

NOTA TÉCNICA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE COM O SISTEMA FREESTYLE LIBRE®

O sistema de monitorização contínua de glicose Abbott FreeStyle Libre® (FSL) é indicado para pacientes com DM com quatro anos de idade ou mais (1). Seus principais componentes são o leitor/App, o sensor e suas plataformas digitais (**Figura 1**). O sistema não necessita calibração, pois possui calibração de fábrica, o que evita falhas potenciais, como erros de leituras de glicose. A duração de cada sensor é de até 14 dias, possuindo ele resistência à água (2–5).

Figura 1. Componentes do FreeStyle Libre®



Imagens meramente ilustrativas

O sensor FSL utiliza tecnologia de filamento com enzima para detectar os níveis de glicose minuto a minuto no fluido intersticial. Ele pertence à classe de sistema “flash” de monitoramento contínuo da glicose intersticial (SFMG), a qual armazena informações no próprio sensor em intervalos de 15 minutos. A leitura de glicose intersticial é feita sob demanda; os valores não são mostrados constantemente no leitor/App. O usuário obtém estes valores em tempo real ao aproximar os dois componentes, leitor/App e sensor. O SFMG disponibiliza informações das últimas oito horas e, além disso, uma seta de tendência indica a variação da glicose ao realizar uma leitura (2,3,5–8).

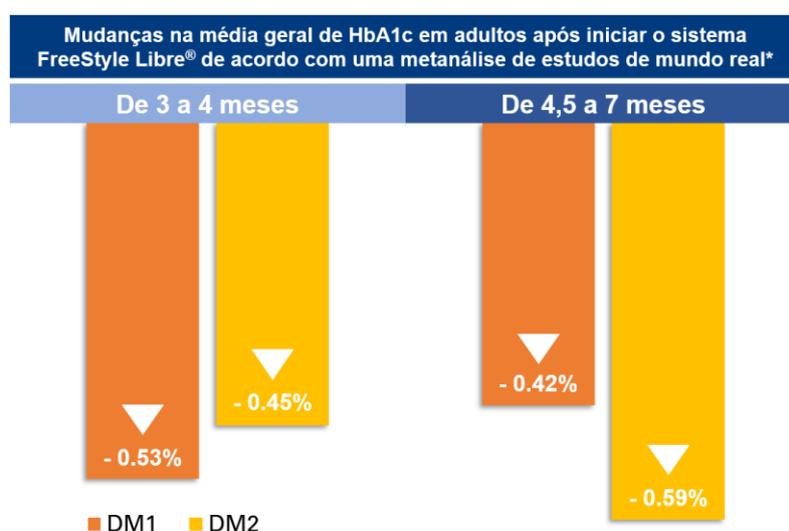
A utilização do FSL ocorre em três etapas: aplicação do sensor, escaneamento e leitura dos níveis de glicose. O sensor é um dispositivo de 35 mm de diâmetro por 5 mm de espessura, no formato de disco. Ele possui um filamento de 5 mm no centro. O sensor deve ser inserido no subcutâneo, preferencialmente na região deltóide do braço, com auxílio de um aplicador fornecido (2,3,5).

Os dados registrados no leitor/App são armazenados e podem ser analisados através de uma plataforma dedicada (LibreView), disponibilizada pela empresa. A gravação desses dados permite uma análise do histórico de até 90 dias dos valores de glicose, de suas tendências diárias, da frequência e duração de eventos de hipo 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 (5,7).

Foi realizada uma Revisão Sistemática (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) e Não Randomizados (ECNRs), estudos observacionais, estudos transversais e RS que avaliaram pacientes com DM1 ou DM2 em monitoramento com o SFMG. Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com a eficácia: hemoglobina glicada (HbA1c) e número de episódios e tempo de hipoglicemia (total, grave e noturna).

Evidências de ensaios clínicos e de estudos de vida real demonstram que a utilização do SFMG resultou em redução importante na ocorrência de e no tempo em hipoglicemia nível 1 (nível de glicose <70 mg/dL), e especialmente com relação à hipoglicemia nível 2 (nível de glicose <54 mg/dL) tanto para pacientes com DM1 (9), quanto para pacientes com DM2 (10). O benefício clínico da utilização de FSL foi comprovado por diversos estudos, incluindo revisões sistemáticas (11–18), na qual o uso do SFMG foi associado a uma redução de HbA1c (11). Além disso, o SFMG reduziu o tempo e o número de episódios de hipoglicemia em adultos com DM1 ou DM2 (17). Uma metanálise de 75 estudos de mundo real avaliou as reduções de HbA1c após o início da utilização do FreeStyle Libre®. As reduções observadas na HbA1c de adultos após 3 a 4 meses e de 4,5 a 7 meses (**Figura 2**), são sustentadas por até 24 meses. Além disso, os padrões de mudança na HbA1c para pacientes que utilizam FSL demonstrou que o uso do FSL está associado a reduções significativas na HbA1c para pacientes com DM1 e DM2. Sendo que as reduções na HbA1c foram mantidas por 24 e 12 meses em DM1 e DM2, respectivamente (19).

Figura 2. Mudanças na HbA1c após iniciar o uso do sistema FreeStyle Libre®



Fonte: elaborado pelos autores.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada.

*Resultados de uma metanálise conduzida por Evans, Mark; Welsh, Zoë; Seibold, Alexander (19).

Adicionalmente, em estudos clínicos o benefício do tratamento também foi observado. No estudo REPLACE, que avaliou adultos com DM2, o tempo em hipoglicemia foi reduzido em 53% nos pacientes monitorados com SFMG comparados ao grupo de Automonitorização da Glicemia Capilar (AMGC). A frequência de eventos de hipoglicemia foi reduzida em 44% nos pacientes monitorados com SFMG comparados aos pacientes do grupo AMGC. O tempo e o número de eventos de hipoglicemia noturna foram reduzidos nos pacientes monitorados com SFMG comparados ao grupo AMGC (**Figura 3**) (18). No estudo IMPACT, que avaliou pacientes com DM1, a satisfação geral dos pacientes, avaliada por meio do questionário de satisfação com o tratamento de diabetes (DTSQ, do inglês, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*), foi maior dentre aqueles que realizaram monitoramento com o SFMG (9).

Figura 3. Redução no número de eventos de hipoglicemia dos pacientes adultos com DM2 em uso de Sistema Flash de Monitorização de Glicose comparado a Automonitorização da Glicemia Capilar



Fonte: elaborado pelos autores.

SFMG: Sistema Flash de Monitoramento da Glicose; AMGC: Automonitorização da Glicemia Capilar

*Resultados do ensaio clínico randomizado conduzido por Haak et al. (10)

O uso do SFMG também resultou em redução importante na ocorrência de internação por cetoacidose (20). Após iniciar o sistema FSL, foi observada uma redução dos eventos de cetoacidose diabética, cuja frequência média em pacientes com DM1 era de 2,9 eventos por pessoa durante os 2 anos prévios ao início do FSL e caiu para 0,2 dois anos após sua instalação (21).

Além disso, o controle glicêmico inadequado impacta a vida dos pacientes, pois um manejo subótimo aumenta o número de hospitalizações devidas às complicações da doença. Corroborando os achados, os resultados benéficos do uso do SFMG com relação ao controle glicêmico e ocorrência de hipoglicemia foram relatados em diversos estudos de mundo real (22–28). Esse controle é alcançado após o início do FSL, com redução das

hospitalizações por complicações agudas do diabetes em 49,0% no DM1 e 39,4% no DM2 (29). Dentre os pacientes que iniciaram o uso do FSL, notou-se uma queda na frequência de eventos de cetoacidose diabética de 56,2% no DM1 e de 52,1% no DM2 (29). Da mesma forma, notou-se que as hospitalizações por hipoglicemia reduziram-se em 10,8% e as relacionadas com hiperglicemia em 26,5% (29). Outros estudos de mundo-real ratificam os resultados, nos quais os eventos agudos relacionados ao diabetes diminuíram significativamente após a introdução do FSL, notando-se uma redução de 0,180 para 0,072 eventos/paciente-ano (razão de risco [HR, do inglês, *Hazard Ratio*]=0,39 [0,30–0,51]; $P<0,001$) e, conseqüentemente, as taxas de hospitalização diminuíram significativamente de 0,420 para 0,283 eventos/paciente-ano ($HR=0,68$ [0,59–0,78]; $P<0,001$) (30).

Considerando os resultados supracitados, são notórios os benefícios clínicos do FSL, tanto na diminuição de episódios de hipoglicemia quanto permitindo um melhor controle glicêmico para todos os pacientes com DM1 e DM2. Assim, sabe-se que o mau controle glicêmico e episódios de hipoglicemia estão envolvidos com complicações do diabetes, que podem ser muito importantes tanto do ponto de vista individual quanto da sociedade. Dessa forma, para efetivar a implementação do FSL, elaborou-se três cenários de implementação da tecnologia, em que são consideradas as principais populações a serem atendidas:

Cenário 1:

- Pacientes com DM1 e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas;
- Pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas.

Cenário 2:

- Todos os pacientes com DM1;
- Pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas.

Cenário 3:

- Todos os pacientes com DM1;
- Todos os pacientes com DM2 tratados com insulina.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que o FSL seja disponibilizado, por meio de política pública, para os pacientes com DM1 e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas e para os pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas (**Cenário 1**). Caso haja uma maior disponibilidade de recursos orçamentários, a recomendação da SBD se expande para envolver todos os pacientes com DM1 e para os pacientes com DM2 tratados com insulina e histórico de hipoglicemias graves ou noturnas repetidas (**Cenário 2**) ou todos os pacientes com DM1 e para os pacientes com DM2 em insulino-terapia (**Cenário 3**).



A Sociedade Brasileira de Diabetes,
para a sociedade brasileira.

Rua Afonso Braz, 579 – cj. 72/74
Vila Nova Conceição
São Paulo/SP – CEP 04511-011
+55 11 3842-4931
www.diabetes.org.br

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Karla Melo', enclosed within a faint circular stamp.

Dra. Karla Melo
Coordenadora do Departamento de Saúde Pública

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luciana Bahia', enclosed within a faint circular stamp.

Dra. Luciana Bahia
Coordenadora do Departamento de Saúde Pública – Área de Epidemiologia

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Domingos Malerbi', enclosed within a faint circular stamp.

Dr. Domingos Malerbi
Presidente do Departamento de Diabetes Mellitus - SBEM

REFERÊNCIAS

1. 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;
2. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. 2018;35(4):472–82.
3. 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. 2020;14(1):155–64.
4. 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 Metab*. 2018;44(1):61–72.
5. Mancini G, Berioli 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;10(8).
6. Bianchi C, Aragona M, Rodia C, Baronti W, de Gennaro G, Bertolotto A, et al. Freestyle Libre trend arrows for the management of adults with insulin-treated diabetes: A practical approach. *J Diabetes Complicat*. 2019;33(1):6–12.
7. 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 Complicat*. 2020;
8. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clin Diabetes*. 2018 Apr;36(2):203–4.
9. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254–63.
10. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, 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 Ther*. 2017;8(1):55–73.
11. 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 Res care*. 2020 Jun;8(1):1092.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Ther*. 2020 Jan;11(1):83–95.
15. 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.
16. 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, Obes Metab.* 2019;21(12):2619–25.

17. Ontario Health (Quality). Flash glucose monitoring system for people with type 1 or type 2 diabetes: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19(8):1–108.
18. 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 Res Clin Pr.* 2020/04/26. 2020;108158.
19. 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. *Diabetes Ther.* 2022 Apr;
20. 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.
21. Al Hayek AA, Al Dawish MA. Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Using FreeStyle Libre: A Retrospective Chart Review. *Adv Ther [Internet].* 2021 Jun 19;38(6):3314–24. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-021-01765-z>
22. Messaaoui 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 Technol Ther.* 2019;21(6):329–35.
23. 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.
24. 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;62(8):1349–56.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Gil-Ibáñez MT, Aispuru GR. Cost-effectiveness analysis of glycaemic control of a glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) for patients with type 1 diabetes in primary health care of Burgos. *Enferm Clin.* 2020;30(2):82–8.
29. Roussel R, Riveline J-P, 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 [Internet].* 2021 Jun 1;44(6):1368–76. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/6/1368/138708/Important-Drop-in-Rate-of-Acute-Diabetes>
30. 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. *J Endocr Soc [Internet].* 2021 Apr 1;5(4). Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvab013/6126709>