



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendações para Uso dos Sistemas de Monitorização Contínua da Glicose

Canoas, Fevereiro de 2006

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dr. Fernando Herz Wolff (fhwolff@terra.com.br)

Estagiário da Câmara CT-MBE- Acadêmico Joel Lavinsky

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Médico Especialista – Consultor em Endocrinologia

Dr. Luis Henrique Canani

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Dezembro-05

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Janeiro-06

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Fevereiro-06

Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.

Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA E RESULTADOS

Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso dos Sistemas de Monitorização Contínua da Glicose elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Health Technology Assessment – (HTA – NHS)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).

Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas revelantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

GRAUS DE EVIDÊNCIA:

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Descrição da Tecnologia: Monitores Contínuos de Glicose (CGM)

Os CGMs medem de maneira contínua o nível de glicose no fluido intersticial que circunda as células da pele. Os equipamentos mais estudados até o momento são o Continuous Glucose Monitoring System[®] (CGMS - Medtronic) e o GlucoWatch[®] (Cygnus Inc).¹

No primeiro (CGMS), invasivo e contínuo, um sensor colocado abaixo da pele do abdômen permanece conectado por um fio a um monitor preso à cintura. Médias a cada 5 minutos dos valores captados são armazenadas no monitor ao longo de 72 horas. O aparelho não informa os valores ao paciente ao longo do teste.¹

No segundo sistema (Gluco-Watch), não-invasivo e contínuo, o sensor fica localizado num equipamento semelhante a um relógio de pulso, que capta a glicose através da pele integra por fluxo osmótico. Valores são armazenados a cada 20 minutos por 12 horas contínuas. Ambos equipamentos complementam, mas não substituem a auto-testagem convencional da glicemia capilar, já que requerem calibração feita através pelo testes tradicionais cerca de quatro vezes ao dia.¹

O objetivo da monitorização contínua da glicose é captar flutuações dos valores da glicose não detectados com outros métodos, permitindo a otimização do tratamento de forma a evitar ou diminuir hipoglicemias e picos de hiperglicemia.² O controle mais intensivo dos níveis de glicose que a monitorização contínua visa alcançar teve seu benefício demonstrado em estudos como o DCCT³, onde o controle estrito da glicemia diminuiu significativamente as complicações em longo prazo da diabete. Esse melhor controle glicêmico, no entanto, esteve associado a um também significativo aumento nos episódios de hipoglicemia.

2. Condição Clínica

A Diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica na qual ocorre incapacidade do corpo em produzir ou usar a insulina. Essa alteração leva a um aumento do nível de glicose no sangue que está associado em longo prazo com alterações oculares, renais, neurológicas e circulatórias. A DM é a maior causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores, além de ser um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

A DM do tipo 1 inicia tipicamente na infância ou início da vida adulta e caracteriza-se pela não produção de insulina pelo pâncreas. Corresponde a cerca de 10% dos casos. A DM do tipo 2 resulta do aumento da resistência periférica a insulina associado a uma produção pancreática insuficiente. Inicia, geralmente,

após os 40 anos e, ao contrário da DM 1, não exige obrigatoriamente o uso de insulina.

3. SISTEMAS DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE: Avaliação

3.1 Objetivo

- Determinar se há evidência de benefício associado ao uso dos sistemas de monitorização contínua da glicose em portadores de DM.

3.2 Resultados da busca da literatura

3.2.1 Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE, HTA e NGC: não foram encontradas avaliações específicas.
- CCOHTA: Avaliação de tecnologias emergentes realizada em maio-2002.²
- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation-2006⁹ não aborda os sistemas de monitoramento contínuo de glicose.
- Diretrizes nacionais: não foram encontradas diretrizes nacionais ou do sistema UNIMED para esta condição.

3.2.2 Meta-análises e revisões sistemáticas:

- não foram localizadas

3.2.3 Ensaios clínicos randomizados (ECR)

- 5 ECRs com desfechos substitutos foram encontrados e serão descritos a seguir.⁴⁻⁸

3.2.4 Estudos não-randomizados

- Serão descritos estudos clínicos não randomizados somente relativos ao uso do CGMS na gestação, onde ECR ainda não estão disponíveis.¹⁰⁻¹⁷

3.3 Síntese dos principais estudos

Avaliação de tecnologia em saúde

- Na Avaliação de Tecnologia Emergente realizada pela CCOHTA², publicada em 2002, os autores avaliaram os sistemas de monitoramento contínuo de glicose CGMS (MiniMed) e GlucoWatch (MedTronic).

Quanto ao CGMS os autores concluem que: 1) a CGMS tem boa correlação com as medidas obtidas nas auto-afecções intermitentes feitas em casa (coeficiente de correlação >0,85); 2) o CGMS foi capaz de identificar episódios de hipo e hiperglicemia que, de outra maneira, não seriam detectados. 3) as alterações na prescrição do tratamento feitas com base nos resultados da monitorização contínua foram capazes, em dois estudos, de melhorar o controle glicêmico aferido pela HbA1c. Os autores chamam a atenção, no entanto, para um potencial viés de confusão nesses estudos

causado pelo conhecimento dos pacientes quanto ao fato de estarem sendo continuamente monitorados, o que poderia melhorar sua adesão ao tratamento.

O GlucoWatch também apresentou boa correlação com as medidas intermitentes de glicemia capilar (Coeficiente de correlação $>0,80$). A sensibilidade (S) e especificidade (E) para detecção de hipoglicemia abaixo de 70 (S = 75%; E = 90%) e hiperglicemias acima de 239 (S = 79%; E = 92%) foi considerada boa.

Desconforto associado ao uso do equipamento foi relatado por 15% e 50% nos estudos de fase II do CGMS e do GlucoWatch, respectivamente.

Conclusões dos autores: Os sistemas de CGM suplementam, mas não substituem os testes convencionais de glicemia capilar e seu uso deve ter caráter ocasional.

Ensaio Clínico Randomizados

- Chase et al ⁴ realizaram estudo piloto randomizado com 11 crianças portadores de DM do tipo 1. Cinco crianças foram randomizadas para, num período de 30 dias, utilizarem por 6 ciclos de 3 dias o CGMS e 6 crianças para o grupo controle. Ambos os grupos realizaram medidas de glicemia capilar 4 vezes ao dia. As crianças do grupo com CGMS alcançaram redução de sua glicemia (HbA1c) aos 30 e 90 dias em relação ao período prévio, sem aumento do risco de hipoglicemias sintomáticas.
- Em estudo cruzado com 27 pacientes jovens com diabetes (5 a 19 anos), Ludvigsson e Hanas ⁵, randomizaram pacientes para um grupo aberto e outro cegado. No grupo aberto, o tratamento era modificado a cada 6 semanas conforme os resultados da monitorização contínua, usada por 3 dias a cada 2 semanas. No grupo fechado, os pacientes usavam o monitor contínuo no mesmo esquema, no entanto, o tratamento era modificado somente com base nos exames de rotina. Após 3 meses, os pacientes foram trocados de grupo. Observou-se queda significativa na HbA1c em relação ao pré-tratamento no grupo aberto (de 7,7% para 7,31%), mas não no grupo controle (7,75% para 7,65%).
- Estudo realizado por Bode et al ⁶ teve o objetivo de avaliar a eficácia de alarmes em tempo real para controle de hipo e hiperglicemias. Setenta e um pacientes com DM 1 foram randomizados para um grupo com alarme disparado por um sistema de monitoramento contínuo de glicose (Guardian- MedTronic) e outro controle. O grupo com alerta teve o tempo de hipoglicemias significativamente reduzido, -27,8 minutos *versus* - 4,5 minutos no grupo controle (p = 0,03). Um número maior de hiperglicemias ocorreu no grupo com alarme (p = 0,07), porém suas durações foram reduzidas em média em 9,6 minutos.
- Tanenberg et al ⁷ publicaram em 2004 os resultados finais de estudo com 128 pacientes com idades entre 19 e 76 anos que foram randomizados para terem seus ajustes de tratamento realizados conforme o resultado dos níveis de glicose

medidos pelo sistema contínuo (CGMS) ou por medidas de glicemia capilar frequentes com método domiciliar (p.ex: hemoglicoteste). 109 pacientes terminaram o seguimento. Os resultados após 12 semanas mostraram diminuição significativa no nível de HbA1c nos dois grupos em relação ao pré-tratamento, sem, no entanto, ter sido notada diferença entre os grupos. O grupo que utilizou o CGMS apresentou hipoglicemias de duração significativamente menor do que os que utilizaram o método de glicemia capilar frequente (49 *versus* 81 minutos; $p = 0,009$).

- Fiallo-Scharer et al⁸ realizou estudo para avaliar vantagens e desvantagens do monitoramento contínuo da glicose em comparação ao método de glicemia capilar intermitente (8 vezes ao dia). 200 crianças com Diabetes tipo 1 foram randomizadas para um dos métodos. Os autores observaram perfil glicêmico similar entre os grupos ao final de 6 meses de seguimento. Pacientes que usaram o sistema contínuo (GlucoWatch) tiveram superestimados seus episódios de hipoglicemias, especialmente durante a noite.

Estudos não-Randomizados – CGMS na gestação

- Ben-Haroush et al¹⁰ utilizaram o CGMS em gestantes com diabetes para traçar o perfil glicêmico destas pacientes determinando, assim, o melhor momento para avaliação da glicemia pós-prandial. Os autores concluem que o pico glicêmico pós-prandial ocorrem cerca de 90 minutos após as refeições.
- Buhling et al¹¹ utilizaram o CGMS para determinar a frequência e duração dos episódios de hiperglicemia em 4 grupos de mulheres (não gestantes ($n = 8$), gestantes sem DM ($n = 24$), gestantes com tolerância diminuída a glicose ($n = 15$) e gestantes com DM gestacional sem uso de insulina ($n = 17$)). Os autores descrevem que o CGMS detectou episódios de hiperglicemia mais frequentes e de maior duração do que a verificada pelas medidas intermitentes da glicemia capilar. No entanto, enfatizam que a relevância clínica desse achado depende de estudos adicionais. Outro estudo do mesmo autor¹², utilizou o CGMS para comparar curvas glicêmicas em gestantes diabéticas e não diabéticas, além de observar o momento do pico hiperglicêmico pós-prandial. Os autores concluem afirmando que o CGMS mostrou que o pico glicêmico pós-prandial ocorre entre 45 e 120 minutos nessas pacientes. Dessa maneira, a medida padrão realizada 120 minutos após a refeição, poderia ser tardia para detectar estes picos.
- Estudo conduzido em Israel e na Califórnia^{13,17} comparou a monitorização contínua com o controle capilar intensivo em 57 gestantes diabéticas (47 israelenses e 10 americanas). Entre as israelenses usuárias de insulina ($n = 24$), o CGMS detectou a mais que a glicemia capilar, em média, 132 minutos por dia de glicose acima de 140mg/dL. Entre as tratadas somente com dieta, esse valor foi de 94 minutos. Entre as americanas, todas usuárias de insulina, a média de tempo de glicose >140mg/dL foi de 78 minutos/dia. Episódios hipoglicêmicos noturnos (glicose <50mg/dL) foram detectados em 14 israelenses e 8 americanas. 46 das 57 gestantes tiveram seus esquemas de insulina alterados

com base nos resultados da monitorização. Os autores do estudo enfatizam a necessidade de estudos que avaliem as implicações clínicas desses achados.

- Kerssen et al¹⁴ publicaram estudo onde 31 gestantes com DM I utilizaram o CGMS por 2 dias, com objetivo de avaliar a variabilidade da glicose entre os dias de acompanhamento. 45% das gestantes foram consideradas como tendo alta variabilidade entre os dias (diferença absoluta média de 2,41-6,12 mmol/L). A alta variabilidade levaria a correções na dose de insulina nesse grupo de até 48%. Sendo assim, os autores consideram não ser aconselhável o ajuste fino da dose de insulina baseada nos resultados da monitorização contínua de dois dias.
- Yogev et al¹⁵ realizou estudo piloto em oito gestantes com diabetes para avaliar o potencial benefício do CGMS. As pacientes utilizaram o CGMS por 72 horas, tendo, a seguir, seu esquema de insulina ajustado, e, após duas a quatro semanas, fizeram novamente uso do CGMS por 72 horas. Os autores relatam 152 minutos/dia de glicose acima de 7,7mmol/L não detectado pela glicemia capilar. Hipoglicemias noturnas foram detectadas em sete pacientes. A reavaliação com o CGMS após ajuste das doses de insulina, revelaram redução dos episódios não detectados de hiperglicemia para 89 minutos/dia.
- Yogev et al¹⁶ estudaram gestantes a fim de avaliar episódios de hipoglicemia assintomáticas detectados pelo CGMS usado por 72 horas. Hipoglicemia assintomática foi definida com glicose abaixo de 50mg/dL, por mais de 30 minutos, sem que a paciente tenha notado quaisquer alterações. Oitenta e duas pacientes com DM gestacional e 35 gestantes sem diabetes foram estudadas. 63% das pacientes usuárias de insulina, 28% das usuária de hipoglicemiante oral e nenhuma das pacientes tratadas com dieta ou não diabéticas tiveram episódios de hipoglicemia assintomática.

3.4. Benefícios esperados com uso da monitorização contínua da glicose

1. Desfechos primordiais

- Sem evidências de benefícios sobre mortalidade ou sobre o desenvolvimento de complicações da diabete.

2. Desfechos secundários

- Possível melhora do controle glicêmico avaliado por diminuição da HbA1c. A manutenção a longo prazo desse melhor controle não está definida
- Diminuição na duração dos episódios de hipoglicemia.
- Maior sensibilidade na detecção de episódios de hipo e hiperglicemias quando comparado as verificações por glicemia capilar em esquema intensivo.

4. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

1. Não há evidências científicas, até o momento, que justifiquem o uso dos métodos de monitorização contínua da glicose na prática clínica.

2. O uso dos sistemas de monitorização contínua de glicose em gestantes ainda não tem relevância clínica, e, portanto, indicação definidas. Os estudos realizados até o momento não definiram o período adequado de uso, a capacidade dos resultados em melhorar o controle glicêmico, a eficácia e segurança dos ajustes de tratamento baseados na monitorização ou a repercussão da monitorização sobre desfechos maternos ou fetais.

3. Pacientes portadores de DM, em uso de insulina, com difícil controle glicêmico, manifestado por hipoglicemias frequentes e/ou por nível insatisfatório de HbA1c, nos quais medidas frequentes (4 ou mais vezes ao dia) de glicemia capilar não revelam alterações, podem se beneficiar do uso por 1 à 3 dias de sistema de monitorização contínua. Pacientes nos quais as medidas de glicemia capilar forem capazes de detectar os episódios de hipo ou hiperglicemia, esclarecendo assim o quadro clínico do paciente, não necessitam da realização do controle contínuo.

(Grau de recomendação: C)

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garg SK, Hoff HK, Chase HP. The role of continuous glucose sensors in diabetes care. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004; 33 163–173.

2. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). *Issues in Emerging Health Technologies Continuous Glucose Monitoring in the Management of Diabetes Mellitus.* 2002; (May) 32.

3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.

4. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2001 Feb;107(2):222-6.

5. Ludvigsson J, Hanas R. *Pediatrics.* Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. 2003 May;111(5 Pt 1):933-8.

6. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2004 Apr;6(2):105-13.
7. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004 Dec;79(12):1521-6.
8. Fiallo-Scharer R; Diabetes Research in Children Network Study Group. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3387-91.
9. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendation 2006. *Diabetes Care:* supplement 1, 2006.
10. Ben-Haroush A., Yogev Y, et al. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(2): 576-81.
11. Buhling KJ, Kurzidim B, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(10): 556-60.
12. Buhling, KJ, Winkel T, et al. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med.* 2005; 33(2): 125-31.
13. Chen R., Yogev Y, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 14(4): 256-60.
14. Kerssen A., de Valk HW, et al. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *Bjog;* 2004. 111(9): 919-24.
15. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies-a pilot study. *Diabet Med.* 2003; 20(7): 558-62.
16. Yogev Y, Ben-Haroush A, et al. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(1): 88-93.
17. Yogev Y, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(4): 633-8.