

Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização *Flash* da Glicose

National Consensus on the Use of the Glucose Flash Monitoring System

Helena Cardoso¹, Davide Carvalho², Estevão Pape³, Francisco Carrilho⁴, João Filipe Raposo⁵, Miguel Melo⁶, Ema Carvalho⁷, Rui Duarte⁸

1 - Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Diretora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Portugal.

2 - Presidente da Direção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Investigador do I3S. Diretor do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

3 - Coordenador do Núcleo de Estudos da Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Diretor de Serviço – Hospital Garcia de Orta. Internista e Diabetologista do Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

4 - Diretor do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

5 - Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Professor Auxiliar Convidado de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Diretor Clínico da APDP, Lisboa, Portugal.

6 - Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

7 - Enfermeira, Hospital de Dia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

8 - Presidente da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Internista e Diabetologista da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crónica caracterizada, entre outros distúrbios, pela presença de hiperglicemia, que por sua vez condiciona o aparecimento de complicações macro e microvasculares. O tratamento da DM inclui diferentes opções - farmacológicas e não farmacológicas - que visam normalizar os níveis glicémicos com o objetivo não só de prevenir o aparecimento das complicações tardias já referidas, mas também de evitar as complicações agudas de hiperglicemia ou hipoglicemia. Algumas modalidades terapêuticas, nomeadamente a insulino-terapia, exigem o conhecimento dos níveis de glicemia para que possam ser administradas as doses adequadas de insulina. Nos últimos 50 anos foram sendo progressivamente introduzidos métodos que nos permitem avaliar instantaneamente os níveis da glicemia e ajustar a terapêutica aos níveis obtidos. ⁽¹⁾

Após o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), o grau de controlo glicémico da pessoa com diabetes passou a ser avaliado através da determinação dos níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}), níveis esses que constituem um indicador válido do risco de complicações futuras. ⁽²⁻⁴⁾ No entanto, este parâmetro apresenta algumas limitações, uma vez que traduz a média da glicemia nas semanas anteriores à medição, mas não fornece qualquer informação sobre a estabilidade glicémica, a variação da glicemia ao longo do tempo, o número e gravidade das hipoglicemias e seu risco, ou a existência de períodos de hiperglicemia pós-prandiais. A auto-monitorização da glicose capilar (AMGC) pode, se efetuada com regularidade, fornecer uma parte destas informações; no entanto, a AMGC é um processo moroso, muitas vezes inconveniente e doloroso. Por estes motivos, uma proporção considerável das pessoas com diabetes num regime de insulina basal/bólus não efetua o número mínimo recomendado de medições de glicose capilar. Para além disso, e mesmo nas pessoas que realizam a AMGC com frequência, a informação recolhida no que se refere ao controlo, estabilidade glicémica e número e frequência das hipoglicemias é escassa e muito incompleta. Neste contexto, as ferramentas que permitem a monitorização da glicose no líquido intersticial - sistemas de monitorização contínua (MCG) - represen-

CORRESPONDÊNCIA

Maria Helena Cardoso (Prof.)
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto
Largo Professor Abel Salazar 42
4099-001 Porto
Portugal
E-mail: helenacardoso@icbas.up.pt

tam uma mais-valia inestimável para as pessoas com diabetes, quer a nível de controlo da patologia, quer a nível de conforto e qualidade de vida. Em Portugal, a introdução e comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde do sistema de monitorização *flash* da glicose *FreeStyle Libre*[®], que é um sistema de monitorização contínua intermitente, veio alargar a utilização desta tecnologia a um maior número de pessoas com diabetes, acrescentando todo um conjunto de novos dados às tradicionais leituras de AMGC (nomeadamente perfil de variação de glicose nas horas anteriores à leitura e setas de tendência).

Esta publicação resume as recomendações formuladas por um painel de peritos portugueses relativamente à utilização do sistema *FreeStyle Libre*[®], e pretende contribuir para a uniformização da prática clínica e comunicação com o doente neste contexto. O painel científico responsável por esta publicação integrou membros de três sociedades diferentes (Sociedade Portuguesa de Diabetologia [SPD], Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo [SPEDM] e Sociedade Portuguesa de Medicina Interna [SPMI]) e foi constituído por sete médicos e uma enfermeira especialista, esta última aportando também a perspetiva da pessoa com DM tipo 1 (DMT1). O painel reuniu durante o primeiro semestre de 2018 com o intuito de rever a literatura, discutir e formular recomendações relativamente à utilização do sistema de monitorização *flash* da glicose - *FreeStyle Libre*[®] no que diz respeito aos seguintes aspetos: 1) parâmetros utilizados na monitorização dos níveis de glicose, 2) leitura e interpretação do perfil ambulatorio de glicose ou AGP (*Ambulatory Glucose Profile*); 3) utilização das setas de tendência para orientar os ajustes terapêuticos.

> O SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO FLASH DA GLICOSE FREESTYLE LIBRE[®]

O sistema de monitorização *flash* da glicose *FreeStyle Libre*[®], é um sistema de monitorização contínua intermitente que está indicado para a medição dos níveis de glicose no líquido intersticial de pessoas com DM a partir dos quatro anos de idade, incluindo mulheres grávidas, substituindo a AMGC na autogestão da doença. A sua utilização requer a aplicação de um pequeno sensor no tecido celular subcutâneo, neste momento aprovado para aplicação na parte posterior do braço. O sensor tem o tamanho e forma de uma pequena moeda que fica aderente à epiderme. O sensor permanece ativo num período até 14 dias, durante o qual basta uma aproximação do leitor para se obter a leitura do nível

instantâneo de glicemia, o histórico da variação da mesma ao longo das oito horas anteriores, e uma seta de tendência que indica a direção e intensidade da variação prevista da glicemia.⁽⁵⁾

O sistema *FreeStyle Libre*[®] vem calibrado de fábrica, não necessitando de calibração manual com recurso à glicemia capilar. O relatório do AGP gerado pelo programa informático do *FreeStyle Libre*[®] está em conformidade com o consenso internacional publicado recentemente, onde este relatório foi recomendado como padrão para a análise dos dados de glicose no processo de decisão clínica em indivíduos com DMT1 e DMT2.⁽⁶⁾ O AGP pode ser utilizado tanto por profissionais de saúde como por pessoas com diabetes ou seus cuidadores, facilitando os processos de interpretação de resultados e, consequentemente, o diálogo com os profissionais de saúde.

O ensaio clínico IMPACT (realizado em indivíduos com DM tipo 1) demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 38% no tempo médio diário passado em hipoglicemia (<70 mg/dL) nos participantes que utilizaram o sistema *FreeStyle Libre*[®] em comparação com os que utilizaram a AMGC.⁽⁷⁾ Esta redução foi quase imediata, indicando uma adaptação rápida ao sistema, e foi conseguida sem compromisso dos valores de HbA1c. Os participantes que utilizaram o sistema *flash* passaram mais tempo no intervalo glicémico recomendado (70 – 180 mg/dL) do que aqueles que utilizaram a AMGC [15,8 (2,9) vs. 14,6 (2,9)] horas, p=0,0006]. As melhorias verificadas - quer no que diz respeito à hipoglicemia, quer no que diz respeito ao tempo passado no intervalo alvo - foram sustentadas ao longo dos seis meses de estudo. Uma análise pré-especificada de um subgrupo de indivíduos que utilizavam múltiplas injeções de insulina diárias teve resultados semelhantes aos descritos, confirmando o benefício clínico deste sistema para este importante conjunto de indivíduos.⁽⁸⁾

No que diz respeito à aceitação por parte dos utilizadores, os participantes do estudo IMPACT reportaram elevados níveis de satisfação e envolvimento com o sistema *flash* em análise, satisfação essa que foi significativamente superior à reportada pelos indivíduos que realizaram AMGC. A frequência com que monitorizaram os seus níveis de glicose representou uma grande melhoria comparativamente à AMGC (15,1 leituras/dia vs. 5,6 determinações/dia).

Não foram reportados acontecimentos adversos graves relacionados com o dispositivo, sendo a utilização de recursos, de forma geral, baixa.⁽⁷⁾

Os resultados do estudo IMPACT foram consistentes com os observados no estudo REPLACE, que envolveu pessoas com DMT2 num regime terapêutico de múlti-

plas injeções diárias de insulina. De facto, também no estudo REPLACE se observou uma redução significativa de 43% no tempo passado em hipoglicemia (<70 mg/dL) dos utilizadores do *FreeStyle Libre*[®] relativamente ao grupo controlo, redução essa que foi conseguida sem um aumento concomitante nos níveis de HbA_{1c}.⁽⁹⁾ O acesso ao perfil glicémico capacitou os utilizadores do sistema *flash* para atingir melhorias rápidas, que se mantiveram durante uma extensão de seis meses do estudo: no total (*i.e.*, ao longo dos 12 meses) o tempo passado em hipoglicemia (<70 mg/dL) sofreu uma redução de 50%, sem que tivessem sido reportados eventos adversos graves relacionados com o uso do dispositivo.⁽¹⁰⁾ Os estudos clínicos referidos foram confirmados, em contexto de mundo real, com uma análise de dados de mais de 50 000 utilizadores do *FreeStyle Libre*[®]. Os resultados dessa análise mostraram que os indivíduos fazem uma média de 16,3 leituras por dia, e que um maior número de leituras está significativamente associado a menores níveis de HbA_{1c}, menor tempo passado em hipoglicemia/hiperglicemia, e maior tempo passado no intervalo alvo.⁽¹¹⁾ De realçar que estes dados mostraram que a HbA_{1c} calculada reduz gradualmente de 8,0% para 6,7% à medida que a frequência de leituras aumenta dos grupos com menor para os grupos com maior frequência (de 4,4 para 48,1 leituras/dia respetivamente $p < 0,001$).⁽¹¹⁾ Estes resultados foram subsequentemente confirmados por uma análise mais alargada, que incluiu mais de 237 000 utilizadores e mais de 1,5 milhões de sensores.^(12,13)

Outros estudos avaliaram o impacto da utilização do sistema *FreeStyle Libre*[®] em diferentes condições, populações ou tipo de diabetes, tendo os resultados sido, globalmente, favoráveis ao uso deste sistema. A título de exemplo, o estudo de Scott *et al.*⁽¹⁴⁾ mostrou que a utilização deste sistema em mulheres grávidas com diabetes oferece exatidão e segurança, e o estudo de Edge *et al.*⁽¹⁵⁾ obteve resultados semelhantes mas numa população pediátrica.

> MONITORIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLICOSE: DA HbA_{1c} AOS NOVOS PARÂMETROS

Tal como foi dito acima, os níveis de HbA_{1c} são um marcador de referência na avaliação do controlo glicémico da DM; não obstante, este marcador apresenta limitações na sua gestão personalizada, e deve ser utilizado em conjunto com outras medidas que reflitam melhor a natureza dinâmica da glicemia. Nesse sentido, a comunidade científica tem vindo a desenvolver vários consensos sobre quais os parâmetros associados à glicemia

a considerar na decisão terapêutica, investigação e revisão regulamentar, onde se incluem o tempo passado no intervalo alvo, os níveis de glicose, a definição e o tempo passado em hipoglicemia e hiperglicemia, e vários índices de variabilidade. A importância dos últimos assenta na demonstração de que as flutuações dos níveis de glicose determinam a formação de espécies reativas de oxigénio e disfunção endotelial, o que por sua vez acarreta um efeito negativo não só no prognóstico das pessoas com diabetes, mas também na mortalidade de doentes em estado crítico.⁽¹⁶⁾ De facto, vários estudos têm vindo a demonstrar que a variabilidade glicémica está associada a complicações micro- e macrovasculares em indivíduos com DMT1 e DMT2, e que o efeito desta variabilidade pode mesmo ser superior ao exercido pela exposição global à glicose.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Mas se a importância da variabilidade glicémica está bem estabelecida na literatura, o mesmo não se pode dizer sobre a definição dos parâmetros utilizados para a medir. De facto, a variabilidade glicémica é uma medida complexa, caracterizada por uma determinada amplitude, duração e frequência. Num consenso publicado em dezembro de 2017, especialistas recomendam que a variabilidade glicémica seja preferencialmente avaliada pelo coeficiente de variação (CV) ou desvio padrão (DP), e que seja tida em conta no quadro geral do perfil glicémico. Também consideram que um CV igual ou superior a 36% se associa a valores de glicose instáveis.⁽⁶⁾

Recomendações do Painel

No que diz respeito aos parâmetros utilizados na monitorização da glicose, bem como à sua importância e valorização, o painel formulou as seguintes recomendações:

- De acordo com o que foi publicado pela AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*), pela ACE (*American College of Endocrinology*), e pelo ATTD (*Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*), um relatório de avaliação da glicose deverá fornecer os seguintes dados: níveis médios de glicose, níveis estimados de HbA_{1c}, proporção de tempo passado em diferentes intervalos de concentração de glicose, exposição à hipoglicemia (tempo e número de episódios com uma duração mínima de 15 minutos), CV e/ou DP.^(6,20)
- Os limites dos intervalos de concentração de glicose deverão ser passíveis de ser ajustados de acordo com as especificidades de cada doente; uma opção possível será definir hiperglicemia para valores acima de 180 mg/dL, hipoglicemia como valores abaixo de 70 mg/dL, hipoglicemia clinicamente significativa como valo-

res abaixo de 54 mg/dL, e intervalo alvo recomendado como 70 a 180 mg/dL.

- A variabilidade glicémica é um parâmetro complementar aos níveis de HbA1c na monitorização das pessoas com diabetes.
- Os programas informáticos associados aos sistemas de MCG, nomeadamente ao *FreeStyle Libre*®, deverão fornecer uma medida direta de variabilidade glicémica que seja facilmente interpretável pelos doentes e profissionais de saúde.

> LEITURA E INTERPRETAÇÃO DO PERFIL AMBULATÓRIO DE GLICOSE

A padronização da abordagem aos níveis de glicose é um ponto crítico na monitorização das pessoas com diabetes, e poderá resultar num melhor controlo a nível individual. A necessidade de analisar estes dados de forma sistemática aprofundou-se com o aparecimento dos sistemas MCG, já que a informação fornecida por estes sistemas é extremamente densa e difícil de interpretar. Neste contexto, Mazze *et al.* e o *International Diabetes Center* desenvolveram um programa informático denominado *Ambulatory Glucose Profile* (AGP) que de uma forma visualmente explícita e estatisticamente detalhada, representa a exposição à glicose, a sua variabilidade, e o tempo no intervalo alvo, tendo como base os dados recolhidos através de AMGC ou MCG durante um período de tempo específico. ^(21,22) Os consensos internacionais mais recentes recomendam a utilização do AGP como relatório padrão para análise dos dados de glicose. ⁽⁶⁾ Um relatório AGP é constituído por três partes diferentes: um sumário das estatísticas descritivas (que inclui exposição e variabilidade da glicose, percentagem de valores no intervalo alvo bem como abaixo/muito baixo e acima/muito acima deste, e a média do número de leituras realizadas por dia durante o período correspondente aos dados em análise); uma visualização gráfica de um “dia-padrão”, em que todos os dados recolhidos são condensados e apresentados de acordo com a hora da determinação como se tivessem ocorrido num período de 24h, e que é constituído por uma curva mediana e pelas curvas correspondentes aos percentis 25 e 75 e aos percentis 10 e 90; e um resumo da variação da glicose em cada um dos dias analisados (que permite verificar a variabilidade de dia para dia). ^(23,24) O gráfico correspondente ao dia-padrão é um elemento de valor inquestionável, já que permite identificar padrões na variação da glicose e áreas problemáticas passíveis de intervenção. A mediana indica a exposição à glicose, enquanto a amplitude das áreas determinadas pelos per-

centis indica a variabilidade da mesma: a distância entre a mediana e os percentis 25%/75% indica a variabilidade “habitual”, enquanto a distância entre a mediana e os percentis 10%/90% indica variabilidade “ocasional”. ⁽²⁵⁾ Períodos com risco aumentado de hipoglicemia correspondem aos momentos em que a linha do percentil 10% se aproxima ou ultrapassa o limite mínimo de concentração de glicose considerada para definir estes episódios (habitualmente 70 mg/dL).

Para além de toda a informação descrita acima, o relatório fornecido pelo *FreeStyle Libre*® possui ainda um quadro de informação adicional (Figura 1). Este programa informático divide o gráfico da variação da glicose em quatro períodos e indica, para cada um deles, a probabilidade de o doente incorrer em hipoglicemia, a proximidade da mediana ao alvo terapêutico, e a amplitude da variabilidade abaixo da mediana. Esta indicação é dada através de um código de cores intuitivo (verde, amarelo, vermelho) e ajuda a identificar situações de hipoglicemia e hiperglicemia, e ainda situações em que a administração de um bólus corretor de insulina para corrigir uma elevação de glicose pode resultar num aumento do risco de hipoglicemia. ⁽²⁶⁾

Assim, a utilização do AGP para análise dos dados resultantes da monitorização da glicose em pessoas com diabetes pode levar a um melhor controlo da glicemia, disponibilizando a informação de uma forma sistemática e intuitiva, e possibilitando a identificação de padrões de hipoglicemia e/ou hiperglicemia diários. Esta ferramenta é um apoio importante no processo de decisão clínica e facilita a comunicação médico-doente, permitindo ao último uma perceção rigorosa dos efeitos do seu comportamento e da adesão terapêutica nos níveis de glicose e, consequentemente, um maior envolvimento no tratamento. Sendo o potencial do AGP internacionalmente reconhecido, tem-se assistido à publicação de várias recomendações com o intuito de orientar a análise do AGP de uma forma sistematizada no contexto da prática clínica diária. Estas recomendações assumem normalmente a forma de um algoritmo, e assentam essencialmente em três passos-chave: análise da qualidade dos dados recolhidos; análise da probabilidade de períodos de hipoglicemia; e divisão do dia em quatro partes para análise e discussão detalhada de cada uma delas com o doente. ^(6, 25-27)

Recomendações do Painel

O painel concordou que a análise do relatório AGP deverá focar-se nos seguintes pontos: 1) qualidade dos dados; 2) intervalo alvo; 3) episódios de hipoglicemia; 4) variabilidade da glicose; 5) curva da mediana e reconheci-

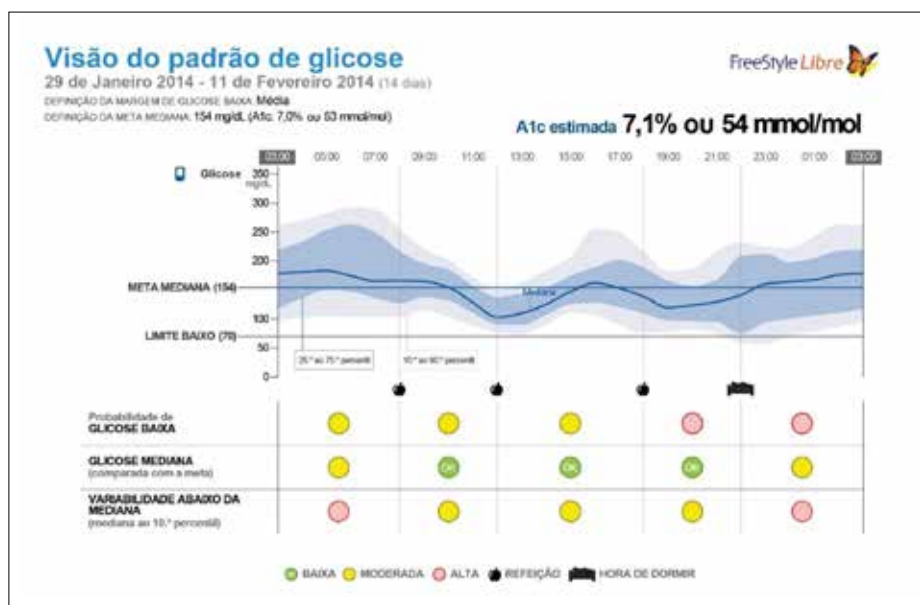


Figura 1 - Exemplo de um AGP tal como é fornecido pelo sistema *FreeStyle Libre*®(Abbott), incluindo o quadro adicional que descreve, para cada período do dia, a probabilidade do indivíduo incorrer em hipoglicemia, a proximidade da mediana ao alvo terapêutico, e a amplitude da variabilidade abaixo da mediana.

mento de padrões; e 6) análise global da exposição à glicose. Para além disso, o painel formulou recomendações específicas para alguns dos pontos listados, a saber:

• **Análise da qualidade dos dados**

– À semelhança do que foi acordado noutros consensos, o painel considerou que dados correspondentes a 14 dias com uma cobertura igual ou superior a 70% do tempo providenciam uma quantidade de informação adequada para fazer a leitura do relatório AGP. É possível, no entanto, fazer leituras informativas com menos dias; para além disso, deve ter-se em conta que a sobreposição de dias com padrões muito distintos pode diluir determinadas tendências e impedir a sua correta visualização.

– Decorre do último ponto que, dentro do possível, os dias analisados num relatório de AGP deverão ser idênticos do ponto de vista da terapêutica e rotina diária (ou seja, e a título de exemplo, não deverão ser incluídos dias de férias e dias de trabalho, dias com diferentes horários de trabalho, ou períodos de transição entre diferentes esquemas de insulina).

– É importante manter presente que os dados recolhidos nas primeiras horas de utilização do sistema têm um maior erro associado devido ao trauma que ocorre com a inserção do sensor.

• **Determinação do intervalo alvo e período temporal associado**

– O intervalo alvo padrão é 70-180 mg/dL (ou 70-140 mg/dL para mulheres grávidas); no entanto, este inter-

valo poderá ser individualizado em função das especificidades de cada indivíduo. A AACE recomenda que os valores pós-prandiais possam variar até 140 mg/dL, enquanto a ADA (*American Diabetes Association*) admite excursões até 180 mg/dL. Será, pois, de admitir diferentes valores de acordo com as recomendações adotadas.

– O tempo passado no intervalo alvo deverá ser o maior possível, sendo um valor acima dos 70% considerado bom; tal como para os limites do intervalo, o objetivo em termos de tempo no intervalo alvo poderá ser ajustado às especificidades de cada indivíduo.

• **Análise de episódios de hipoglicemia**

– A análise de episódios de hipoglicemia é particularmente importante, dado o impacto que estes episódios têm na saúde e qualidade de vida do doente, e como tal deverá ser um ponto prioritário na análise dos relatórios AGP. A análise destes episódios deverá ter em conta a sua frequência e amplitude.

• **Análise da variabilidade da glicose**

– A análise da variabilidade da glicose deverá ter em consideração a terapêutica efetuada pelo doente e o seu estilo de vida – uma adesão à terapêutica errática e estilos de vida com rotinas variáveis (por exemplo, indivíduos que trabalham por turnos) podem alargar a amplitude dos percentis e dificultar o aconselhamento. Assim, no caso de indivíduos com variabilidade muito alargada, os gráficos diários da variação da glicose deverão ser analisados.

• **Análise da curva da mediana e reconhecimento de padrões**

– A curva da mediana deverá ser analisada cuidadosamente no que diz respeito à identificação de padrões (por exemplo, picos de glicose ou curvas características entre duas refeições ou no período noturno); esta informação deverá ser utilizada para a reavaliação e reajuste da terapêutica.

> **INTERPRETAÇÃO DAS SETAS DE TENDÊNCIA E AJUSTES TERAPÊUTICOS**

De forma geral, o ajuste da dose de insulina é feito tendo

em consideração os seguintes dados: níveis de glicose, valor alvo de glicose, ingestão de hidratos de carbono, e parâmetros de cálculo da insulina (razão insulina/hidratos de carbono e fator de sensibilidade). Tradicionalmente, os valores de glicose utilizados neste ajuste da dose são obtidos através da AMGC, correspondendo por isso a um valor pontual único. No entanto, o aparecimento dos sistemas MCG trouxeram consigo a possibilidade de contextualizar esse valor através da informação presente no perfil de variação de glicose e nas setas de tendência. Estas últimas indicam a direção e velocidade da alteração dos níveis de glicose tendo em consideração os dados recolhidos nos 20 a 30 minutos anteriores à medição (Quadros I e II). Este conjunto de informações tem potencial para alterar o paradigma do ajuste terapêutico da insulina, que poderá deixar de ser baseado numa medição estática e desconcontextualizada para passar a depender de uma antecipação dos níveis de glicose. Não obstante, não existe ainda qualquer ensaio clínico aleatorizado realizado com o intuito de perceber qual o melhor algoritmo de tratamento para integrar a informação das setas de tendência. Parece, no entanto, que as setas de tendência permitem prever com fidelidade o que vai acontecer nas quatro horas seguintes, o que possibilita a sua utilização por condutores de veículos automóveis para prevenção de hipoglicemias ao volante. ⁽²⁸⁾ As primeiras horas pós-prandiais e após administração de insulina parecem ser o momento em que poderá haver menor precisão. ⁽²⁹⁾ As variações de precisão pela monitorização de dois sistemas diferentes - DEXCOM e *FreeStyle Libre*® - parecem ser semelhantes. ⁽³⁰⁾ As recomendações existentes até ao momento, brevemente discutidas abaixo, baseiam-se essencialmente na experiência de peritos, pessoas com diabetes, e nos poucos ensaios clínicos disponíveis. ⁽²⁸⁻³⁰⁾

Existem essencialmente dois tipos de recomendações para ajustes de dose de insulina baseados nas setas de tendência: o primeiro baseia estas recomendações numa correção percentual das doses habituais de insulina, enquanto o segundo entra em linha de conta com o valor "antecipado" de glicose ao fim de um determinado período temporal. Dentro do primeiro grupo encontra-se o sistema mais antigo, proposto pelo grupo de estudos *DirectNet* (*Diabetes Research in Children Network*): a sugestão destes autores passa por um incremento de 10% ou 20% na dose de insulina habitual perante um aumento rápido ou muito rápido (respetivamente) dos níveis de glicose, bem como uma redução de 10% ou 20% nas situações inversas. ⁽³¹⁾ Dentro do segundo grupo de recomendações (que faz o ajuste de insulina de acordo com o valor "antecipado" de glicose) encontram-se as publicações de Pettus e Edelman ⁽³²⁾, Klonoff e Kerr ⁽³³⁾, e Alleppo *et al.* ou La-

ffle *et al.* ^(34,35) Todos estes sistemas têm em comum o facto de usarem como base do ajuste um valor de glicose expectável 30 a 45 minutos após o momento da leitura. A diferença entre eles é a forma como este valor é utilizado para definir o ajuste da dose de insulina: enquanto Pettus e Edelman sugerem que o valor antecipado de glicose seja diretamente integrado no cálculo da dose utilizando o fator de correção habitual, os restantes autores apresentam uma abordagem simplificada em que, através da utilização de médias e tendo em consideração diferentes intervalos de sensibilidade de insulina, se obtém diretamente um valor em unidades de insulina que deve ser adicionado ou subtraído à dose habitual. ⁽³²⁻³⁵⁾

É de referir que, não obstante a escassez de dados que apoiam estas recomendações, as pessoas com diabetes usam ativamente a informação que lhes é disponibilizada nas setas de tendência para ajustar as doses terapêuticas de insulina. De facto, um inquérito realizado em 2013 – portanto anterior à publicação de todas as recomendações com exceção das da *DirectNet* – mostrou que a maioria dos indivíduos, independentemente do tipo de diabetes e da forma de insulino-terapia (múltiplas injeções diárias ou infusão subcutânea contínua), utilizava as setas de tendência para ajustar a dose de insulina. ^(36,37) Curiosamente, e embora havendo diferenças entre os indivíduos com DM tipo 1 (DMT1) ou tipo 2 (DMT2), em ambos os casos os ajustes utilizados eram dramaticamente superiores à abordagem conservadora aconselhada nas linhas orientadoras da *DirectNet*. ^(36,37)

Recomendações do Painel

O painel considerou que, dada a inexistência de ensaios clínicos aleatorizados, não existe evidência robusta que permita formular um conjunto de recomendações definidas neste contexto. Não obstante, e tendo em consideração que: 1) as pessoas com diabetes utilizam efetivamente a informação presente nas setas de tendência para ajustar a dose de insulina, pelo que é necessário gerar consenso sobre o tema de forma a uniformizar o aconselhamento clínico; e 2), as setas de tendência são uma mais-valia inquestionável dos sistemas de MCG que poderá, se devidamente utilizada, melhorar o controlo da glicemia das pessoas com diabetes; o painel faz uma proposta de ajuste terapêutico baseado na interpretação das setas de tendência do aparelho *FreeStyle Libre*® e nas recomendações de Pettus e Edelman. ⁽³²⁾ O painel considera que utilizar o nível de glicose previsto 30 minutos após a leitura (tempo médio para o início da ação de uma insulina de ação rápida) e o fator de correção habitual de cada doente é uma abordagem válida

Quadro I - Proposta de passos terapêuticos baseados na integração da informação disponibilizada pela leitura de glicose e pelas setas de tendência do aparelho *FreeStyle Libre®* (Abbott) num contexto pré-prandial, sem insulina (exógena) ativa no organismo.

NÍVEIS DE GLICOSE (mg/dL) (os valores de glicose indicados devem ser personalizados)	SETAS DE TENDÊNCIA NO PRÉ-PRANDIAL SEM INSULINA ATIVA ¹ NA PRESENÇA DE UMA SETA A SUBIR OU A DESCER DEVE SEMPRE PROCURAR-SE O MOTIVO DA VARIAÇÃO ^{2,3}				
	↓	↘	→	↗	↑
	Glicose a descer rapidamente (mais de 2mg/dL/min)	Glicose a descer (entre 1 e 2 mg/dL/min)	Glicose estável (variação < 1mg/dL/min)	Glicose a subir (entre 1 e 2 mg/dL/min)	Glicose a subir rapidamente (mais de 2mg/dL/min)
	descida > 60mg/dL após 30 min	- 30-60 mg/dL após 30 min	variação < 30mg/dL após 30min	+ 30-60 mg/dL após 30 min	subida > 60mg/dL após 30 min
GLICOSE >180	Não administrar bólus de correção Nova leitura após 30 min ²	Não administrar bólus de correção Nova leitura após 30 min ²	Fazer bólus de correção	Fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta e tendo como objetivo o alvo terapêutico ³	Fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta e tendo como objetivo o alvo terapêutico ³
ALVO TERAPÊUTICO 70-180	Fazer refeição com 30 g de HC sem cobertura de insulina se glicose inferior a 130 ⁴ Monitorizar glicose durante 30 min ²	Fazer refeição com 15g de HC sem cobertura de insulina se glicose inferior a 130 ⁴ Monitorizar glicose durante 30 min ²	Repetir leitura em 30-60min	Repetir leitura passados 15 min Se se mantiver a tendência fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta e tendo como objetivo o alvo terapêutico ³	Repetir leitura passados 15 min. Se se mantiver a tendência fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta e tendo como objetivo o alvo terapêutico ³
GLICOSE BAIXA <70	Pesquisar glicemia capilar Ingestão de 15 g de glicose se se confirmar glicemia capilar <70 Monitorizar glicose durante 30 min ² Repetir procedimento ao fim de 20 min se se mantiver o cenário com seta de descida	Pesquisar glicemia capilar Ingestão de 15 g de glicose se se confirmar glicemia capilar <70 Monitorizar glicose durante 30 min ² Repetir procedimento ao fim de 20 min se se mantiver o cenário com seta de descida	Pesquisar glicemia capilar Ingerir 15g de glicose se glicemia inferior a 54, se superior, ingerir 10g de HC Monitorizar glicose durante 30 min	Pesquisar glicemia capilar Este cenário só ocorrerá na sequência do tratamento de uma hipoglicemia prévia pelo que não deve ingerir glicose e deve monitorizar glicose durante 30 min	Pesquisar glicemia capilar Este cenário só ocorrerá na sequência do tratamento de uma hipoglicemia prévia pelo que não deve ingerir glicose e deve monitorizar glicose durante 30 min

Risco no controlo glicémico +++ ++ + 0

HC – Hidratos de Carbono

(1) Perante uma seta de tendência que não seja horizontal e glicose superior a 70 não tomar atitudes sem repetir a leitura duas vezes com intervalo de 5 min. Adequar a atitude ao resultado

(2) Investigar o motivo da descida da glicose: Exercício aeróbico? Há insulina ativa?

(3) Investigar o motivo da subida da glicose: Refeição não coberta? Refeição prévia muito rica em proteínas e/ou gorduras? Exercício anaeróbico? Situação de stress intenso? O objetivo desta reflexão é prevenir repetição desta situação

(4) No caso de ir fazer uma refeição não contabilizar os 30g ou 15g de hidratos de carbono (conforme o caso) no cálculo da insulina prandial

Quadro II - Proposta de passos terapêuticos baseados na integração da informação disponibilizada pela leitura de glicose e pelas setas de tendência do aparelho *FreeStyle Libre®* (Abbott) num contexto pós-prandial, em que a insulina do bólus anterior ainda se encontra ativa.

NÍVEIS DE GLICOSE (mg/dL)	SETAS DE TENDÊNCIA NO PÓS-PRANDIAL COM INSULINA ATIVA ¹				
	NA PRESENÇA DE UMA SETA A SUBIR OU A DESCER DEVE SEMPRE PROCURAR-SE O MOTIVO DA VARIAÇÃO ^{2,3}				
	↓	↘	→	↗	↑
	Glicose a descer rapidamente	Glicose a descer	Glicose estável	Glicose a subir	Glicose a subir rapidamente
(os valores de glicose indicados devem ser personalizados)	(mais de 2mg/dL/min)	(entre 1 e 2 mg/dL/min)	(variação < 1mg/dL/min)	(entre 1 e 2 mg/dL/min)	(mais de 2mg/dL/min)
	descida > 60mg/dL após 30 min	- 30-60 mg/dL após 30 min	variação < 30mg/dL após 30min	+ 30-60 mg/dL após 30 min	subida > 60mg/dL após 30 min
GLICOSE >180	Nova leitura após 30 min	Nova leitura após 30 min	Fazer bólus de correção se decorreram mais de 2h desde o último bólus de insulina, descontando a insulina ativa Se decorreram menos de 2h, não faz bólus de correção Monitorizar glicose e se necessário fazer correção quando o tempo pós-bólus de insulina for superior a 2h	Se decorreram mais de 2h desde o bólus prandial de insulina fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta, descontando a insulina ativa e tendo como objetivo o alvo terapêutico Se decorreram menos de 2h, não faz bólus de correção Monitorizar glicose e se necessário fazer correção quando o tempo pós-bolus de insulina for superior a 2h ³	Se decorreram mais de 2h desde o bólus prandial de insulina fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta, descontando a insulina ativa e tendo como objetivo o alvo terapêutico Se decorreram menos de 2h, não faz bólus de correção Monitorizar glicose e se necessário fazer correção quando o tempo pós-bolus de insulina for superior a 2h ³
ALVO TERAPÊUTICO 70-180	Fazer refeição com 30 g de HC sem cobertura de insulina se glicose inferior a 130 ⁴ Monitorizar glicose durante 30 min Se necessário repetir procedimento ²	Fazer refeição com 15g de HC sem cobertura de insulina se glicose inferior a 130 ⁴ Monitorizar glicose durante 30 min Se necessário repetir procedimento ²	Nova leitura em 30 min (tem insulina ativa)	Repetir leitura passados 15 min Se se mantiver a tendência e decorreram mais de 2h desde o último bólus de insulina, fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta, descontando a insulina ativa e tendo como objetivo o alvo terapêutico	Repetir leitura passados 15 min Se se mantiver a tendência e decorreram mais de 2h desde o último bólus de insulina, fazer bólus de correção baseado no valor de glicose previsto pela seta, descontando a insulina ativa e tendo como objetivo o alvo terapêutico

GLICOSE BAIXA <70	Pesquisar glicemia capilar	Pesquisar glicemia capilar	Pesquisar glicemia capilar	Pesquisar glicemia capilar	Pesquisar glicemia capilar
	Ingestão de 15 g de glicose se se confirmar glicemia capilar <70	Ingestão de 15 g de glicose se se confirmar glicemia capilar <70	Ingerir 15g de glicose se glicemia inferior a 54, se superior, ingerir 10g de HC	Não ingerir glicose	Não ingerir glicose
	Monitorizar glicose durante 30 min ²	Monitorizar glicose durante 30 min ²	Monitorizar glicose durante 30 min	Monitorizar glicose durante 60 min, com leituras de 20 em 20 min	Monitorizar glicose durante 60 min, com leituras de 20 em 20 min
	Repetir procedimento ao fim de 20 min se se mantiver o cenário com seta de descida	Repetir procedimento ao fim de 20 min se se mantiver o cenário com seta de descida	Quando a glicose atingir 70, cobrir a insulina ativa com HC de absorção lenta	A glicose está a subir em consequência de uma atitude tomada, correção de hipoglicemia ou ingestão alimentar	A glicose está a subir em consequência de uma atitude tomada, correção de hipoglicemia ou ingestão alimentar

Risco no controlo glicémico

+++ ++ + 0

HC – Hidratos de Carbono

(1) Perante uma seta de tendência que não seja horizontal e glicose superior a 70 não tomar atitudes sem repetir a leitura duas vezes com intervalo de 5 min. Adequar a atitude ao resultado.

(2) Investigar o motivo da descida da glicose: Exercício aeróbico? Há insulina ativa?

(3) Investigar o motivo da subida da glicose: Fez bólus prandial? Cobriu adequadamente os HC ingeridos? Fez insulina 20 min antes da refeição? O objetivo desta reflexão é prevenir repetição desta situação

(4) No caso de ir fazer uma refeição não contabilizar os 30g ou 15g de HC (conforme o caso) no cálculo da insulina prandial

para a utilização das setas de tendência no cálculo do bólus de correção. É importante realçar que esta proposta pretende gerar linhas orientadoras iniciais, linhas essas que serão sujeitas a alterações e atualizações de acordo com a evidência científica gerada a curto e a médio prazo pelos trabalhos em curso e pelo acumular de dados clínicos.

O painel considerou ainda que: 1) os ajustes terapêuticos terão que ser necessariamente individualizados tendo em conta as especificidades de cada doente, os respetivos alvos terapêuticos e o contexto em que são feitos (por exemplo, proximidade e composição de refeições ou prática de exercício físico); 2) o ajuste terapêutico é um processo de aprendizagem para o qual o aconselhamento clínico é um ponto de partida importante: as pessoas querem e devem ser informadas sobre a melhor forma de controlar a sua doença, muito embora deva ser salientado que isto se trata de um processo de aprendizagem contínuo, e que os resultados poderão não ser imediatos; 3) a MCG permite a verificação dos níveis de glicose após a correção, o que é importante para verificar se os efeitos estão a ser os previstos; 4)

tendo em consideração o nível de complexidade dos cálculos envolvidos, as calculadoras de bólus são instrumentos essenciais para facilitar o ajuste da dose de insulina com recurso às setas de tendência; 5) os doentes deverão ser alertados para o perigo da acumulação da insulina, sendo que a insulina ativa deve ser sistematicamente retirada dos bólus de insulina a administrar (para este efeito, e quando devidamente programados, os programas informáticos disponibilizados nas bombas e nos glicómetros são um grande auxílio para o cálculo das doses mais adequadas de insulina); e 6) a informação das setas de tendência torna-se particularmente relevante nos períodos de glicose baixa e ao deitar, para prevenção da hipoglicemia.

Tendo em consideração os pontos acima descritos, e com o intuito de exemplificar de que forma é que a informação obtida através das setas de tendência deve ser integrada na terapêutica da pessoa com diabetes, as Tabelas 1 e 2 dão orientações sobre as medidas a tomar perante as diferentes combinações de valores de glicose/setas de tendências nos períodos pré- ou pós-prandial (respetivamente).

> CONCLUSÃO

A utilização adequada dos sistemas de monitorização contínua da glicose, em particular o sistema de monitorização flash da glicose *FreeStyle Libre*®, poderá conduzir a um melhor controlo da glicemia nas pessoas com DMT1 ou DMT2 em tratamento com múltiplas doses de insulina através de um aconselhamento clínico mais personalizado e rigoroso, e de um maior envolvimento e responsabilização dos doentes. Como vantagens, estes sistemas incorporam a utilização dos novos parâmetros de avaliação da glicemia - nomeadamente a variabilidade - como complemento aos níveis de HbA1c, a análise simultânea de vários dias e a deteção de padrões na variação da glicose, e a utilização das setas de tendência para ajustes na dose de insulina. Não obstante, qualquer ferramenta exige uma curva de aprendizagem. Nesse sentido, as recomendações aqui delineadas têm como objetivo orientar e uniformizar a prática clínica e a comunicação com o doente de forma a maximizar os recursos disponíveis. Entre outros aspetos, o painel salientou: a importância de avaliar a variabilidade da glicose; a necessidade de adaptar os objetivos terapêuticos (nomeadamente em termos de limites de intervalo alvo e tempo passado nesse intervalo) às especificidades de cada doente; a relevância dos episódios de hipoglicemia e do reconhecimento de padrões na análise do AGP e posteriores ajustes terapêuticos; e o reconhecimento do potencial das setas de tendência e da necessidade de mais estudos para validar as abordagens propostas. <

Conflito de interesses:

DC: Advisory Board e Honorários por palestras da Abbott; Honorários por palestras da DEXCOM.

MM: Honorários por palestras da Abbott. Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relativamente ao conteúdo do presente artigo.

Agradecimentos:

A redação do manuscrito teve o apoio editorial da W4Research na pessoa da *medical writer* Catarina L. Santos (PhD), apoio esse que foi patrocinado pelo Abbott. O Abbott não influenciou o conteúdo da publicação.

BIBLIOGRAFIA

- Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012; 69(2): 83–93.
- Stratton IM, Adler AI, Nei HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* [Internet]. 2000; 321(7258): 405–12. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.321.7258.405>
- Orchard TJ, Nathan DM, Bernard Z, Patricia C, Brillon D, Backlund JC, et al. Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality Trevor. *JAMA*. 2015; 313(1): 45–53.
- The 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(14): 977–86.
- Abbott. *Freestyle Libre User Manual*. 2016.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631–40.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Ther*. 2017; 8(3): 573–86.
- Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018; 137: 37–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.015>
- Pryor H, Budiman ES, Xu Y. Real-World Patterns of Daytime and Nocturnal Hypoglycemia during Flash Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes* [Internet]. 2018; 67(Supplement 1). Available from: http://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/70-LB
- Jangam S, Xu Y, Hayter G, Dunn T. Glucose Variability and Flash Glucose Monitoring in the Real World. *Diabetes* [Internet]. 2018; 67(Supplement 1). Available from: http://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/71-LB

14. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018; 20(3): dia.2017.0386. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0386>
15. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017; 102(6): 543–9.
16. Ceriello A, Ihnat MA. "Glycaemic variability": A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med*. 2010; 27(8): 862–7.
17. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2354–69.
18. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105(3): 273–84.
19. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J*. 2015; 39(4): 273–82.
20. Fonseca V, Grunberger G. Standard glucose reporting: follow-up to the February 2016 AACE CGM consensus conference. *Endocr Pract*. 2017; 23(5): 629–32.
21. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenshtal R, et al. Characterizing Glucose Exposure for Individuals with Normal Glucose Tolerance Using Continuous Glucose Monitoring and Ambulatory Glucose Profile Analysis. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2008; 10(3): 149–59. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2007.0293>
22. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care*. 1987; 10(1): 111–7.
23. Kruger DF. The Utility and Interpretation of Ambulatory Glucose Profiles. *Clin Rev*. 2016; 26(1): S1–8.
24. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013; 7(2): 562–78.
25. Evans M, Cranston I, Bailey CJ. Ambulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice. *Br J Diabetes*. 2017; 17: 26–33.
26. Hammond P. Interpreting the ambulatory glucose profile. *Br J Diabetes Vasc Dis* [Internet]. 2016; 16:S10–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610598053%0Ahttp://dx.doi.org/10.15277/bjd.2016.072>
27. Matthaai S, Dealai RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* [Internet]. 2014; 14(4): 153–7. Available from: <http://www.bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/viewFile/41/98>
28. Rayman G, Kröger J, Bolinder J. Could FreeStyle Libre TM sensor glucose data support decisions for safe driving? *Diabet Med* [Internet]. 2018; 35(4): 491–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.13515>
29. Freckmann G, Link M, Westhoff A, Kamecke U, Pleus S, Haug C. Prediction Quality of Glucose Trend Indicators in Two Continuous Tissue Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018; 20(8): 550–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0112>
30. Freckmann G, Link M, Pleus S, Westhoff A, Kamecke U, Haug C. Measurement Performance of Two Continuous Tissue Glucose Monitoring Systems Intended for Replacement of Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018; 20(8): 541–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0105>
31. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for Diabetes Management with a Real-Time Continuous Glucose Monitor (the FreeStyle Navigator) Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9(2): 142–7.
32. Pettus J, Edelman S V. Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11(1): 138–47.
33. Klonoff DC, Kerr D. A Simplified Approach Using Rate of Change Arrows to Adjust Insulin With Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11(6): 1063–9.
34. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. *J Endocr Soc* [Internet]. 2017; 1(12): 1445–60. Available from: <http://academic.oup.com/jes/article/1/12/1461/4642924>
35. Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, Forlenza GP, Rasbach LE, Tsalikian E, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System to Manage Children and Adolescents With Diabetes. *J Endocr Soc* [Internet]. 2017; 1(12): 1461–76. Available from: <http://academic.oup.com/jes/article/1/12/1461/4642924>
36. Pettus J, Edelman S V. Differences in use of glucose rate of change (ROC) arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 and type 2 diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10(5): 1087–93.
37. Pettus J, Edelman S V. Use of Glucose Rate of Change Arrows to Adjust Insulin Therapy Among Individuals with Type 1 Diabetes Who Use Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016; 18(S2): S2–34–S2–42. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0369>