

Métodos para avaliação do controle glicêmico

O controle da glicemia reduz de forma significativa as complicações do diabetes mellitus (DM).^{1,2} Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são essenciais no acompanhamento do DM, visando a ajustes no tratamento. Até a década de 1970, a avaliação do controle glicêmico era feita apenas com medida domiciliar da glicosúria e dosagens ocasionais de glicemia de jejum. Desde então, houve avanços significativos nos métodos utilizados, com o desenvolvimento de testes que avaliam o controle glicêmico a longo prazo, como a hemoglobina glicada (HbA1c), assim como aqueles que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia, como o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) e o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (SMCG).

DOSAGEM DE GLICEMIA

A dosagem da glicemia geralmente é feita no soro ou plasma, mas alguns laboratórios medem-na no sangue total, que é 10% a 15% mais baixa. O método mais utilizado atualmente para dosagem de glicemia é o enzimático, com oxidase ou hexoquinase. O tubo ideal para coleta de sangue visando à dosagem da glicemia deve conter fluoreto. A coleta sem fluoreto pode ser efetuada, mas deve ser centrifugada logo após a venopunção. O armazenamento prolongado da amostra, sem centri-

fugação e sem fluoreto, permite metabolismo da glicose pelas hemácias, que não necessitam de insulina para captação de glicose. A temperatura ambiente pode acelerar esse processo. Em refrigerador, a glicose permanece estável por algumas horas na amostra de sangue. A adição de fluoreto nos tubos previne estes processos, posto que inibe a glicólise.³

A dosagem de glicemia geralmente é realizada em jejum (sendo recomendada a ausência de qualquer ingestão alimentar, exceto água, por pelo menos 8 horas). Hoje, sabe-se que a glicemia de jejum (GJ) é insuficiente para acompanhamento do controle glicêmico de pacientes com DM, pois reflete apenas uma medida pontual, no momento da coleta de sangue.

A dosagem de glicemia pós-prandial também pode ser efetuada (1 a 2 horas após o início da ingestão alimentar) e permite avaliar picos hiperglicêmicos pós-prandiais associados a risco cardiovascular e estresse oxidativo.⁴ Entretanto, também representa uma medida pontual, que pode não refletir o que ocorre nos demais dias e horários não avaliados. Mas pode ser útil em pacientes com DM tipo 2 (DM2) que não realizam AMGC.

A dosagem de glicemia simultaneamente à realização de uma aferição da glicemia capilar pode ser utilizada para testar a acurácia dos resultados do automonitoramento. Esse teste

deve ser feito de preferência em jejum, já que a concentração de glicose no sangue venoso e capilar é semelhante em jejum, mas amostras pós-prandiais podem ser 20% a 25% mais elevadas no sangue capilar. O uso de sangue venoso no glicosímetro, em vez do sangue capilar, pode eliminar este problema.⁵

HEMOGLOBINA GLICADA

A medida da HbA1c é um método que permite avaliação do controle glicêmico a longo prazo. Deve ser solicitada rotineiramente a todos pacientes com DM (em média, a cada 3 meses), desde a avaliação inicial, para determinar se o alvo do controle da glicemia foi atingido e/ou mantido. Recentemente, o teste foi reconhecido como um dos critérios para o diagnóstico de DM, quando $\geq 6,5\%$.⁶

O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de forma lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente. Como as hemácias são livremente permeáveis à glicose, a medida de HbA1c reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos. A HbA1c é uma das formas de hemoglobina glicada. Sua mensuração representa o controle glicêmico de maneira mais fidedigna do que a medida do total de hemoglobinas glicadas.⁷

A dosagem de HbA1c pode ser realizada por diversos métodos, sendo o ideal a cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A padronização dos resultados da HbA1c está sendo realizada mundialmente. Preconiza que, mesmo por diferentes métodos aceitos para dosagem, os resultados sejam calibrados de modo a ter a mesma faixa de referência, de acordo com a utilizada no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).⁸ É fundamental que os laboratórios brasileiros também participem dessa iniciativa e isto vem acontecendo nos últimos anos.

Ao mensurar a HbA1c, avalia-se a média das glicemias do paciente nos últimos 90 a 120 dias. Este período não é avaliado de forma homogênea, já que eventos mais recentes contribuem de forma mais significativa para o resultado final. Enquanto a participação do perfil glicêmico nos últimos 30 dias é de cerca de 50% do total, os dias 90 a 120 são responsáveis por cerca de 10% apenas. Assim, o teste pode ser solicitado após 1 mês de modificações do tratamento para avaliar respostas a mudanças terapêuticas.³

Além disso, há variações das contribuições da glicemia de jejum e pós-prandial de acordo com o nível da HbA1c. Em pacientes com HbA1c próxima ao limite da normalidade, a contribuição da glicemia pós-prandial é mais significativa. Para níveis mais elevados de HbA1c ($\geq 8,5\%$), a contribuição da glicemia de jejum é preponderante.⁹

Deve-se medir a HbA1c rotineiramente em todos os pacientes portadores de diabetes. Naqueles em uso de antidiabéticos orais que não utilizam insulina e apresentam controle glicêmico satisfatório e estável, a avaliação pode ser feita pelo menos duas vezes por ano (A). Nos demais, a medida é recomendada pelo menos três vezes ao

ano. A frequência da mensuração de HbA1c deve ser individualizada, dependendo da condição clínica do paciente e das mudanças efetuadas no tratamento.¹⁰

Tem sido proposta a utilização da glicemia média estimada (GME) como forma de “traduzir” melhor aos pacientes o significado prático da HbA1c. A GME é estabelecida por meio de um cálculo matemático simples, sendo $GME = 28,7 \times A1C - 46,7$.^{10,11} O Quadro 1 apresenta algumas das correlações entre HbA1c e GME.

Embora a HbA1c seja um excelente indicativo do controle glicêmico na maioria dos casos, há fatores capazes de influenciar este parâmetro independentemente da glicemia, “falseando” os resultados obtidos.^{7,8,12} Esses fatores devem ser suspeitados nos casos em que há discrepância entre a HbA1c e as glicemias capilares ao longo do período estudado e estão enumerados a seguir:

- Anemias e hemoglobinopatias: a hemólise pode interferir na determinação da HbA1c, pois hemácias mais antigas são mais glicadas do que as mais jovens. Assim, se o tempo de vida dos eritrócitos for reduzido (como ocorre na anemia hemolítica), a HbA1c pode ser falsamente baixa. Por outro lado, se a eritropoiese é interrompida, como na anemia aplásica, haverá uma população de hemácias mais antigas e, conseqüentemente, mais glicadas, o que pode resultar em HbA1c falsamente elevada. Anemia ferropriva leva a resultados falsamente mais altos do que o esperado. Hemoglobinopatias também podem confundir os resultados da HbA1c não apenas por alterarem a sobrevivência das hemácias, mas porque hemoglobinas (Hb) anormais podem apresentar sobreposição em seus

picos eletroforéticos com HbA1c, afetando o seu resultado por alguns métodos. Alguns métodos de HPLC identificam e quantificam as Hbs variantes; outros podem apenas expressar resultados muito baixos ou altos. Os métodos imunológicos parecem não ser afetados por esta interferência.^{3,8,9}

- Uremia: em pacientes urêmicos, a Hb sofre processo de carbamilação e a medida de Hb carbamilada é um indicador útil do estado urêmico. Em pacientes com DM e insuficiência renal, a carbamilação da Hb pode interferir em sua glicação e levar a resultados falsamente mais elevados. Outro problema adicional em pacientes com insuficiência renal é o encurtamento da meia-vida das hemácias, o que também pode interferir na HbA1c.^{3,7,12}
- Drogas: o AAS pode levar à formação de um derivado de Hb “acetilado”, o qual pode interferir na determinação de HbA1c por alguns métodos, resultando em valores falsamente elevados. O consumo abusivo de álcool, semelhante ao AAS, pode levar à formação do mesmo derivado “acetilado”, interferindo também nas dosagens de HbA1c. O uso prolongado das vitaminas C e E também tem sido estudado como possível fonte de interferência negativa nas dosagens de HbA1c por inibição direta da glicação da hemoglobina. Contudo, os resultados destes estudos são contraditórios e não está claro, até o momento, se a utilização das vitaminas C ou E altera verdadeiramente os valores de HbA1c.⁷
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia muito acentuada pode interferir na mensuração de HbA1c por alguns métodos, ao menos o turbidimétrico, simulando resultados

QUADRO 1 Correlações das glicemias

HbA1c	GME	
	mg/dℓ	mmol/ℓ
6	126	7
6,5	140	7,8
7	154	8,6
7,5	169	9,4
8	183	10,1
8,5	197	10,9
9	212	11,8
9,5	226	12,6
10	249	13,4

falsamente mais baixos do que aqueles correspondentes ao controle glicêmico.¹³

Ainda é controverso se há interferência na HbA1c por idade, etnia ou fatores individuais.

Recentemente, desenvolveu-se um monitor portátil de hemoglobina glicada que utiliza 5 Uℓ de sangue capilar e fornece o resultado em porcentagem após cinco minutos. É um método com ótima acurácia,¹⁴ certificado pela NGSP,¹⁵ e que pode ajudar no controle dos pacientes ambulatoriais para tomada de decisões terapêuticas como recomenda a ADA.^{16,17}

AUTOMONITORAMENTO DOMICILIAR DAS GLICEMIAS

O desenvolvimento da AMGC revolucionou o manejo do DM. Este método é bastante útil para avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, e permite que os próprios pacientes identifiquem a glicemia capilar (GC) em diversos momentos do dia e possam atuar corrigindo rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia.

A AMGC é efetuada com a inserção de uma gota de sangue capilar em uma fita biossensora descartável contendo glicose desidrogenase ou glicose oxidase acoplada a um dispositivo médico (glicosímetro). A maioria dos glicosímetros utilizados quantifica glicose plasmática (esta informação está disponível na caixa de fitas). Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A faixa de medição vai de 10 a 600 mg/d (dependendo da marca do monitor). Fitas reativas para medição de glicemia sem glicosímetro, mediante leitura visual por comparação com escala de cores, também estão disponíveis. O teste usa a reação glicose-oxidase/peroxidase que, junto com corantes, acarreta uma alteração na cor da fita, a qual é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra de sangue capilar. Esse teste, mais barato, não é recomendado, pois é bastante subjetivo, sujeito à interpretação do paciente e dependente da sua acuidade visual.¹⁸

A AMGC é atualmente preconizada para pacientes com DM tipo 1 (DM1) e aqueles com DM2 em uso de insulina.

Nesses indivíduos, o método permite redução do risco de hipoglicemias e melhor entendimento do efeito dos diversos alimentos, do estresse e dos exercícios sobre a glicemia. Além disso, pode ser usado para tomada de decisões sobre a dose de insulina a ser utilizada em tempo real.^{19,20} Permite ainda ajustes de insulina de forma retrospectiva, nas consultas médicas, com base nos resultados obtidos ao longo de semanas e meses. Esses resultados podem ser registrados manualmente pelo paciente durante o período ou transferidos diretamente para um computador com programas informatizados específicos. A avaliação com transferência computadorizada permite obter resultados mais fidedignos, evitando erros decorrentes da alteração de resultados pelo paciente de forma voluntária ou por equívocos nas anotações, devendo ser encorajado.

Para pacientes em tratamento intensivo com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, a AMGC deve ser realizada, em média, quatro vezes por dia, geralmente antes das refeições e ao deitar.¹⁰ Nestes casos, a GC é essencial para a determinação da dose de insulina a ser utilizada antes de cada refeição. Esta última é determinada pela contagem de carboidratos + correção da glicemia, sendo determinada por glicemia atual – glicemia – alvo/fator sensibilidade. O fator sensibilidade é determinado por 1.800/dose total de insulina em uso para pacientes que utilizam análogos ultrarrápidos de insulina e 1.500/dose total de insulina para aqueles em uso de insulina regular. Atualmente, dispomos de *softwares* e aplicativos que chamamos de “calculadora de bólus”. São ferramentas que recebem a informação da contagem dos carboidratos e do valor da glicemia e oferecem uma sugestão do bólus a ser

ministrado naquele momento. Levam em consideração não só estes dados, mas outros parâmetros como alvo da glicemia, média de subida da glicemia, insulina ativa, etc). Essas calculadoras mostraram-se melhores que o cálculo manual no controle glicêmico de DM1 usuários de bombas de insulina.²¹ Medidas mais frequentes da glicemia são recomendadas em situações especiais (gestação, doenças intercorrentes, períodos de intenso estresse emocional) ou em alguns dias selecionados de cada mês. AMGC também deve ser recomendada antes de dirigir e de realizar atividade física.¹⁰ Monitoramento pós-prandial pode ser recomendado a pacientes: 1) com HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; 2) em início de tratamento intensivo, com problemas para atingir o controle glicêmico; 3) que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade. Medida de 7 GC ao dia (pré- e pós-prandial e ao deitar) por três dias pode ser bastante útil para avaliação do perfil glicêmico como um todo em indivíduos em insulino terapia intensiva do tipo basal-bólus, a cada 3 ou 4 meses.²² Pacientes com DM2 em uso de esquemas menos agressivos de insulina geralmente necessitam de uma frequência menor de medidas por dia (duas ou três ao dia) do que aqueles em esquema basal-bólus.

Ainda não há consenso sobre a utilização de AMGC em pacientes com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais. Alguns recomendam seu uso em todos os casos (embora em uma frequência menor do que a preconizada para os usuários de insulina), sugerindo que essa conduta poderia tornar os pacientes mais independentes, cooperativos, motivados e cientes dos fatores que afetam suas glicemias. É razoável indicar o teste para casos selecionados, como, p. ex., após grandes

mudanças terapêuticas, em momentos de descompensação metabólica ou em épocas de instabilidade do controle glicêmico.^{23,24} Monitoramento ocasional da GC após as refeições pode ser útil em pacientes que usam drogas capazes de atuar na glicemia pós-prandial.²²

Uma importante limitação da AMGC é a necessidade de obtenção do sangue capilar na polpa digital. Embora o uso de dispositivos capazes de obter sangue com pouca ou nenhuma dor tenha reduzido este problema, isso ainda é um incômodo para diversos pacientes. Em alguns glicosímetros é permitido utilizar sangue capilar obtido de locais alternativos do corpo, como o antebraço, para preservar a polpa digital. Embora sejam úteis, podem demonstrar até 20% de diferença em relação ao sangue obtido da polpa digital, especialmente em períodos de mudanças rápidas da glicemia, como o pós-prandial ou pós-exercício, devendo ser evitados em situações de hipoglicemias ou pós-prandiais.³ O desenvolvimento de novas técnicas de monitoramento da glicose, não invasivas, tem sido alvo de diversas pesquisas. Exemplo é o desenvolvimento de monitor de glicose via pulso de luz (espectroscopia) totalmente não invasivo –<<http://www.c8medisensors.com/home/>>.

SISTEMA DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE

Este método permite medir continuamente a glicose no líquido intersticial, o que pode identificar tendências do perfil glicêmico que não tenham sido identificadas pela AMGC. O sistema funciona mediante a implantação de um sensor no tecido subcutâneo, que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferi-

das para um computador. Apesar de o SMGC ser bastante útil em diversas situações clínicas, nem sempre está disponível no nosso meio, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).

O sensor é implantado de forma semelhante a uma bomba de insulina e contém glicose oxidase. A glicose se difunde através de uma membrana para alcançar a camada contendo a enzima. Esta converte a glicose em sinal eletrônico, diretamente proporcional à concentração de glicose. O(s) sensor(es) disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada três dias, porém os novos modelos podem ser trocados a cada 6 dias. Além disso, esse novo modelo é quase 70% menor que o anterior, mais preciso e tem inserção em 90 graus, aumentando e muito a adesão ao tratamento.²⁵ A medida da glicose é feita a cada 10 segundos e as médias são armazenadas a cada 5 minutos, perfazendo, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 minutos em relação à GC e é necessária a calibração pela glicemia capilar duas a quatro vezes ao dia.^{26,27}

Os resultados obtidos com o sensor são transferidos para o monitor, aparelho semelhante a um Holter, que armazena os dados e é utilizado para calibração. Nos modelos que permitem visualização em tempo real da glicose, estes resultados são apresentados no monitor. O sensor pode ser conectado ao monitor por meio de um cabo ou não conter fios, com transmissão dos resultados por radiofrequência. No Brasil ainda não dispomos de modelos de SMCG que realizem a leitura de modo cego (sem conhecimento dos resultados pelo paciente usuário) e não tenham fios conectando os sensores aos monitores. Estarão, contudo, em breve em nosso mercado. Isso facilitará a identificação de alterações glicêmicas em situações específicas, por 3 a 6

dias, que gerarão um relatório retrospectivo para posterior tomada de decisões pela equipe de saúde.

O SMCG pode ser utilizado por um período limitado de tempo (geralmente 72 horas) para avaliação retrospectiva do perfil glicêmico, ou por tempo indeterminado, como parte do tratamento. No primeiro caso, atualmente, o paciente utiliza o método por cerca de 72 horas, após as quais os dados são transferidos para um computador e analisados retrospectivamente. As variações da glicemia são identificadas e associadas à alimentação, ao uso de insulina, ao sono e à atividade física dos pacientes. Esses dados devem ser registrados em um diário pelos próprios pacientes. Para essa modalidade de uso, o SMCG deve ter, preferencialmente, leitura "cega". As principais indicações desse exame são HbA1c discrepante de GC (nesses casos também é aconselhável dosar a frutossamina, pois pode tratar-se de condição que altere a Hb ou sua glicação), incapacidade de detectar tendências de hiperglicemia em pacientes com HbA1c elevada e relato de ausência de sintomas de hipoglicemia. Alguns autores recomendam sua utilização periódica por todos os usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina. Após observações detalhadas das informações obtidas, podem ser realizados ajustes de insulina para melhorar o controle metabólico e evitar episódios de hipoglicemia.^{26,27} Uma metanálise de estudos randomizados utilizando SMCG retrospectivo em DM1 demonstrou, de um modo geral, que este não foi mais eficaz do que a AMGC para reduzir a HbA1c, mas melhorou a detecção da hipoglicemia noturna assintomática.²⁸

O SMCG, de forma mantida, pode ser utilizado em pacientes usuários de insulina, geralmente do tipo 1, em esquema basal-bólus, para guiar o uso de

insulina. Nesse caso, é essencial que a leitura seja disponível ao paciente em tempo real. As informações disponíveis são as médias de glicose exibidas a cada 5 minutos no monitor, setas demonstrando se a GC está caindo ou subindo e em qual velocidade (1, 2, 3 ou mais de 3 mg/dL/minuto para mais ou para menos), gráficos indicando o comportamento da glicose ao longo do tempo e alarmes para hipo e hiperglicemia. De um modo geral, saber a tendência da glicemia é também muito importante assim como conhecer seu número absoluto. Essas informações podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, reduzir amplas flutuações da glicemia e modificar comportamentos por parte dos pacientes.^{26,27} O monitoramento da GC continua recomendado para a tomada de decisões no manejo de hiper ou hipoglicemia, mesmo em pacientes que utilizam monitoramento contínuo. Já é uma realidade no mercado brasileiro o uso de sensores de glicemia acoplado à bomba infusora, onde o próprio *display* da bomba é o receptor para o sensor, evitando dois aparelhos na cintura do paciente. Além disso, os dados do sensor podem ser utilizados na calculadora de bólus inserida na bomba para correções das glicemias.

Um grande estudo prospectivo comparando esquema basal-bólus com e sem SMCG em pacientes com DM1 demonstrou que, nos indivíduos de 25 anos de idade ou mais, o uso de monitoramento contínuo, com leitura dos resultados em tempo real, foi eficaz para reduzir a HbA1c. O benefício do tratamento foi associado à adesão ao tratamento (tempo de uso do sensor durante o período de estudo). A falta de adesão foi um importante fator limitante ao sucesso do tratamento em populações mais jovens.²⁹ O Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C

Reduction 3 Trial (STAR 3) demonstrou recentemente o benefício do seu uso em todos os grupos etários, sem aumento do risco de hipoglicemia.³⁰

É importante lembrar que nem todos os pacientes com DM1 são candidatos ao uso do SMCG como parte do seu tratamento. Além de ser um procedimento caro, necessita de grande adesão, motivação e conhecimento acerca do DM. Para seu início, o paciente e sua família devem ser esclarecidos acerca dos procedimentos a seguir e da persistência da necessidade de medir glicemias capilares regularmente. Atualmente, o uso de SMCG pode ser recomendado a pacientes com DM1 que demonstrem adesão satisfatória ao tratamento para reduzir a HbA1c em casos selecionados (boa motivação, boa adesão e incapacidade de atingir HbA1c < 7%), assim como em casos de hipoglicemias frequentes ou assintomáticas. Também pode ser útil em casos de glicemia lábil, gestantes, atletas, pacientes com gastroparesia ou que tenham medo de hipoglicemia capaz de limitar o uso adequado de insulina. Como não é possível disponibilizar esse procedimento pelo SUS em todos os casos, ele deve ser indicado apenas aos casos em que o controle glicêmico adequado (sem hiper ou hipoglicemias significativas) não foi obtido com todos os outros recursos disponíveis (uso de análogos, sistema de infusão subcutânea de insulina, orientação dietética, revisão do estilo de vida e educação adequada) e quando houver adesão ao tratamento.^{26,27}

É importante lembrar ainda que o método apresenta limitações, como o atraso de 10 a 15 minutos em relação às glicemias capilares; pode subestimar hipoglicemias; tem uma incidência de erro de cerca de 15%, alto custo e ainda não há protocolos definidos para ajuste de dose de insulina

com base nos resultados obtidos em tempo real. Mesmo nos usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina acoplada ao SMCG (ao menos nos modelos disponíveis comercialmente em nosso meio), não há comunicação entre a medida de glicose e a aplicação de insulina. Dessa forma, é necessário que o paciente seja treinado para realizar os ajustes necessários no seu tratamento com os resultados obtidos, o que pode ser bastante complexo.

Têm-se desenvolvido diversos tipos de sensores de glicose não invasivos, sem utilização de sangue capilar. Entre eles, sensores de luz na polpa digital, que utilizam tecnologia para medir a glicemia nos dedos como é feito atualmente nas oximetrias. Outros tipos são sensores com nanopartículas em tatuagens, sensores para medir a glicose nos olhos como lentes de contato, sensores de respiração entre outros. Também há o desenvolvimento de sensores invasivos, intravasculares, para medir a glicemia em unidades de terapia intensiva com acurácia e precisão muito grandes e de forma contínua.³¹

Assim, o SMCG representa um importante avanço, porém ainda é uma tecnologia em evolução, com muitos aspectos a serem aprimorados ao longo dos próximos anos. Entretanto, com os dados disponíveis, o SMCG pode ser útil para:

- Melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 que estejam motivados a usá-los durante a maior parte do tempo;
- Identificar tendências de hiper ou hipoglicemias não detectadas apenas com a AMGC.

GERENCIAMENTO DE DADOS

Atualmente temos, à disposição, tanto para profissionais de saúde quanto para os próprios pacientes, softwares

para fazer o gerenciamento dos dados obtidos tanto pelos monitores de glicose,³² quanto pelos sensores de glicose e também das próprias bombas de infusão de insulina. Todas as marcas de glicosímetro disponíveis no nosso mercado desenvolveram *softwares* para essa finalidade. Em comum, os monitores devem sempre estar com data e horário acertados para poderem transferir seus dados. Os dados disponíveis podem ser vistos em vários modos. Os mais utilizados são o modo de tendências, em que a glicemia aparece evolutivamente por data. Outro modo de visualizar e talvez o mais importante é o agrupamento dos dados de glicemia pelo horário do dia. Com esse modo, podemos ajustar as doses de medicamentos e das insulinas tanto basal quanto bôlus. Porém, ainda temos outros modos como *logbook*, gráficos de pizza e outros. Com um pouco de prática, é possível, rapidamente, tirar várias conclusões importantes para a tomada de decisão durante a avaliação do paciente. As desvantagens seriam da necessidade de um computador para essa finalidade, e, principalmente, porque cada marca de monitor usa um *software* próprio. Portanto, necessitamos de vários *softwares* e de vários cabos para a transmissão dos dados. É possível que haja uma unificação da utilização deles por alguma empresa ou universidade independente no futuro.

PÂNCREAS ARTIFICIAL

O conceito de pâncreas artificial deve ser bem esclarecido. Até o momento, o que chamamos de Pâncreas Artificial (PA) é o acoplamento de sensores de glicose às bombas de infusão. Esse acoplamento dar-se-á com *softwares* extremamente específicos que contêm algoritmos muito complexos para que

possam “trabalhar” sozinhos. É este o ponto atual da dificuldade. Esses algoritmos devem entender a medida da glicemia pelo sensor e tomar a decisão do quanto de insulina que deve ser injetado em determinado momento. O verdadeiro PA virá quando não necessitarmos da ajuda humana para a tomada de decisões. Também se estuda o desenvolvimento de PA com infusão de insulina e glucagon, e, ainda, sensores de glicose que poderão ser também infusores de insulina e, quem sabe, de glucagon, assim deixando o mínimo de materiais acoplados ao corpo do paciente. O desenvolvimento do PA é algo que ainda está em fase inicial, porém, certamente, obteremos muito conhecimento a partir desses estudos.

Atualmente, já existe um aparelho que chamamos de pâncreas artificial com alça semifechada. É uma bomba de infusão que se comunica com o sensor de glicose, mas que pode ser programada para desligar por 2 horas quando a glicemia chega a um nível baixo. Posteriormente, a bomba volta a infundir a insulina normalmente. É o primeiro modelo de controle independente desenvolvido, e que já está disponível na Europa.³³

OUTROS MÉTODOS

A. FRUTOSAMINA

Mede a glicação das proteínas séricas de um modo geral, das quais a principal é a albumina. Como a albumina tem um *turnover* de duas semanas, a frutossamina reflete o controle glicêmico ao longo desse período. É uma alternativa útil nos casos em que a confiabilidade da dosagem de HbA1c é comprometida por fatores que interferem nesse parâmetro, como anemias ou hemoglobinopatias. Entretanto, uma associação entre os níveis

de frutamina e o desenvolvimento de complicações crônicas do DM não foi tão bem estabelecida quanto para os níveis de HbA1c.³

B. 1,5 ANIDROGLUCITOL

O 1,5 anidroglucitol (1,5-AG) é o principal poliol circulante e tem sido proposto como um indicador de hiperglicemia pós-prandial. Sua reabsorção nos túbulos renais é inibida de forma competitiva pela glicose. Dessa forma, conforme aumenta a filtração glomerular de glicose em vigência de hiperglicemia, cai a sua reabsorção tubular, o que provoca elevação de sua excreção renal e queda de seu nível sérico. Dessa forma, o 1,5-AG sérico reflete inversamente a glicosúria e o tempo permanecido em hiperglicemia.³⁴ Esse teste tem sido proposto como um índice de labilidade do controle glicêmico e tempo de exposição à hiperglicemia, especialmente pós-prandial. Estudos indicam que a redução de 1,5-AG é um marcador de hiperglicemia pós-prandial mesmo quando a HbA1c está dentro do alvo terapêutico.³⁵ Esse exame não é rotineiramente disponível na prática clínica, mas é possível que sua importância clínica cresça ao longo dos próximos anos.

QUAL O OBJETIVO A SE ALCANÇAR?

As metas para controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum, pós-prandial e HbA1c. Os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias. Os Quadros 2 e 3 resumem as principais recomendações atuais para metas de controle glicêmico por diferentes sociedades médicas.^{10,36}

QUADRO 2 Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM, de acordo com as diversas sociedades médicas

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (mg/dℓ)	HbA1c (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	70 a 130	< 180	< 7
Federação Internacional de Diabetes (IDF) e Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAACE)	< 110	< 140	< 6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	< 160	< 7

QUADRO 3 Metas de controle glicêmico em crianças e adolescentes, de acordo com a faixa etária

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	GLICEMIA AO DEITAR (mg/dℓ)	HbA1c (%)
Lactentes, pré-escolares	100 a 180	110 a 200	7,5 a 8,5
Escolares	90 a 180	100 a 180	< 8
Adolescentes	90 a 130	90 a 150	< 7,5

De um modo geral, o alvo de HbA1c preconizado pode ser < 7%. Entretanto, em casos selecionados, a meta pode ser mais rígida (< 6,5%), desde que isto seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias. O uso de metas mais rígidas nesses casos, sem doença cardiovascular e preferencialmente desde o início do tratamento, pode ser baseado na redução do risco microvascular obtido em análises de subgrupos dos estudos DCCT, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) e Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE), que evidenciaram redução do risco de complicações microvasculares com valores de HbA1c próximos à normalidade.^{1,2,37-39}

Em outras situações clínicas, por outro lado, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual, como insuficiência renal ou hepática, que predispõem ao aparecimento de hipoglicemia. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos, pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas. Um controle menos rígido da glicemia também parece razoável em indivíduos com longa duração do DM que tenham mantido um mau controle metabólico por longos períodos, levando em consideração estudos como o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que demonstrou que instituição do controle intensivo

da glicemia em pacientes com DM2, longa duração da doença e HbA1c elevada foram associadas a aumento da mortalidade.^{40,41} Por outro lado, pacientes com DM que adotaram o controle intensivo da glicemia desde o início do tratamento apresentaram claros benefícios do controle glicêmico, tanto na redução de complicações micro

quanto macrovasculares, conforme demonstrado pelo UKPDS.³⁸

Recentemente, tem sido reconhecida a importância da variabilidade de glicose em pacientes com DM. Estudos indicam que grandes variações da glicemia estão associadas ao desenvolvimento de estresse oxidativo e complicações crônicas da doença. Cálculos

matemáticos baseados na amplitude média de picos hiperglicêmicos durante a realização do SMCG ou no desvio-padrão das GCs obtidas com a AMGC estão sendo avaliados como forma de medir essa variabilidade e possivelmente se tornarão parte dos objetivos do tratamento do DM nos próximos anos.⁴²

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A medida da glicemia de jejum é insuficiente para monitoramento do controle metabólico do DM.	A
A medida periódica da HbA1c é recomendada a todos os pacientes com DM duas a quatro vezes ao ano. A frequência deste teste deve ser estabelecida de acordo com a condição clínica do paciente e as mudanças efetuadas no tratamento.	A
O objetivo da HbA1c deve ser individualizado de acordo com a idade do paciente, suas comorbidades e o tempo de DM. Na maioria dos pacientes adultos sem complicações significativas, um alvo < 7% deve ser preconizado.	A
O automonitoramento da glicemia capilar é essencial para o controle metabólico de pacientes com DM em insulino terapia intensiva com esquema basal-bólus, devendo ser realizado quatro vezes ao dia. Nos demais pacientes, a frequência da automonitoramento deve ser individualizada.	A
Avaliação da glicemia pós-prandial pode ser útil em pacientes com: 1. HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; 2. em início de tratamento intensivo, com problemas em atingir o controle glicêmico; 3. que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade; 4. em uso de drogas visando ao controle da glicemia pós-prandial.	B
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com avaliação retrospectiva dos resultados parece ser uma ferramenta útil para detectar hipoglicemias noturnas assintomáticas e para auxiliar na redução da HbA1c em pacientes com DM1.	B
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com leitura dos resultados em tempo real pelo paciente pode ser benéfico para reduzir a HbA1c e reduzir o risco de hipoglicemias em indivíduos com DM1, desde que estes estejam dispostos a utilizar o dispositivo pela maior parte do tempo e sejam extremamente motivados.	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos (estudos não controlados); (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

REFERÊNCIAS

- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837-853.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(7):1761-1773.
- Choi SW, Benzie IF, Ma SW, Strain JJ, Hanningan BM. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1217-1231.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonalds JM, Parrott M. Guidelines and recommen-

- dations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 25:750-786.
6. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7).
 7. Camargo JL, Gross JL. Glico-hemoglobina (HbA1c): Aspectos clínicos e analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(4):451-463.
 8. Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009; 3(4):629-634.
 9. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*. 2003; 26:881-885.
 10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*. January 2010; 33:S11-S61.
 11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1473-1478.
 12. Hammounda AM, Mady GE. Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 2):115-119.
 13. Garrib A, Griffiths W, Eldridge P, Halton R, Worsley A, Crook M. Artefactually low glycosylated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol*. 2003; 56:394-395.
 14. Bode BW et al. Advances in Hemoglobin A1C Point of Care Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2007; 1: 319-25.
 15. Knaebel J, McKiernan W, Xie C, Irvin B. Correlation of A1CNow+ Glycated Hemoglobin (A1C) Assay to an NGSP Standardized Laboratory. 2008.
 16. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1785–89.
 17. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1158 –63
 18. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2000; 4(12):i-iv, 1-93.
 19. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino Jr RB, Ferrara A et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. 2001; 111:1-9.
 20. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, Mac-Donald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: Observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999; 319:83-86.
 21. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with Type 1 diabetes.
 22. Joslin Diabetes Center. Clinical Guideline for adults with diabetes 2010: 1-3.
 23. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*. 2005; 28:1510-1517.
 24. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: Open parallel group randomized trial. *BMJ*. 2007; 335:132.
 25. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, Yusi J, Bailey TS, Brazg RL, Shah RV. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms.
 26. Fabiato K, Buse J, Duclos M, Largay J, Izlar C, O'Connell T et al. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun; 11(Suppl 1):S93-S103.
 27. Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun; 11(Suppl 1):S75-82.
 28. Chetty VT, Amulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jul; 81(1):79-87.
 29. Montagnana M, Lippi G, Guidi GC, Finlayson AET, Cronin NJ, Choudhary P et al. the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *NEJM*. 2008 Oct; 359(14):1464-1476.

30. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al, Star 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM*. 2010; 363(4):311-320.
31. Skjaervold NK, Solligård E, Hjelme DR, Aadahl P. Continuous measurement of blood glucose: Validation of a new intravascular sensor. *Anesthesiology*. 2011 Jan; 114(1): 120-5.
32. Guilfoyle SM, Crimmins NA, Hood KK. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: meter downloads versus self-report. *Pediatr Diabetes*. 2011 Sep; 12 (6): 560-6. doi:10.1111/j. 1399-5448. 2010. 00735.x. Epub 2011 Mar 11.
33. O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT. The Use of an Automated, Portable, Glucose Control System for Overnight Glucose Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug 8. Department of Endocrinology and Diabetes, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Australia.
34. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008; 8(1):9-19.
35. Yamanouci T, Akanuma Y. Serum 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG): New clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; Suppl:S261- S268.
36. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2007; 13 (Suppl 1):18.
37. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:381-389.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-1589.
39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Bilot L, Woodward M et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-2572.
40. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32:187-192.
41. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-2559.
42. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1; 3(4):649-65.