

EFETIVIDADE DA MONITORIZAÇÃO *FLASH* NO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Esther Cytrynbaum Young ^{1,2}; Solange Travassos de Figueiredo ²; Monique de Sousa Furtado ¹; Mariana de Almeida Pinto Borges ²; André Luís do Nascimento Ferreira ²; Antônio de Freitas Peregrino ¹; Cristiano Bertolossi ¹; Nélia Maria Almeida de Figueiredo ¹; Roberto Carlos Lyra da Silva¹.

1 - Programa de Pós Graduação em Enfermagem e Biociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

2 - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG)

RESUMO:

Objetivo: avaliar a eficácia do Sistema de Monitorização *Flash* comparado ao glicosímetro Accu Chek no Diabetes Tipo 1 (DM1). **Métodos:** foram recrutados trinta pacientes com DM1, acima de 18 anos, atendidos em um hospital terciário. Para verificar a eficácia do dispositivo Flash Monitorização Glicêmica (FGM), foram avaliadas a proporção média dos níveis de glicemia no alvo (faixa de 70 a 180 mg/dL), hiperglicemia nível 2 (> 250 mg/dL) e hipoglicemia nível 2 (<54 mg/dL) separadamente. A proporção de glicemia nessas faixas foi comparada entre os dois aparelhos. **Resultados:** a utilização do FGM, possibilitou aumentar em 51% a proporção dos níveis de glicemia no Tempo no Alvo (70 a 180 mg/dl) (Libre 65% & Accu- Chek 43%) e a redução da hiperglicemia nível 2 de 90,48% (Libre 2% versus Accu-Check 21%). **Conclusões:** a tecnologia de monitorização Flash parece ser uma ferramenta eficaz para o controle glicêmico em pacientes com DM1 **Palavras-chave:** Diabetes Mellitus do Tipo 1; Sistema de Monitorização *Flash*; Automonitorização da Glicemia Capilar; Tempo no Alvo.

INTRODUÇÃO:

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica crônica, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante da destruição das células β pancreáticas, que por sua vez pode levar ao aparecimento de complicações crônicas e aumento de morbimortalidade (1,2).

A automonitorização da glicemia capilar (SMBG) é a chave do bom controle, sendo o método de avaliação da glicose mais amplamente usado e com boa precisão. Este teste deve ser realizado de forma frequente, para adequar-se, efetivamente, à gestão do tratamento insulínico (3,4). Porém, a SMBG é inconveniente, por ser dolorosa, antissocial, podendo comprometer a sua adesão (7). A hemoglobina glicada (HbA1c), reflete a glicemia média sem considerar a variabilidade glicêmica (VG) e a hipoglicemia, indicando a necessidade de inclusão de novas métricas para avaliação do controle glicêmico (3,5).

A tecnologia de monitoramento *Flash* de glicose (FGM), *FreeStyle Libre* (FSL), foi introduzida no arsenal tecnológico para a orientação terapêutica do diabetes, tendo como uma das principais vantagens, não necessitar de calibração com a glicemia capilar (GC) e apresentar menor custo quando comparada a monitorização de glicose contínua (CGM) tradicional, associada ao não à bomba de insulina (6).

Embora evidências acumuladas tenham demonstrado benefícios da utilização do sistema FGM no controle glicêmico do diabetes (7,8,9,10,11,12,13), estudos sobre o desempenho desta tecnologia precisam ser confirmados no mundo real.

OBJETIVOS:

Avaliar a efetividade do dispositivo *Flash* de glicose em pacientes com DM1, acompanhados em um serviço de referência terciária em um hospital universitário.

METODOLOGIA:

Coorte prospectiva do tipo aberta, com amostragem não probabilística, formada por 30 pacientes com diagnóstico prévio de DM1, atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no Rio de Janeiro (HUGG), no período de maio a agosto de 2019. O protocolo nº 94672518.0.0000.5258 foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local. Foram recrutados trinta pacientes com DM1 há pelo menos um ano e idade superior a 18 anos, atendidos no hospital Gaffrée e Guinle (HUGG). Os pacientes foram orientados a usar o glicosímetro Accu Check por duas semanas e realizar quatro GCs por dia. Em seguida, usaram dois sensores FGM (Freestyle Libre 1), cada um com duração de duas semanas.

A partir dos dados extraídos dos glicosímetro Accu Chek na primeira avaliação e posteriormente de dois sensores (Flash LIBRE) na segunda e terceira avaliação respectivamente, foram avaliados: o número de avaliações de glicemias diárias realizadas; a média das glicemias; o percentual de glicemias no alvo (70 a 180mg/dl); o percentual de hipoglicemias (<54mg/dl) e o percentual de glicemias elevadas (>250 mg/dl). A seguir, foi feita a comparação dos resultados.

Para avaliar se há variação significativa nas medidas do Accu Check em relação ao Libre, foi realizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado previamente para verificar a normalidade das variáveis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi processada utilizando o software estatístico SPSS versão 26

RESULTADOS:

Dos 30 pacientes incluídos no estudo, 20% ($n=6/30$), não completaram o estudo. Entre estes, quatro abandonaram o estudo e duas pacientes não utilizaram adequadamente o sensor. As principais características dos participantes do estudo na linha de base são apresentadas na tabela 1.

Variables	(n=24)
Idade (Anos)	32 (± 11.61)
Sexo (Masculino)	7 (29%)
Tempo de DM1	14.75 (± 12.17)
IMC* (Kg/m ²)	24.08 (± 5.91)
Tabagismo	0 (0%)
HAS†	5 (21%)
Número de Glicemias Capilares	4 (± 1.75)
HbA1c inicial % (mg/dl)(NGSP)	8.30 (± 1.38)
Glicemia Inicial	196.06 (± 81.91)

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas de linha de base. Rio de Janeiro (RJ), 2019. Para a variável categórica, será apresentado em n (%) e, para a variável contínua, em média e DP, IMC: índice de massa corporea; HAS†: hipertensão arterial sistêmica; HbA1c: hemoglobina glicada. Fonte: Dados coletados pela autora (2019).

A tabela 2 apresenta os resultados da avaliação descritiva (mediana e intervalo interquartil) do percentual de glicemias no alvo, hipoglicemia e hiperglicemia nível 2, alcançados com o glicosímetro *Accu chek 360*®, sensor LIBRE® total A + B (período de 28 dias), LIBRE® A (Sensor 1) e LIBRE® B (sensor 2), e o correspondente nível descritivo (*p* valor) do teste estatístico. A variação entre os percentuais de glicemias alcançados com sensor LIBRE® (total, A e B) comparadas com as do *Accu chek 360*® foi analisada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

Tabela 2. Análise das medidas numéricas entre *Accu chek 360*® e LIBRE®.

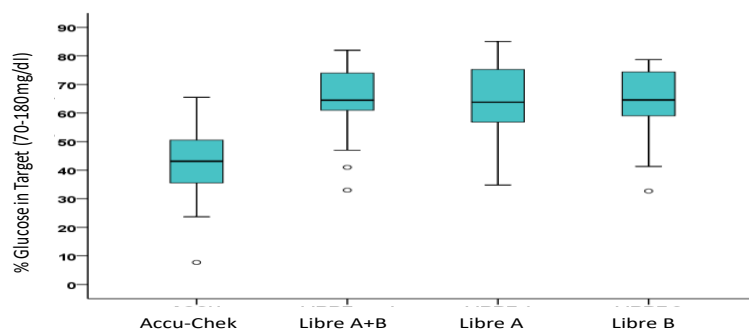
Variable	Alvo*	Accu-Check		Libre A + B		p Value	Libre A		p Value	Libre B		p Value
		Me- dian	IQR	Me- dian	IQR		Median	IQR		Median	IQR	
Glucemias capilares (n)		3	3-5	13	8-9	<0,0001	14	9-24	<0,0001	10	7-14	<0,0001
% Hipo Level 2 (<54)	<1%	2,3	0-3,5	4,7	2,1-9,1	0,0002	4,6	2,0-8,2	<0,0001	4,7	1,6-9,3	0,0005
% TA** (70-180)	>70%	43,2	35-41	64,5	61-74	0,0001	63,8	57-75	<0,0001	64,6	59-75	0,0001
% Hiper Level 2 (>250)	<5%	21,3	13-29	2,5	1,3-5,8	<0,0001	2,5	0,8-6	<0,0001	3,1	1,2-6,2	<0,0001

Alvo * = percentual de glicemias, segundo indicadores de bom controle definidos pelo Consenso Internacional de Tempo no Alvo de 2019. % TA** = percentual tempo no alvo. Os dados foram expressos pela mediana e intervalo interquartil. Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon entre *Accu chek 360*® e LIBRE®

A análise comparativa entre as medidas de glicemias alcançados com LIBRE® total (A+B), em relação ao *Accu chek 360*® identificou aumento significativo no número avaliações diárias de glicose [3:(3-5) com *Accu chek 360*® versus 13:(8-9) com LIBRE®], aumento significativo do percentual de glicemia no alvo (70-180mg/dl), (43% com *Accu chek 360*® versus 65% com LIBRE®), assim como no percentual de hipoglicemia nível 2 (< 54mg/dl), (2% com *Accu chek 360*® versus 5% com LIBRE® total A +B).

O gráfico 1. mostra a proporção de glicemia no alvo ou *Time in Range* (TIR) (70-180 mg/dl) segundo *Accu chek 360*®, LIBRE® total (A +B), LIBRE® A e LIBRE® B.

Graphic 1. TIR (70-180) Percentual de acordo como Accu Chek 360® e LIBRE®



DISCUSSÃO:

Uma barreira fundamental para alcançar níveis satisfatórios de glicemia é a necessidade de monitorização capilar frequente (14,15).

Numerosos estudos demonstraram benefícios clínicos significativos do uso da FGM em pessoas com diabetes, independentemente do método de administração de insulina (9, 16, 17, 18).

Neste estudo, observou-se um aumento da proporção de glicemias no alvo, entre 70-180mg/dl, com o monitoramento FGM Libre® comparado com *Accu chek 360*® (LIBRE® 65% versus *Accu chek 360*® 43% , $P<0,005$), demonstrando que, foi possível aumentar, em 52%, as glicemias entre 70-180mg/dl no alvo, com o uso do sensor

Nesta coorte analisada, observou-se um aumento significativo de verificações da glicose com o sensor LIBRE®, comparando-se com a média de monitorizações com o glicosímetro *Accu chek 360*® (14,6 leituras/dia LIBRE® versus 4 determinações/dia *Accu chek 360*®).

No estudo IMPACT, RCT, de acordo com os achados desta tese, foi verificado um aumento da frequência da monitorização glicêmica com FGM comparativamente à AMGC (15,1 leituras/dia FGM versus 5,6 determinações/dia AMGC), justificando a melhora do controle glicêmico avaliado pelo tempo no alvo (TA) (16).

Os resultados obtidos neste estudo, no que se refere ao TA e a HbA1c, estão de acordo com o estudo IMPACT, o maior Estudo Randomizado Controlado (RCT) sobre monitorização *Flash* FGM em pacientes adultos com DM1, em comparação SMBG.

Em estudos de mundo real, ao comparar grupos de maior frequência de varreduras de glicose com os de menor frequência com o sensor LIBRE®, tanto os estudos de Dunn et al. (10), quanto os de Gomez-Peralta et al. (11) e Jangam et al. (19) verificaram que um maior número de leituras está significativamente associado a menores níveis de HbA1c, menor tempo passado em hipoglicemia/hiperglicemia e maior tempo passado no intervalo alvo.

Neste estudo, a meta preconizada pelo Consenso Internacional de Tempo no Alvo de 2019 para a hipoglicemia clinicamente significativa (glicemia < 54mg/dl em proporção menor que 1% das medidas realizadas em 24 horas) não foi atingida com o uso dos dois sistemas avaliados, sendo a proporção de hipoglicemias maior com o uso do FGM (*Accu chek 360*® 2% versus LIBRE® 5%).

O estudo IMPACT, RCT, diferentemente deste estudo, demonstrou uma redução significativa de 38% no tempo gasto em hipoglicemia (<3,9 mmol / l), (<70 mg/dL), sem alteração na dose diária total de insulina (16).

Adicionalmente, o sensor LIBRE® pode ser uma excelente ferramenta educacional, que facilita o ajuste na terapia insulínica. Com as informações do sensor, os usuários dessa tecnologia podem ser estimulados a adequar seu comportamento para obter melhores resultados no controle glicêmico. Isso pode ajudar a justificar a melhora da hiperglicemia neste e em outros estudos (10,12, 20).

É importante notar, no entanto, que as melhorias observadas durante os estudos observacionais não podem ser atribuídas apenas ao dispositivo FGM, pois outros fatores, como a educação adicional ou simplesmente serem observados, podem contribuir para melhorias (14,15).

Entre as limitações do estudo, destacam-se o baixo número de participantes, o curto período de observação e o fato de que se trata de um estudo com um único braço.

A tecnologia de monitorização LIBRE® tem um custo superior ao da monitorização capilar tradicional e ainda não é incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS). Portanto, esta é uma grande barreira para a adoção, de forma mais ampla, da FGM no tratamento do DM1.

CONCLUSÕES:

A tecnologia de monitorização FGM Libre® mostrou benefícios nesta coorte analisada, necessitando de mais estudos com a finalidade de avaliar o impacto em longo prazo no controle metabólico e nas complicações crônicas.

Análise econômica de custo-efetividade sobre o uso de FGM para pacientes com DM1, com fornecimento de dados, será necessária, futuramente, para decisores públicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mayer- Davis E J, Kahkoska A R, Jefferies C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr Diabetes**. 2018; 19 (Suppl 27): 7–19. doi:[10.1111/pedi.12773](https://doi.org/10.1111/pedi.12773).
2. World Health Organization. (2016) Global report on diabetes. World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
3. Ajjan R. A. How can we realize the benefits of continuous glucose monitoring? **Diabetes Technol Ther**. 2017;19(S2): S27-S36. doi: [0.1089/dia.2017.0021](https://doi.org/10.1089/dia.2017.0021).
4. Coster S, Gulliford M, Seed P, Powrie J, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. **Health Technol Assess**. 2000;4(12). <https://doi.org/10.3310/hta4120>
5. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**. 2018; 41(Suppl. 1): S55–S64. <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>
6. Heinemann L.; Freckmann G. CGM versus FGM: Continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. **Journal of Diabetes Science and Technology**. 2015; Vol. 9(5) 947–950. doi: [10.1177/1932296815603528](https://doi.org/10.1177/1932296815603528)
7. Gordon I, Rutherford C, Makarounas – Kirchmann K et al. Meta-analysis of average change in laboratory measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the 14-day Flash Glucose Monitoring System. **Research and Clinical Practice** 2000; 164: 108158. doi: [10.1016/j.diabres.2020.108158](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108158)
8. Fokkert M, Van Dijk P, Edens M, et al. Improved wellbeing and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLAREN4). **BMJ Open Diab Res Care** 2019;7: e000809. doi:[10.1136/ bmjdr-2019-000809](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000809)
9. Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, Franzén S, et al. 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; 69(Supplement 1):74-LB. doi: [10.2337/db20-74-LB](https://doi.org/10.2337/db20-74-LB)
10. Dunn T. C., Xu Y., Hayter G *et al.* Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. **Diabetes Research and Clinical Practice** 2018; 137: p. 37-46. doi: [10.1016/j.diabetes.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2017.12.015)
11. Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, et al. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: realworld data from Spain. **BMJ Open Diab Res Care** 2020;8 (1): e001052. doi:[10.1136/ bmjdr-2019-001052](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001052)
12. Calliari LEP, Krakauer M, Vianna AGD, et al. Real-world flash glucose monitoring in Brazil: can sensors make a difference in diabetes management in developing countries? **Diabetol Metab Syndr** 2020; 12:3. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0513-z>

13. Krakauer M, Botero J F, Lavallo – Gonzalez F J et al. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. **Diabetol Metab Syndr** (2021) 13:42 <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00654-3>
14. Leelarathna L, Wilmot E G Flash forward: A review of flash glucose Monitoring. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association** 2018; 35 (4): p. 472-482. doi: [10.1111/dme.13584](https://doi.org/10.1111/dme.13584)
15. Wilmot E.G., Evans M., Barnard-Kelly K., *et al.* Flash glucose monitoring with the FreeStyle Libre 2 compared with self-monitoring of blood glucose in suboptimally controlled type 1 diabetes: the FLASHUK randomised controlled trial protocol. **BMJ Open**. 2021;11: e050713. doi:[10.1136/ bmjopen-2021-050713](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050713)
16. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al.: Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. **The Lancet** 2016; 388 (10057):2254–2263. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31535](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535)
17. Oskarsson P., Antuna R., Geehaed – Duijvestijn P *et al.* 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):539-550. doi: [10.1007/s00125-017-4527-5](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4527-5).
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care** 2023 ;46 (Suppl 1): S140-S157. doi: [10.2337/dc23-S009](https://doi.org/10.2337/dc23-S009).
19. Jangam S, Dunn T, Xu Y, et al. Flash glucose monitoring improves glycemia in higher risk patients: a longitudinal, observational study under real-life settings. **BMJ Open Diab Res Care**. 2019;7 (1): e000611. doi:[10.1136/ bmjdr-2018-000611](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000611)
20. Dover A.R., Stimson R. H., Zammitt N.N, *et al.* Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. **J Diabetes Sci Technol**. 2017;11(2):442-443. doi: [10.1177/1932296816661560](https://doi.org/10.1177/1932296816661560).