do Impacto orçamentário em cinco anos com SFMG vs. sem SFMG	Penetração conservadora	R\$ 560.970.046,92	R\$ 806.257.923,18	R\$ 495.784.617,55
	Penetração acelerada	R\$ 747.596.469,74	R\$ 1.074.487.988,06	R\$ 660.729.173,04

5.5. Análise de sensibilidade determinística (DSA)

Na avaliação de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário, parâmetros como pacientes em tratamento com insulinas análogas com casos de DM1 com hipoglicemia grave (cenário 1 e 2) ou hipoglicemia noturna exclusiva (cenário 3 e 4), e pessoas com DM2 com hipoglicemia grave em insulinoterapia basal-bolus, além de parâmetros como pacientes em atenção secundária ou terciária, pacientes em insulinoterapia basal-bolus e custo adicional sensor, para todos os cenários, foram os que apresentaram maior incerteza e potencial de impactar os valores do impacto orçamentário para a diferença total de custos em 5 anos quando comparado o custo após a inclusão do SFMG vs. apenas com AMGC. (Figura 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 e 40)

Figura 33. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 1

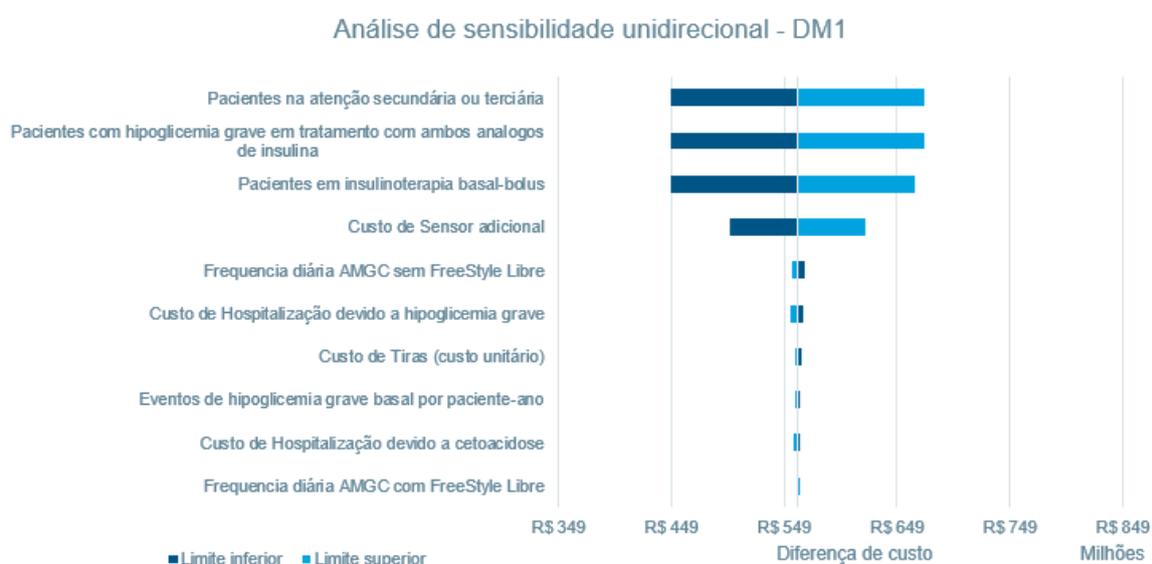


Figura 34. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 1

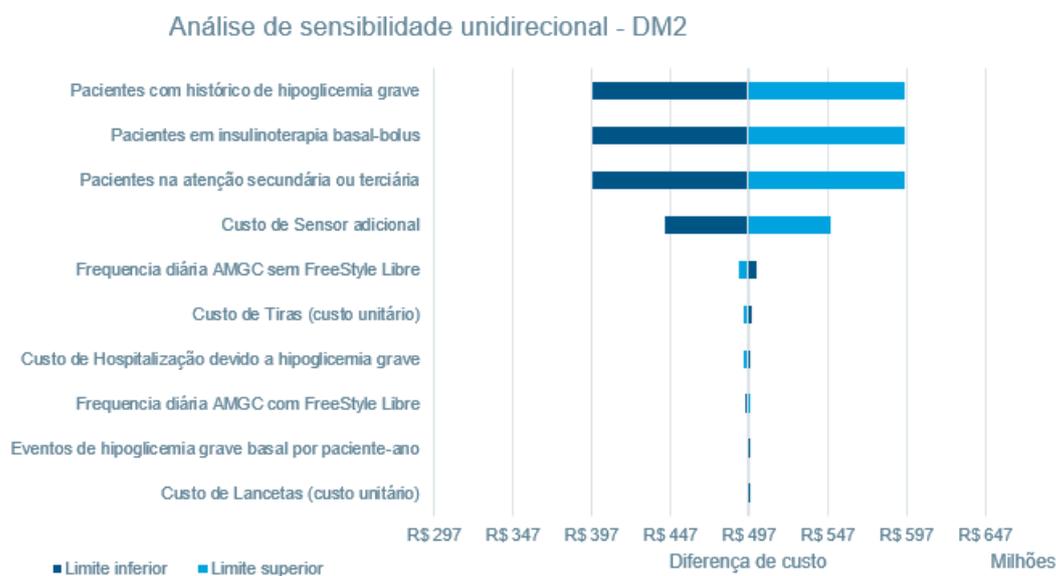


Figura 35. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 2

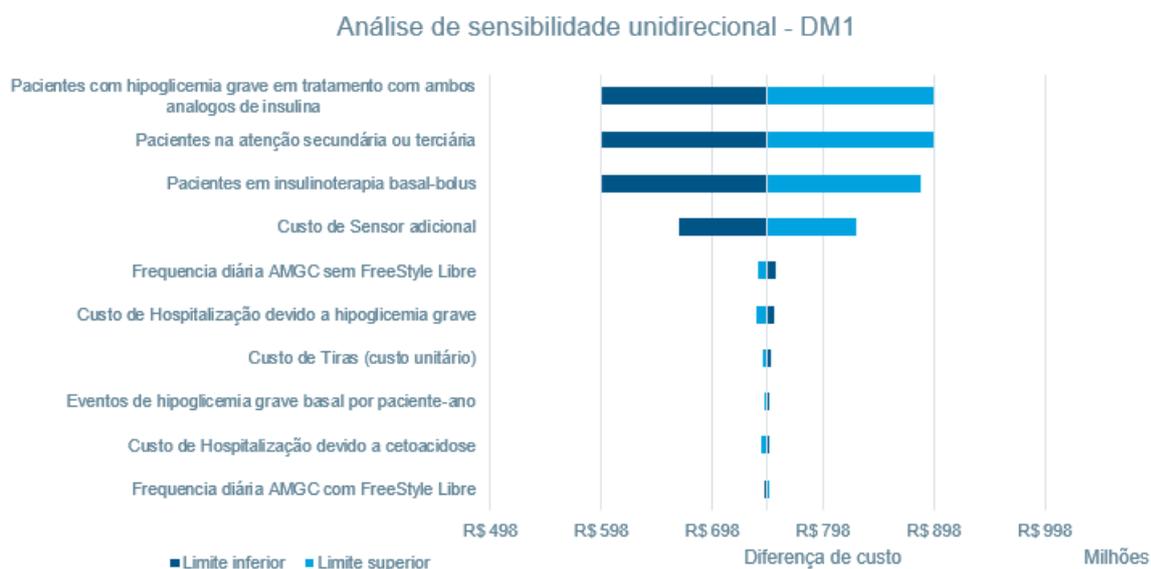


Figura 36. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 2

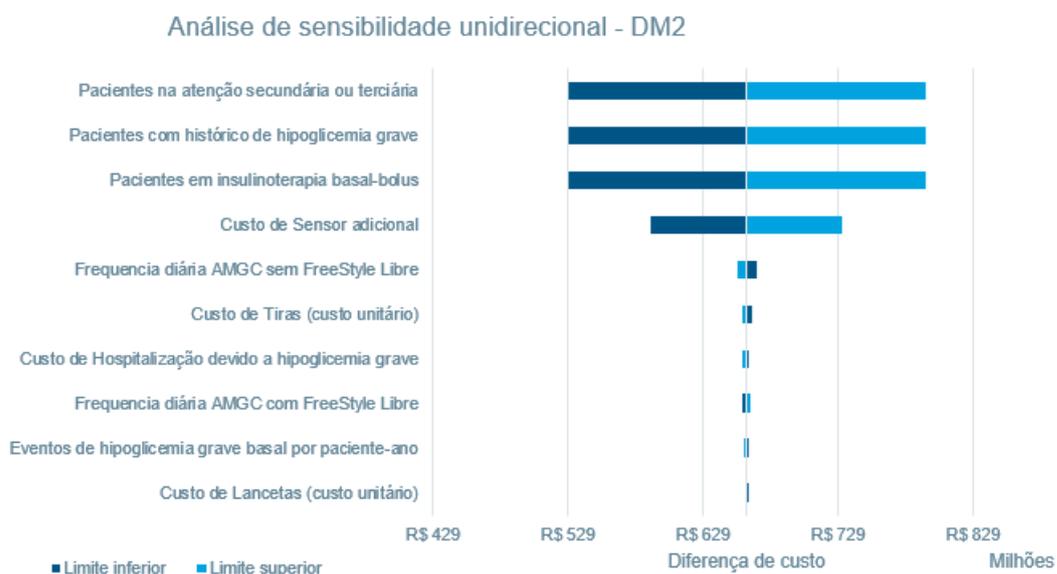


Figura 37. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 3

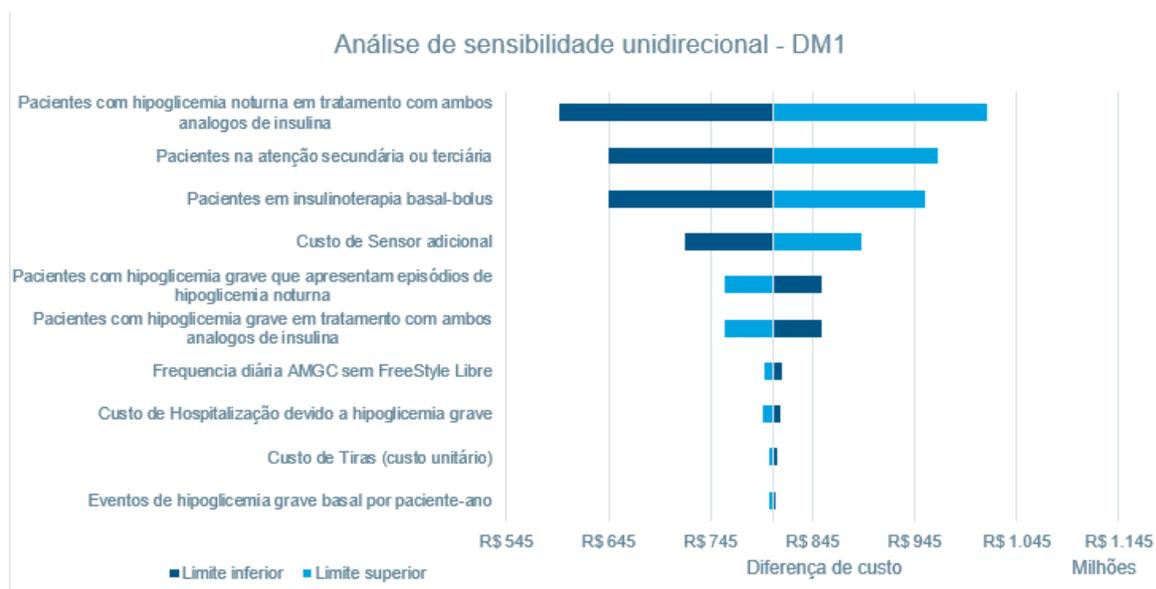


Figura 38. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 3

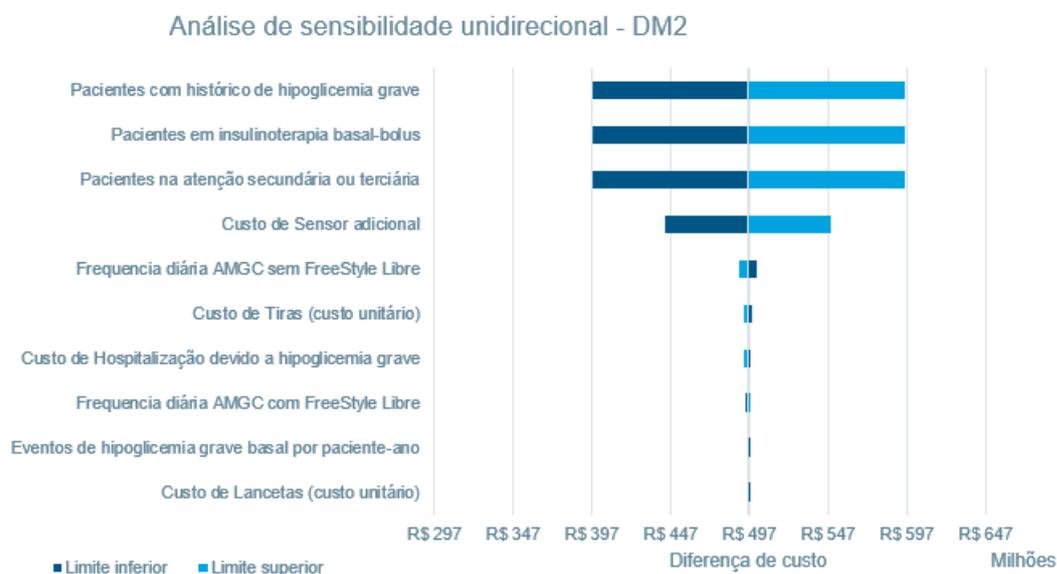


Figura 39. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 4

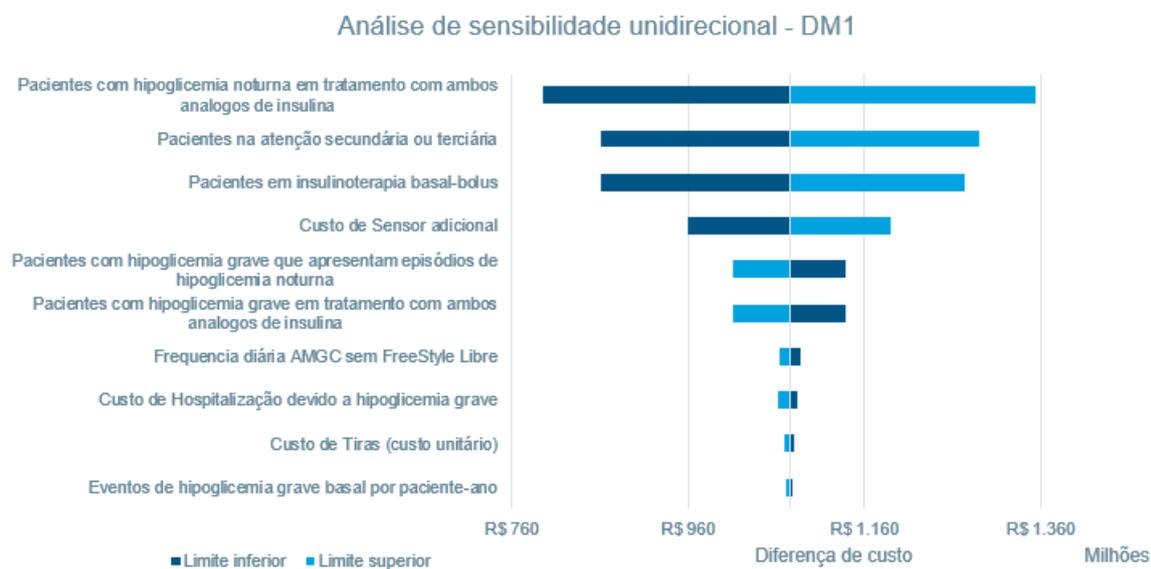
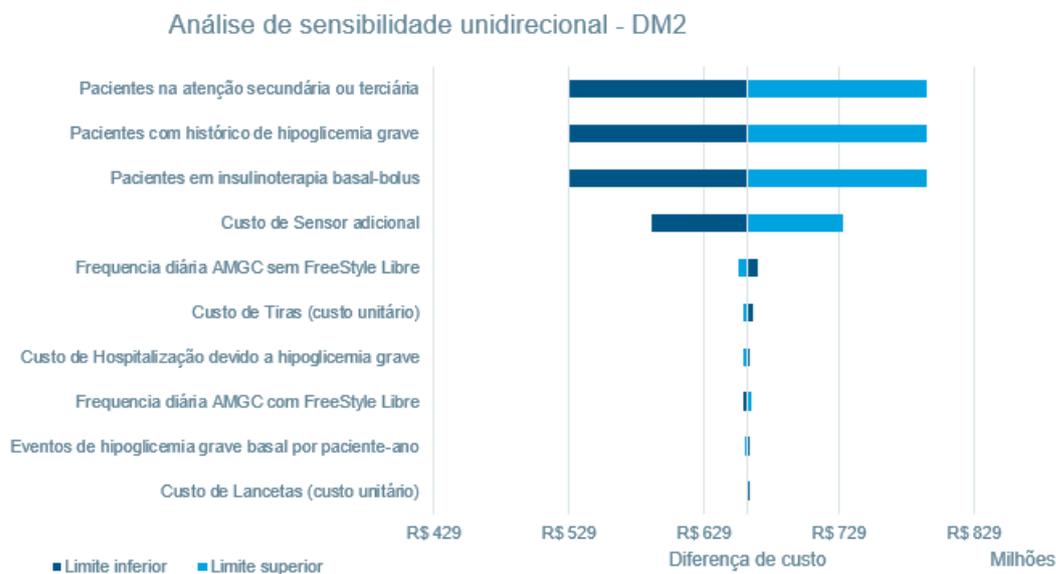


Figura 40. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 4



5.6. Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Para a análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações para cada cenário, utilizando todos os parâmetros aplicados no modelo, sendo divididos entre distribuição gama (parâmetros de custo e outros parâmetros superiores a 1), beta (Parâmetros de avaliação clínica, prevalência e desutilidade representados por uma % de 0 a 100%) e fixo (Custos inerentes ao SUS, como por exemplo, custos com internação e hospitalização)

Para cada simulação foi atribuído ao parâmetro um valor randômico entre o intervalo do limite superior e inferior baseado na distribuição beta ou gama (dependente do parâmetro). Por fim, os valores de diferença de custo em 5 anos entre o orçamento com a inclusão do SFMG e apenas com AMGC para cada simulação foi comparado ao caso base do cenário, e construído uma curva de distribuição com os resultados da comparação por faixa de % do caso base. (Figura 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 e 48)

Figura 41. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 1



Figura 42. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 1



Figura 43. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 2

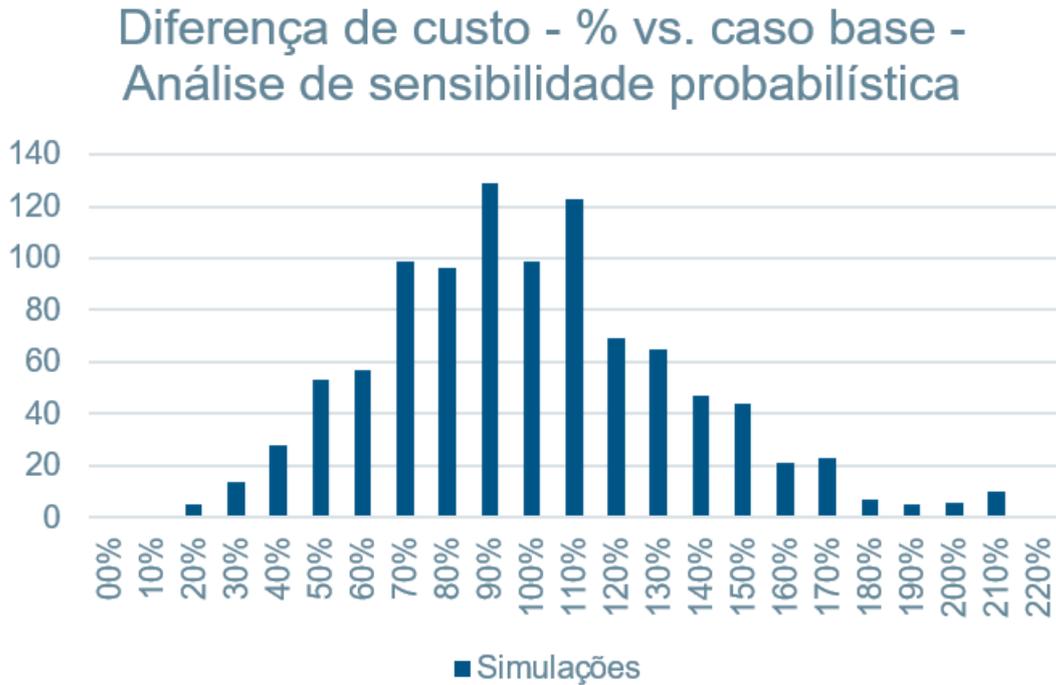


Figura 44. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 2

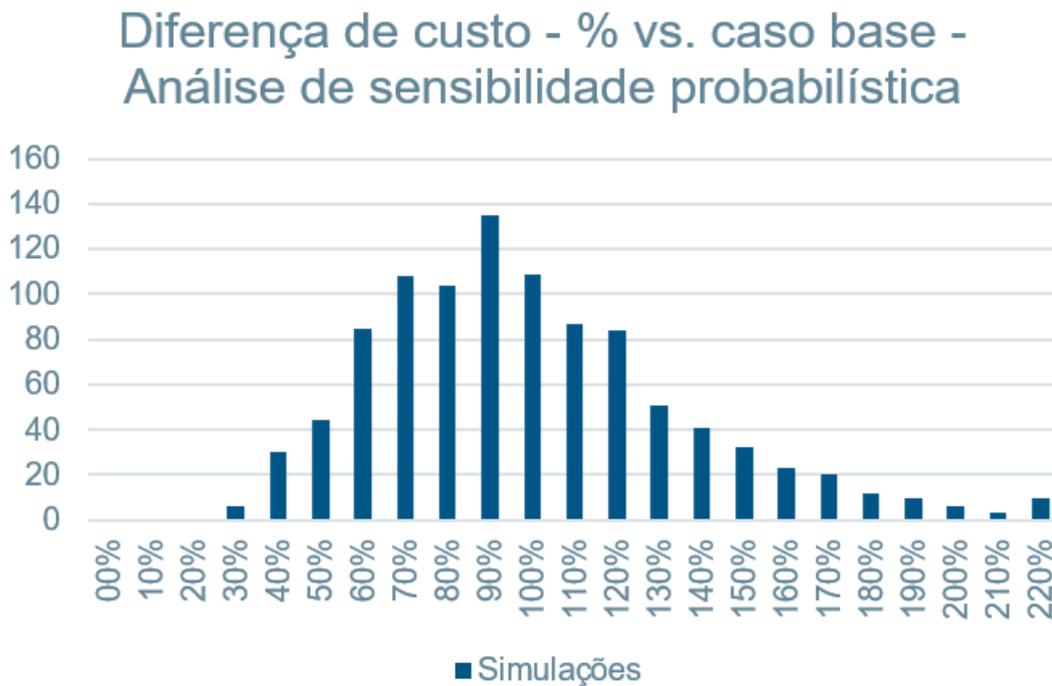


Figura 45. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 3

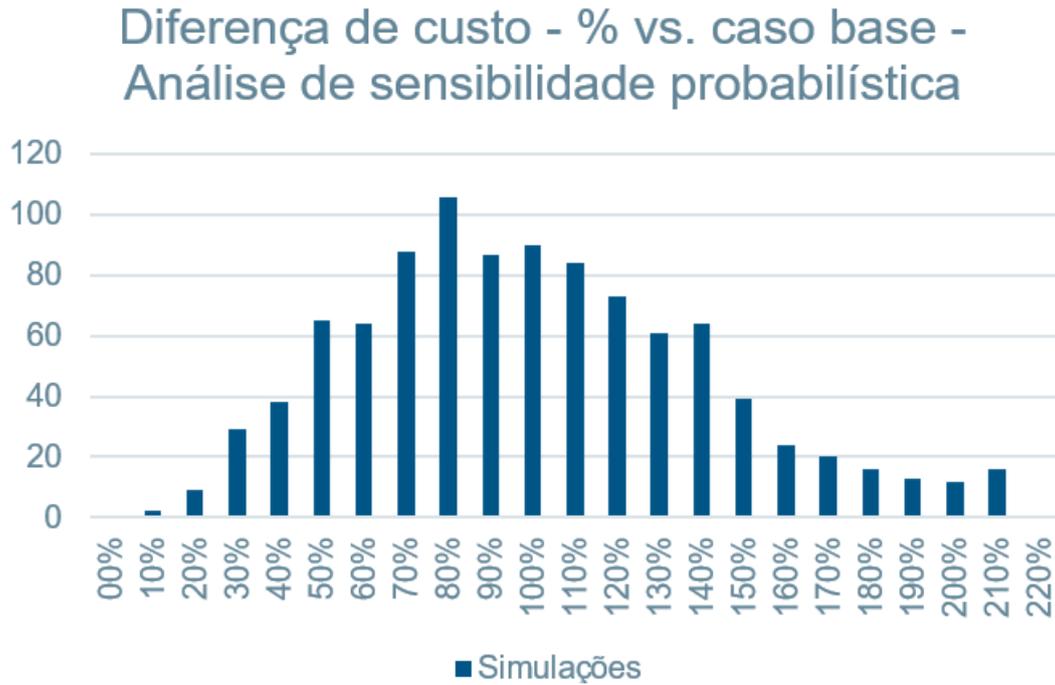


Figura 46. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 3



Figura 47. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM1, considerando cenário 4

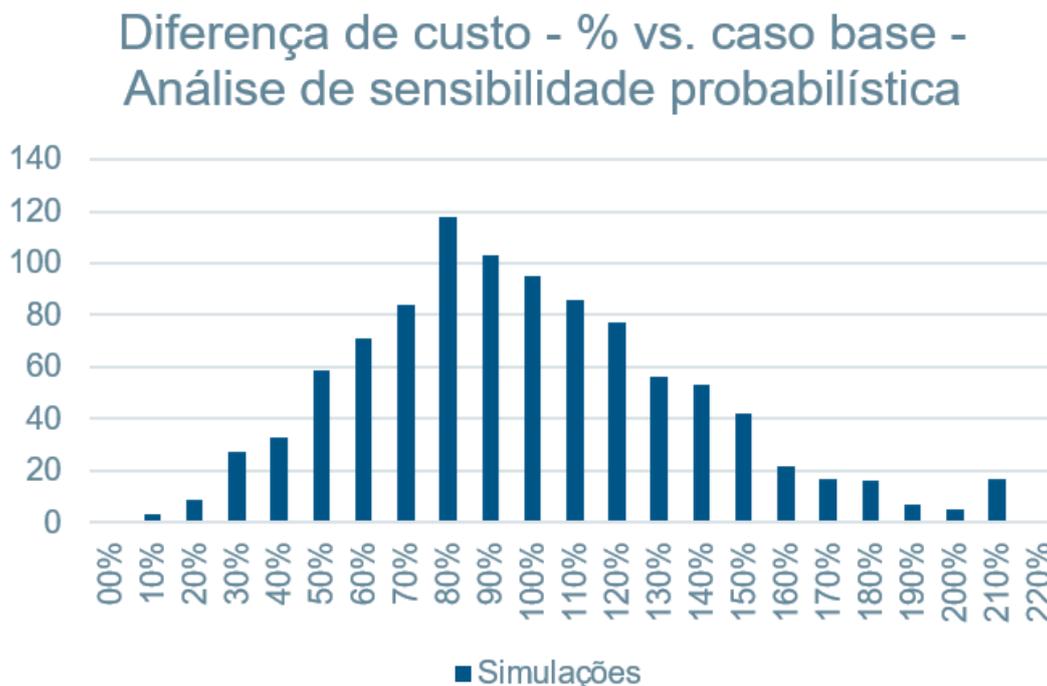
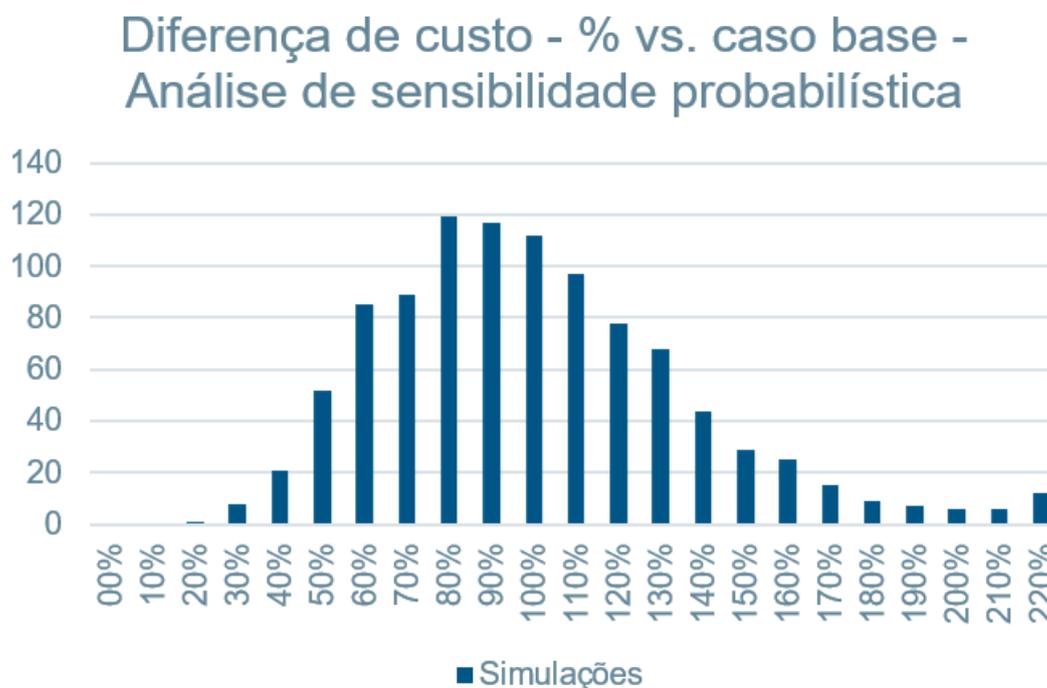


Figura 48. Análise de sensibilidade probabilística da distribuição do resultado do impacto orçamentário em 5 anos para SFMG versus AMGC em DM2, considerando cenário 4



Nas simulações avaliadas, foi detectado uma tendência em todos os cenários, para DM1 e DM2, de concentração de simulações entre as faixas de 70% e 110% da diferença de custo em relação ao caso base, o que pode indicar que, considerando as faixas de

variação para os parâmetros utilizados no modelo para a avaliação probabilística, a diferença entre o custo total em 5 anos considerando a incorporação do SFMG em relação a utilização apenas do AMGC pode ser menor do que o estimado no modelo.

5.7. Discussão do impacto orçamentário

Nesse estudo de impacto orçamentário, optou-se por utilizar dados epidemiológicos para estimativa de pacientes com DM1 e DM2 no país. Não foi considerado a estimativa por demanda aferida como realizado no relatório da CONITEC “Alteração das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I” (206), pois a SBD considera que esses números são superestimados. Sabe-se que há uma superposição dos pacientes do Componente Básico da Assistência farmacêutica (CBAF) e do Programa Aqui Tem Farmácia Popular, além disso, a demanda por insulinas não é bem estabelecida, fato que se reflete em períodos com perda do medicamento e de baixa de estoque no CBAF.

Para DM1, a maior população a ser atendida com o SFMG, foi considerada a demanda aferida no estado do Paraná. A SBD reconhece que essa proporção não é uniforme no país, e que deve ser muito menor, dado que os análogos de insulina já são fornecidos pela SES/PR há mais tempo que no restante do país. Esse fator contribui para que as estimativas apresentadas sejam superestimadas. Além disso, não foi possível estabelecer o número de pacientes que apresentam os dois critérios de inclusão propostos (histórico de hipoglicemia grave ou de hipoglicemia noturna) concomitantemente. Por isso apresentaram-se cenários explorando as proporções de pacientes com pelo menos um critério, sabendo-se que há uma interseção entre eles.

Para os quatro cenários avaliados, o impacto orçamentário varia em uma faixa de R\$ 1.056.754.664,46 a R\$ 1.735.217.161,10, considerando uma variação entre R\$ 560.970.046,92 a R\$ 1.074.487.988,06 para pacientes com DM1 e R\$ 495.784.617,55 a R\$ 660.729.173,04 para pacientes de DM2. Em ambos os casos foi considerado uma dois possibilidades de penetração da tecnologia no mercado, penetração conservadora e acelerada, e no caso de DM1 também foi considerado a variação para o cenário com inclusão de pacientes com casos de hipoglicemia grave em tratamento com análogos de insulina e pacientes com casos de hipoglicemia noturna exclusiva com análogos de insulina.. Devido as limitações do modelo, inerentes às fontes de informação disponíveis, a SBD entende que o real impacto orçamentário seja um valor intermediário entre os extremos apresentados, mas que está mais próximo, e possivelmente abaixo do menor valor (R\$ 1.056.754.664,46). Com relação às análises de sensibilidade, devido à ausência

de intervalos de confiança publicados nos estudos, foi considerado um intervalo de variação de + e – 20%. Com isso, algumas variáveis exercem uma grande influência no custo da tecnologia, como por exemplo, o número de pacientes elegíveis, causando forte oscilação no impacto orçamentário. Entende-se que em realidade essa variação é menor, por isso os resultados devem ser interpretados com cautela.

6. Decisões de agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)

6.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (207,208)

O sistema de saúde inglês recomenda a utilização do dispositivo para alguns grupos de pacientes com DM. Todos os adultos com DM1 podem ter acesso ao SFMG ou SMCG e todas as crianças com DM1 devem ter acesso ao SMCG. Além disso, algumas pessoas com DM2 que utilizam terapia intensiva de insulina (2 ou mais injeções por dia) devem ter acesso ao SFMG, por exemplo, se tiverem quadro de hipoglicemia recorrentes ou graves, se tiverem uma incapacidade que signifique que não podem fazer o teste da picada no dedo ou se, de outra forma, forem aconselhadas a fazer o teste 8 ou mais vezes por dia.

6.2. Haute Autorité de Santé – HAS (França) (209,210)

Agência francesa forneceu recomendação positiva para reembolso do dispositivo FSL 2 tanto para indivíduos com DM1 e DM2. O FSL é o primeiro dispositivo de medição contínua da glicose a ser reembolsado em França para pacientes DM2 com dificuldade de controle glicêmico tratados com insulina. Pacientes com DM2 (com pelo menos 4 anos de idade) tratados com insulino terapia não intensiva (< 3 injeções por dia) cujo controle glicêmico é insuficiente ($HbA1c \geq 8\%$) podem ter acesso a tecnologia.

6.3. Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (211)

O uso do dispositivo de monitoramento é recomendado pelo serviço nacional de saúde escocês. Recomenda-se que a monitorização flash da glicose com o FSL esteja disponível para indivíduos com DM que estejam ativamente envolvidos no manejo do diabetes e que façam uma gestão intensiva da sua condição com múltiplas injeções diárias de insulina ou terapia com bomba de insulina.

De acordo com os critérios do Grupo Escocês de Diabetes, a utilização deve ser limitada às pessoas que participem de uma sessão de formação sobre monitorização da glicose em flash fornecida pelo serviço de saúde e realizem o monitoramento dos níveis de glicose pelo menos seis vezes por dia. Além disso, deve ser acordado prazo para revisão clínica para revisar a necessidade de utilização do dispositivo.

6.4. National Diabetes Services Scheme - NDSS (Australia) (212)

O Governo australiano proporciona acesso a pessoas elegíveis a produtos subsidiados de SMCG e SFMG através do NDSS. Todas as pessoas com DM1 podem candidatar-se ao acesso a produtos SMCG e SFMG subsidiados através do NDSS, bem como algumas pessoas com outras doenças raras semelhantes à DM1. Algumas pessoas são elegíveis aos dispositivos totalmente subsidiados (ou seja, não é necessário qualquer copagamento), enquanto outras pessoas podem obter o dispositivo por meio de copagamento.

7. Considerações finais

O DM é definido como um grupo de doenças metabólicas que envolvem diferentes genes e têm em comum a hiperglicemia crônica, resultante de defeitos existentes na secreção ou ação da insulina, ou ocorre em ambas as formas (2). Para pacientes diagnosticados com DM1, o tratamento visa mimetizar a secreção fisiológica de insulina. O tratamento de pessoas com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, terapia com insulina, autoteste glicêmico, orientação nutricional e exercício físico monitorado (10). O arsenal terapêutico para pacientes com DM2 é amplo, representado por diferentes classes farmacológicas, incluindo o uso de antidiabéticos orais e, em alguns casos, o uso de insulina basal isoladamente ou combinada com insulina rápida, dependendo das suas características clínicas (8,10,12,13).

As intervenções não medicamentosas são indispensáveis para um controle glicêmico adequado e referem-se à educação sobre o DM e estímulo ao autocuidado, como orientação nutricional e atividade física (181). Os pacientes devem adquirir conhecimentos e instituir hábitos em relação aos objetivos glicêmicos e automonitorização glicêmica, identificação e tratamento de hipoglicemias e ajuste de doses de insulinas de acordo com o nível glicêmico. Dessa forma, o monitoramento glicêmico faz parte da estratégia de integralidade do cuidado e é fundamental para evitar a progressão da doença e evitar complicações de longo prazo.

Atualmente, tempo no alvo de glicose tem sido uma das principais métricas para monitoramento do DM para avaliar o bom controle glicêmico ao longo do tempo, pois proporciona uma visão ampla sobre os níveis de glicose que devem estar dentro de uma faixa alvo, ao contrário de focar somente nos níveis elevados ou baixos (128). Manter um controle glicêmico adequado é vital para prevenir consequências a curto e longo prazo, visto que o descontrole glicêmico está relacionado complicações micro- e macrovasculares nestes pacientes (100).

O manejo inadequado da doença pode provocar diversas complicações e comorbidades, as quais podem reduzir significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A hipoglicemia iatrogênica é umas complicações mais importantes do tratamento de DM e pode se tornar um obstáculo para alcançar as metas terapêuticas. A hipoglicemia, uma complicação aguda do DM, pode provocar impactos significativos tanto na esfera clínica com consequências cardiovasculares, cognitivas e neurológicas quanto socioeconômica, e também na qualidade de vida do paciente (49–51).

O uso de dispositivos de medição de glicose no sangue em pacientes com DM é essencial para o bom controle da doença e evitar episódios de hipoglicemia. Durante décadas, os dispositivos do tipo AMGC foram o principal recurso para monitoramento da glicose no sangue e proporcionaram melhorias no controle dos níveis de glicose em pacientes com DM1 e DM2 (82). A portaria nº 2.583 de 2007 estabelece que dispositivos AMGC devem ser disponibilizados para pessoas com DM que fazem uso de insulina. Desse modo, os insumos destinados para monitoramento da glicemia capilar como glicosímetros, tiras reagentes e lancetas devem ser continuamente disponibilizados para este grupo de pacientes.

O SFMG é um dispositivo vai além das simples medições tradicionais e pontuais de glicose no sangue capilar, permitindo a análise das tendências nos níveis de glicose. Além de fornecer informações específicas, ele mostra tendências de estabilidade, queda ou aumento usando setas direcionais. Isso permite intervenções mais precisas no controle glicêmico (132). O uso do SFMG não apenas proporciona um melhor gerenciamento dessas variações glicêmicas e perfis diários, mas também fornece informações cruciais para tomar decisões terapêuticas imediatas ou adaptar hábitos de vida (107).

O monitoramento da glicose com SFMG demonstra melhoria nos indicadores glicêmicos (109–120), redução em eventos agudos e hospitalizações (120–125) e melhoria na qualidade de vida (124,127). Um estudo brasileiro analisou dados sobre o uso de SFMG entre setembro de 2014 e dezembro de 2018 (128). Observou-se que os usuários brasileiros liam os sensores em média 14 vezes por dia, uma frequência maior do que a observada no resto do mundo, onde a média era de 12 leituras diárias de SFMG. O aumento na frequência de monitoramento dos níveis glicêmicos gerou consequências positivas para os usuários, como a redução nos valores de hemoglobina glicada, redução no tempo de hiperglicemia e aumento no tempo dentro da meta glicêmica (tempo na faixa) (128).

Em investigações como IMPACT e LIBERATES, o SFMG demonstrou uma redução significativa no tempo de hipoglicemia quando comparado ao grupo (152–155,161). Além disso, um padrão consistente de melhoria na HbA1c e no controle glicêmico em indivíduos com diabetes surgiu quando o SFMG foi comparado ao AMGC, conforme evidenciado pelos resultados de vários estudos (115,159,162,164,168). Além disso, os usuários de SFMG exibiram uma diminuição notável na HbA1c em comparação com AMGC, corroborada por análise post-hoc no mesmo estudo (115). Reduções nas taxas de hospitalização por complicações agudas do diabetes, incluindo taxas diminuídas de Cetoacidose Diabética (CAD), foram observadas em usuários de SFMG em comparação com o grupo AMGC, conforme destacado em estudos do mundo real, como RELIEF

(2021) e seu acompanhamento subsequente RELIEF (2022), utilizando dados da população francesa. É importante ressaltar que no estudo RELIEF (2021), impressionantes 98,1% dos usuários do SFMG mantiveram a adesão após um ano (120). Em contraste, o uso previsto de tiras-teste AMGC demonstrou uma diminuição substancial de 66% e 59% no DM1 e DM2, respectivamente, conforme descrito no RELIEF 2022. Estas extensas descobertas sublinham coletivamente as vantagens multifacetadas do SFMG, estabelecendo-o como uma ferramenta transformadora no monitoramento da glicose, com implicações profundas nos resultados dos pacientes e na qualidade de vida geral.

Abordar essas limitações é crucial para refinar a implementação e maximizar o potencial do SFMG em diversos grupos de pessoas, avançando, em última análise, no campo do monitoramento da glicose. Os estudos incluídos nessa revisão sistemática da literatura avaliaram o uso do SFMG em pacientes com DM1 ou DM2 em uso de múltiplas doses de insulina/insulinoterapia basal-bolus, independentemente do tipo de insulina utilizada (se humana ou análogo).

É importante ressaltar que o presente pedido de incorporação inclui o SFMG como um passo adicional ao já especificado no PCDT de DM1, ou seja, para pessoas com histórico de hipoglicemia grave, hipoglicemia noturna ou mau controle glicêmico em uso de análogo(s) de insulina. Esses pacientes correspondem a um grupo específico e bem definido que usualmente já está em acompanhamento mais intensivo em unidades de atenção especializada. Para DM2, propõe-se a incorporação como um passo adicional ao já especificado no PCDT de DM2, para pacientes em insulinoterapia intensa, os quais igualmente estão em acompanhamento mais intensivo em unidade de atenção especializada. O local em que o paciente está sendo acompanhado é relevante para o possível plano de implementação da incorporação no SUS. Afinal, o SFMG é eficaz, efetivo e seguro quando corretamente indicado e utilizado, principalmente com treinamento adequado para os profissionais das unidades de atenção especializada e aos pacientes elegíveis. Esses treinamentos visam garantir o uso correto do dispositivo e, assim, propiciar o alcance do objetivo terapêutico de maior tempo dentro da faixa glicêmica ideal para cada paciente, ou seja, controle glicêmico com a menor frequência possível de hipoglicemias.

Referências

1. Bahia L, Mello KF, Lemos LLP, Costa NL, Mulinari E, Malerbi DA. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring with FreeStyle Libre® in Brazilian insulin-treated patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023 Nov 25;15(1):242.
2. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015/07/02 ed. 2015;6(6):850–67.
3. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ de. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):16–26.
4. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018/04/14 ed. 2018;42 Suppl 1:S10-s15.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2022 Jan 1;40(1):10–38.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015/01/01 ed. 2015;1:15019.
7. American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2014/12/30 ed. 2015;38 Suppl:S8-s16.
8. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama*. 2015/09/09 ed. 2015;314(10):1052–62.
9. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019/09/20 ed. 2019;15(11):635–50.
10. Bahia L, Almeida-Pititto B, Melo K, Bertoluci M. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2023 [cited 2024 Mar 11]. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no SUS. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-do-diabetes-mellitus-tipo-2-no-sus/>
11. Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J*. 2018;42(1):3–18.
12. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017/02/09 ed. 2017;8:6.
13. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr*. 2019/01/16 ed. 2019;13(1):364–72.
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. 2021;
15. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doença crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL BRASIL)*. 2023;
16. Duncan BB, Cousin E, Naghavi M, Afshin A, França EB, Passos VM de A, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil: a global burden of disease study 2017. *Population Health Metrics*. 2020 Sep 30;18(S1):9.

17. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 Oct;10(10):741–60.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. TabNet. 2010 [cited 2024 Mar 11]. Mortalidade - Brasil. Óbitos por ocorrência segundo Causa - CID-BR-10. Período: 2010/ 2021. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
19. Malta DC, Moura L de, Prado RR do, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014 Dec;23(4):599–608.
20. International Diabetes Federation. Type 1 diabetes estimates in children and adults. 2022;
21. Campos J de, Almeida H, ... LIABE, 1998 undefined. Incidência de diabetes mellitus insulino dependente (tipo 1) na cidade de Londrina, PR-Brasil. uel.br/Paperpile.
22. Negrato CA, Dias JPL, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010 Jun;33(6):373–7.
23. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Aged 30–69 yr. *Diabetes Care*. 1992 Nov 1;15(11):1509–16.
24. Grillo M, Gorini M. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2007;60(1):49–54.
25. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Guanabara Koogan. 1995;
26. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2018 -Parte 1: Epidemiologia e impacto global do diabetes mellitus. Editora Clannad; 2017. 12–40 p.
27. MS/SWVS/CGIAE - SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade). TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil. Óbitos por residência segundo região, Causa CID-BR-10. 2023;
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Painéis de Monitoramento - Mortalidade. Estimativas de mortalidade: Principais causas de morte [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 11]. Available from: https://vital-strategies.l3.ckan.io/pt_BR/querytool/public/principais-causas
29. Merino M, Oliveira RR, Silva P, Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH. Hospitalization and mortality by diabetes mellitus in children: analysis of temporal series. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(suppl 3):147–53.
30. S van D, JW B, YT van der S, DE G, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(Suppl 1):S3-8.
31. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Percepção do estado de saúde, estilos de vida e.
32. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive Function in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Sep 1;31(9):1892–7.

33. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2008 Apr;9(2):87–95.
34. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological Profiles of Children With Type 1 Diabetes 6 Years After Disease Onset. *Diabetes Care*. 2001 Sep 1;24(9):1541–6.
35. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003 Apr 7;45(04).
36. HERSHEY T, LILLIE R, SADLER M, WHITE NH. Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: A retrospective study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003 Jul 1;9(5):740–50.
37. Duke DC, Harris MA. Executive Function, Adherence, and Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes: a Literature Review. *Current Diabetes Reports*. 2014 Oct 21;14(10):532.
38. Rovet J, Alvarez M. Attentional Functioning in Children and Adolescents With IDDM. *Diabetes Care*. 1997 May 1;20(5):803–10.
39. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*. 2005 Dec;26(1):21–5.
40. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018 Nov 17;9(6):1342–53.
41. Brands A, Biessels G, Haan E, Kappelle L, Kessels R. The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance. *Diabetes Care*. 2005;28:726–35.
42. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019 Jun;3(6):427–36.
43. Souza ABC de, Correa-Giannella MLC, Gomes MB, Negrato CA, Nery M. Epidemiology and risk factors of hypoglycemia in subjects with type 1 diabetes in Brazil: a cross-sectional, multicenter study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022 Oct 3;
44. Nevo-Shenker M, Shalitin S. The Impact of Hypo- and Hyperglycemia on Cognition and Brain Development in Young Children with Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021;94(3–4):115–23.
45. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia*. 2021 May 18;64(5):971–7.
46. Šuput Omladič J, Slana Ozimič A, Vovk A, Šuput D, Repovš G, Dovc K, et al. Acute Hyperglycemia and Spatial Working Memory in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Aug 1;43(8):1941–4.
47. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes*. 2017;8(4):120–9.
48. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012 Jul;97(1):63–70.

49. Lamounier RNN, Geloneze B, Leite SOO, Montenegro R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018 Dec 21;10(1):83.
50. Cryer PE, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. 2003;
51. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: An overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. Vol. 14, *Journal of Medical Economics*. Taylor & Francis; 2011. p. 646–55.
52. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):155 LP – 157.
53. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endo. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):1622–30.
54. Edelman S V, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2265–74.
55. Jennum P, Stender-Petersen K, Rabøl R, Jørgensen NR, Chu PL, Madsbad S. The impact of nocturnal hypoglycemia on sleep in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2151–7.
56. Brod M, Pohlman B, Wolden M, Christensen T. Non-severe nocturnal hypoglycemic events: Experience and impacts on patient functioning and well-being. *Quality of Life Research*. 2013 Jun;22(5):997–1004.
57. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. Vol. 63, *Neurochemistry International*. Elsevier Ltd; 2013. p. 331–43.
58. Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S, Schmid SM, Oltmanns KM, Colmorgen C, et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2040–5.
59. Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, Miller KM, DeSalvo DJ, Anderson BJ, et al. Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018 Feb;19(1):114–20.
60. Koltin D, Daneman D. ‘Dead-in-bed’ syndrome - o diabetes nightmare. *Pediatric Diabetes*. 2008 Oct;9(5):504–7.
61. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: The mystery of the “dead in bed” syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2010 Jan;138(1):91–3.
62. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocrine Practice*. 2010 Mar;16(2):244–8.
63. Bahia L, Kupfer R, Momesso D, Cabral DAP, Tschiedel B, Puñales M, et al. Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus

treated in the Brazilian Public Health System: A multicenter study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2017 Jan;9(1):9.

64. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, de Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 May;7(5):385–96.
65. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 7;363(15):1410–8.
66. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010 Jan 8;340(jan08 1):b4909–b4909.
67. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2015 Feb 1;38(2):316–22.
68. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and Cardiovascular Risks. *Diabetes Care*. 2011 May 1;34(Supplement_2):S132–7.
69. Desouza C V., Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010 Jun 1;33(6):1389–94.
70. Care. D. Association AD. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. 2017;
71. Peters ML, Huisman EL, Schoonen M, Wolffenbuttel BHR. The current total economic burden of diabetes mellitus in the Netherlands. 2017;
72. Yang W, Zhao W, Xiao J, Li R, Zhang P, Kissimova-Skarbek K, et al. Medical Care and Payment for Diabetes in China: Enormous Threat and Great Opportunity. Catapano A, editor. *PLoS ONE*. 2012 Sep 26;7(9):e39513.
73. Mata-Cases M, Rodriguez-Sanchez B, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Franch-Nadal J, et al. The Association Between Poor Glycemic Control and Health Care Costs in People With Diabetes: A Population-Based Study. *Diabetes Care*. 2020;43(4):751–8.
74. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008/09/20 ed. 2008;88(11):1254–64.
75. Nilson EAF, Andrade R, de Brito DA, de Oliveira ML. [Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018Costos atribuibles a la obesidad, la hipertension y la diabetes en el Sistema Unico de Salud de Brasil, 2018]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020/04/15 ed. 2020;44:e32.
76. Heller SR, Frier BM, Hersløv ML, Gundgaard J, Gough SCL. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabetic Medicine*. 2016 Apr;33(4):471–7.
77. Ginsberg BH. Blood Glucose Monitoring: Necessary and Sufficient? *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(5):612–3.
78. Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015/01/17 ed. 2015;9(3):668–75.

79. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2009/11/04 ed. 2008;2(6):1094–100.
80. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care*. 2015/07/25 ed. 2015;38(8):1615–21.
81. Austin MM, Haas L, Johnson T, Parkin CG, Parkin CL, Spollett G, et al. Self-monitoring of blood glucose: benefits and utilization. *Diabetes Educ*. 2006/11/15 ed. 2006;32(6):835-836,844-847.
82. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020/01/26 ed. 2020;49(1):1–18.
83. Hortensius J, Kleefstra N, Houweling ST, van der Bijl JJ, Gans RO, Bilo HJ. What do professionals recommend regarding the frequency of self-monitoring of blood glucose? *Neth J Med*. 2012/08/04 ed. 2012;70(6):287–91.
84. Mogre V, Johnson NA, Tzelepis F, Shaw JE, Paul C. A systematic review of adherence to diabetes self-care behaviours: Evidence from low- and middle-income countries. *J Adv Nurs*. 2019/08/28 ed. 2019;75(12):3374–89.
85. Toschi E, Munshi MN. Benefits and Challenges of Diabetes Technology Use in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020/01/26 ed. 2020;49(1):57–67.
86. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Geriatr Gerontol Int*. 2019/01/22 ed. 2019;36(3):579–96.
87. Kruger DF, Edelman S V, Hinnen DA, Parkin CG. Reference Guide for Integrating Continuous Glucose Monitoring Into Clinical Practice. *Diabetes Educ*. 2019;45(1_suppl):3s–20s.
88. Stone JY, Bailey TS. Benefits and limitations of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020/01/14 ed. 2020;15(1):41–9.
89. FreeStyle Libre - Sistema Flash de Monitoramento de Glicose. Disponível em: <<https://www.freestylelibre.com.br/index.html>>. Acesso em 13 de maio de 2020. 2020;
90. Unger J, Kushner P, Anderson JE. Practical guidance for using the FreeStyle Libre flash continuous glucose monitoring in primary care. *Postgrad Med*. 2020;
91. Palylyk-Colwell E, Ford C. Flash Glucose Monitoring System for Diabetes. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. 2016.
92. Chico A, Aguilera E, Ampudia-Blasco FJ, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Escalada FJ, et al. Clinical Approach to Flash Glucose Monitoring: An Expert Recommendation. *BMC Endocr Disord*. 2019/05/22 ed. 2020;14(1):155–64.
93. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabetic Medicine*. 2018;35(4):472–82.
94. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes and Metabolism*. 2018;44(1):61–72.

95. Mancini G, Berlioli MG, Santi E, Rogari F, Toni G, Tascini G, et al. Flash Glucose Monitoring: A Review of the Literature with a Special Focus on Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2018 Aug;10(8):992.
96. Pititto B de A, Dias ML, Moura FF de, Lamounier R, Vencio S, Calliari LE, et al. Metas no tratamento do diabetes. In: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*; 2022.
97. Botto N, Aligieri D, Pititto B de A, Mello KFS de, Bertoluci M. Procedimentos de dispensação de medicamentos e insumos para diabetes pelo SUS. In: *Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*; 2023.
98. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 2.583, DE 10 DE OUTUBRO DE 2007. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2583_10_10_2007.html>.
99. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, Collins BS, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S1–4.
100. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016 Nov 1;39(11):1987–95.
101. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *International Journal of Clinical Practice*. 2009 Oct;63:6–10.
102. Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Gomez-Peralta F, et al. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyle Libre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020 Jul 21;8(1):e001330.
103. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
104. Hirsch IB, Wright Jr. EE. Using flash continuous glucose monitoring in primary practice. *Clinical Diabetes*. 2019;37(2):150–61.
105. Nguyen M, Han J, Spanakis EK, Kovatchev BP, Klonoff DC. A Review of Continuous Glucose Monitoring-Based Composite Metrics for Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2020/02/19 ed. 2020;
106. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD N° 03/2019 - Utilização de Setas de Tendência para Pacientes com Diabetes Mellitus em Monitorização Contínua de Glicose: Introdução. 2019;5.
107. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
108. Nathanson D, Svensson AM, Miftaraj M, Franzén S, Bolinder J, Eeg-Olofsson K. Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a nationwide, longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia*. 2021 Jul 27;64(7):1595–603.
109. EEG-OLOFSSON K, SVENSSON AM, FRANZÉN S, ISMAIL H, LEVRAT-GUILLEN F. 74-LB: Sustainable HbA1c Decrease at 12 Months for Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using the FreeStyle

- Libre System: A Study within the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes*. 2020 Jun 1;69(Supplement_1):74-LB.
110. Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzén S, Ahmed Ismail H, Törnblom M, Levrat-Guillen F. Real-world study of flash glucose monitoring among adults with type 2 diabetes within the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2023 Jan 30;20(1):147916412110674.
 111. Pieri B, Deshmukh H, Wilmot EG, Choudhary P, Shah N, Gregory R, et al. Impaired awareness of hypoglycaemia: Prevalence and associated factors before and after FreeStyle Libre use in the Association of British Clinical Diabetologists audit. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023 Jan 11;25(1):302–5.
 112. Tsur A, Cahn A, Israel M, Feldhamer I, Hammerman A, Pollack R. Impact of flash glucose monitoring on glucose control and hospitalization in type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021 Jan 3;37(1).
 113. Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2020 Dec;22:100237.
 114. Tyndall V, Stimson RH, Zammit NN, Ritchie SA, McKnight JA, Dover AR, et al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Aug 9;62(8):1349–56.
 115. Bosi E, Gregori G, Cruciani C, Irace C, Pozzilli P, Buzzetti R. The use of flash glucose monitoring significantly improves glycemic control in type 2 diabetes managed with basal bolus insulin therapy compared to self-monitoring of blood glucose: A prospective observational cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Jan;183:109172.
 116. Greve S V., Stilgren L. A pragmatic real-life study of flash glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose. *Dan Med J*. 2020;67(6):A07190404.
 117. Rose L, Klausmann G, Seibold A. Improving HbA1c Control in Type 1 or Type 2 Diabetes Using Flash Glucose Monitoring: A Retrospective Observational Analysis in Two German Centres. *Diabetes Therapy*. 2021 Jan 11;12(1):363–72.
 118. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Effectiveness of the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Diabetes Distress Among Individuals with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Therapy*. 2020 Apr 7;11(4):927–37.
 119. OGAWA W, URAKAMI T, KADOWAKI T, KAO K, BRANDNER L, SHIMIZU K, et al. 607-P: Glycemic Metrics in Japanese Flash Glucose Monitoring Users by Diabetes Type and Therapy. *Diabetes*. 2021 Jun 1;70(Supplement_1).
 120. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care*. 2021 Jun 1;44(6):1368–76.
 121. Guerci B, Levrat-Guillen F, Vicaut E, De Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Reduced Acute Diabetes Events After FreeStyle Libre System Initiation in People 65 Years or Older with Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy in France. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2023 Jun 1;25(6):384–94.

122. Bergenstal RM, Kerr MSD, Roberts GJ, Souto D, Nabutovsky Y, Hirsch IB. Flash CGM Is Associated With Reduced Diabetes Events and Hospitalizations in Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2021 Apr 1;5(4).
123. Charleer S, De Block C, Bolsens N, Van Huffel L, Nobels F, Mathieu C, et al. Sustained Impact of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring on Treatment Satisfaction and Severe Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes (FUTURE): An Analysis in People with Normal and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2023 Apr 1;25(4):231–41.
124. Al Hayek AA, Al Dawish MA. Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Using FreeStyle Libre: A Retrospective Chart Review. *Advances in Therapy*. 2021 Jun 19;38(6):3314–24.
125. Hirsch I, Kerr M, Roberts G, Souto D, Nabutovsky y, Bergenstal R. 875-P: Utilization of Continuous Glucose Monitors Is Associated with Reduction in Inpatient and Outpatient Emergency Acute Diabetes Events Regardless of Prior Blood Test Strip Usage. 2020 [cited 2024 Mar 11];69(Supplement 1). Available from: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/Supplement_1/875-P/56781/875-P-Utilization-of-Continuous-Glucose-Monitors
126. Al Hayek AA, Al Dawish MA. Assessing Diabetes Distress and Sleep Quality in Young Adults with Type 1 Diabetes Using FreeStyle Libre: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Therapy*. 2020 Jul 4;11(7):1551–62.
127. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, et al. Effects of Flash Glucose Monitoring on Dietary Variety, Physical Activity, and Self-Care Behaviors in Patients with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2020 Apr 9;2020:1–7.
128. Calliari LEP, Krakauer M, Vianna AGD, Ram Y, Barbieri DE, Xu Y, et al. Real-world flash glucose monitoring in Brazil: can sensors make a difference in diabetes management in developing countries? *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec;12(1):3.
129. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Acceptability of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System: The Experience of Young Patients With Type 1 Diabetes. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2020;13.
130. Abbott Diabetes Care. FreeStyle Libre - Sistema Flash de Monitoramento de Glicose. 2023;
131. Alva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022 Jan 19;16(1):70–7.
132. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD no 03/2019: Utilização de setas de tendência para pacientes com Diabetes Mellitus em Monitorização Contínua de Glicose. 2019;
133. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;
134. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº, de 17 de 12 de novembro de 2019.

135. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
136. Saúde BrasilM da. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 115 p.
137. BRASIL.Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
138. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
139. Reviews CD of S. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022.
140. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. 2014 Jan;
141. Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, Di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open diabetes research & care*. 2020 Jun;8(1):1092.
142. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous Complications With Continuous or Flash Glucose Monitoring Use: Systematic Review of Trials and Observational Studies. Vol. 14, *Journal of Diabetes Science and Technology*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 328–37.
143. Cowart K, Updike W, Bullers K. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating Glycemic Efficacy and Patient Satisfaction of Intermittent-Scanned Continuous Glucose Monitoring in Patients with Diabetes. Vol. 22, *Diabetes Technology and Therapeutics*. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 337–45.
144. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Therapy*. 2020 Jan;11(1):83–95.
145. De Ridder F, De Block C. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism The road from intermittently scanned continuous glucose monitoring to hybrid closed-loop systems. Part B: results from randomized controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:1–17.
146. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019 Dec 13;21(12):2619–25.
147. Ontario Health (Quality). Flash glucose monitoring system for people with type 1 or type 2 diabetes: A health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. 2019;19(8):1–108.
148. Gordon I, Rutherford C, Makarounas-Kirchmann K, Kirchmann M. Meta-analysis of average change in laboratory-measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the

14 day Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020/04/26 ed. 2020 Jun;164:108158.

149. Elbalsby M, Haszard J, Smith H, Kuroko S, Galland B, Oliver N, et al. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2022 Aug 25;39(8).
150. Gao Y, Zhou M, Xu X, Chen WY. Effects of flash glucose monitoring on glycemic control in participants with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2022 Nov;36(11):108314.
151. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic Medicine*. 2018;35(4):483–90.
152. 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. *The Lancet*. 2016;388(10057):2254–63.
153. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JPP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Therapy*. 2017 Feb 20;8(1):55–73.
154. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2017;8(3):573–86.
155. 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;61(3):539–50.
156. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178–84.
157. Piona C, Dovc K, Mutlu GY, Grad K, Gregorc P, Battelino T, et al. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: The free-summer study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1285–93.
158. Jefferies CA, Boucsein A, Styles SE, Chamberlain B, Michaels VR, Crockett HR, et al. Effects of 12-Week Freestyle Libre 2.0 in Children with Type 1 Diabetes and Elevated HbA1c: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2023 Dec 1;25(12):827–35.
159. Zhang W, Liu Y, Sun B, Shen Y, Li M, Peng L, et al. Improved HbA1c and reduced glycaemic variability after 1-year intermittent use of flash glucose monitoring. *Scientific Reports*. 2021 Dec 14;11(1):23950.
160. Boucher SE, Gray AR, Wiltshire EJ, de Bock MI, Galland BC, Tomlinson PA, et al. 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 1;43(10):2388–95.

161. Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter Randomized Trial of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals With Type 2 Diabetes and Recent-Onset Acute Myocardial Infarction: Results of the LIBERATES Trial. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):441–9.
162. Murata T, Hosoda K, Kunihiro Nishimura, Miyamoto Y, Sakane N, Satoh-Asahara N, et al. 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 Research and Clinical Practice*. 2023 Jan;195:110147.
163. Xu Y, Xu L, Zhao W, Li Q, Li M, Lu W, et al. Effectiveness of a WeChat Combined Continuous Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control in Juvenile Type 1 Diabetes Mellitus Management: Randomized Controlled Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021 Mar;Volume 14:1085–94.
164. Yan J, Zhou Y, Zheng X, Zheng M, Lu J, Luo S, et al. Effects of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adult type 1 diabetes patients with suboptimal glycaemic control: A multi-centre randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2023 May 7;39(4).
165. Rose S, Styles SE, Wiltshire EJ, Stanley J, Galland BC, de Bock MI, et al. Use of intermittently scanned continuous glucose monitoring in young people with high-risk type 1 diabetes—Extension phase outcomes following a 6-month randomized control trial. *Diabetic Medicine*. 2022 May 12;39(5).
166. Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2019;21(6):329–35.
167. Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Rozas P, Delgado M, Aguirre M, et al. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(10):556–63.
168. Gernay MM, Philips JC, Radermecker RP, Paquot N. Contribution of FreeStyle Libre® in the care of diabetic patients: experience at the CHU of Liege. *Rev Med Liege*. 2018;73(11):562–9.
169. van Mark G, Lanzinger S, Barion R, Degenhardt M, Badis S, Noll H, et al. Patient and disease characteristics of adult patients with type 1 diabetes in Germany: an analysis of the DPV and DIVE databases. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10.
170. Kandiyali R, Taylor H, Thomas E, Cullen F, Hollingworth W, Ingram J, et al. Implementation of flash glucose monitoring in four pediatric diabetes clinics: controlled before and after study to produce real-world evidence of patient benefit. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2023 Aug 28;11(4):e003561.
171. Canecki Varzic S, Steiner K, Gradinjan Centner M, Grgurevic M, Cigrovski Berkovic M, Klobucar Majanovic S, et al. Assessment of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System Implementation in Real Life Clinical Setting: A Prospective Observational Study. *Diagnostics*. 2021 Feb 13;11(2):305.
172. Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima S ichi, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, et al. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. *Advances in Therapy*. 2018 Jan 22;35(1):72–80.

173. Al Hayek AA, Al Dawish MA. The Potential Impact of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Mental Well-Being and Treatment Satisfaction in Patients with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Therapy*. 2019 Aug 7;10(4):1239–48.
174. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2017 Jan 1;10:117955141774695.
175. Riveline JP, Roussel R, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Reduced Rate of Acute Diabetes Events with Flash Glucose Monitoring Is Sustained for 2 Years After Initiation: Extended Outcomes from the RELIEF Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022 Sep 1;24(9):611–8.
176. Chico A, Aguilera E, Ampudia-Blasco FJ, Bellido V, Cardona-Hernández R, Escalada FJ, et al. Clinical Approach to Flash Glucose Monitoring: An Expert Recommendation. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019/05/22 ed. 2020 Jan 12;14(1):155–64.
177. BRASIL.Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. 2014;2ª edição:132.
178. York Health Economics Consortium. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). 2023;
179. Shafrin J, May S, Skornicki M, Hathway J, Macaulay R, Villeneuve J, et al. Use of Net Monetary Benefit Analysis to Comprehensively Understand the Value of Innovative Treatments. *Value in Health*. 2016 Nov;19(7):A731.
180. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. 2019.
181. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. 2019;
182. Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost calculation for a flash glucose monitoring system for UK adults with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Apr;138:193–200.
183. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The Association of Biochemical Hypoglycemia with the Subsequent Risk of a Severe Hypoglycemic Event: Analysis of the DCCT Data Set. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019 Jan;21(1):1–5.
184. ROUSSEL R, GUERCI B, VICAUT E, DEPOUVOURVILLE G, DETOURNAY B, EMERY C, et al. 68-OR: Dramatic Drop in Ketoacidosis Rate after FreeStyle Libre System Initiation in Type 1 and Type 2 Diabetes in France, Especially in People with Low Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG): A Nationwide Study. *Diabetes*. 2020 Jun;69(Supplement 1):68-OR.
185. Lauridsen JT, Lønborg J, Gundgaard J, Jensen HH. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries. *Quality of Life Research*. 2014 Nov 17;23(9):2645–50.
186. Matza LS, Stewart KD, Davies EW, Hellmund R, Polonsky WH, Kerr D. Health State Utilities Associated with Glucose Monitoring Devices. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017 Mar;20(3):507–11.

187. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and quality of life outcomes*. 2013 Jun;11:90.
188. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2016/08/23 ed. 2016 Nov;36(8):1020–33.
189. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/banners/Diretrizes_SBD_2020_04FEV20.pdf>. Acesso em 01 de maio de 2020. 2020;
190. BRASIL. Ministério da Saúde. Registro de Compras. Código do CATMAT: BR0389555 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos/bases-anuais-compiladas/registro-de-compras-compilado-ano-base-2022/view>
191. BRASIL. Ministério da Saúde. Registro de Compras. Código do CATMAT: BR0339565 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos/bases-anuais-compiladas/registro-de-compras-compilado-ano-base-2022/view>
192. BRASIL. Ministério da Saúde. Registro de Compras. Código do CATMAT: BR0338605 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos/bases-anuais-compiladas/registro-de-compras-compilado-ano-base-2022/view>
193. BRASIL. Ministério da Saúde. TabNet. [cited 2024 Mar 11]. DATASUS: Internações Hospitalares do SUS. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>
194. BRASIL. Ministério da Saúde. 2022 [cited 2024 Mar 11]. Banco de Preços em Saúde (BPS). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos/banco-de-precos>
195. Brasil.Ministério da Saúde. O uso de limiared de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiared-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
196. York Health Economics Consortium. Deterministic Sensitivity Analysis [Internet]. 2023. Available from: [https://yhec.co.uk/glossary/deterministic-sensitivity-analysis/#:~:text=Deterministic sensitivity analysis \(DSA\) is,parameter or set of parameters.](https://yhec.co.uk/glossary/deterministic-sensitivity-analysis/#:~:text=Deterministic sensitivity analysis (DSA) is,parameter or set of parameters.)
197. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010: Principais resultados - Características da População e dos Domicílios [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=9673&t=resultados>
198. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022: Tabelas - Prévia da População dos Municípios com base nos dados do Censo Demográfico 2022 coletados até 25/12/2022 [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=35938>

199. International Diabetes Federation. Type 1 Diabetes Index. 2024 [cited 2024 Mar 11]. Type 1 Diabetes in Brazil. Available from: <https://www.t1dindex.org/countries/brazil/>
200. de Almeida-Pititto B, Eliaschewitz FG, de Paula MA, Ferreira GC. Brazil's Type 1 & 2 Diabetes Disease Registry (BINDER): longitudinal, real-world study of diabetes mellitus control in Brazil. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2022 Aug 16;3.
201. MB G, LRM T, RA C, P D, AT Z. Determinants of self-monitoring of blood glucose in patients with Type 1 diabetes: a multi-centre study in Brazil. 2013;
202. Comunicação particular entre Dra Karla Mello da SBD e Dra Ana Ravazzani da SESA/PR.
203. G B, GH T, BC K, RS S, B P, F I, et al. Hypoglycemia frequency and treatment satisfaction in patients receiving insulin analogues for treatment of type 1 diabetes mellitus. 2021;
204. Lozovey NR, Lamback EB, Mota RB, Caarls MB, Neto LV. Glycemic Control Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at a Public Referral Hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Demographic and Clinical Factors. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017 May;7(2):61–7.
205. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American Journal of Medicine*. 1991 Apr;90(4):450–9.
206. Brasil. Ministério da Saúde. Iteração das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I: Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022;
207. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NHS England. Thousands of people with diabetes set to benefit from real time information after updated NICE recommendations. 2022;
208. Diabetes UK. New nice guidelines recommend wider access to flash and cgm. 2022;
209. Federation Française des Diabétiques. FREESTYLE LIBRE 2 : REMBOURSEMENT ENFIN ÉLARGI AUX PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 TRAITÉS PAR INSULINOTHÉRAPIE NON INTENSIFIÉE ! 2023;
210. Haute Autorité de Santé (HAS). FREESTYLE LIBRE 2. 2022;
211. Healthcare Improvement Scotland. Advice Statement. 2021;
212. National Diabetes Services Scheme (NDSS). Access CGM and Flash GM. 2023;

APÊNDICE I: Estratégia de busca

Bases de dados: EMBASE, MEDLINE e Cochrane

Estratégia de busca realizada em 9 de novembro de 2023

#	Busca
1	População exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Diabetes Mellitus/ or exp Diabetes Mellitus, Type 1/ or (type 1 diabetes or type 2 diabetes or t1dm or t2dm or diabetes mellitus or insulin-dependent diabetes or IDDM).ti,ab.
2	Intervenção (flash glucose monitoring or freestyle libre or intermittently scanned continuous glucose monitoring or flash GM or Abbott or FreeStyle Libre flash glucose monitoring).ti,ab,kw. or (isCGM or FGM or is-CGM).ti,kw.
3	Comparador exp blood glucose monitoring/ or (Self-monitoring of capillary blood glucose or SMBG or BGM).ti,ab.
4	Desenho de estudo exp randomized study/ or exp clinical study/ or exp longitudinal study/ or exp retrospective study/ or exp prospective study/ or exp cohort analysis/ or (Cohort adj (study or studies)).mp. or ((randomized or longitudinal or retrospective or prospective or observational) adj2 (study or design or trial)).tw. or ((real-world or real world) adj2 (data or evidence or research)).mp. or ((review* adj2 (systematic or literature)) or meta-analy* or meta analy*).mp.
5	Exclusão (exp animal/ not exp human/) or (comment* or letter* or editorial*).ti. or "case stud*".ti. or "case report*".ti. or "case serie*".ti. or case histor*.ti. or (news or comment or editorial or letter or note or case report* or conference abstract*).pt.
6	1 and 2 and 3 and 4
7	6 not 5
8	remove duplicates from 7
9	Desfechos exp Blood Glucose/ or exp Glycated Hemoglobin A/ or (HbA1c or glycated hemoglobin or glycated haemoglobin).tw. or exp Hypoglycaemia/ or (hypoglycaemia or hypoglycaemia).tw. or exp Hyperglycemia/ or (hyperglycaemia or hyperglycemia).tw. or time in range.ab. or time in range.tw. or (quality of life or QoL or hospitalization or hospitalisation or hospital admissions).ti,ab.
<i>Total de publicações: 679</i>	

Lilacs (25 publicações)

(TW:(Flash Glucose Monitoring)) OR (tw:(Freestyle Libre)) OR (tw:(flash glucose monitor)) OR (tw:(Flash Glucose Monitoring System))

APÊNDICE II: Lista de estudos excluídos

Autor	Título	Motivo de exclusão
Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroeger J, Weitgasser R	Novel flash glucose-sensing technology reduces hypoglycaemia in individuals with type 1 diabetes using multiple daily injections (MDI)	Tipo de publicação
Murata T, Sakane N, Kuroda A, Miura J, Hirota Y, Kato K, Toyoda M, Kouyama R, Kouyama K, Shimada A, Kawashima S, Matoba Y, Nishimura K, Hosoda K	Effect of intermittent-scanning CGM to glycaemic control including hypoglycaemia and quality of life of patients with type 1 diabetes (ISCHIA study)	Tipo de publicação
Bergenstal RM, Strock E, Thompson K, Xi MX, Johnson ML, Wesley D, Borgman S, Mazze R	A Comparison of utilizing SMBG vs. CGM data to optimize glycemic profiles and glucose control in patients with type 2 diabetes	Tipo de publicação
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	Duplicata
Piona C, Yesiltepe Mutlu G, Grad K, Gregorc P, Dovc K, Battelino T, Bratina N	Non-adjunctive flash glucose monitoring use during summer camp in children with type 1 diabetes-the free-summer study	Tipo de publicação
Dimeglio L, Kanapka L, Desalov D, Harrington K, Hilliard M, Laffel L, Tamborlane W, Vannam M, Verdejo A, Woerner S, Miller K	Strategies to enhance new CGM use in early childhood (SENCE): results from a randomized clinical trial of continuous glucose monitoring (CGM) in young children with type 1 diabetes (T1D)	Tipo de publicação
Anonymous	Freestyle Libre-based Education on MDI in T2DM (FreEdoM-2)	Resultados não disponíveis
Anonymous	Patients Perceptions of Using the "Libre" System Compared With Conventional SMBG in Adolescents With Type 1 Diabetes The Libre Sat Trial	Resultados não disponíveis
Hussain F.N., Raymond S., Feldman K.M., Scarpelli-Shchur S., Strauss T.S., Al-Ibraheemi Z., Brustman L.	Comparison of an Intermittently Scanned (Flash) Continuous Glucose Monitoring System to Standard Self-Monitoring of Capillary Blood Glucose in Gestational Diabetes Mellitus	Outra população
Majewska A., Stanirowski P.J., Tatur J., Wojda B., Radosz I., Wielgos M., Bombal-Opon D.A.	Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial	Outra população
Harris S.B., Levrat-Guillen F.	Use of the FreeStyle Libre system and diabetes treatment progression in T2DM: Results from a retrospective cohort study using a Canadian private payer claims database	Outro desfecho

Autor	Título	Motivo de exclusão
Evans M., Welsh Z., Seibold A.	Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies	Outro desfecho
Carlson A.L., Daniel T.D., Desantis A., Jabbour S., Karslioglu French E., Kruger D., Miller E., Ozer K., Elliott T.	Flash glucose monitoring in type 2 diabetes managed with basal insulin in the USA: A retrospective real-world chart review study and meta-analysis	Tipo de publicação
Emelyanov A.O., Laptev D.N., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Eremina I.A., Svetlova G.N., Titovich E.V., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A.	THE USE OF FLASH GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE	Outra lingua (Russo)
Reddy M., Oliver N.	Self-Monitoring of Blood Glucose Requirements with the Use of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring: A Follow-Up Analysis Using Real-Life Data	Outro desfecho
Galindo R.J., Migdal A.L., Davis G.M., Urrutia M.A., Albury B., Zambrano C., Vellanki P., Pasquel F.J., Fayfman M., Peng L., Umpierrez G.E.	Comparison of the freestyle libre pro flash continuous glucose monitoring (CGM) system and point-of-care capillary glucose testing in hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen	Outro desfecho
Rouhard S., Buyschaert M., Alexopoulou O., Preumont V.	Impact of flash glucose monitoring on glycaemic control and quality of life in patients with type 1 diabetes: A 18-month follow-up in real life	Outro desfecho
Charleer S., Gillard P., Vandoorne E., Cammaerts K., Mathieu C., Casteels K.	Intermittently scanned continuous glucose monitoring is associated with high satisfaction but increased HbA1c and weight in well-controlled youth with type 1 diabetes	Tipo de publicação
Marsters B.L., Boucher S.E., Galland B.C., Wiltshire E.J., de Bock M.I., Tomlinson P.A., Rayns J., MacKenzie K.E., Chan H., Wheeler B.J.	Cutaneous adverse events in a randomized controlled trial of flash glucose monitoring among youth with type 1 diabetes mellitus	Outro desfecho
Al Hayek A.A., Robert A.A., Al Dawish M.A.	Effectiveness of the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Diabetes Distress Among Individuals with Type 1 Diabetes: A Prospective Study	Outro desfecho
Reddy M., Oliver N.	Self-Monitoring of Blood Glucose Requirements with the Use of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring	Outro desfecho
Tyndall V., Stimson R.H., Zammitt N.N., Ritchie S.A., McKnight J.A., Dover A.R., Gibb F.W.	Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes	Tipo de publicação
Greve, Sara V, Stilgren, Lis	A pragmatic real-life study of flash glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose.	Duplicata

Autor	Título	Motivo de exclusão
Al Hayek A., Robert A.A., Al Dawish M.	Impact of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on diabetes- self-management practices and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Saudi Arabia: A prospective study	Outra população
Davis T.M.E., Dwyer P., England M., Fegan P.G., Davis W.A.	Efficacy of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in the Prevention of Recurrent Severe Hypoglycemia	Outro desfecho
Park C., Le Q.A.	The Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis	Outro desfecho