

Relatório de **recomendação**

PRODUTO

Novembro/2022

***Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos**

Brasília - DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

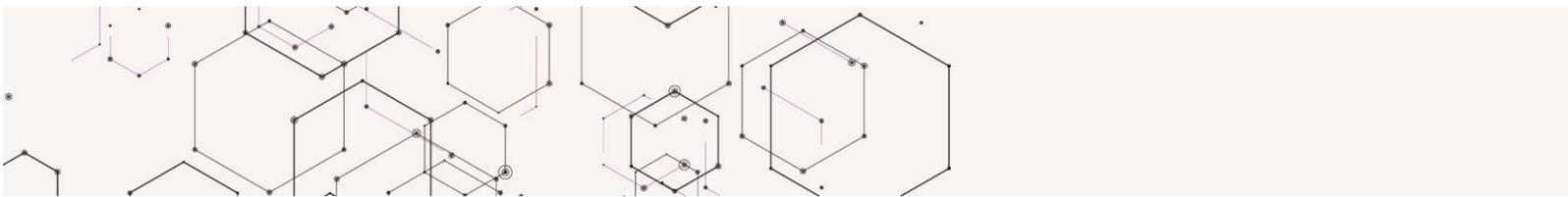
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Altacílio Aparecido Nunes

Leonardo Régis Leira Pereira



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

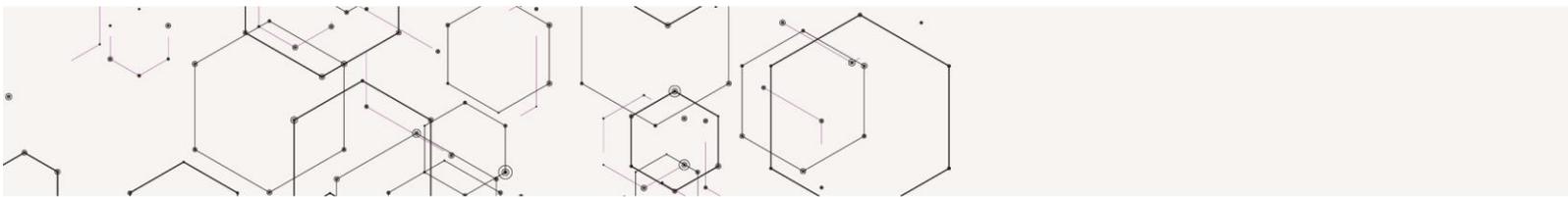
O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde



no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

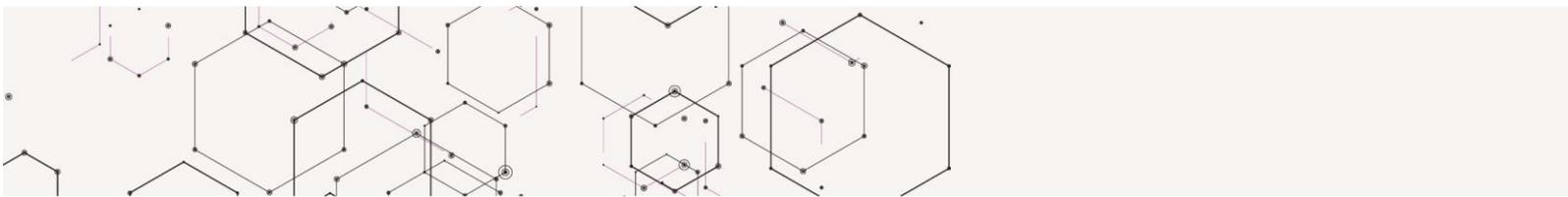
¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1- Objetivos glicêmicos para pessoas com DM1.....	13
Tabela 2- Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos quanto à utilidade clínica.....	24
Tabela 3- Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos quanto a validade clínica.....	30
Tabela 4- Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se o desfecho utilidade, avaliado por meio de diferença de médias da HbA1c entre POCT e teste laboratorial convencional, com base em resultados de uma RS com metanálise de ECR.....	35
Tabela 5- Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se o desfecho validade, avaliado por meio do coeficiente de correlação.....	36
Tabela 6- Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre POCT e teste convencional.....	38
Tabela 7- Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre POCT e teste convencional, considerando-se o custo de aquisição (modalidade compra) do hemoglobinômetro, baseando-se apenas o horizonte temporal de 1 (um) ano.....	40
Tabela 8- Cenários atual e cenário proposto para o market-share de HbA1c por POCT.....	42
Tabela 9- Resultados da análise de impacto orçamentário incremental.....	42
Tabela 10- Resultados da análise de impacto orçamentário incremental, considerando-se população elegível proporcional ao market-share inicialmente proposto (15% ao final).....	43
Tabela 11- Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	43
Tabela 12- Impacto orçamentário incremental da incorporação do POCT para realização de HbA1c, considerando-se um market-share crescente de 10% ao ano, atingindo 50% ao final do período (cálculo realizado na análise crítica).....	44
Tabela 13- Impacto orçamentário incremental da incorporação do POCT para realização de HbA1c, considerando-se um market-share crescente de 10% ao ano, atingindo 50% e 15%, respectivamente ao final do período, bem como a inclusão anual dos custos de aquisição do hemoglinômetro (cálculo realizado na análise crítica).....	45

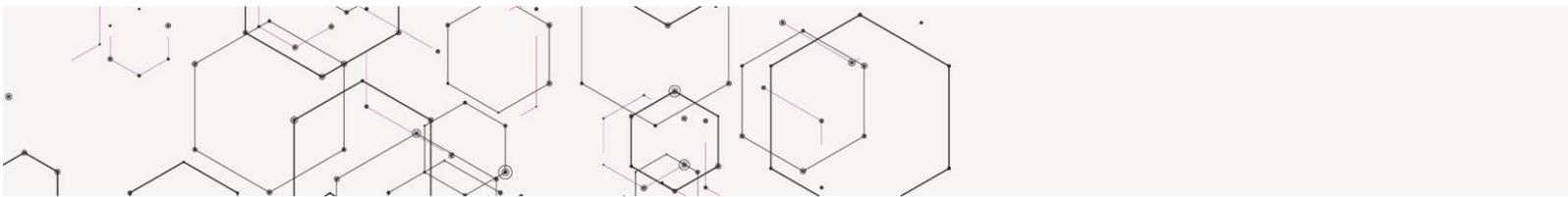
FIGURA

Figura 1- Fluxograma de tratamento do diabetes mellitus do tipo 1.....	13
Figura 2- Fluxograma de tratamento do diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2.....	14
Figura 3- Fluxograma de seleção dos estudos.....	21
Figura 4- Estudo comparando POCT <i>versus</i> teste laboratorial para o desfecho coeficiente de correlação.....	29
Figura 5- Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental (desfecho controle glicêmico).....	39
Figura 6- Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental (desfecho satisfação dos pacientes).....	39
Figura 7- Racional para estabelecimento da população elegível.....	41



Sumário

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
4.2. Diagnóstico	11
4.3. Tratamento	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
7.1. Avaliação econômica	38
7.2. Análise de impacto orçamentário	42
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	47
9. CURVA DE APRENDIZADO.....	48
10. EQUIVALÊNCIA OU INOVAÇÃO TECNOLÓGICA	48
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	48
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	51
15. REFERÊNCIAS.....	52

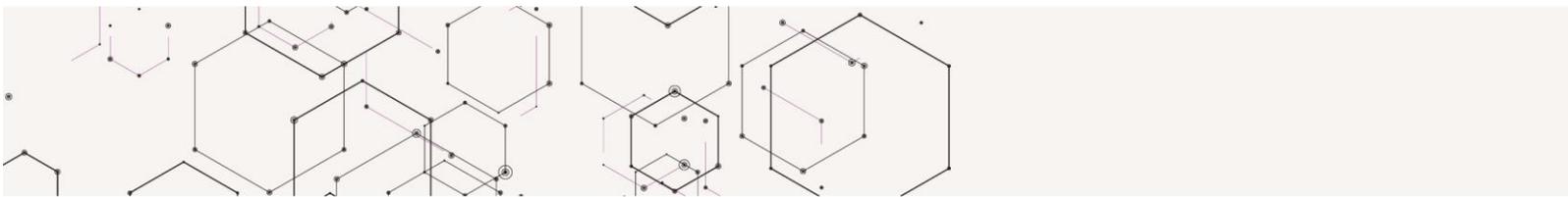


1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) sobre utilidade e validade clínica de testes diagnósticos, *point-of-care* (POCT) de hemoglobina glicada (HbA1c) no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Testes diagnósticos, *point-of-care*, de hemoglobina glicada (HbA1c).

Indicação: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2).

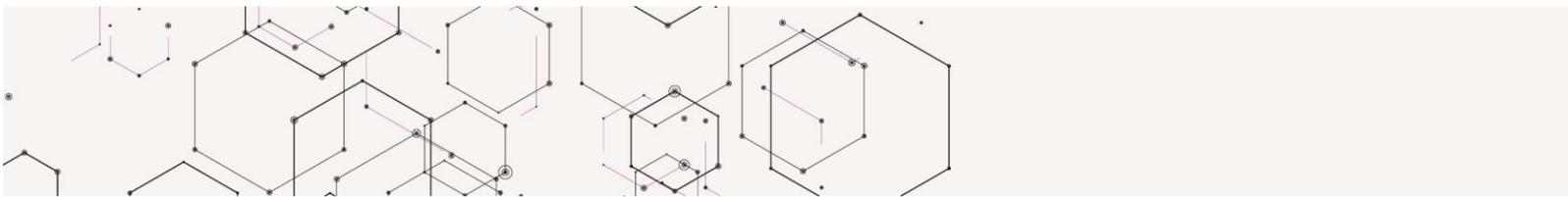
Demandante: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Introdução: O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença endócrina-metabólica de etiologia heterogênea, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Pode evoluir com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas - microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular)¹. O diagnóstico de DM deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Para isto, podem ser usados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c). A HbA1c oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos três a quatro meses e sofrer menor variabilidade dia a dia, além de não estar relacionada ao estado de jejum para sua determinação, sendo uma medida indireta da glicemia. O tratamento do DM1 e 2 inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. POCT, *point-of-care testing* é a testagem conduzida próximo ao local de cuidado ao paciente, inclusive em consultórios e locais fora da área técnica de um laboratório, sendo um dispositivo para medir HbA1c considerado simples.

Pergunta: Existe evidência científica quanto a utilidade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária? Existe evidência científica quanto a validade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária?

Evidências clínicas: Trinta estudos forneceram evidências sobre a utilidade e a validade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2. Uma metanálise demonstrou uma redução não significativa de HbA1c no grupo POCT na comparação com testes laboratoriais convencionais (-0,09% [IC95%: -0,21; 0,02] enquanto que em outro estudo constatou-se redução da HbA1c variando entre 0,1% a 1,5% ($p < 0,01$). A revisão ainda reporta que houve um aumento na satisfação dos pacientes. Estudos que realizaram a comparação de mais de um POCT de HbA1c *versus* o teste laboratorial convencional, observaram uma diferença ampla no coeficiente de correlação, destacando os aparelhos DCA Vantage Analyzer e A1CNow+, sendo que em um dos estudos, os valores foram, respectivamente 0,95 e 0,70. Este resultado concorda com alguns achados mencionados em uma revisão sistemática, que mostrou importante heterogeneidade nos resultados dos estudos, além de alto risco de viés na seleção dos pacientes. O grau de satisfação com uso de POCT foi alto, com estudos mostrando que pacientes consideraram a utilização de POCT menos dolorosa do que a punção venosa realizada para os testes laboratoriais. Os estudos selecionados para avaliar os dois desfechos analisados (utilidade clínica e validade clínica), apresentaram uma qualidade moderada de evidência, considerando-se as recomendações GRADE.

Avaliação econômica: o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, considerando-se o horizonte temporal de um ano, empregando-se um modelo de árvore de decisão simples, avaliando os desfechos utilidade clínica (controle glicêmico) e satisfação do paciente, com base em custos diretos. A razão de custo-efetividade incremental, foi de R\$ 403,11 e de R\$ 134,70 para os desfechos controle glicêmico e satisfação do paciente, respectivamente. Importante salientar que neste cenário, não foram imputados no modelo o custo direto com aquisição do aparelho de realização da HbA1c em “point of care”. Os cálculos para RCEI com inclusão deste custo, foram incluídos pelos pareceristas, e foram respectivamente de R\$ 778.181,11 e R\$ 259.393,70, para o primeiro ano, sendo projetados valores finais em 10 anos com taxa de desconto de 5%/ano.



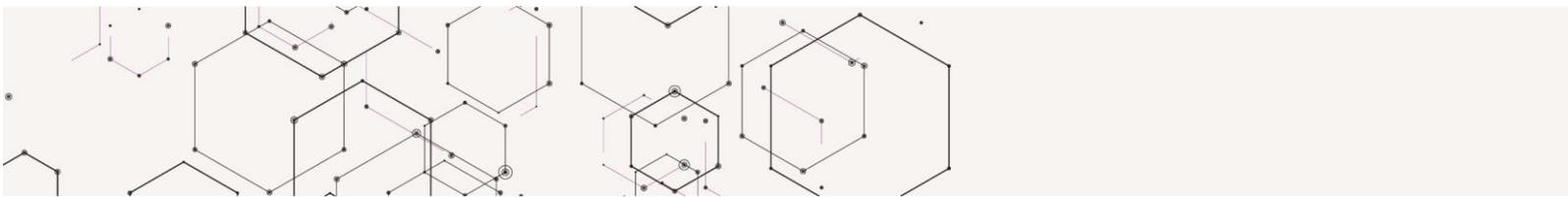
Análise de impacto orçamentário: O demandante apresentou uma AIO, considerando-se um horizonte temporal de cinco anos e um “marked-share” final de 15% no cenário de serviços de Atenção Primária em Saúde, com uma população elegível superestimada (prevalência de DM em todo o Brasil - usuários do SUS) e sem inclusão do valor de aquisição do aparelho para realização da HbA1c em “point of care”. O IO incremental, em tal cenário, variou de R\$ 13.535.412,00 no primeiro ano a R\$ 41.743.136,00 no quinto ano, sendo de R\$ 137.757.277,00 nos cinco anos. Na presente análise crítica, os pareceristas projetaram um cenário com “marked-share” atingindo 50% ao final de cinco anos, considerando-se uma população elegível ao número proporcional de unidades de APS, o qual apresentou IO incremental de R\$ 749.811.611,95 no período. Outro cenário considerando o custo de aquisição do hemoglobinômetro foi apresentado, e o IO incremental foi de R\$ 2.124.262.267,9, para um marked-share de 50% e de R\$ 899.262.267,91, para marked-share de 15%.

Experiências internacionais: O NICE recomenda que a medida da HbA1c seja realizada utilizando-se métodos calibrados de acordo com a *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardisation*. O CADTH relata que as evidências que comparam POCT para HbA1c a testes baseados em laboratório mostram que os dispositivos no local de atendimento tiveram um desempenho tão bom quanto os laboratoriais. Se os sistemas forem aprovados para o diagnóstico de DM2, serão necessárias evidências comparativas para informar as decisões de compra. Não há informação disponível da PBS e SMC. A Organização Mundial de Saúde não cita o uso de POCT no diagnóstico de DM utilizando-se HbA1c (documento “*Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*”).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas sete tecnologias nas pesquisas realizadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, sendo que cinco encontram-se registradas na ANVISA e uma na FDA.

Considerações finais: A realização de teste de HbA1c em “point of care” para monitoramento de pacientes com diabetes melito no cenário dos serviços de Atenção Primária à Saúde, por fornecer resultados imediatos em comparação aos métodos laboratoriais convencionais, pode trazer benefícios clínicos para os pacientes acometidos por esta doença crônica com ganhos no controle dos níveis glicêmicos e consequentemente melhorando o prognóstico da enfermidade, interferindo positivamente na sua história natural diminuindo as sequelas e consequências danosas como a neuropatia periférica, a retinopatia, as nefropatias, além das repercussões no sistema cardiovascular e cerebrovascular, entre outras. Entretanto, há que se considerar análises de custo-efetividade com modelos apropriados para doenças crônicas como simulação de eventos discretos e Markov, capazes de capturar estados de transição clínica próprios da evolução destes pacientes. Seria adequado também considerar análise de impacto orçamentário baseado em cenários de *market-share* com potencial de efetivamente modificar o padrão epidemiológico da doença e que estejam em consonância com a distribuição quantitativa e geográfica dos serviços de Atenção Primária em Saúde. O uso de população elegível não representativa quantitativamente ao cenário apresentado, bem como a desconsideração de custo de aquisição de hemoglobinômetro para teste em POCT, trouxe incertezas nos resultados econômicos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do *Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos com indicação de uso no SUS, sendo considerado de elevado custo e impacto orçamentário.



4. INTRODUÇÃO

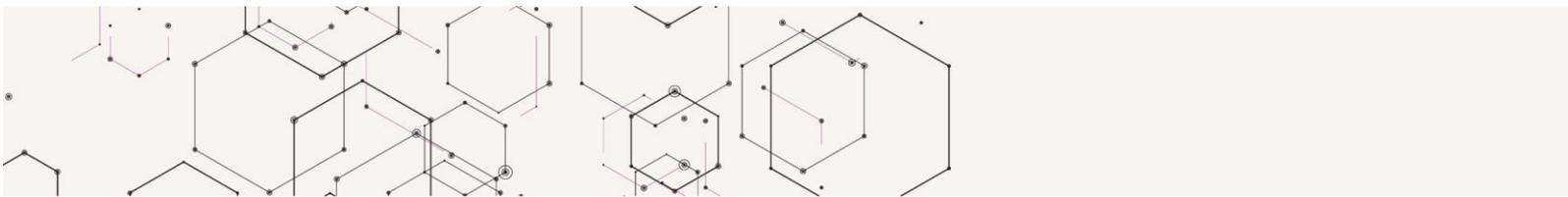
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença endócrina-metabólica de etiologia heterogênea, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade. A DM pode evoluir com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas - microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular)¹.

A classificação do DM baseia-se em sua etiologia, que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes, tais como: monogênicos (MODY); diabetes neonatal; secundário a endocrinopatias; secundário a doenças do pâncreas exócrino; secundário a infecções e; secundário a medicamentos^{2,3}.

O DM1 apresenta deficiência grave de insulina devido à destruição das células beta pancreáticas, associada à autoimunidade, sendo mais comum em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos^{4,5}. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. A apresentação clínica é abrupta, com propensão à cetose e cetoacidose, com necessidade de insulinoterapia plena desde o diagnóstico ou após curto período⁴. Os principais sintomas relacionados ao DM1 são: hiperglicemia, polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e cetoacidose⁶⁻⁸.

O DM2 é o tipo mais comum, correspondendo a 90 a 95% de todos os casos e está frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento. Tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas⁴. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem concomitantemente com hiperglucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula beta pancreática⁹⁻¹⁰.



Os fatores de risco para DM2 são: história familiar da doença, idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DMG e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia⁴. Em geral, a doença é assintomática ou oligossintomática por longo período. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). Raramente a cetoacidose diabética está presente na manifestação inicial do DM2¹¹.

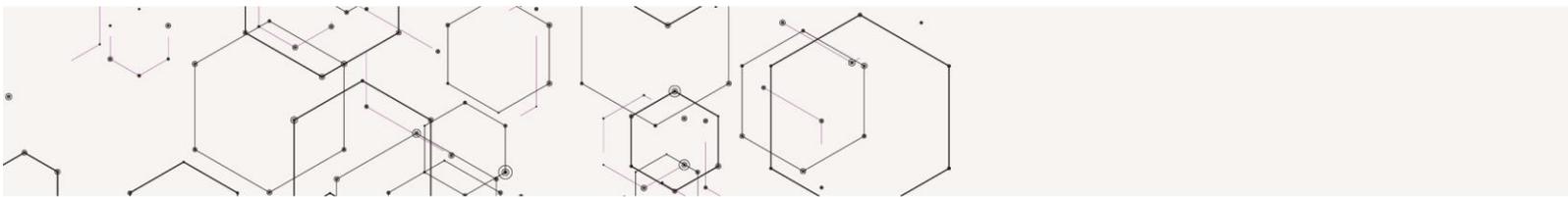
No mundo, 537 milhões de adultos (20-79 anos) vivem com diabetes, uma em cada 10 pessoas dessa faixa etária. Este número deverá aumentar para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. O diabetes é responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021, uma a cada cinco segundos¹².

Para a América do Sul e Central é estimado uma prevalência de 8,5% da população¹³. No Brasil, diversos estudos indicam uma prevalência de aproximadamente 8%, que inclui especialmente o grupo de adultos e idosos¹⁴⁻¹⁶.

4.2. Diagnóstico

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, o diagnóstico de DM deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Para isto, podem ser usados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c)⁴, seguindo-se:

- Glicemia em jejum: coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo oito horas;
- TOTG: previamente à ingestão de 75 gramas de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia; coleta-se outra, então, após duas horas da sobrecarga oral. A dieta deve ser a habitual e sem restrição de carboidratos pelo menos nos três dias anteriores à realização do teste. Permite avaliação da glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM, refletindo a perda de primeira fase da secreção de insulina;
- Hemoglobina glicada (HbA1c): oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos três a quatro meses e sofrer menor variabilidade dia a dia, além de não estar relacionada ao estado de jejum para sua determinação. Entretanto, esse exame é uma medida indireta da glicemia, sofre interferência de algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia, nas quais é preferível diagnosticar o estado de tolerância à glicose com base na dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c. Para que possa ser utilizada no diagnóstico de DM, a determinação da HbA1c deve ocorrer pelo método padronizado no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).



Recomenda-se utilizar como critério de diagnóstico de DM: glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dl, glicemia duas horas após sobrecarga de 75 gramas de glicose anidra ≥ 200 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$. São necessários dois exames alterados para confirmação diagnóstica. Se somente um exame estiver alterado, recomenda-se que este seja repetido para confirmação⁴.

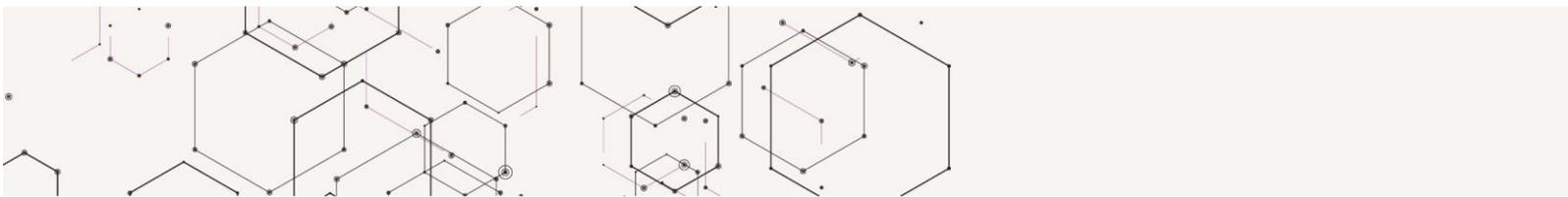
Na presença de sintomas inequívocos de hiperglicemia, é recomendado que o diagnóstico seja realizado por meio de glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl. Deve ser considerado que, se houver glicemia de jejum ≥ 126 mg/L e HbA1c $\geq 6,5\%$ numa mesma amostra de sangue, o diagnóstico de DM seja estabelecido⁴.

4.3. Tratamento

O tratamento do DM1 e 2 inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. As intervenções não farmacológicas são indispensáveis para um controle glicêmico adequado e referem-se à educação sobre a doença e estímulo ao autocuidado, orientação nutricional e cessação do tabagismo. Todos os pacientes devem receber orientações para melhorar hábitos de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física e redução de estresse¹⁷.

O tratamento do paciente com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre a doença, insulino terapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico. Pacientes com DM1 têm deficiência absoluta de insulina endógena, razão pela qual a insulino terapia é obrigatória no tratamento¹⁷. O tratamento medicamentoso com insulina não pode ser interrompido para os pacientes com DM1, pois pode desencadear um quadro de cetoacidose diabética, coma e morte¹⁸. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do DM1 publicado pela Portaria Conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019 estão disponíveis no SUS para este tratamento as seguintes insulinas:

- Insulina NPH 100U/mL suspensão injetável;
- Insulina regular 100U/mL solução injetável;
- Insulina análoga de ação rápida 100U/mL solução injetável;
- Insulina análoga de ação prolongada 100U/mL solução injetável; e
- Insulina análoga de ação prolongada 300U/mL solução injetável.



A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). Atualmente, a administração de insulina no SUS pode ser feita por meio do uso de seringas e canetas. A equipe de saúde responsável pelo cuidado da pessoa com diabetes deve fornecer informações quanto ao armazenamento, transporte e preparo da insulina e também deve conhecer as técnicas de aplicação e ensiná-las aos pacientes e cuidadores, fazendo, periodicamente, a revisão desses assuntos para garantir uma boa técnica na administração e, por conseguinte, a efetividade do tratamento¹⁹. Os objetivos de controle glicêmico devem ser determinados individualmente, de acordo com a idade do paciente e a capacidade de identificar e tratar hipoglicemias (Tabela 1).

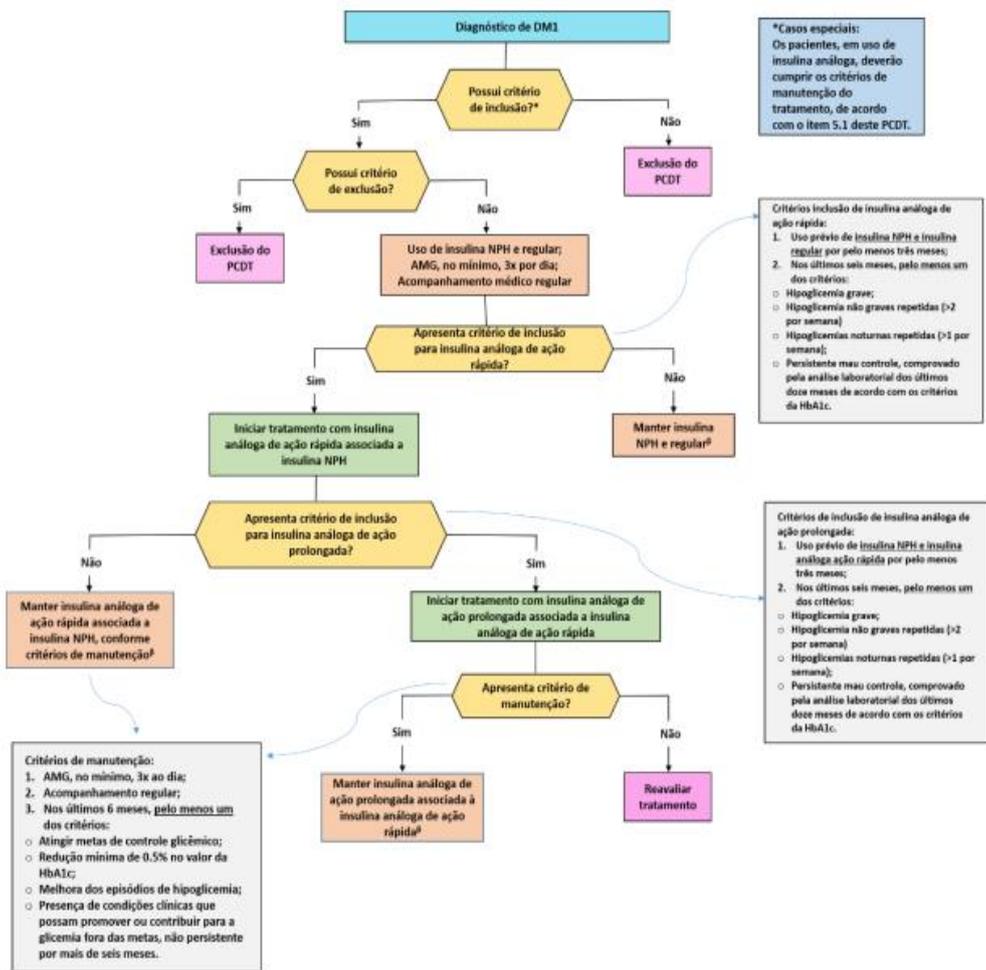
Tabela 1 - Objetivos glicêmicos para pessoas com DM1.

Parâmetros	Crianças e Adolescentes	Adultos	Gestantes
Glicemia pré-prandial (mg/dL)	70 a 145	70 a 130	< 90
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	90 a 180	< 180	1ª hora < 140 2ª hora < 120
Glicemia ao deitar (mg/dL)	120 a 180	-	-
Glicemia na madrugada (mg/dL)	80 a 162	-	-
HbA1c (%)	< 7,5	< 7,0	< 6,0

Fonte: Ministério da Saúde, 2019¹⁸.

O fluxograma terapêutico deverá ocorrer da seguinte forma: Insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 1.

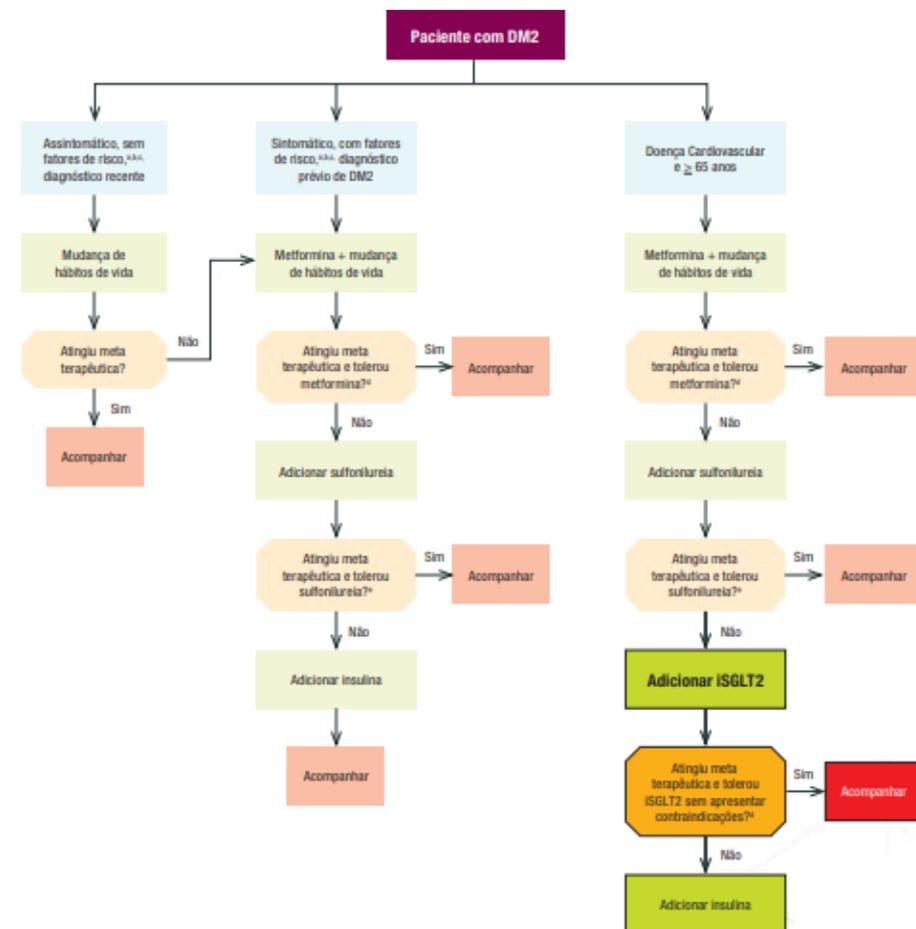


Fonte: Ministério da Saúde, 2019¹⁸.

No tratamento do DM2, a escolha do medicamento geralmente inicia-se com o uso de metformina em monoterapia, podendo associar outros antidiabéticos orais quando não for atingido os objetivos terapêuticos¹⁹. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$. As metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e a presença de complicações e/ou comorbidades⁴. A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1C < 6,5%²⁰. Ao combinar mais de um fármaco, deve-se levar em conta que a efetividade comparativa da adição de um novo antidiabético oral mostra uma redução de 0,5% a 1,5% de HbA1c para cada novo fármaco acrescentado¹⁹. A Figura 2

apresenta o fluxograma de tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2 de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Figura 2 - Fluxograma de tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2.



Fonte: Ministério da Saúde, 2019¹⁹.

^aFatores de risco: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²*), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo), colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica, história de doença cardiovascular. ^bDCV: Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. ^cCaso paciente possua glicemia > 300 mg/dL, iniciar insulina. ^dCaso paciente não seja tolerante, substituir metformina por sulfonilureia. ^eCaso paciente não seja tolerante, substituir sulfonilureia por insulina. Metas terapêuticas: HbA_{1c} $< 10\%$ ou glicemia jejum ≥ 300 , sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares devem iniciar insulino terapia.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do DM2 publicado pela Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020, para o tratamento de DM2 estão disponíveis no SUS os seguintes medicamentos:

- Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido;
- Glibenclamida 5mg comprimido;
- Glicazida 30 mg e 60 mg comprimido;
- Insulina NPH 100 U/mL suspensão injetável;
- Insulina regular 100 U/mL solução injetável;
- Dapagliflozina 10 mg comprimido;

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Segundo a RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, entende-se POCT como a testagem conduzida próximo ao local de cuidado ao paciente, inclusive em consultórios e locais fora da área técnica de um laboratório, por profissionais de saúde ou por pessoal capacitado pelo Ministério da Saúde e ou Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais²¹. O uso de POCT pode ser particularmente útil em áreas com poucos recursos ou em clínicas de cuidados primários ou especializados, onde os pacientes podem ser avaliados imediatamente quanto a possíveis mudanças no tratamento²². O processo de utilização desse dispositivo para medir HbA1c é considerado simples, e envolve basicamente três etapas: coleta de uma pequena amostra do sangue total (em torno de 1 µL), leitura da amostra e liberação do resultado (geralmente em menos de 10 minutos). O Quadro 2 apresenta os diferentes POCT para mensuração de HbA1c disponíveis no Brasil.

Quadro 2 - Diferentes POCT para mensuração de HbA1c disponíveis no Brasil.

Nome do produto	Fabricante	Número do registro ANVISA	Descrição do produto (o que acompanha? Ex: agulha, pipeta, etc.	Existe algum material necessário para utilização do produto, mas que não o acompanha?	Custo por teste (R\$)*
DCA Vantage Analyzer	SIEMENS HEALTHCARE	10345160895	Instrumento para análise de bioquímica geral, hormônios, drogas ou proteínas Classificação de Risco I - BAIXO RISCO	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa).	25-45 reais
A1CNow+	NL COMÉRCIO EXTERIOR LTDA	10230730126	Hemoglobina glicada. Classificação de Risco: II Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa). Pode haver soluções de lavagem.	25-45 reais

Afinion	ABBOTT DIAGNOSTICOS RAPIDOS S.A.	10071779001	Instrumento destinado a imunoensaios. Classificação de Risco: II Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa). Pode haver soluções de lavagem.	25-45 reais
Cobas b101	ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA	10287411048	Instrumento para análise de bioquímica geral, hormônios, drogas ou proteínas. Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa). Pode haver soluções de lavagem.	25-45 reais
DCA 2000	SIEMENS HEALTHCARE	10345160522	Kit de reagente - Hemoglobina A1C glicada. Classificação de Risco: I - BAIXO RISCO	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa).	25-45 reais
Quo-Test HbA1c analyser	ARGOSLAB DISTRIBUIDO RA	80464810103	Hemoglobina glicada. Classificação de Risco: II Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública	Agulha, algodão, Álcool, Reagente (Cartucho vendido pela empresa – preço/teste), Equipamento (citado ao lado), Controle (vendido pela empresa). Pode haver soluções de lavagem.	25-45 reais

Fonte: Dossiê do demandante, 2022 (SBPC/ML, 2022).

A seguir, o Quadro 3 apresenta a Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 3 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produto para a saúde
Princípio do teste/método diagnóstico/procedimento	<i>Point-of-care</i>
Nomes comerciais	DCA Vantage Analyzer; A1CNow+; Afinion; Cobas b101; DCA 2000; Quo-Test HbA1c analyser
Apresentação	São instrumentos que fornecem uma medição quantitativa da porcentagem dos níveis de HbA1c em amostras de sangue venoso ou com perfuração de dedo.
Fabricante	DCA Vantage Analyzer: Siemens Healthcare A1CNow+: Polymer Technology systems, inc.

	<p>Afinion: Abbott Diagnostics Technologies</p> <p>Cobas b101: Roche Diagnostics GMBH</p> <p>DCA 2000: Siemens Healthcare</p> <p>Quo-Test HbA1c analyser: Quotient Diagnostics</p>
Registro na Anvisa	<p>DCA Vantage Analyzer: 10345160895</p> <p>A1CNow+: 10230730126</p> <p>Afinion: 10071779001</p> <p>Cobas b101: 10287411048</p> <p>DCA 2000: 10345160522</p> <p>Quo-Test HbA1c analyser: 80464810103</p>
Indicação	Instrumentos para análise de bioquímica geral, hormônios, drogas ou proteínas/Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>
Parâmetro mensurado	Nível de HbA1c em amostras de sangue.
Padrão ouro	Teste laboratorial convencional
Limite de detecção	Em geral, os instrumentos retornam resultados precisos em uma faixa de hemoglobina total de 7 a 24 g/dL. A maioria dos pacientes têm concentrações de hemoglobina dentro dos valores acima. Entretanto, pacientes com anemia grave podem apresentar concentrações de hemoglobina <7 g/dL, enquanto aqueles com policitemia podem apresentar concentrações de hemoglobina > 24 g/dL. Os pacientes que apresentam as condições acima devem ser testados usando um princípio de teste diferente, se suas concentrações de hemoglobina estiverem fora da faixa aceitável.
Descrição do resultado	Porcentagem de hemoglobina glicada
Tempo para o resultado	Em geral, menos de 10 minutos.
Equipamento	Equipamento necessário para a realização do teste, agulha, algodão, reagente (cartucho vendido pela empresa – preço/teste), controle (vendido pela empresa). Pode haver soluções de lavagem.

Cuidados e Precauções: são utilizados apenas para diagnóstico *in vitro*; não reutilizar cartuchos de teste ou kits para diluição da amostra; não misturar analisadores com cartuchos e kits para diluição da amostra de lotes diferentes.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 4 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Teste	Apresentação	Valor sugerido pelo demandante	Valor praticado em compras públicas
DCA Vantage Analyzer	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	
A1CNow+	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	
Afinion	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	
Cobas b101	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	
DCA 2000	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	
Quo-Test HbA1c analyser	Analisador de imunoensaio <i>Point-of-care</i>	25-45 reais	

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 5.

Quadro 5 - Pergunta PIRO (paciente, teste índice, teste referência e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2)
Teste índice (tecnologia)	<i>Point-of-care testing</i> (POCT) de HbA1c
Referência	Teste laboratorial convencional
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos relacionados com a utilidade e validade clínica
Tipo de estudo	Ensaio clínico, estudos observacionais do tipo coorte, estudos quasi-experimentais e de acurácia, revisões sistemáticas, e estudos econômicos

Pergunta 1: Existe evidência científica quanto à utilidade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária?

Pergunta 2: Existe evidência científica quanto à validade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária?

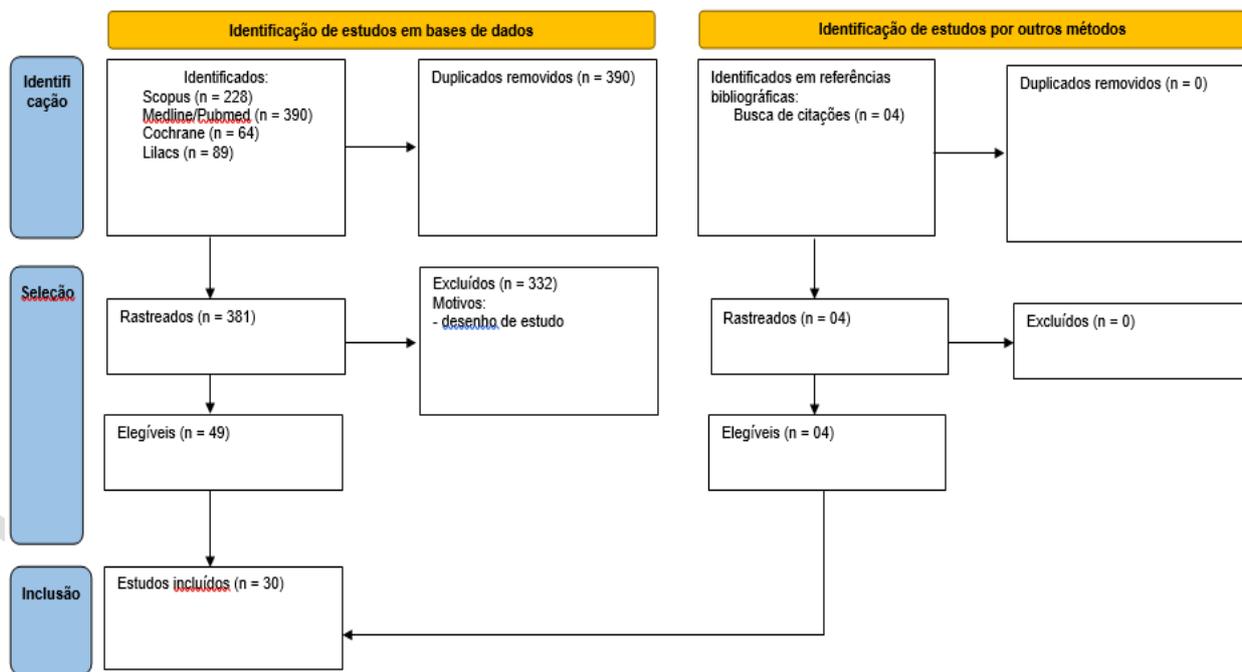
O demandante conduziu as buscas de estudos para elaborar a revisão sistemática da literatura utilizando pesquisa nas bases de dados científicas *PubMed*, *Cochrane Library*, *Lilacs* e *Scopus*. Baseando-se na estratégia PIRO e nos termos empregados na sua formulação foram utilizados os descritores para criar os algoritmos de busca, sendo que o demandante recuperou 645 artigos, e após a análise para elegibilidade foram incluídas 37 publicações.

Os estudos incluídos pelo demandante atenderam aos seguintes critérios: ensaios clínicos randomizados e não randomizados (independentemente do cegamento), revisões sistemáticas com ou sem metanálises, estudos econômicos, estudos observacionais do tipo coorte, estudos quasi-experimentais e de acurácia que avaliaram HbA1c por meio de POCT. Foram excluídos resumos de congresso ou artigos que não cumprissem os critérios de inclusão anteriormente mencionados. Convém destacar que o estudo econômico selecionado pelo demandante foi excluído da análise de evidência científica (Quadro 6), entretanto, foi considerado para as evidências econômicas. Os desfechos

considerados foram aqueles relacionados com a utilidade clínica do POCT, incluindo níveis e variação da HbA1c, satisfação, qualidade de vida, alterações no cuidado do DM, e desfechos relacionados com a validade clínica, tais como especificidade, sensibilidade e coeficiente de correlação.

Na análise crítica do presente relatório, a PIRO elaborada pelo demandante, assim como as estratégias de busca, foram consideradas adequadas. O demandante não inseriu comparadores em sua estratégia para que esta fosse mais sensível e menos específica, fato que foi considerado adequado, pois a busca deve ser abrangente, sensível e sistematizada, buscando encontrar todas as evidências disponíveis que atendam aos critérios de elegibilidade, reduzindo-se a possibilidade de viés de publicação. A estratégia foi formulada utilizando-se termos controlados e não controlados, estando, portanto, adequada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde²². Entretanto, o demandante não informou a data em que a busca na literatura foi realizada, nem tampouco se foram utilizados limites de idioma. Desta forma, uma nova busca foi realizada pelos revisores utilizando as mesmas bases de dados, em 08 de agosto de 2022, e mantendo a mesma estratégia estabelecida pelo demandante. Foram recuperados 771 artigos, sendo elegíveis 49, onde foram incluídos 30 estudos para análise. A Figura 3 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos recuperados e incluídos pelos revisores.

Figura 3 - Fluxograma de seleção dos estudos.

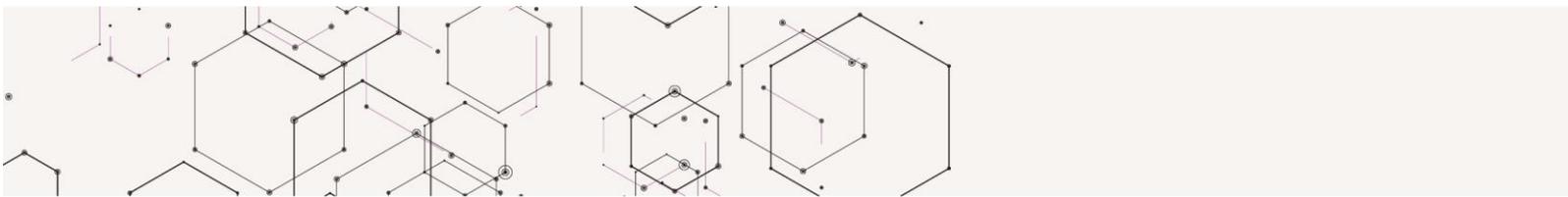


Fonte: Elaborado pelos revisores.

Com base na busca atualizada foram selecionadas 30 referências, avaliadas nesta análise crítica, sendo as mesmas também selecionadas pelo demandante (Quadro 6).

Quadro 6 - Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os da Secretaria-Executiva da Conitec a partir da nova busca.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Al-Ansary <i>et al.</i> (2011) ²³	X	
Ruiz-Aragón <i>et al.</i> (2008) ²⁴	X	
Gialamas <i>et al.</i> (2009) ²⁵	X	
Agus <i>et al.</i> (2010) ²⁶	X	
Bubner <i>et al.</i> (2009) ²⁷	X	
Khunti <i>et al.</i> (2006) ²⁸	X	
Kennedy <i>et al.</i> (2006) ²⁹	X	
Cagliero <i>et al.</i> (1999) ³⁰	X	
Miller <i>et al.</i> (2003) ³¹	X	
Egbunike <i>et al.</i> (2013) ³²		X - Falta comparador
Hirst <i>et al.</i> (2017) ³³		X - Falta comparador
Patzer <i>et al.</i> (2018) ³⁴		X - Falta comparador
Motta <i>et al.</i> (2017) ³⁵		X - Falta comparador
Shephard <i>et al.</i> (2005) ³⁶		X - Falta comparador
Spaeth <i>et al.</i> (2014) ³⁷		X - Falta comparador
Mash <i>et al.</i> (2016) ³⁸	X	
Pillay <i>et al.</i> (2019) ³⁹	X	
Rust <i>et al.</i> (2008) ⁴⁰		X - Falta comparador
Chadee <i>et al.</i> (2014) ⁴¹		X - Estudo econômico
Affret <i>et al.</i> (2015) ⁴²	X	
Arrendale <i>et al.</i> (2008) ⁴³	X	
Criel <i>et al.</i> (2016) ⁴⁴	X	
Dubach <i>et al.</i> (2019) ⁴⁵	X	



Jiang <i>et al.</i> (2014) ⁴⁶	X	
Manley <i>et al.</i> (2014) ⁴⁷	X	
Nathan <i>et al.</i> (2019) ⁴⁸	X	
Schwartz <i>et al.</i> (2009) ⁴⁹	X	
Sicard <i>et al.</i> (2005) ⁵⁰	X	
Tanyanyiwa <i>et al.</i> (2015) ⁵¹	X	
Toro-Crespo <i>et al.</i> (2017) ⁵²	X	
Valdez- González <i>et al.</i> (2018) ⁵³	X	
Villar-del-Campo <i>et al.</i> (2014) ⁵⁴	X	
Wood <i>et al.</i> (2012) ⁵⁵	X	
Zhou <i>et al.</i> (2018) ⁵⁶	X	
Leal <i>et al.</i> (2009) ⁵⁷	X	
Martin <i>et al.</i> (2010) ⁵⁸	X	

Pergunta 1: Existe evidência científica quanto à utilidade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária?

Foram identificadas três revisões sistemáticas avaliando desfechos de utilidade clínica. Esses estudos estão apresentados qualitativamente a seguir.

Al-Ansary *et al.* (2011)²³ realizaram uma revisão sistemática para avaliar se POCT para Hba1c, em comparação com testes laboratoriais convencionais, melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Os desfechos primários foram alteração na Hba1c e intensificação do tratamento. Houve uma redução não significativa de 0,09% (IC 95%: -0,21 a 0,02) na Hba1c no POCT em comparação com o grupo controle. Embora os dados tenham sido coletados sobre a mudança na proporção de pacientes que atingiram uma meta de Hba1c de <7,0%, a intensificação do tratamento, a heterogeneidade nas populações estudadas e como as medidas foram relatadas impediram o agrupamento de dados e a metanálise. A satisfação positiva do paciente também foi relatada nos estudos, bem como avaliações limitadas de custos. Os autores concluíram que há escassez de evidências robustas provenientes de ensaios clínicos até o momento em relação à eficácia do POCT para Hba1c no manejo do diabetes.

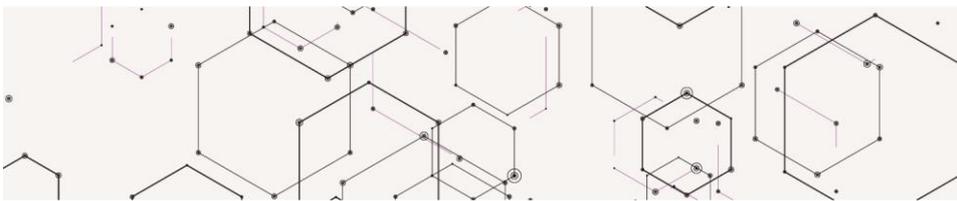
A revisão sistemática de Ruiz-Aragón *et al.* (2008)²⁴ teve como objetivo avaliar a eficácia, em termos de controle metabólico e qualidade de vida, e a segurança em termos de episódios de hipoglicemia, da determinação ambulatorial

de HbA1c, em adultos com DM 1 ou 2, comparado com a determinação pelos métodos de referência laboratorial. A redução da HbA1c nesses estudos variou entre 0,1% a 1,5% ($p < 0,01$). Dois estudos analisaram mudanças na intensificação da terapia, que foram maiores no grupo intervenção. A revisão ainda reporta que houve um aumento na satisfação dos pacientes. Além disso, é descrito que alguns estudos definiram os métodos como promotores de possíveis benefícios, tais como diminuição de custos justificados em curto prazo (economia em consultas médicas), e em longo prazo em termos de melhoria de qualidade de vida e diminuição de tratamentos e número de consultas ambulatoriais e intervenções.

Gialamas e colaboradores (2009)²⁵ realizaram uma revisão sistemática em que nove artigos de seis ensaios randomizados ou quase randomizados foram incluídos na revisão. A grande heterogeneidade entre os estudos tornou o agrupamento dos dados inapropriados. Em termos de eficácia clínica, nenhum estudo encontrou uma diferença significativa entre POCT e exames laboratoriais. Houve uma falta de dados em relação ao desempenho analítico do POCT, aos resultados de custo, à satisfação do paciente e do profissional de saúde, dificultando a inferência de conclusões. Os principais resultados dos seis ensaios clínicos incluídos encontram-se descritos na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos quanto à utilidade clínica.

Autor, ano	Objetivo	Tecnologias avaliadas	Número de pacientes e características	Principais resultados
Ensaio clínico randomizado				
Agus et al. (2010)²⁶	Determinar se o resultado imediato da HbA1c melhora o cuidado do paciente e controle glicêmico de crianças com DM1 em um centro especializado	POCT (Bayer DCA2000+) Grupo controle (teste laboratorial)	111 104 Média de idade: 12 anos em ambos os grupos. -53% e 49% eram meninas nos grupos POCT e controle, respectivamente. -Média de HbA1c: 7,8% no grupo POCT	Após três meses, foi registrado uma redução significativa da HbA1c no grupo POCT ($-0,20 \pm 0,66\%$, $p = 0,005$). No grupo controle, não houve uma variação significativa neste período ($-0,08 \pm 0,72\%$, $p = 0,34$) Após 12 meses, houve um aumento não significativo na HbA1c no grupo POCT ($+0,16 \pm 0,81\%$, $p=0,08$). No grupo controle, houve um aumento significativo neste mesmo período ($+0,27 \pm 1,05\%$, $p=0,048$). Comunicações telefônicas, fax ou por e-mail foram menos frequentes entre indivíduos e médicos no grupo POCT em



versus 7,9% no grupo controle.

comparação com grupo controle ($0,29 \pm 0,48$ versus $0,38 \pm 0,49$; $p=0,043$).

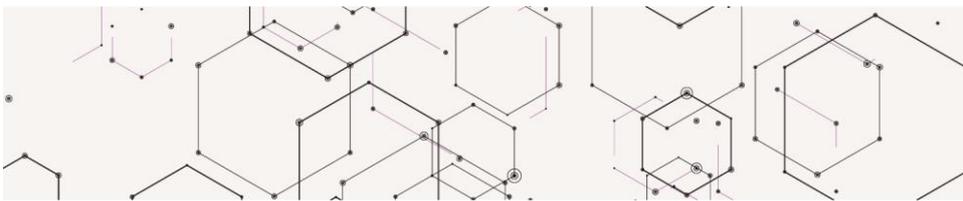
Os pacientes consideraram a coleta da gota de sangue na ponta do dedo para a realização do POCT menos dolorosa quando comparada à punção venosa por meio de uma escala de dor ($0,30 \pm 0,66$ versus $3,9 \pm 2,6$, $p<0,001$).

Não houve diferença estatisticamente significativa de hospitalizações relacionadas a diabetes entre os grupos ou no número de episódios de hipoglicemia.

Bubner et al. (2009)²⁷	Comparar a efetividade clínica de POCT e testes laboratoriais no controle de doenças crônicas, incluindo a DM	Grupo intervenção (diversos POCT, incluindo DCA para medir HbA1c) Grupo Controle (testes laboratoriais)	3010 1958 1967 tinham DM1 ou DM2	POCT foi reportado como não inferior ao teste laboratorial em diversas medidas, incluindo HbA1c. O estudo também demonstrou a não inferioridade de POCT em relação a proporção de pacientes que apresentaram melhorias nos valores de HbA1c na comparação com os dados basais (57% no grupo intervenção versus 45% grupo controle; $p<0,001$).
Khunth et al. (2006)²⁸	Avaliar os custos e a eficácia de POCT (HbA1c) em pacientes com DM2.	POCT (Bayer DCA 2000) Grupo Controle (testes laboratoriais)	343 338 Média de idade: 65 anos em ambos os grupos. 43% eram mulheres no grupo POCT versus 41% no grupo controle. Média de HbA1c: 7,5% no grupo POCT	Após 12 meses de acompanhamento, a proporção de pacientes com HbA1c inferior a 7% foi similar em ambos os grupos (37% no grupo POCT versus 38% no grupo controle). O custo anual total relacionado com o cuidado do DM no grupo controle foi em média de 390 euros por paciente versus 370 euros no grupo POCT ($p>0,05$).

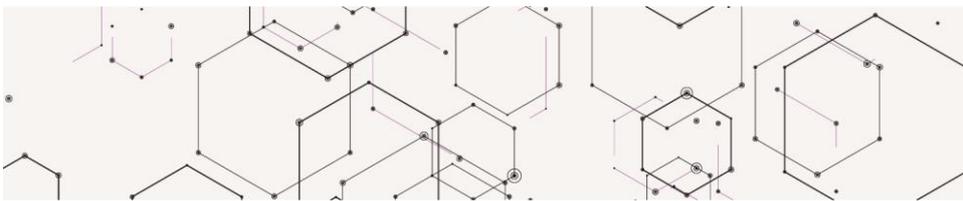
e 7,7% no grupo controle.

Kennedy et al. (2006)²⁹	Avaliar o impacto de POCT <i>versus</i> teste laboratorial na medida de HbA1c e no controle glicêmico de pacientes em centros de atenção primária	Grupo 1: titulação padrão de insulina + teste laboratorial Grupo 2: titulação padrão de insulina + POCT Grupo 3: titulação ativa (semanal) + teste laboratorial Grupo 4: titulação ativa (semana) + POCT. Obs. POCT: A1cNow	1491 1363 1501 1366 Média de idade: 57 anos em todos os grupos. Taxa de mulheres: 48%, 47%, 51% e 50% respectivamente nos grupos 1, 2, 3 e 4. HbA1c: 8,9%, 8,9%, 8,9% e 8,8% respectivamente, nos grupos 1,2, 3 e 4.	Reduções significativas da HbA1c foram observadas em todos os grupos (p<0,0001). Na comparação com os grupos que receberam titulação padrão de insulina, os pacientes dos grupos com titulação ativa tiveram redução superior da HbA1c (1,5% <i>versus</i> 1,3%; p<0,0001), menor taxa de glicose por automonitoramento (8 <i>versus</i> 79 mg/dL; p<0,0001) e maior taxa de pacientes com HbA1c inferior a 7% (38% <i>versus</i> 30%; p< 0,0001). Dentre os dois grupos que realizam titulação ativa, foi reportado uma menor taxa de pacientes com HbA1c inferior a 7% dentre aqueles que receberam POCT na comparação com teste laboratorial (41% <i>versus</i> 36%; p<0,0001).
Cagliero et al. (1999)³⁰	Avaliar se o uso de POCT melhora o controle glicêmico de pacientes com DM, e se altera o comportamento de médicos e pacientes	POCT (DCA 2000) Grupo controle (teste laboratorial)	100 101 -Média de idade: 49 anos em ambos. -Taxa de mulheres: 52% no grupo POCT e 42% no grupo controle.	Os níveis de HbA1c foram estatisticamente reduzidos em 6 e 12 meses (-0,57 ± 1,44 e -0,40 ± 1,65%; p<0,01). No grupo controle, não foram registradas variações estatisticamente significativas neste mesmo período (-0,11 ± 0,79 e -0,19 ± 1,16%). Não foram registradas diferenças em relação a taxa de eventos de hipoglicemia e de recursos na comparação entre as alternativas.



-Média de HbA1c:
8,6% no grupo POCT
e 8,5% no grupo
controle.

Miller et al. (2003)³¹	Avaliar o impacto de POCT <i>versus</i> teste laboratorial na medida de HbA1c e no controle glicêmico de pacientes em centros de atenção primária em centros de atenção primária	POCT (DCA 2000) Grupo controle (teste laboratorial)	317 280 317 280	HbA1c foi reduzida no grupo POCT para 8,1% (p=0,04). Não foi registrada uma variação significativa no grupo controle. A disponibilidade do resultado de HbA1c possibilitou um aumento na mudança no tratamento dos pacientes com valores acima de 7% no início do estudo (51% no grupo POCT <i>versus</i> 32% no grupo controle; p<0,001).
			Média de idade: 61 anos em ambos os grupos. 79% eram mulheres em ambos os grupos.	
			Entre os pacientes que realizaram duas visitas, a média de HbA1c foi de 8,5% no grupo POCT e 8,4% no grupo controle.	
Mash et al. (2016)³⁸	Avaliar a implantação de POCT em dois centros durante 18 meses	POCT (DCA Vantage Analyzer) Grupo controle (teste laboratorial)	300 300 Média de idade: 55 anos no grupo POCT e 58 no grupo controle. 64% dos pacientes eram mulheres em cada um dos grupos.	O tempo médio de resposta para o resultado do teste diminuiu em ambos os grupos, mas no acompanhamento foi significativamente menor no grupo POCT (10 dias <i>versus</i> 63 dias; p<0,001) Após 12 meses, a variação de HbA1c foi significativamente maior no grupo de pacientes que receberam POCT (-0,44% <i>versus</i> 0,13%; p=0,032). Não houve alteração no controle glicêmico ao final de 18 meses de acompanhamento (0% <i>versus</i> 0,5% p=0,107).



Média de HbA1c: 8% dos pacientes do grupo controle foram encaminhados para aconselhamento e 8,8% no grupo POCT *versus* 1,7% no grupo POCT (p=0,007) e 9,4% no grupo controle.

Pillay et al. (2019)³⁹	Avaliar o uso de POCT na medida de HbA1c em pacientes com DM	POCT (Quo-Test HbA1c analyser)	135	Não houve diferença significativa na diferença de custos entre os procedimentos (p=0,823). Houve uma melhora significativa na HbA1c após três meses de acompanhamento no grupo de pacientes que receberam POCT (8,98%; p<0,043). No grupo controle não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas (9,43%; p=0,82).
		Grupo controle (teste laboratorial)	131	
			Média de idade 53 anos em ambos os grupos.	
			66% e 57% dos pacientes eram mulheres respectivamente nos grupos POCT e grupo controle.	
			Média de HbA1c: 9,6% no grupo POCT e 9,5% no grupo controle	

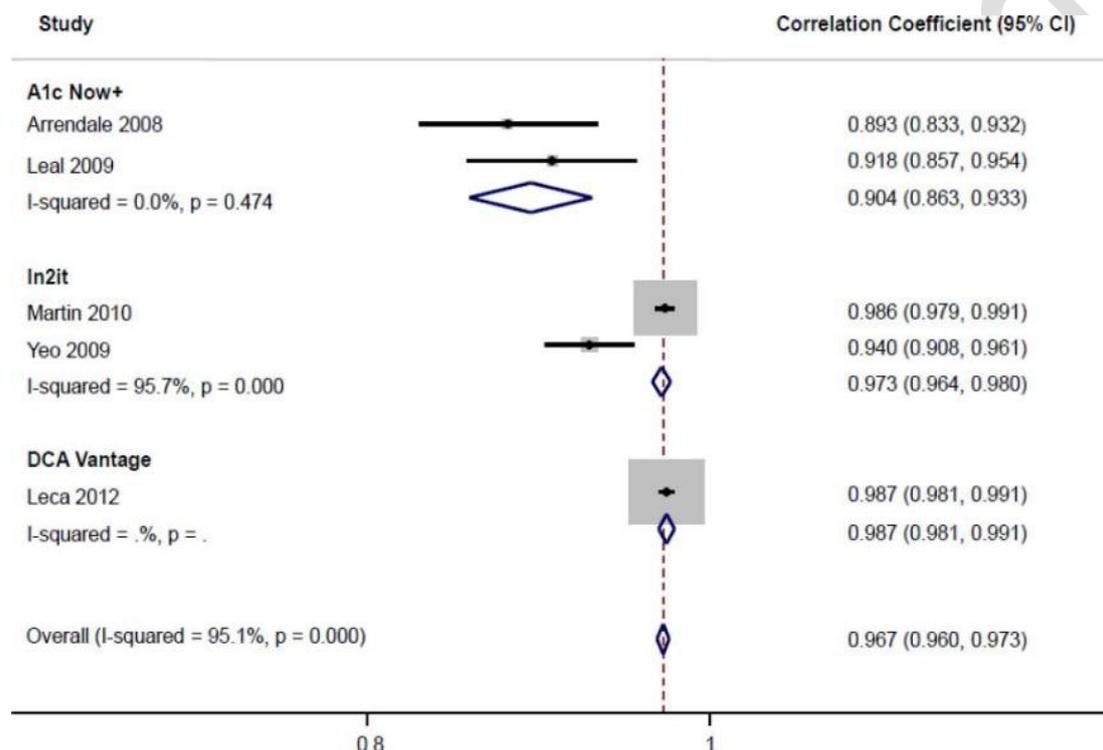
Legenda: DM, diabetes *mellitus*; DM1, diabetes *mellitus* tipo 1; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; ECR, ensaio clínico randomizado; HbA1c, hemoglobina glicada; NA, não se aplica; POCT, *point-of-care testing*.

Pergunta 2: Existe evidência científica quanto à validade clínica de *point-of-care testing* de Hba1c em pacientes com DM1 ou DM2 na atenção primária?

Foi identificada uma revisão sistemática considerando os desfechos de validade clínica cujo objetivo foi avaliar a correlação entre o teste de HbA1c no local de atendimento *versus* as medições laboratoriais de HbA1c em pacientes com diabetes, desde que os testes não fossem realizados em um intervalo maior que sete dias. Nessa revisão foram incluídos cinco estudos observacionais realizados em pacientes com DM 1 e 2, de todas as idades. Três dispositivos que avaliam a HbA1c no ponto de atendimento foram revisados: A1cNow+, In2it e DCA Vantage. Os resultados agrupados mostraram uma correlação positiva entre o teste de HbA1c no local de atendimento e a medição laboratorial de HbA1c

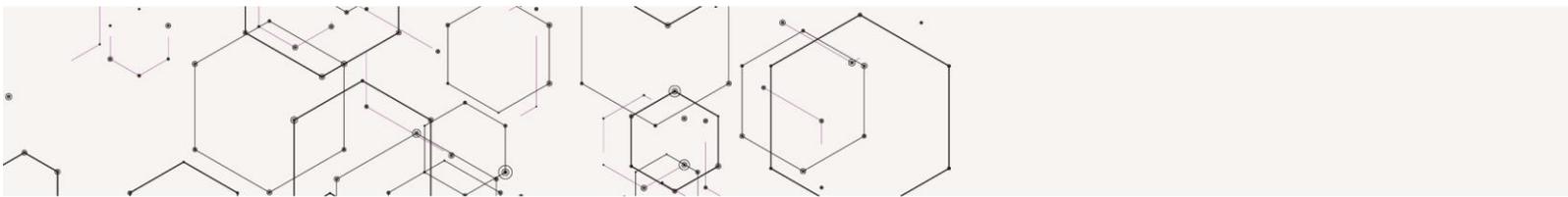
(coeficiente de correlação, 0,967; intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,960-0,973). Os resultados foram limitados ao coeficiente de correlação, uma vez que esta foi uma medida comumente relatada de desempenho analítico. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao risco de viés relacionado à seleção de participantes, padrões de referência e as várias etapas envolvidas no teste⁵⁹. A Figura 4 apresenta a metanálise dos estudos comparando POCT *versus* teste laboratorial para o desfecho coeficiente de correlação.

Figura 4 - Estudo comparando POCT *versus* teste laboratorial para o desfecho coeficiente de correlação.



Fonte: Health Quality Ontario, 2014⁵⁹.

Observando-se a Figura 4, extraída do estudo Health Quality Ontario, 2014⁵⁹, percebe-se que o $I^2=95,1\%$ mostra importante heterogeneidade sugerindo reduzir o nível de evidência devido à inconsistência. Segundo os autores, a revisão sistemática com metanálise apresentou sérias limitações relacionadas ao risco de viés porque havia incerteza no processo de seleção dos pacientes, assim como a utilização de diferentes análises laboratoriais na maioria dos cinco estudos observacionais incluídos. Em adição, os autores relataram que havia significativa heterogeneidade entre os estudos realizados utilizando o aparelho In2it, o que pode sugerir a utilização de diferentes padrões nos estudos que avaliaram esse aparelho. Para mensurar o risco de viés, os autores utilizaram o QUADAS-2 (*revised Quality Assessment of Diagnostic*



Accuracy Studies), sendo identificado um alto risco de viés na seleção dos participantes de quatro estudos incluídos na revisão sistemática.

Além do estudo mencionado anteriormente, outros pesquisadores avaliaram diversos dispositivos identificados, sendo que seis estudos avaliaram DCA Vantage Analyzer e o A1CNow+, cinco estudos o Afinion, dois estudos Cobas b101 e B-Analyst, e um estudo DCA 2000, A1C EZ 2.0 e In2it. De forma geral, o coeficiente de correlação variou entre 0,70 e 0,99, enquanto o coeficiente de variação foi reportado entre 0,7% e 3,6%. Adicionalmente, a especificidade e sensibilidade variaram respectivamente entre 67% e 93%, e 81% e 100%.

Entre os dispositivos que foram avaliados em pelo menos três estudos, DCA Vantage Analyzer e o Afinion foram aqueles que apresentaram os maiores valores de coeficiente de correlação na comparação com testes laboratoriais, respectivamente entre 0,95 e 0,98, e entre 0,96 e 0,98. Destaca-se que quatro dos cinco estudos que apresentaram esse desfecho para o dispositivo DCA Vantage Analyzer reportaram valores superiores a 0,97, e apenas um reportou o coeficiente de correlação de 0,95. Entretanto, o A1CNow+ apresentou menor coeficiente de correlação que variou entre 0,70 e 0,94.

Entre os estudos que realizaram a comparação de mais de um POCT de HbA1c *versus* o teste laboratorial convencional, foi observado uma diferença ampla no coeficiente de correlação entre DCA Vantage Analyzer e A1CNow+ em um dos estudos⁴⁷, respectivamente 0,95 ($p < 0,001$) e 0,70 ($p < 0,001$). A Tabela 3 apresenta os principais resultados sobre a validade clínica de POCT de HbA1c de forma qualitativa.

Tabela 3 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos quanto a validade clínica.

Autor, ano (referência)	POCT em avaliação	Método comparador	Número de pacientes	Média HbA1c	Especificidade	Sensibilidade	Coefficiente de variação	Coefficiente de correlação (R)
Cagliero <i>et al.</i> (1999) ³⁰	POCT (DCA 2000)	Teste laboratorial convencional (HPLC)	264	8,67 ± 1,79 8,49 ± 1,59	-	-	-	0,92
Affret <i>et al.</i> (2015) ⁴²	POCT (A1CNow+)	Vitros 5,1 FS (imunoensaio, teste laboratorial)	55	7,93 ± 1,97% 7,26 ± 1,87%	67,7%	100%	3,6%	-
Arrendale <i>et al.</i> (2008) ⁴³	POCT (A1CNow+)	Teste laboratorial convencional	70	7,8 ± 1,4% 7,5 ± 1,4%	74%	95%	-	0,89
Criel <i>et al.</i> (2016) ⁴⁴	POCT (Cobas b101) POCT (Afinion)	Adams Arkray HA-8160 (teste cromatográfico convencional)	40	-	-	-	-	0,99 0,96 0,99
	POCT (B-Analyst)							
Dubach <i>et al.</i> (2019) ⁴⁵	POCT (AfinionTM AS100 Analyzer)	Tosoh G8 Analyzer (HPLC, teste laboratorial)	100	7,7% 7,8% 8,0%	-	-	-	0,97 0,97
	POCT (DCA Vantage Analyzer)							
Jiang <i>et al.</i> (2014) ⁴⁶	POCT (A1CNow+)	Variant II Turbo (teste laboratorial convencional, HPLC)	1618	6,9% 7,0%	-	-	-	0,94

Manley <i>et al.</i> (2014) ⁴⁷	POCT (A1CNow+)	Tosoh G8	128	6,7%	-	-	-	0,70
		(HPLC, teste laboratorial)		7,3%				0,95
	POCT (DCA Vantage Analyzer)			7,3%				
				7,5%				
Nathan <i>et al.</i> (2019) ⁴⁸	POCT (Alere Afinion)	Premier Affinity	402	-	-	-	<2%	0,97
		(Teste laboratorial)						
Schwartz <i>et al.</i> (2009) ⁴⁹	POCT (Metrika A1c Now)	Teste	99	7,38%	93,2%	81,8%	-	0,88
		laboratorial usual		7,53%				
Sicard <i>et al.</i> (2005) ⁵⁰	POCT (A1CNow+)	Variant II (teste laboratorial	25	-	91%	83%	-	0,75
		convencional, HPLC)						
Tanyanyiwa <i>et al.</i> (2015) ⁵¹	POCT (DCA Vantage	917 Hitachi	104	12,84 ± 4,37	-	-	-	0,98
	Analyzer)	analyzer (Teste laboratorial		13,02 ± 4,22				
		convencional)						
Toro-Crespo <i>et al.</i> (2017) ⁵²	POCT (Cobas b101)	Tosoh G8	100	-	-	-	1,92 %	0,99
		(HPLC, teste laboratorial)					2,13 %	0,98
		POCT (Afinion)					1,34 %	0,99

Valdez-González <i>et al.</i> (2018) ⁵³	POCT (DCA Vantage Analyzer)	Variant II (teste laboratorial convencional, HPLC)	1103	-	89%	96%	0,27%	0,97
Villar-del-Campo <i>et al.</i> (2014) ⁵⁴	POCT (DCA Vantage Analyzer)	Teste laboratorial convencional (análise cromatografia)	62	6,60 (0,9) 6,55 (0,8)	-	-	2,5%	0,97
Wood <i>et al.</i> (2012) ⁵⁵	POCT (DCA Vantage Analyzer) POCT (Afinion)	Tosoh HPLC Glycohemoglobi n Analyzer (HPLC; Teste laboratorial)	688	-	-	-	3% 2%	-
Zhou <i>et al.</i> (2018) ⁵⁶	POCT (A1C EZ 2.0)	Tosoh G8 (HPLC, teste laboratorial)	842	-	81,1%	94,7%	0,7%	0,97
Leal <i>et al.</i> (2009) ⁵⁷	POCT (A1CNow+)	Teste laboratorial	36	-	94,8%	100%	-	0,91
Martin <i>et al.</i> (2010) ⁵⁸	POCT (In2it)	Variant II (teste laboratorial convencional, HPLC)	100	-	-	--	-	0,97

Nota: DM, diabetes *mellitus*; DM1, diabetes *mellitus* tipo 1; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2 HbA1c, hemoglobina glicada; NA, não se aplica; HPLC, *high-performance liquid chromatography* (cromatografia líquida de alta eficiência). POCT, *point-of-care testing*.

Versão preliminar

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Utilidade clínica

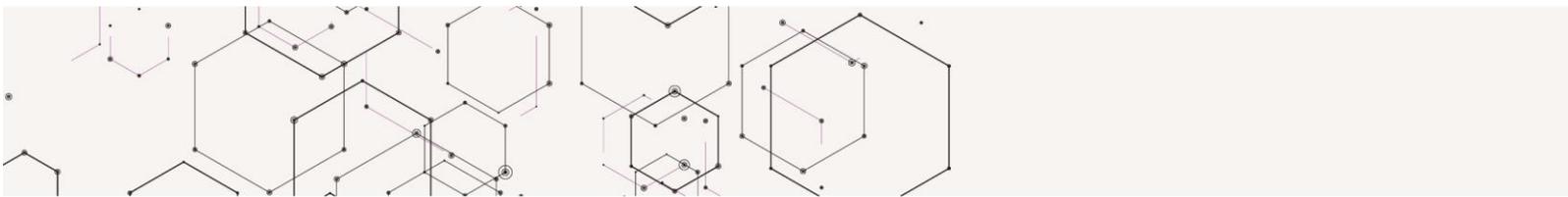
Segundo Al-Ansary *et al.* (2011)²³ por meio de uma metanálise demonstrou uma redução não significativa de HbA1c no grupo POCT na comparação com testes laboratoriais convencionais (-0,09% [IC95%: -0,21; 0,02]). Ruiz-Aragón *et al.* (2008)²⁴ realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de analisar POCT para medir HbA1c em ambiente ambulatorial comparado com teste laboratorial. Sete ensaios clínicos foram incluídos. Ensaios clínicos (quatro) mostraram redução de HbA1c entre 0,1-1,5% ($p < 0,01$), enquanto dois estudos apontaram melhora do controle glicêmico (IC95% odds ratio, 0,95-1,52). A variação da HbA1c observada nesses estudos situou-se entre -0,4% a 1,5% ($p < 0,01$). A revisão ainda reporta que houve um aumento na satisfação dos pacientes.

Gialamas *et al.* (2010)²⁵ realizaram uma revisão sistemática, que incluiu dois estudos para investigar a efetividade do POCT no controle glicêmico do diabetes. Nenhum dos estudos mostrou diferença significativa nos valores de HbA1c na comparação com o grupo controle (teste laboratorial), entretanto, um dos estudos reportou uma melhora nos níveis de HbA1c dentre aqueles pacientes que utilizaram POCT (resultado intragrupo comparando *baseline versus* acompanhamento).

O estudo de Agus *et al.* (2010)²⁶ reportou uma redução significativa da HbA1c após três meses de acompanhamento no grupo de pacientes que realizaram o POCT ($-0.20 \pm 0.66\%$, $p=0.005$), enquanto que aqueles que realizaram teste laboratorial não apresentaram variação nesse período. Após 12 meses, este grupo de pacientes que realizaram controle convencional no laboratório apresentou aumento significativo da HbA1c ($+0.27 \pm 1.05\%$, $p=0.048$).

Bubner *et al.* (2009)²⁷ e Khunti *et al.* (2006)²⁸ reportam o uso de POCT de HbA1c como não inferior em relação ao teste laboratorial, por apresentarem resultados equivalentes de variação de HbA1c. Apesar disso, Bubner *et al.* (2009)²⁷ apontam para uma maior taxa de pacientes que apresentaram melhorias da HbA1c dentre aqueles que receberam POCT. O estudo de Kennedy *et al.* (2006)²⁹ reportou uma maior taxa de pacientes com HbA1c inferior a 7% entre aqueles que receberam POCT e titulação ativa de insulina, na comparação com o teste laboratorial. Cagliero *et al.* (1999)³⁰, Miller *et al.* (2003)³¹, Mash *et al.* (2016)³⁸ e Pillay *et al.* (2019)³⁹ também reportaram uma redução de HbA1c significativamente maior no grupo de pacientes que realizaram POCT, na comparação com teste laboratorial.

O grau de satisfação com uso de POCT foi alto. No estudo de Agus *et al.* (2010)²⁶ os pacientes consideraram a utilização de POCT menos dolorosa do que a punção venosa realizada para os testes laboratoriais. O estudo de Patzer *et al.* (2018)³⁴ reporta que a maior parte dos pacientes consideraram POCT como vantajoso por permitir a obtenção de



resultados imediatos e por ser mais agradável de utilizar do que uma punção venosa. Shephard *et al.* (2005)³⁶ reportaram um aumento no grau de satisfação dos pacientes após implementação de POCT.

Validade clínica

Seis estudos avaliaram DCA Vantage Analyzer e o A1CNow+, cinco estudos o Afinion, dois estudos Cobas b101 e B-Analyst, e um estudo DCA 2000, A1C EZ 2.0 e In2it. De forma geral, o coeficiente de correlação variou entre 0,70 e 0,99, enquanto o coeficiente de variação foi reportado entre 0,7% e 3,6%. Adicionalmente, a especificidade e sensibilidade variaram respectivamente entre 67% e 93%, e 81% e 100%. Entre os dispositivos que foram avaliados em pelo menos três estudos, DCA Vantage Analyzer e o Afinion foram aqueles que apresentaram os maiores valores de coeficiente de correlação na comparação com testes laboratoriais, respectivamente entre 0,95 e 0,98, e entre 0,96 e 0,98.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis da tecnologia pode-se destacar que estudos que realizaram a comparação de mais de um POCT de HbA1c *versus* o teste laboratorial convencional, observou uma diferença ampla no coeficiente de correlação, destacando os aparelhos DCA Vantage Analyzer e A1CNow+, sendo que em um dos estudos, os valores foram, respectivamente 0,95 e 0,70. Este resultado corrobora com alguns achados mencionados na revisão sistemática da Health Quality Ontario, 2014⁵⁹, que mostrou importante heterogeneidade nos resultados dos estudos, além de alto risco de viés na seleção dos pacientes.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)², para os desfechos utilidade clínica (Tabela 4) e validade clínica (Tabela 5).

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Tabela 4 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se o desfecho utilidade, avaliado por meio de diferença de médias da HbA1c entre POCT e teste laboratorial convencional, com base em resultados de uma RS com metanálise de ECR.

Avaliação da qualidade da evidência							Medida de efeito (IC95%)	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação		
7	RS ²³ de ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	DM: -0,09 (-0,21 a 0,02)	⊕⊕⊕○ Moderada

DM: diferença de média.

Tabela 5 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se o desfecho validade, avaliado por meio do coeficiente de correlação.

Avaliação da qualidade da evidência							Efeito observado	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação		
5	Estudos observacionais	grave ^a	não grave	não grave ^b	não grave	-	Coeficiente de correlação, 0,967; IC95%: 0,960 - 0,973 ^c	⊕⊕⊕○ Moderada

^aHá incerteza no processo de seleção de pacientes na maioria dos estudos, bem como a utilização de diferentes laboratórios para as análises.

^bNa metanálise estratificada pelo dispositivo POC HbA1c, houve heterogeneidade significativa entre os estudos sobre o In2it, o que pode estar relacionado aos diferentes padrões de referência utilizados nesses ensaios. ^c Grande efeito magnitude de efeito.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Diante do exposto anteriormente, a decisão de utilizar os POCT tem sido baseada geralmente em estudos piloto, randomizados ou sem grupos comparadores. As evidências relacionadas à implementação dos POCT continua sendo uma preocupação, pois a maioria dos estudos focam no desempenho do teste, comparando os resultados dos equipamentos com os testes laboratoriais, ao invés de discutirem e avaliarem o efeito da utilização do POCT na saúde dos indivíduos.

Outra fonte potencial de viés foi que o teste POCT HbA1c envolve várias etapas na preparação das amostras de sangue antes da medição, e isso pode aumentar o risco de erros de medição. A precisão da medida, avaliada pelo coeficiente de variação, não foi consistentemente relatada na literatura.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O Quadro 7 apresenta as características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde. A população-alvo da análise é composta por pacientes com diabetes melito (tipos I e II) assistidos em Unidades de Atenção Primária em Saúde (APS) no SUS, onde a realização da HbA1c é empregada para monitoramento/acompanhamento de resposta ao tratamento.

Quadro 7 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não empregado	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos considerados: custos médicos diretos (testes de HbA1c, consulta médicas e não médicas)</p> <p>Custos não incluídos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aquisição (compra ou locação) do aparelho de realização da HbA1c em <i>Point of Care</i> 	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>OBS: Foram realizados cálculos adicionais com a inclusão de custos com a aquisição do aparelho</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado, considerando-se os desfechos empregados e o objetivo principal (melhor controle da doença por redução no tempo de realização do exame)
Pressupostos do modelo	<p>Não estão claros. O demandante apenas aponta as probabilidades e parâmetros assumidos a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilidade de HbA1c controlada com POCT – 65% • Probabilidade de HbA1c controlada com teste convencional – 56% • Probabilidade de pacientes satisfeitos com POCT – 91% 	Aceitável para o modelo proposto (árvore de decisão),

	<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilidade de pacientes satisfeitos com teste convencional – 64% ● Probabilidade retorno para uma nova consulta após POCT – 10% ● Probabilidade retorno para uma nova consulta após teste convencional – 90% ● Número médio de consultas durante - 2 	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística	Adequado

POCT = Point of Care;

Com base em apuração de custos diretos e probabilidades para os parâmetros aplicados, empregando-se o modelo analítico de árvore de decisão no horizonte temporal de apenas 1 (um) ano, com duas mensurações por ano da HbA1c, o demandante apresentou a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para ambos os desfechos avaliados (taxa de pacientes com controle glicêmico e taxa de pacientes satisfeitos), conforme pode ser visto na Tabela 6.

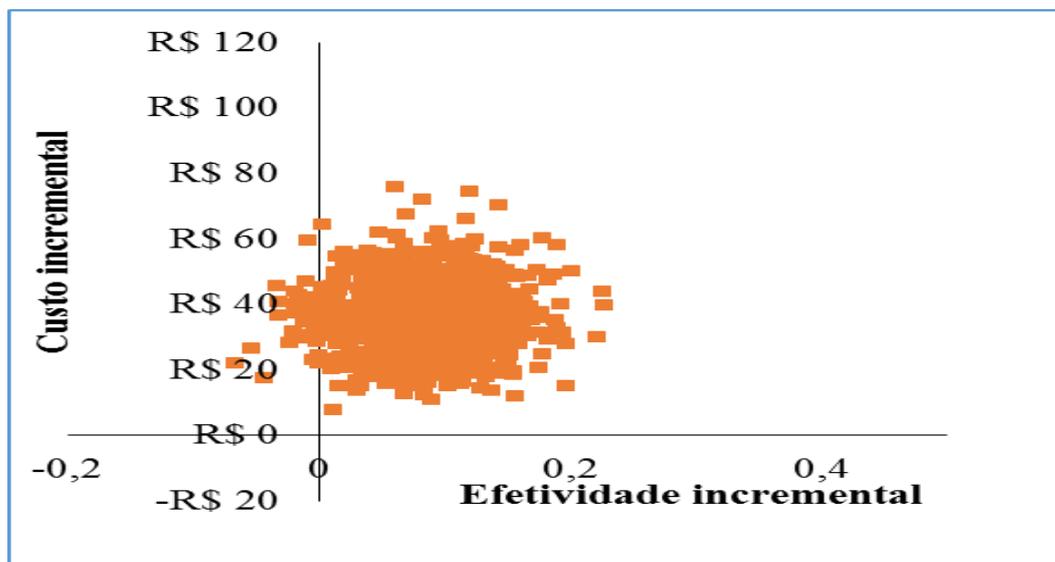
Tabela 6 - Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre POCT e teste convencional

Comparadores	Custo	Efetividade 1 (controle glicêmico)	Efetividade 2 (Satisfação do paciente)
POCT	R\$ 104,00	0,65	0,91
Teste laboratorial convencional	R\$ 67,70	0,56	0,64
	dc	de1	de 2
	R\$ 36,30	0,09	0,27
RCEI		R\$ 403,11	R\$ 134,70

Legenda: dc = diferença de custo; de1 = diferença de efetividade para controle glicêmico, de2 = diferença de efetividade para satisfação dos pacientes. **Fonte:** Dossiê do demandante (com modificações).

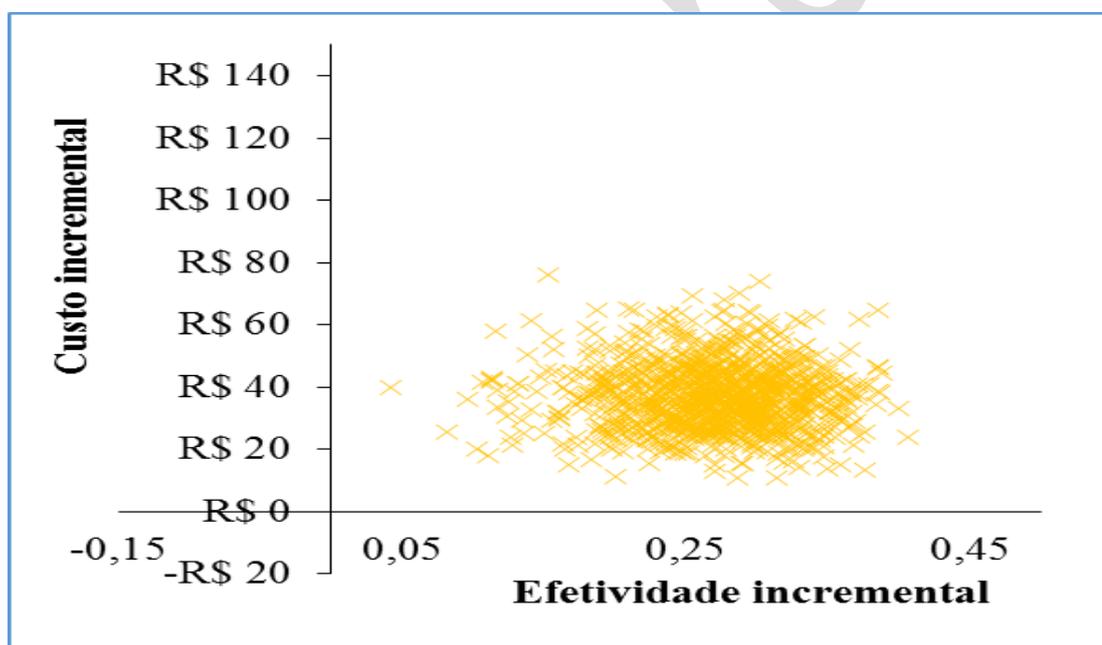
O demandante apresentou análise de sensibilidade probabilística com gráficos de dispersão de custo-efetividade incremental (Figuras 5 e 6), para a comparação entre POCT e teste laboratorial convencional. Considerando-se o modelo aplicado (árvore de decisão), os resultados da análise de sensibilidade, são consistentes com os resultados da análise de custo-efetividade.

Figura 5 - Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental (desfecho controle glicêmico)



Fonte: Dossiê do demandante

Figura 6 - Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental (desfecho satisfação dos pacientes).



Fonte: Dossiê do demandante

Na ACE, o demandante apresentou os resultados desconsiderando os custos de aquisição do equipamento de realização da HbA1c por POCT, no entanto, ao se apresentar a análise com a inclusão do hemoglinômetro, pode-se notar uma RCEI bastante elevada (Tabela 7). No entanto, ao se aplicar taxa de desconto de 5%/ano no decorrer dos anos de uso, os valores incrementais tendem a diminuir em razão diretamente proporcional ao horizonte temporal, variando de uma RCEI para os desfechos “controle glicêmico” e “satisfação do paciente”, respectivamente de R\$ 778.181,11 e R\$ 259.393,70 no 1º ano, a R\$466.376,16 e R\$155.458,72, no 10º ano.

Tabela 7 - Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre POCT e teste convencional, considerando-se o custo de aquisição (modalidade compra) do hemogloblinômetro, baseando-se apenas o horizonte temporal de 1 (um) ano.

Comparadores	Custo	Efetividade 1 (controle glicêmico)	Efetividade 2 (Satisfação do paciente)
POCT	R\$ 70.104,00	0,65	0,91
Teste laboratorial convencional	R\$ 67,70	0,56	0,64
	dc	de1	de 2
	R\$ 70.036,30	0,09	0,27
RCEI (1º ano)		R\$ 778.181,11	R\$ 259.393,70

Importante destacar que em estudo realizado no Brasil e publicado em 2021 por Rosa et al.,⁵⁹ empregando modelagem adequada para doença crônica como a DM, bem usando desfechos apropriados (primários/principais) e considerando-se todos devidos custos (diretos e indiretos), empregando-se um horizonte temporal de 10 anos, inclusive computando os custos de aquisição, na modalidade de comodato (locação) do aparelho para a realização da POCT, a análise de custo-efetividade do POCT de HbA1C, aplicado em pacientes com DM na perspectiva do SUS, no cenário da Atenção Primária em Saúde, a RCEI foi de US\$1,947.10 (aproximadamente R\$ 10.000,00), ou seja, cerca de 2,5 vezes maior do que a RCEI apresentada pelo demandante ao se considerar o desfecho “controle glicêmico” e 7,5 vezes maior do que a RCEI apresentada para o desfecho “satisfação do paciente”.

7.2. Análise de impacto orçamentário

Na AIO, o demandante considerou a incorporação de POCT de HbA1c para pacientes com DM no SUS, sendo esse o cenário proposto. Para a composição do cenário atual foi considerada a utilização de teste laboratorial convencional para medir HbA1c. O horizonte temporal considerado na AIO foi de cinco anos e sob a perspectiva do SUS, sendo que os parâmetros de custo utilizados na análise de impacto orçamentário foram similares àqueles do modelo de custo-efetividade, anteriormente apresentados para a análise econômica.

Foi apresentado o cálculo da população elegível (Figura 7) a partir da projeção da população brasileira, sendo aplicada taxa de 75,9% relativa à população atendida pelo SUS (população brasileira que não possui plano de saúde). Na sequência foi aplicada uma prevalência de DM de 8%, dos quais 55% possuíam diagnóstico da doença confirmado (considerando-se que 45% da população com DM é sub diagnosticada).

Figura 7 - Racional para estabelecimento da população elegível



Fonte: Dossiê do demandante

Com base nessas informações foi apresentado o cálculo para a população elegível no período de cinco anos conforme a tabela a seguir.

Tabela 8 - Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário, considerando-se um horizonte de cinco anos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População SUS	160.722.570	161.908.088	163.054.862	164.159.760	165.222.507
População com DM (prevalência)	12.857.806	12.952.647	13.044.389	13.132.781	13.217.801
População com diagnóstico de DM	7.071.793	7.123.956	7.174.414	7.223.029	7.269.790

Legenda: DM, diabetes Mellitus; SUS, Saúde Único de Saúde. **Fonte:** Dossiê do demandante

7.2.1 Market-share

O demandante propôs uma difusão para o POCT de HbA1c na análise principal estimada em 5% primeiro ano, com aumento gradual alcançando 15% após 5 anos (crescimento de 2,5% a cada ano), conforme se observa na tabela a seguir.

Tabela 9 – Cenários atual e cenário proposto para o *market-share* de HbA1c por POCT.

Cenário atual					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Teste convencional	100%	100%	100%	100%	100%
POCT	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Teste convencional	95%	92,5%	90%	87,5%	85%
POCT	5%	7,5%	10,0%	12,5%	15%

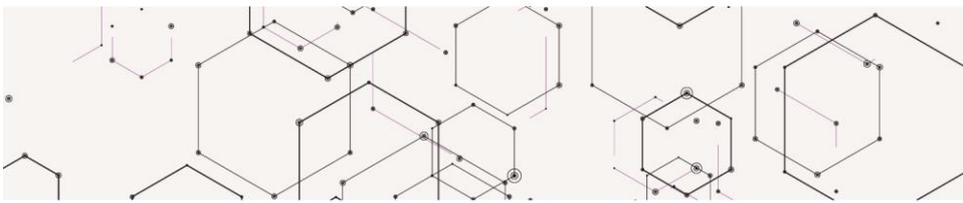
Fonte: Dossiê do demandante

7.2.2 Resultados

A AIO apresentada pelo demandante, mostra que a incorporação de POCT no SUS representou um incremento de aproximadamente de R\$ 13 e 41 milhões, nos anos 1 e 5, considerando-se um *market share* de 5% e 15%, respectivamente. Os resultados podem ser observados na tabela seguinte.

Tabela 10 - Resultados da análise de impacto orçamentário incremental

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total (5 anos)
Cenário atual	R\$ 464.758.242	R\$ 468.186.380	R\$ 471.502.483	R\$ 474.697.495	R\$ 477.770.618	R\$2.356.915.218,00
Cenário proposto	R\$ 478.293.654	R\$ 488.639.257	R\$ 498.966.139	R\$ 509.259.691	R\$ 519.513.754	R\$2.494.672.495,00
Impacto orçamentário incremental	R\$ 13.535.412	R\$ 20.452.877	R\$ 27.463.656	R\$ 34.562.196	R\$	R\$137.757.277,00



					41.743.136	
--	--	--	--	--	------------	--

Custo médio por paciente (cenário atual): R\$ 65,72; Custo médio por paciente (cenário proposto): R\$ 69,56; Custo incremental médio por paciente: R\$ 3,84.

Fonte: Dossiê do demandante

Importante ressaltar que o cálculo da população elegível, embora correto, se fosse considerado um *marked-share* de 100%, está visivelmente inadequado para a proposta apresentada, cobrindo apenas 15% dos serviços de APS. Em tal situação a população elegível seria de 1.060.769 (5%/7.071.793) no 1º ano e de 1.090.469 no 5º ano (15%/7.269.790), desconsiderando dados de prevalência regionais de DM. Assim diante, de tal consideração, na análise crítica os pareceristas apresentaram um novo cálculo de AIO pelos pareceristas, conforme a seguir (Tabela 11).

Tabela 11 - Resultados da análise de impacto orçamentário incremental, considerando-se população elegível proporcional ao *market-share* inicialmente proposto (15% ao final).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 464.758.242,00	R\$ 468.186.380,00	R\$ 471.502.483,00	R\$ 474.697.495,00	R\$ 477.770.618,00
Cenário proposto	R\$ 36.773.324,07	R\$ 55.566.855,80	R\$ 74.613.904,79	R\$ 93.899.382,82	R\$ 113.408.728,57
População elegível – APS (Market-share)	353.590 (5%)	534.297 (7,5%)	717.441 (10%)	902.879 (12,5%)	1.090.469 (15%)
Impacto orçamentário incremental	R\$427.984.917,93	R\$412.619.524,20	R\$396.888.578,21	R\$380.798.112,18	R\$364.361.889,43

Custo médio por paciente (cenário atual): R\$ 65,72; Custo médio por paciente (cenário proposto): R\$ 69,56; Custo incremental médio por paciente: R\$ 10,44.

Neste cenário, o IO incremental varia de R\$ 427.917,93 no 1º ano a R\$ 364.361.889,43 no 5º ano, sendo que ao final do período, como pode ser observado chega a quase R\$ 2 bilhões, em razão da diferença de população que realmente seria assistida em unidades de Atenção Primária em Saúde, com uma difusão de apenas 15% em cinco anos.

O demandante apresentou os resultados de análise de sensibilidade probabilística, considerando-se a variação da taxa de difusão inicial entre 5% e 15% e uma população com DM, assistida no SUS e referente à sua prevalência no Brasil. Os achados sugerem estabilidade da AIO calculada, apesar da incerteza devido à diferença de população elegível, considerando-se a variação dos parâmetros empregados para o cenário proposto em relação ao cenário do caso base. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir na Tabela 12.

Tabela 12 - Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 465.727.699	R\$ 469.162.988	R\$ 472.486.008	R\$ 475.687.685	R\$ 478.767.218
Cenário proposto	R\$ 479.183.533	R\$ 489.495.617	R\$ 499.788.198	R\$ 510.046.680	R\$ 520.264.934
Impacto Orçamentário incremental	R\$ 13.455.833	R\$ 20.332.629	R\$ 27.302.190	R\$ 34.358.995	R\$ 41.497.716
Intervalo de confiança	R\$ 5.367.718; R\$ 21.543.948	R\$ 8.110.967 ; R\$ 32.554.290	R\$ 10.891.222 ; R\$ 43.713.157	R\$ 13.706.279 ; R\$ 55.011.710	R\$ 16.554.014; R\$ 66.441.417

Fonte: Dossiê do demandante (com modificações)

Como já destacado, um detalhe importante é que a demanda apresenta um *market-share* final em cinco anos de apenas 15%, uma estimativa bastante tímida e que do ponto de vista epidemiológico não traria maiores benefícios coletivos, considerando-se o cenário de saúde pública. No Brasil há mais de 50.000 unidades de Atenção Primária em Saúde (APS)^{60,61}, entre Unidades Básicas de Saúde (UBS) tradicionais e unidades de Estratégia de Saúde da Família (ESF), ou seja, a proposta alcançaria algo em torno de 7.500 unidades de APS, isto é, um número muito pequeno de unidades seria coberto, provavelmente sem resultados sanitários impactantes. Desse modo, obviamente, se adotar-se este padrão de *market-share*, a implantação do POCT, para que se tenha maior ganho de eficiência e de custo de oportunidade, deveria ser priorizada para unidades de APS localizadas em regiões remotas, onde a disponibilidade de laboratórios para testes de HbA1c convencionais é escassa.

Considerando-se uma expansão final razoável, de pelo menos 50% de unidades cobertas pela tecnologia proposta, para que se tenha um impacto perceptível em termos de saúde pública (benefícios) o impacto orçamentário incremental em 5 anos, seria de pelo menos R\$749.811.611,95, perante os R\$137.757.277,00 esperados (Tabela 13), desconsiderando-se obviamente o custo adicional de aquisição do aparato necessário para a realização da HbA1c por POCT, o qual no presente dossiê não foi apresentado.

Tabela 13 - Impacto orçamentário incremental da incorporação do POCT para realização de HbA1c, considerando-se um *market-share* crescente de 10% ao ano, atingindo 50% ao final do período (cálculo realizado na análise crítica).

Ano	População com DM	Taxa de difusão para a intervenção (População elegível) - APS	Impacto orçamentário incremental
1	7.071.793	10% (707.180)	R\$73.546.720
2	7.123.956	20% (1.424.791)	R\$92.611.408,20
3	7.174.414	30% (2.152.324)	R\$149.227.791,21
4	7.223.029	40% (2.889.212)	R\$206.578.665,18
5	7.269.790	50% (3.634.895)	R\$264.620.351,43
Total em 5 anos	-	-	R\$749.811.611,95

Na AIO apresentada pelo demandante, os custos de aquisição/locação do aparelho para a realização da HbA1c por POCT, não foram apresentados, portanto, não foram considerados, o que sem dúvida refletirão nos resultados. Diante disso, foi adicionado um cenário (AIO) na presente análise crítica, apresentando os custos de aquisição do hemoglinômetro para point of care, de acordo com estimativa fornecida pela Siemens Healthcare Diagnósticos, considerando-se o equipamento Analisador Diabetes DCA VANTAGE™ (Tabela 14).

Tabela 14 - Impacto orçamentário incremental da incorporação do POCT para realização de HbA1c, considerando-se um *market-share* crescente de 10% ao ano, atingindo 50% e 15%, respectivamente ao final do período, bem como a inclusão anual dos custos de aquisição do hemoglinômetro (cálculo realizado na análise crítica).

Ano	Populaçã o com DM (SUS)	Taxa de difusão para a intervenção	Quantidade de hemoglinômetros adquiridos* (n/custo -R\$) - A	Impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia – B (50%)	Quantidade de hemoglinômetros adquiridos* (n/custo -R\$) - C	Impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia – D (15%)
1	7.071.793	10%	5.0000 (R\$350.000.000,00)	R\$73.546.720,00	2.500 (R\$ 175.000,00)	R\$36.773.395,93
2	7.123.956	20%	10.000 (R\$700.000.000,00)	R\$92.611.408,20	3.750 (R\$ 262.500.000,00)	R\$ 55.566.855,80
3	7.174.414	30%	15.000 (R\$1.050.000.000,00)	R\$149.227.791,21	5.000 (R\$ 350.000.000,00)	R\$ 74.613.904,79
4	7.223.029	40%	20.000 (R\$1.400.000.000,00)	R\$206.578.665,18	6.250 (R\$ 437.500.000,00)	R\$ 93.899.382,82

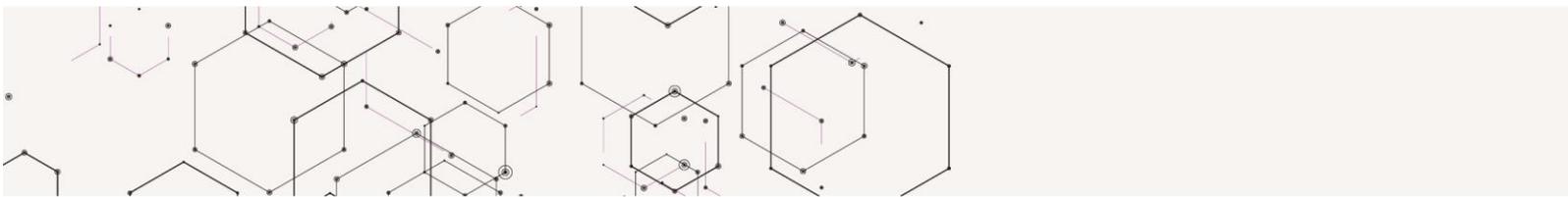
5	7.269.790	50%	25.000 (R\$1.750.000.000,00)	R\$264.620.351,43	7.500 (R\$ 525.000.000,00)	R\$ 113.408.728,57
Total em 5 anos	-	-		A + B = R\$ 2.124.262.267,91		C + D = R\$ 899.262.267,91

*Considerando-se 50.000 unidades de atenção primária no Brasil. Custo médio anual com a intervenção = R\$ 431.212.472,00; Considerando um market-share final de 15%, o custo médio anual com a intervenção seria de R\$ 179.852.453,58

Como pode se observar, com os custos de aquisição de hemoglobimômetros, pela modalidade de compra, o impacto orçamentário em cinco anos seria de mais R\$ 2,1 bilhões, diante de R\$ 406.062.360,00 (sem este item de custo) para um *market-share* final de 15%, e de mais de R\$ 899 milhões com *market-share* final de 50%.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A tecnologia proposta já é de longa data amplamente utilizada na prática clínica, não especificadamente em serviços de APS, no entanto, seu uso na rotina não demanda treinamento especializado, nem exige grandes adaptações para sua instalação, sendo plenamente possível sua implementação e viabilidade em serviços sanitários assistenciais de qualquer natureza e nível hierárquico (do primário ao terciário). Não obstante, é necessária uma implementação muito bem controlada e gerenciada sob a responsabilidade de um laboratório clínico, incluindo treinamento de equipe, controle de qualidade interno e externo, gerenciamento de insumos para garantir a qualidade, os benefícios para o paciente, o médico e as instituições que o utilizam, bem como sua viabilidade financeira.



9. CURVA DE APRENDIZADO

A operacionalização de aparelhos dedicados a testes na modalidade “*point of care*” para dosar HbA1C, é tecnicamente simples, rápida e segura, demandando treinamento básico, o que facilita o domínio técnico operacional ágil e eficiente, portanto a curva de aprendizado para seu uso não é considerada longa, sendo assim, os torna especialmente úteis em regiões remotas, com baixo desenvolvimento, onde os recursos financeiros, pessoal especializado e infraestrutura de saúde não estão disponíveis para realizar métodos analíticos convencionais em grande escala.

10. EQUIVALÊNCIA OU INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

Estudos comparativos têm demonstrado boa equivalência (concordância) entre os resultados de HbA1c, obtidos por meio de testes realizados com técnicas convencionais e validadas em comparação aos realizados por meio de técnicas de “*point of care*”.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização do *Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes com DM1 ou DM2. As recomendações para a mesma situação clínica descrita pelo demandante e suas restrições, para cada agência, estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra:** a única recomendação é que a medida da HbA1c seja realizada utilizando-se métodos calibrados de acordo com a *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardisation*⁶².
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá:** encontrado documento que relata que as evidências que comparam POCT para HbA1c e testes baseados em laboratório mostram que os dispositivos no local de atendimento tiveram um desempenho tão bom quanto os dispositivos de laboratório. Se os sistemas forem aprovados para o diagnóstico de DM2, serão necessárias evidências comparativas para informar as decisões de compra. Também serão necessários sistemas de garantia de qualidade e análises de custos⁶³.
- **The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – Austrália:** não há informação disponível.

- **Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia:** não há informação disponível.

A Organização Mundial de Saúde não cita o uso de POCT no diagnóstico de DM utilizando-se HbA1c (document “*Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*”)⁶⁴.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de dar subsídio à complementação deste Relatório sobre a tecnologia *Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: “Diabetes AND Glycated Hemoglobin Pointof-care Analyzer”, “Diabetes AND Glycated Hemoglobin Pointof-care Device” “Diabetes AND Haemoglobin A1c Pointof-care Analyzer”, “Diabetes AND Haemoglobin A1c Pointof-care Device”, “Diabetes AND HbA1c Pointof-care Analyzer”, “Diabetes AND HbA1c Pointof-care Device”, “Diabetes Mellitus AND Glycated Hemoglobin Pointof-care Analyzer”, “Diabetes Mellitus AND Glycated Hemoglobin Pointof-care Device” “Diabetes Mellitus AND Haemoglobin A1c Pointof-care Analyzer”, “Diabetes Mellitus AND Haemoglobin A1c Pointof-care Device”, “Diabetes Mellitus AND HbA1c Pointof-care Analyzer”, “Diabetes Mellitus AND HbA1c Pointof-care Device”, “Diabetes AND Glycated Hemoglobin”, “Diabetes AND Haemoglobin A1c”, “Diabetes Mellitus AND Glycated Hemoglobin”, “Diabetes Mellitus AND Haemoglobin A1c”, “Glycosylated hemoglobin Test”, Glycosylated Hemoglobin device”, Glycosylated Hemoglobin Analyzer”,

Os filtros utilizados foram:

ClinicalTrials:

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, , Active, not recruiting e Completed;
- II. Study Type: Interventional (Clinical Trials);
- III. Study Phase: Phase 3 e 4

Cortellis

- IV. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
- V. Phase: Phase 3
- VI. Category: Medical device e Diagnostic

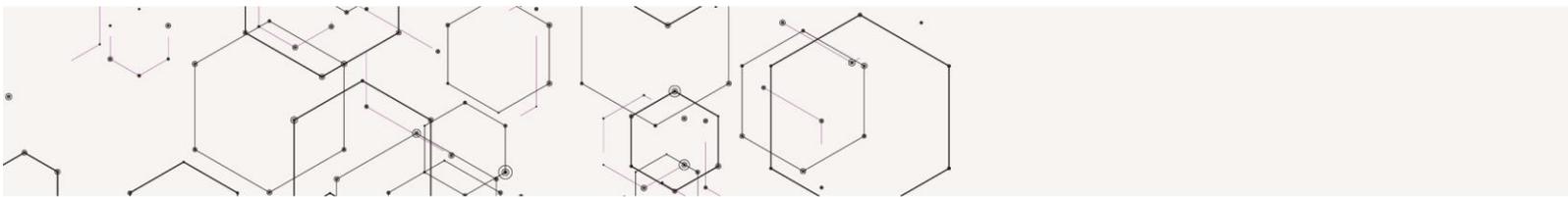
Em complemento foram realizadas buscas nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration* (FDA), para se obter dados dos testes com licenças sanitárias vigentes.

No Quadro 8 são apresentadas as tecnologias encontradas, bem como informações quanto aos seus registros sanitários ANVISA e FDA, conforme pertinentes. Ressalta-se que dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os testes com registros ANVISA superior a três anos e FDA superior a cinco anos.

Quadro 8 - Dados encontrados sobre os registros sanitários na ANVISA e FDA sobre a tecnologia POC de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos.

Modelo	Fabricante	ANVISA	Ano registro/Notificação	Representante legal	FDA
LP4-IM2000 LP4-IM1000	Jiangsu Konsung Bio- medical Science And Technology Co., Ltd.	81628880048	2022	Firstlab Industria Importação e Exportação de Produtos para Laboratórios Ltda	
Kit LP5-HG01		81628880047			
Exdia PT10	Precision Biosensor Inc.	81628880074	2022	Firstlab Industria Importação e Exportação de Produtos para Laboratórios Ltda	
PR-PT07		81628880072	2022		
HumaMeter a1c	Human Diagnostics Wordlwide				
Skyla Hi Hemoglobin A1 C	Skyla Corporation		-		K173127/2018

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2022.



13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização de teste de HbA1c em “point of care” para monitoramento de pacientes com diabetes melito no cenário dos serviços de Atenção Primária à Saúde, por fornecer resultados imediatos em comparação aos métodos laboratoriais convencionais, pode trazer benefícios clínicos para os pacientes acometidos por esta doença crônica com ganhos no controle dos níveis glicêmicos e conseqüentemente melhorando o prognóstico da enfermidade, interferindo positivamente na sua história natural diminuindo as sequelas e conseqüências danosas como a neuropatia periférica, a retinopatia, as nefropatias, além das repercussões no sistema cardiovascular e cerebrovascular, entre outras. Entretanto, há que se considerar análises de custo-efetividade com modelos apropriados para doenças crônicas como simulação de eventos discretos e Markov, capazes de capturar estados de transição clínica próprios da evolução destes pacientes. Seria adequado também considerar análise de impacto orçamentário baseado em cenários de *market-share* com potencial de efetivamente modificar o padrão epidemiológico da doença e que estejam em consonância com a distribuição quantitativa e geográfica dos serviços de Atenção Primária em Saúde.

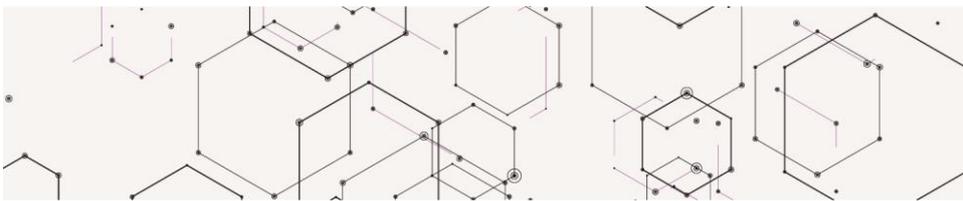
Cabe ainda destacar que, pelo fato de se ter usado dados inadequados quantitativamente de população elegível, bem como de não terem sido apresentados cálculos referentes à aquisição (em qualquer uma de suas possíveis modalidades) de hemoglobímetro para teste em PCOT, indubitavelmente pode-se deduzir que há grandes incertezas econômicas para uma tomada de decisão. Adicionalmente, pela natureza da proposta, a de incorporar a referida tecnologia em serviços de APS, deve se considerar o modelo de financiamento da atenção primária (atenção básica), admitindo que os custos recairiam diretamente sobre os municípios.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

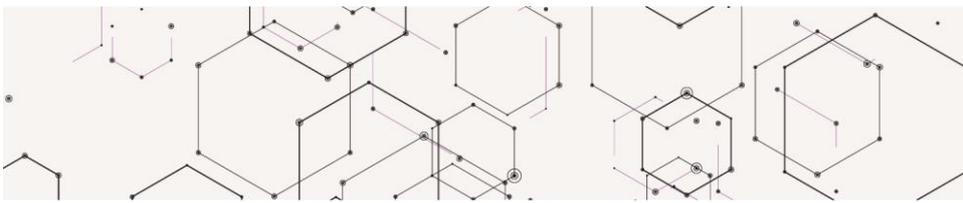
Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 114ª Reunião Ordinária, no dia 09 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do *Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos com indicação de uso no SUS, sendo considerado de elevado custo e impacto orçamentário.

15. REFERÊNCIAS

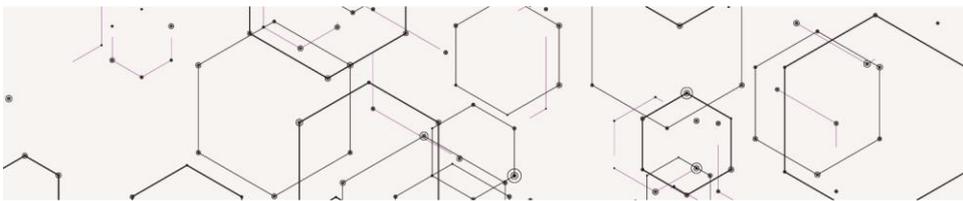
1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition ed2016.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S1-193. 4.
3. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Grop L et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-55.
4. <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em: 31 jul. 2022.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
6. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet (London, England) [Internet]. 2014;383:69–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890997>
7. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocr Connect 2018;7:R38–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191919>
8. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet (London, England). 2018;391:2449–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916386>
9. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
10. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004;88(4):787-835.
11. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. Arch Intern Med. 2004;164(17):1925-31
12. <https://diabetesatlas.org/>. Acesso em: 31 jul. 2022.
13. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. Diabetes Res Clin Pr. 2019; 157:107843.
14. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. Rev Bras Epidemiol 2017; 20:16–29.



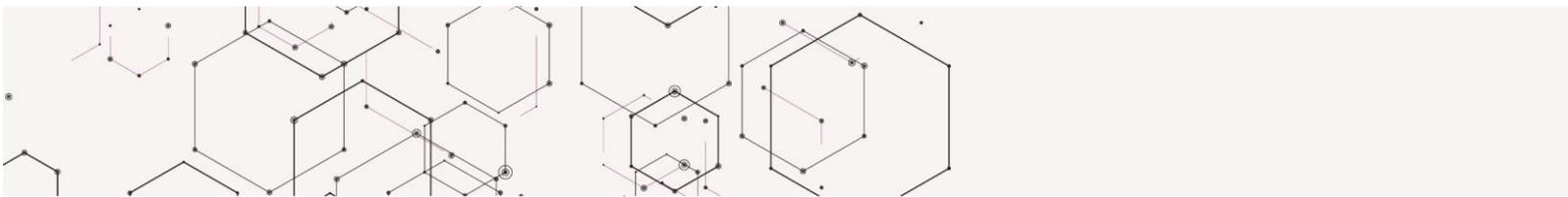
15. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22 (Suppl 02):E190006.SUPL.2. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>.
16. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
17. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74. ADA 2017 b.
18. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Brasília/DF. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-diabete-melito-1.pdf>.
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília/DF. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf
20. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
21. Torregrosa ME, Molina J, Argente CR, Ena J. Accuracy of three hemoglobin A1c point-of-care systems for glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2015 Dec;62(10):478-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2015.07.007.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
23. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, Roberts N, Glasziou P, Perera R, et al. Point-of-care testing for Hb A1c in the management of diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2011;57:568–76
24. Ruiz-Aragón J, Villegas Portero R, Flores Moreno S. [Out-patient determination of glycosylated haemoglobin in the monitoring and control of diabetes mellitus: systematic review of the literature]. *Aten Primaria* 2008;40:69–74.

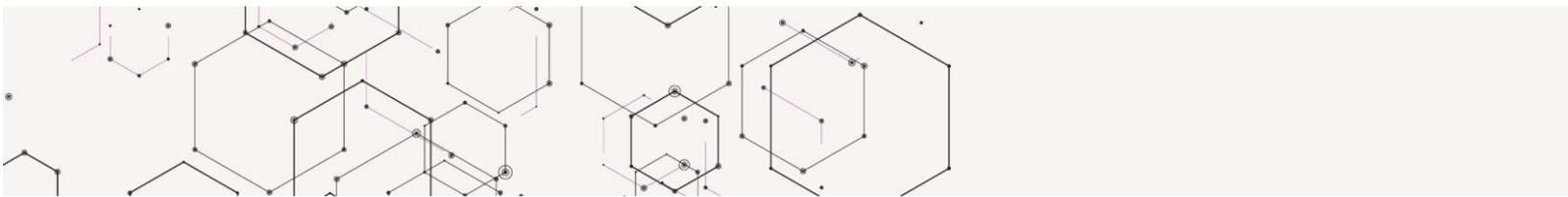


25. Gialamas A, St John A, Laurence CO, Bubner TK. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: A systematic review. *Fam Pract*. 2009;27:17–24. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77950473753&doi=10.1093%2Ffampra%2Fcmp084&partnerID=40&md5=5d50a37dcab c45b354526e199c12dd64>
26. Agus MS, Alexander JL, Wolfsdorf JI. Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2010;11:450-454. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00769552/full>
27. Bubner TK, Laurence CO, Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, Willson KJ, et al. Effectiveness of point-of-care testing for therapeutic control of chronic conditions: results from the PoCT in General Practice Trial. *Med J Aust* 2009; 190:624-626. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00697261/full>
28. Khunti K, Stone MA, Burden AC, Turner D, Raymond NT, Burden M, et al. Randomised controlled trial of near-patient testing for glycosylated haemoglobin in people with type 2 diabetes mellitus. *Br J Gen Pr* 2006; 56:511–7.
29. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A). *Diabetes Care* 2006;29:1-8. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00597937/full>
30. Cagliero E, Levina E V, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1785–9.
31. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003;26:1158–63.
32. Egbunike V, Gerard S. The impact of point-of-care A1C testing on provider compliance and A1C levels in a primary setting. *Diabetes Educ* 2013; 39:66–73.
33. Hirst JA, Stevens RJ, Smith I, James T, Gudgin BC, Farmer AJ. How can point-of-care HbA1c testing be integrated into UK primary care consultations? - A feasibility study. *Diabetes Res Clin Pr* 2017; 130:113–20.
34. Patzer KH, Ardjomand P, Göhring K, Klempt G, Patzelt A, Redzich M, et al. Implementation of HbA1c Point of Care Testing in 3 German Medical Practices: Impact on Workflow and Physician, Staff, and Patient Satisfaction. *Diabetes Care* 2018;12: 687–94
35. Motta LA, Shephard MDS, Brink J, Lawson S, Rheeder P. Point-of-care testing improves diabetes management in a primary care clinic in South Africa. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:248–53.



36. Shephard MD, Mazzachi BC, Shephard AK, McLaughlin KJ, Denner B, Barnes G. The impact of point of care testing on diabetes services along Victoria's Mallee Track: results of a community-based diabetes risk assessment and management program. *Rural Remote Heal* 2005; 5:371.
37. Spaeth BA, Shephard MD, Schatz S. Point-of-care testing for haemoglobin A1c in remote Australian Indigenous communities improves timeliness of diabetes care. *Rural Remote Heal* 2014; 14:2849
38. Mash R, Ugoagwu A, Vos C, Rensburg M, Erasmus R. Evaluating point-of-care testing for glycosylated haemoglobin in public sector primary care facilities in the Western Cape, South Africa. *South African Med J* 2016; 106:1236-1240. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01288982/full>
39. Pillay S, Aldous CM, Singh D, Pillay D. Validation and effect on diabetes control of glycated haemoglobin (HbA1c) point-of-care testing. *S Afr Med J* 2019; 109:112–5.
40. Rust G, Gailor M, Daniels E, McMillan-Persaud B, Strothers H, Mayberry R. Point of care testing to improve glycemic control. *Int J Heal Care Qual Assur* 2008; 21:325–35.
41. Chadee A, Blackhouse G, Goeree R. Point-of-Care Hemoglobin A1c Testing: A Budget Impact Analysis. *Ont Heal Technol Assess Ser* 2014; 14:1–23.
42. Affret A, Griz LH, Cesse E, Specht Yda S, Carvalho EM, Fontbonne A. Assessment of a glycated hemoglobin point-of-care analyzer (A1CNow+) in comparison with an immunoturbidimetric method: a diagnostic accuracy study. *Sao Paulo Med J* 2015; 133:460–4.
43. Arrendale JR, Cherian SE, Zineh I, Chirico MJ, Taylor JR. Assessment of glycated hemoglobin using A1CNow+ point-of-care device as compared to central laboratory testing. *J Diabetes Sci Technol*. 2008/09/01. 2008;2:822–7.
44. Criel M, Jonckheere S, Langlois M. Evaluation of Three Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments. *Clin Lab* 2016;62: 285–91.
45. Dubach IL, Christ ER, Diem P. HbA(1c)-testing: Evaluation of two point-of-care analysers. *Prim Care Diabetes* 2019;13:583–7.
46. Jiang F, Hou X, Lu J, Zhou J, Lu F, Kan K, et al. Assessment of the performance of A1CNow(+) and development of an error grid analysis graph for comparative hemoglobin A1c measurements. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:363–9.
47. Manley SE, Hikin LJ, Round RA, Manning PW, Luzio SD, Dunseath GJ, et al. Comparison of IFCC-calibrated HbA(1c) from laboratory and point of care testing systems. *Diabetes Res Clin Pr* 2014;105:364–72.

- 
48. Nathan DM, Griffin A, Perez FM, Basque E, Do L, Steiner B. Accuracy of a Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay. *J Diabetes Sci Technol* 2019. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85063979832&doi=10.1177%2F1932296819836101&partnerID=40&md5=3a596f597cf5c7577a0eac6fb3147314>
49. Schwartz KL, Monsur J, Hammad A, Bartoces MG, Neale A V. Comparison of point of care and laboratory HbA1c analysis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2009;22:461–3.
50. Sicard DA, Taylor JR. Comparison of point-of-care HbA1c test versus standardized laboratory testing. *Ann Pharmacother* 2005;39:1024–8.
51. Tanyanyiwa D, Dandara C, Bhana SA, Pauly B, Marule F, Ramokoka M, et al. Implementation of POCT in the diabetic clinic in a large hospital. *Afr Heal Sci* 2015;15:902–7.
52. Toro-Crespo M, Sánchez-Mora C, Fernández-Riejos P, Maesa-Márquez JM, González- Rodríguez C. Evaluation of 3 Hemoglobin A1c Point of Care Instruments. Point of Care Testing for HbA1c: Evaluation of Cobas b101, B-Analyst and AfinionTM. *Clin Lab*. 2017;63:1107–12.
53. Valdez-González LA, Méndez-Padrón A, Gómez-Díaz RA, Valladares-Salgado A, Sánchez-Becerra MC, Mondragón-González R, et al. Agreement between the “point of care” tests for microalbuminuria and HbA1c performed in mexican family medicine units and the results of standard laboratory tests. *BMJ Open* 2018;78:87–93.
54. Villar-del-Campo MC, Rodríguez-Caravaca G, Gil-Yonte P, Cidoncha-Calderón E, García-Cruces Méndez J, Donnay-Pérez S. [Diagnostic agreement between two glycosylated a1b hemoglobin methods in Primary Care]. *Semergen* 2014;40:431–5.
55. Wood JR, Kaminski BM, Kollman C, Beck RW, Hall CA, Yun JP, et al. Accuracy and precision of the Axis-Shield Afinion hemoglobin A1c measurement device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:380–6.
56. Zhou R, Wang W, Song ZX, Tong Q, Wang QT. Evaluation of a new hemoglobin A1c analyzer for point-of-care testing. *J Clin Lab Anal*. 2018;32.
57. Leal S, Soto-Rowen M. Usefulness of point-of-care testing in the treatment of diabetes in an underserved population. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:672–6.
58. Martin M, Leroy N, Sulmont V, Gillery P. Evaluation of the In2it analyzer for HbA1c determination. *Diabetes Metab*. 2010;36:158–64.



59. Rosa L S, Mistro S, Oliveira MG, Kochergin CN, Cortes ML, Medeiros D S, Soares DA, Louzado JA, Silva KO, Bezerra VM, Amorim WW, Barone M and Passos LC. Cost-Effectiveness of Point-of-Care A1C Tests in a Primary Care Setting. *Front. Pharmacol.* 11:588309. doi: 10.3389/fphar.2020.588309.

60. Crestine KP, Rolim Santana LF, Duarte CE. Censo de estrutura da Atenção Primária à Saúde no Brasil (2012): estimativas de coberturas potenciais. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2017; 26(2): 275-284. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742017000200275&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000200005>.

61. Lima Prado NMB, Aquino R, Vilasbôas ALQ. Rede de Pesquisa em Atenção Primária à Saúde. Nota Técnica Atenção Primária à Saúde e o modelo da Vigilância à Saúde. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/06/MANUAL_PREVINE_BRASIL_MS_VERSAO_PRELIMINAR.pdf

62. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#diagnosing-and-managing-hypertension>. Acesso em 14 ago 2022.

63. <https://www.cadth.ca/point-care-testing-summary-evidence-january-2019-update>. Acesso em 14 ago 2022.

64. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf. Acesso em 14 ago 2022.

