



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MATHEUS CISNEIROS SILVA DE OLIVEIRA

**IMPACTO DO USO DE UM SENSOR DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE
GLICOSE NO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Aracaju
2019

MATHEUS CISNEIROS SILVA DE OLIVEIRA

**IMPACTO DO USO DE UM SENSOR DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE
GLICOSE NO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada pelo aluno Matheus Cisneiros Silva de Oliveira ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como exigência parcial para a obtenção do grau de bacharel em medicina, sob a orientação da Profa. Dra. Carla Raquel Pereira Oliveira.

ORIENTADORA: DRA. CARLA RAQUEL PEREIRA OLIVEIRA

ARACAJU

2019

MATHEUS CISNEIROS SILVA DE OLIVEIRA

**IMPACTO DO USO DE UM SENSOR DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE
GLICOSE NO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada ao
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da
Universidade Federal de Sergipe, como requisito
parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina.

Aprovada em: ____/____/____



Dra. Carla Raquel Pereira Oliveira
Universidade Federal de Sergipe
ORIENTADORA

Matheus Cisneiros Silva de Oliveira
Universidade Federal de Sergipe
ORIENTANDO

A Claudinete, Clérison e Mariana.

RESUMO

Objetivo: Novas tecnologias contribuem para gerenciamento clínico-terapêutico do diabetes mellitus (DM), marcadamente os portadores de DM tipo 1 (DM1). Estes necessitam de automonitorização glicêmica, realizada convencionalmente através de 3-5 punções digitais/dia. O sistema *Flash Glucose Monitoring System* utiliza sensor subcutâneo trocado a cada 15 dias e permite gravação de 8 horas sem nova leitura. Este estudo visou avaliar o impacto da automonitorização por sistema *flash* nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) e na insulino terapia de portadores de DM1. **Métodos:** Coorte prospectiva com 35 pacientes com DM1 (62,8% sexo feminino, com $31,7 \pm 10,3$ anos, $60,9 \pm 13,6$ Kg, $1,6 \pm 0,08$ m, IMC de $23,4 \pm 5,04$, tempo médio de DM $7,7 \pm 8,3$ anos e 81% SUS-dependente) que utilizaram por 3 meses o sensor FreeStyle® Libre trocado a cada 15 dias. Todas as 6 trocas foram realizadas pela equipe médica junto à avaliação clínica e ajustes da insulino terapia mediante informações do sensor. A HbA1C por HPLC (mg/dl) foi dosada no dia da colocação do primeiro sensor e na retirada do último. A dose diária total de insulina (DDTI, U), somatório da dose basal e prandial; dose diária basal (DDB, U), dose diária prandial (DDP, U) e o percentual de insulina basal (PIB, %) foram avaliados antes e após os 3 meses. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e a análise estatística foi realizada no *software* IBM SPSS, pelo teste T pareado e considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** A HbA1C reduziu de $8,6 \pm 1,3\%$ para $7,9 \pm 0,9\%$ ($p = 0,001$). A DDTI não se alterou (antes, $44,9 \pm 21,3$ U e após $44,5 \pm 21,2$ U; $p = 0,601$). A DDB e o PIB reduziram ($26,5 \pm 13,1$ U para $23,9 \pm 12,2$ U, $p = 0,004$; e $58,2 \pm 7,4$ para $51,1 \pm 8,0$, $p = 0,001$; respectivamente). A dose diária prandial (DDP) aumentou de $18,5 \pm 8,4$ U para $20,6 \pm 9,2$, $p = 0,008$. **Conclusões:** A substituição da automonitorização convencional (múltiplas punções digitais) pelo uso do sistema *flash* promoveu redução na HbA1C sem incremento na dose total de insulina de pacientes portadores de DM1. A melhora da proporção basal-bolus no final do estudo contribuiu para este resultado.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1; hemoglobina glicada; controle glicêmico; sensor de monitorização contínua de glicose.

ABSTRACT

Objective: New technologies contribute to the clinical and therapeutic management of diabetes mellitus (DM), especially those with type 1 DM (DM1). These require glycemic self-monitoring, conventionally performed through 3-5 digital punctures/day. The *Flash Glucose Monitoring System* uses a subcutaneous sensor that is changed every 15 days and allows 8 hours of recording without re-reading. This study aimed to evaluate the impact of self-monitoring by flash system on glycated hemoglobin (HbA1C) levels and insulin therapy in patients with DM1. **Methods:** Prospective cohort with 35 patients with T1DM (62.8% female, 31.7 ± 10.3 years, 60.9 ± 13.6 kg, 1.6 ± 0.08 m, BMI of 23.4 ± 5.04 , mean DM time of diagnosis 7.7 ± 8.3 years and 81% SUS dependent) who used the FreeStyle® Libre sensor changed every 15 days for 3 months. All 6 exchanges were performed by the medical team along with clinical evaluation and insulin therapy adjustments through sensor information. HPLC HbA1C (mg/dl) was dosed on the day of first sensor placement and removal of the last. Total daily insulin dose (DDTI, U), sum of basal and prandial dose; basal daily dose (DDB, U), prandial daily dose (DDP, U) and basal insulin percentage (PIB,%) were evaluated before and after 3 months. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation and statistical analysis was performed using the IBM SPSS *software*, by paired T test and considered significant $p < 0.05$. **Results:** HbA1C decreased from $8.6 \pm 1.3\%$ to $7.9 \pm 0.9\%$ ($p = 0.001$). The DDTI did not change (before, 44.9 ± 21.3 U and after 44.5 ± 21.2 U; $p = 0.601$). DDB and PIB decreased (26.5 ± 13.1 U to 23.9 ± 12.2 U; $p = 0.004$ and 58.2 ± 7.4 to 51.1 ± 8.0 , $p = 0.001$; respectively). The daily prandial dose (DDP) increased from 18.5 ± 8.4 U to 20.6 ± 9.2 , $p = 0.008$. **Conclusions:** The replacement of conventional self-monitoring (multiple digital punctures) with the use of the flash system reduced HbA1C without increasing the total insulin dose of patients with DM1. The improvement in basal-bolus proportion at the end of the study contributed to this result.

Key-words: type 1 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; glycemic control; FreeStyle Libre.

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

AMGC: Automonitoramento Glicêmico Capilar

CGMS: Sistema de Monitoramento Contínuo de Glicose

CG: Controle Glicêmico

DCCT: Diabetes Control and Complication Trial

DM: Diabetes Mellitus

DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

FGMS: Sistema Flash de Monitoramento Glicêmico

FSL: FreeStyle Libre

HbA1C: Hemoglobina glicada ou Hemoglobina glicosilada

MGC: Monitoramento glicêmico contínuo

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SUS: Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 DIABETES MELLITUS.....	12
2.2 MONITORAMENTO GLICÊMICO.....	14
2.2.1 <i>Dosagem de Glicemia</i>	14
2.2.2 Automonitoramento glicêmico capilar.....	15
2.2.3 Monitoramento Glicêmico Contínuo	16
2.2.3.1 Monitoramento Glicêmico Flash.....	19
2.2.4 Frutosamina.....	20
2.2.5 1,5 – Anidroglicitol	21
2.3 HEMOGLOBINA GLICADA	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	28
4 ARTIGO ORIGINAL	39
RESUMO.....	40
INTRODUÇÃO	41
MATERIAIS E MÉTODOS	42
RESULTADOS.....	45
DISCUSSÃO	45
REFERÊNCIAS.....	49
GRÁFICO 1	52
TABELA 1.....	53
ANEXO 1.....	54

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, que cursa com a destruição das células beta pancreáticas levando a deficiência absoluta de insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). O DM1 parece decorrer de uma complexa interação entre fatores ambientais, genéticos, metabólicos e imunológicos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018; A DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; A ORAM, 2018).

A insulina continua sendo a base do tratamento desses pacientes. Ela vem evoluindo ao longo dos anos e atualmente dispomos de análogos da insulina de diversas durações de ação com o intuito de manter o controle glicêmico (CG) basal, bem como prandial com poucas hipoglicemias noturnas ou graves. Para um adequado controle metabólico são necessárias múltiplas doses de insulina ao longo do dia ou utilização de bomba de insulina (A DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; A ORAM, 2018).

Ainda assim, Chetty et al. (2008) pontua que mesmo com o desenvolvimento de múltiplas injeções de insulina diárias, infusão subcutânea contínua de insulina e monitoramento glicêmico capilar, ainda existem barreiras que se interpõem nesse manejo, dificultando aos pacientes alcançarem um controle glicêmico ótimo esperado. Desde as publicações do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993) ficou claro no manejo clínico do DM1 que se faz necessário atingir e manter metas glicêmicas ideais para evitar complicações microvasculares e cardiovasculares, típicas da descompensação crônica dessa patologia. A meta seria a hemoglobina glicada (HbA1C), padrão ouro para avaliação do CG, menor que 7%. Outros estudos demonstraram ainda que a variabilidade glicêmica do paciente com DM1 é um potente fator de risco para tais complicações. (A DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; A ORAM, 2018; CHETTY et al., 2008). Apenas 30% dos diabéticos adultos tipo 1 atingem a meta de controle de HbA1C de 7,0% e aproximadamente 17-23% das crianças DM1 atingem a meta de 7,5% (metas instituídas pela ADA). (MILLER et al., 2015).

Visando melhorar tal cenário, os pacientes portadores de DM1 devem monitorizar suas glicemias de forma complementar à HbA1C. O automonitoramento glicêmico capilar (AMGC) auxilia bastante no manejo clínico de pacientes tratados com múltiplas doses diárias de insulina. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; ISH-SHALOM et al., 2016). Recomenda-se que pacientes diabéticos tipo 1 monitorem sua glicemia de 3 a 7 vezes ao dia para um controle glicêmico ótimo. (ÓLAFSDÓTTIR et al., 2017). No entanto, O AMGC é frustrante para pacientes recém-diagnosticados e aqueles cronicamente tratados devido à constante dor da picada de dedo (HAYEK; A ROBERT; DAWISH, 2019).

Ultimamente, vem crescendo a importância de um monitoramento contínuo que possibilite ao paciente um melhor autocuidado (TOSCHI et al., 2018; SBD, 2017).

Nos últimos anos, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas não somente para otimizar o controle glicêmico dos pacientes diabéticos, mas também reduzir episódios de hiper e hipoglicemias, facilitar a administração insulínica, como nas modernas bombas de insulina, e, por fim, simplificar o manejo desta patologia igualmente para pacientes e equipe de saúde. A bomba de infusão é um sistema de infusão contínua de insulina que mimetiza a liberação desse hormônio de um paciente que não tem diabetes com o objetivo de manter níveis normais de glicemia. É um dispositivo mecânico que funciona ao longo das 24h do dia e possui um reservatório de análogos de insulina ultrarrápidos com infusão subcutânea em formas de microdoses basais contínuas e bolus pré refeições, definidos pelo médico assistente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O Sistema de Monitoramento Contínuo da Glicose (CGMS) foi desenvolvido devido às grandes dificuldades encontradas pelos médicos e pacientes em relação a adesão ao automonitoramento capilar. Esse sistema possui um sensor que mede e registra os níveis de glicose no tecido celular subcutâneo e essas informações são transmitidas para um transmissor a cada 10 segundos, fazendo um total de 288 medidas/dia. O paciente necessita fazer a calibração do aparelho e os dados ficam disponíveis para leitura pelo médico através de gráficos, relatórios estatísticos, tabelas e relatório geral. Chetty et al (2008) ainda acrescenta que o CGMS é capaz, inclusive, de detectar hipoglicemias não reconhecidas pelo AMGC convencional. Existem sistemas de alça fechada, também conhecido como “pâncreas artificial”, que se utiliza das informações do CGMS para ajustar e liberar a quantidade ideal de insulina sem necessidade de intervenções do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Outra moderna forma de automonitorização é realizada através do Sistema Flash de Monitoramento Glicêmico (FGMS). Um exemplo seria o FreeStyle Libre® (FSL), FGMS, da Abbott, que utiliza a apresentação convencional do monitoramento capilar, sem o desconforto da picada de dedo e com a tecnologia da CGMS. O sistema conta com um sensor, que é aplicado em região posterior do braço quinzenalmente, e monitor, que lê o sensor e demonstra valor glicêmico em tempo real, assim como setas de tendência da glicemia. Os aparelhos não possuem alarmes como o CGMS, medem a glicose intersticial a cada minuto e necessitam de confirmação com monitoramento capilar em momentos de bruscas variações de valores da glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Hayek, Robert e Dawish (2019) conceitua o FGMS como um mecanismo de monitoramento glicêmico onde o paciente pode monitorar sua glicemia a qualquer hora do dia sem o desconforto da picada de dedo e pontua algumas das vantagens desse sistema em relação ao CGMS, tais quais, calibração de fábrica, sensores menores, melhor custo-benefício e tempo de uso mais longo. Kelly (2019) cita ainda outra vantagem do FGMS, que é a interpretação de forma fácil dos dados lidos pelo sensor pelo próprio paciente e ressalta que o paciente pode também, através desse sistema, ter controle não somente sobre a glicemia instantaneamente, mas também ler informações colhidas pelo sensor das últimas 8h. (KELLY, 2019) O Sistema Flash produz um perfil ambulatorial de glicose após download dos dados contidos no seu sensor, cujos resultados elucidam melhor o controle glicêmico do paciente. (ISH-SHALOM et al., 2016).

A variabilidade glicêmica, citada anteriormente como importante fator de risco para complicações nesse grupo de pacientes, pode ser melhor manejada pelo FGMS, visto que seu sistema foi planejado para identificar os momentos mais prevalentes de alterações na glicose que contribuem para essa variabilidade em cada indivíduo, permitindo identificar quais fatores específicos na vida do paciente precisam ter uma intervenção para melhor eficácia da terapêutica. (TOSCHI et al., 2018) Portanto, a utilização do sistema FGMS surge como uma importante ferramenta para melhora do controle glicêmico de pacientes DM1 que estejam descompensados.

Em Aracaju (Sergipe), no bairro Siqueira Campos, há um grande ambulatório, parte da rede de atenção secundária do Sistema Único de Saúde (SUS), especializado em tratamento de pacientes SUS-dependente portadores de DM1 (Centro de Especialidades Médicas de Aracaju - CEMAR/ Pólo Siqueira Campos). Existe, ainda, um centro de referência aos pacientes diabéticos com serviços fornecidos pelo Governo através do Instituto de Previdência do estado (IPES). Os pacientes DM 1 de ambos os ambulatórios já estão habituados a realizar AMGC de 3 a 5 vezes ao dia através de tiras reagentes fornecidas pelo município. Essa população poderia se beneficiar com a utilização de um sistema de monitorização contínua.

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar se o uso do sensor FreeStyle Libre de monitorização contínua de glicemia (FGMS) promove melhora no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 1 descompensados através da análise do produto bruto e atual padrão-ouro de acordo com as diretrizes brasileira e americana de diabetes (SBD/2018 e ADA/2019), a hemoglobina glicosilada (HbA1C).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é definido pela American Diabetes Association (ADA) como uma doença crônica e complexa, que exige cuidados médicos, além de controle glicêmico e estratégias que reduzam os riscos multifatoriais que envolvem essa patologia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Nesse mesmo documento, a ADA classifica o diabetes da seguinte forma:

- Diabetes tipo 1 (destruição auto-imune de células β , geralmente levando à deficiência absoluta de insulina)
- Diabetes tipo 2 (perda progressiva de secreção de insulina de células β frequentemente no contexto de resistência à insulina)
- Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gestação que não apresentava diabetes claramente evidente antes da gestação)
- Tipos específicos de diabetes devido a outras causas, por exemplo, síndromes monogênicas do diabetes (diabetes neonatal e diabetes de início da maturidade do jovem, doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e drogas ou diabetes induzido por produtos químicos (como o uso de glicocorticoides ou após o transplante de órgãos).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), na classificação da ADA, é também definido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) como doença autoimune tipicamente presente em crianças, adolescentes e adultos jovens onde há uma deficiência total da produção de insulina devido destruição autoimune das células beta pancreáticas. Este último documento, segue em sua definição, subdividindo o diabetes tipo 1 em tipos 1A, quando se evidenciam autoanticorpos envolvidos na patogênese, além da influencia da predisposição genética e fatores ambientais; e 1B, quando não se evidenciam autoanticorpos e, por isso, também chamado de idiopático. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O motivo para esta classificação é devido o DM 1 e o DM 2 serem doenças heterogêneas em apresentação clínica, progressão da doença e em sua fisiopatologia, cuja mais bem entendida continua sendo o do diabetes 1. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018) Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de DM 1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a International Diabetes Federation (IDF). Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

O diabetes mellitus imunomediado, ou diabetes mellitus tipo 1, ocorre devido à destruição autoimune mediada por células das ilhotas β pancreáticas e a taxa dessa destruição

é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente bebês e crianças) e lenta em outros (principalmente adultos). No último estágio da doença, há pouca ou nenhuma secreção de insulina, manifestada por níveis baixos ou indetectáveis de peptídeo C plasmático. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018)

A American Diabetes Association (2018) afirma que a educação e o apoio contínuo ao autocuidado do paciente são fundamentais para prevenir e reduzir o risco das complicações do DM. Dentro do manejo do autocuidado pelo paciente, a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) traz o controle glicêmico que avaliem hipoglicemias e hiperglicemias como indispensáveis para evitar as complicações dessa doença através de um ajuste minucioso do tratamento.

Existe, então, a importância da prevenção das complicações agudas e crônicas do diabetes mellitus, que são as mesmas, independente do tipo de DM, todas decorrentes da manifestação clínica comum entre os tipos de diabetes: a hiperglicemia. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são essenciais no acompanhamento do DM, pois visam aos ajustes no tratamento. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

Bom controle glicêmico é essencial para reduzir as complicações diabéticas. Indivíduos com diabetes tipo 1 ainda apresentam um risco excessivo de morte em comparação com indivíduos saudáveis, o que está fortemente relacionado ao controle glicêmico. (ÓLAFSDÓTTIR et al., 2017) O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), um ensaio clínico de referência, demonstrou que a terapia intensiva do diabetes, cujo objetivo é alcançar o controle glicêmico tão próximo da faixa não-diabetes quanto possível, diminui o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia, nefropatia), de doenças cardiovasculares, como o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronariana, e, se esse controle for obtido logo após o diagnóstico, reduz consideravelmente o excesso de mortalidade. (LACY et al., 2018; AHLÉN et al., 2016)

Em consequência de todos esses alcances relacionadas à obtenção de uma ótima meta glicêmica, as diretrizes de tratamento do diabetes enfatizam o bom controle dessa glicemia, indicado pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1c), uma medida do nível glicêmico médio registrado nos 2 a 3 meses anteriores, que, se mantida no alvo indicado, pode admitir que os pacientes com DM 1 possuam, ainda, o risco de morte por qualquer causa e por causas cardiovasculares ainda mais que o dobro dos riscos na população em geral. No entanto, para os pacientes com diabetes que tem uma HbA1c que expresse níveis muito ruins, os riscos

de morte por qualquer causa e por causas cardiovasculares são 8 e 10 vezes mais altos, respectivamente, do que os da população em geral. (LIND et al., 2014)

Estudos também constataram que o controle glicêmico é um importante preditor de cognição em pessoas com DM 1 e DM 2 e um preditor de demência em indivíduos com diabetes tipo 2, bem como em pessoas sem diabetes. Entre os pacientes mais velhos com diabetes tipo 1, o aumento da exposição à HbA1c de 8 a 8,9% e $\geq 9\%$ foi associado a um aumento do risco de demência, assim como os que mantiveram a HbA1c entre 6 e 6,9% e 7–7,9% foram associados a uma redução significativa no risco de demência. (LACY et al., 2018)

2.2 Monitoramento Glicêmico

No diabetes mellitus tipo 1, o tratamento intensivo com insulinoterapia e o monitoramento glicêmico são conhecidamente estratégias eficientes para atingir a meta glicêmica. (CHETTY et al., 2008). O controle glicêmico se faz, então, importante no controle do diabetes. (DANNE et al., 2017) Além da mensuração da HbA1c, outros métodos de controle da glicemia foram desenvolvidos de forma que possa se avaliar o tratamento não somente a longo prazo, mas também em curtos intervalos de tempo. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

Devido a importância para o manejo terapêutico e prevenção de complicações, os principais métodos para monitoramento contínuo, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2015), serão destrinchados em seguida nesta revisão de literatura. São eles: a dosagem de glicemia, o automonitoramento domiciliar da glicemia (ou automonitoramento glicêmico capilar, AMGC), o sistema de monitoramento contínuo, a frutossamina e o 1, 5-anidroglicitol. A Hemoglobina glicosilada, por ser o padrão-ouro de monitoramento e merecer lugar de destaque nesse estudo, será abordada em um tópico à parte, após a elucidação dos demais métodos já citados.

2.2.1 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 e normalmente é realizada em jejum. Hoje, sabe-se que a glicemia de jejum é insuficiente para acompanhamento do controle glicêmico de pacientes com DM, pois reflete apenas uma medida pontual, no momento da coleta de sangue. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

A dosagem de glicemia pós-prandial também pode ser efetuada (1 a 2 h após o início da ingesta alimentar) e avalia picos hiperglicêmicos pós-prandiais associados a risco cardiovascular, estresse oxidativo e aumento da mortalidade. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

2.2.2 Automonitoramento glicêmico capilar

Testes frequentes de glicemia capilar são a forma tradicional e uma das maneiras mais eficazes de rastrear os níveis de glicose no sangue dos indivíduos. Recomenda-se que os indivíduos com DM 1 testem seus níveis de glicose no sangue de quatro a sete vezes por dia para um controle ideal. (ÓLAFSDÓTTIR et al., 2017) A AMGC é considerada um componente necessário para uma terapia efetiva no DM. Ela compartilha a responsabilidade com o paciente de alcançar seus próprios alvos glicêmicos, além de ser um guia para terapia médica e nutricional. Esse monitoramento se torna ainda mais importante para pacientes tratados com insulina, para detecção de hipoglicemias e hiperglicemias assintomáticas. Existe, inclusive, uma relação entre altas frequências de AMGC e menor HbA1c em pacientes DM 1. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018)

Em concordância com a American Diabetes Association (2018), Danne et al. (2008) reitera que a AMGC se correlaciona com o tratamento eficaz do diabetes. No entanto, esse mesmo autor pondera que esse método traz limitações como a picada no dedo, a decisão do paciente de monitorar ou não e de o glicosímetro não informar a direção de ascensão ou descida dos níveis de glicemia, podendo resultar em decisões terapêuticas inapropriadas. Dessa forma, hipoglicemias noturnas e assintomáticas não são reconhecidas muitas vezes. (DANNE et al., 2008) O fato de o método ser dependente do paciente consiste uma limitação grande, pois como afirma Tamborlane et al. (2008), adesão imperfeita é, entre muitos aspectos do controle do diabetes, reconhecida como um obstáculo para o tratamento intensivo bem-sucedido em adolescentes e adultos jovens com diabetes tipo 1.

Apesar de AMGC ser reconhecidamente impactante na redução da HbA1c, ela tem algumas limitações como dor física, janela estreita de avaliação e não avaliação de variação glicêmica. Além disso, ela é um método doloroso, retrospectivo e limitado (4 a 8 aferições diárias nos pacientes mais motivados), podendo negligenciar picos (hiper e hipoglicêmicos). (CHETTY et al, 2008) Outra limitação importante é que as medidas isoladas ao longo do dia da AMGC não estimulam a visão crítica do paciente sobre suas tendências glicêmicas, a mudança de sua glicemia. (GILLIAM; HIRSCH, 2009)

2.2.3 Monitoramento Glicêmico Contínuo

As diretrizes brasileiras de Diabetes da SBD de 2012-2018 expressam que o melhor monitoramento glicêmico se dá pela forma contínua acima da capilar, tendo em vista a melhoria, em adultos e na pediatria, nos níveis de hemoglobina glicosilada, prevenção de hipoglicemias, redução de amplas variações de acordo com as tendências a hipo e hiperglicemias (visto que essa tendência é tão importante quanto o número absoluto da glicemia), facilidade nas tomadas de decisões em relação ao tratamento em conjunto com equipe multidisciplinar, conscientiza o paciente em relação ao impacto dos fatores ambientais na sua doença e detecta maior número de aferições e, por conseguinte, melhor ajuste terapêutico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) Em concordância, Ólafsdóttir et al. (2017) afirmam que, durante a última década, a monitorização contínua da glicose (MCG) demonstrou melhorar o controle glicêmico e a HbA1c. Para Danne et al. (2017), a monitorização contínua da glicose mede uniformemente a glicose no líquido intersticial quase em tempo real e seu monitoramento intermitente supera os métodos da AMGC e HbA1c.

Há algumas possibilidades de monitorização contínua. A monitorização profissional ocorre quando o paciente não tem acesso ao valor de glicose mensurado em tempo real. Os dados armazenados são lidos somente de forma retrospectiva e seu uso em curto prazo são duvidosos, devendo-se estender a monitorização por 12 a 15 dias para maior fidedignidade. A monitorização em tempo real, que consiste no paciente conseguir visualizar o valor mensurado de glicose em tempo real, assim como suas tendências, permitindo intervenções em tempo real e evitar hiper e hipoglicemias. Por fim, a monitorização em sistema flash (o FreeStyle Libre é o único disponível no Brasil), que não necessita de calibração por glicemia capilar. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

A monitorização glicêmica contínua mede glicose do líquido intersticial, que tem boa associação com a glicemia. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018; CHETTY et al., 2008) A MGC mede a glicose atual e a tendência dela. O sistema flash dispõe de um sensor que precisa ser trocado a cada 14 dias e um dispositivo de leitura, não necessita de calibração, não tem alarmes. (DANNE et al., 2017) A MGC clássica geralmente tem alarmes para hipo e hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018) (GILLIAM; HIRSCH, 2009), podendo ser muito útil na detecção de hiperglicemias e hipoglicemias assintomáticas (GILLIAM; HIRSCH, 2009) e precisa de calibração, essas são as principais diferenças para a CGM flash. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018) A MGC

pode fazer mensurações a cada 1 a 5 minutos, detectando hipoglicemias assintomáticas e picos hiperglicêmicos (CHETTY et al., 2008)

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) indicam esse tipo de monitorização contínua para pacientes que, mesmo em adesão terapêutica, ainda mantêm HbA1c acima de 7,0%, visando reduzi-la. Indica-se, ainda, para pacientes SUS cujas metas terapêuticas não foram atingidas com os outros recursos disponíveis e que mantêm boa adesão terapêutica. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Através da grande frequência de medida glicêmica, a monitorização glicêmica continua promove uma mensuração muito mais rigorosa da glicemia e da exposição hiperglicêmica, que é um fator de risco para complicações diabéticas. (GILLIAM; HIRSCH, 2009) Outros estudos também indicaram que a MGC melhora os níveis de hemoglobina glicada e pode melhorar o controle do DM 1 em adultos que têm a motivação para usar essa tecnologia e a capacidade de incorporá-la em seu próprio controle diário do diabetes (TAMBORLANE et al., 2008) Estudos demonstraram que a MGC melhora o controle glicêmico, a qualidade de vida, a HbA1c e encurta tempo de hipo e hiperglicemia em pacientes adultos e crianças com DM 1, (DANNE et al., 2008) e a revisão de Larsen, Hørder e Mogensen (1990) concluiu uma redução de HbA1c de 0,3% em favor da MGC, comparando a efetividade deste método na redução da hemoglobina glicosilada.

Há vantagens, portanto, do método MGC em relação ao AMGC, como as de detectar mais mudanças glicêmicas, visto que o sensor instalado no tecido subcutâneo mede a glicose a cada 5 minutos (+/- 288 medições ao dia), e detectar hipoglicemias assintomáticas, tendo como consequências a redução do tempo de exposição à hiperglicemia, prevenção de hipoglicemias, diminuição de amplas flutuações glicêmicas e, principalmente, modificação do comportamento dos pacientes. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

O artigo de Hommel et al (2014) ressalta que novas tecnologias, como a MGC, estão ajudando os pacientes diabéticos tipo 1 a alcançarem um controle glicêmico intensivo, que segundo o DCCT (1993), é essencial para redução de complicações micro e macrovasculares. O estudo DIAMOND (BECK et al., 2017) resultou, entre pacientes em insulinoterapia, uma diminuição maior da HbA1c ao uso de MGC do que com cuidados habituais do DM 1, assim como menor variabilidade glicêmica (maior tempo com glicemias entre 70 e 180), menor tempo de hipoglicemia (<70) e um maior conforto relatado pelos pacientes.

O controle ótimo do alvo de HbA1c pelos pacientes diabéticos tipo 1, no entanto, acompanha uma alta taxa de hipoglicemia, que interfere na manutenção da compensação glicêmica por parte do paciente. A hipoglicemia se torna, então, principal fator limitante para

euglicemia nesses pacientes. A MGC surge como uma estratégia de compensação do alvo de hemoglobina glicada dos pacientes DM 1 limitando o risco de hipoglicemia severa. (BECK et al., 2009) Quando prescrito para o paciente apropriado, a MGC melhora o controle do diabetes, especialmente em pacientes DM 1. Todavia, apesar da redução dos níveis de HbA1c estarem associados a um aumento de episódios de hipoglicemia, o uso de MGC se associa a redução de HbA1c sem aumentar episódios hipoglicêmicos. (GILLIAM; HIRSCH, 2009) Essa relação entre a redução da hemoglobina glicosilada e o não aumento concomitante de eventos hipoglicêmicos também é relatado por Tamborlane et al. (2008), que, ao final do estudo, descreveram que mais pacientes do grupo com MGC tinham HbA1c menor que 7,0% do que os do grupo controle e, para uma mesma faixa etária, mais tiveram uma redução relativa de 10% ou mais nos níveis de hemoglobina glicada da linha de base. Ademais, eventos hipoglicêmicos graves foram infrequentes, sendo que entre os pacientes com 25 anos de idade ou mais, foi digno de nota que a diminuição nos níveis de HbA1c não estava associada a um aumento na hipoglicemia. No estudo de Beck et al. (2009), o grupo com MGC manteve o nível de hemoglobina glicada de início (compensados, HbA1C < 7,0%) com menos episódios de hipoglicemias do que o estudo controle, que tendeu a subir os níveis de HbA1c.

No consenso internacional do uso da monitorização glicêmica contínua (DANNE et al., 2017), o benefício da MGC foi observado principalmente naqueles pacientes que usavam regularmente seus dispositivos. O benefício da MGC está diretamente correlacionado à persistência e frequência de uso. Em uma análise ao longo da vida, a MGC reduziu as complicações gerais relacionadas ao diabetes. Uma das recomendações deste consenso, para esse tipo de tecnologia, são que a MGC deve ser considerada em conjunto com HbA1c para avaliação do estado glicêmico e ajuste da terapia em todos os pacientes com diabetes tipo 1 e pacientes com DM 2 tratados com insulino terapia intensiva que não atingem alvos glicêmicos. O painel de especialistas conclui que, na prática clínica, as métricas avançadas de avaliação dos dados de glicose contínua aqui apresentados são apropriadas como parâmetros de resultado que complementam a HbA1c para uma ampla gama de pacientes com diabetes e devem ser consideradas para ajudá-las a melhorar o controle glicêmico que suporte educacional e técnico apropriado está disponível. (DANNE et al., 2017)

Nem todos os estudos mostram redução significativa de HbA1c com MGC em relação ao grupo controle. (GILLIAM; HIRSCH, 2009) No estudo de CHETTY et al. (2008), por exemplo, comparando AMGC com MGC, não foi notada redução significativa da HbA1c em favor da MGC. Somente ao analisar população pediátrica uma redução significativa da

HbA1c utilizando MGC existe. Além disso, alguns fatos da monitorização contínua frustram os pacientes e podem interferir na sua adesão. Pacientes podem achar que está sendo investido menos tempo de gerenciamento do seu diabetes, além de poder se frustrar com as diferenças entre valores glicêmicos do MGC e do AMGC. Os alarmes podem ser outro ponto de não seguimento do paciente com MGC, caso os alarmes sejam dados repetidamente em momentos inoportunos (durante o sono, encontros ou aulas) ou toquem avisando algo que não está ocorrendo de acordo com o AMGC. Outro ponto de não adesão ao MGC é seu alto custo. (GILLIAM; HIRSCH, 2009) Outro fator potencialmente negativo é que a MGC pode estar susceptível ao erro, principalmente se a glicemia for menor que 2,8 mmol/L.(CHETTY et al., 2008)

Por fim, a conclusão do estudo de Chetty et al. (2008) suscita que não existe evidência definitiva para sugerir que MGC é superior ao AMGC em reduzir HbA1C em pacientes diabéticos tipo 1.

2.2.3.1 Monitoramento Glicêmico Flash

Em setembro de 2017, o FDA aprovou o Freestyle Libre (FSL) para uso pessoal pelos pacientes. O sensor descartável do sistema é aplicado na parte de trás do braço de um paciente e pode ser usado por 10 dias como dispositivo pessoal e até 14 dias com a versão Pro. (BLUM, 2018)

O sistema FSL utiliza a tecnologia subcutânea de detecção de glicose enzimática com fios para detectar os níveis de glicose no líquido intersticial, permitindo a determinação glicêmica por meio da varredura sem fio de um transmissor conectado a um filamento sensor inserido 5 mm sob a pele. (BIANCHI et al., 2019) (BLUM, 2018) O sensor pode ser lido através de roupas, além de ser resistente à água, podendo ser usado ao nadar e tomar banho. (BIANCHI et al., 2019) Profissionais e pacientes usam um dispositivo portátil para baixar as informações de glicose armazenadas no sensor, que podem ser usadas para fazer mudanças na terapia e melhorar o controle glicêmico dos pacientes. Alternativamente, os pacientes podem usar os dados no dia-a-dia para obter leituras de glicemia sob demanda, sem ter que usar uma picada no dedo para obter sangue para uso com um medidor de glicose. (BLUM, 2018)

Como a MGC, o FSL fornece níveis de glicose intersticial em tempo real, bem como tendências (indicadas por setas). O Sistema FSL mede automaticamente a glicose a cada minuto e as leituras são armazenadas em intervalos de 15 minutos. O Libre Reader é mantido perto do sensor quando é necessária uma leitura de glicose. O scanner exibe as últimas 8 horas de informações de glicose, incluindo a glicose atual, além das tendências glicêmicas

anteriores e atuais (através de gráficos e setas), a velocidade do nível atual de glicose do paciente e integra as leituras de glicemia de várias maneiras diferentes (perfis diários, valores médios de glicose, variabilidade diária, tempo gasto dentro de uma faixa pré-definida, eventos hipoglicêmicos e desempenho do sensor). (BIANCHI et al., 2019; BLUM, 2018)

A FSL oferece uma estratégia alternativa de monitoramento de glicose para uma análise abrangente do perfil de glicose sem o inconveniente do teste de glicemia capilar. Dados mostram que em pacientes com DM em insulinoterapia, o uso de FSL, comparado à MGC, aumenta a frequência de monitorização. Ainda em comparação com a MGC clássica, o FSL não tem alarmes, tornando-o inadequado para pacientes incapazes de reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia. No entanto, para todos os outros pacientes, a aceitação do dispositivo e a persistência do uso podem ser maiores, pois a presença de muitos alarmes é um motivo comum para a descontinuação da MGC. O FSL provou também ser seguro e preciso em mulheres grávidas com diabetes. (BIANCHI et al., 2019)

A tecnologia FSL é calibrada na fábrica, de forma que os pacientes não precisam calibrar com leituras do glicosímetro capilar. O sensor não precisa ser calibrado com leituras do medidor de glicose no sangue para manter a precisão. O Freestyle Libre permite que dados valiosos de glicose sejam coletados, mesmo se os pacientes forem inconsistentes com o monitoramento da glicose no sangue. (BLUM, 2018)

A introdução do FreeStyle Libre oferece aos pacientes uma nova alternativa para gerenciar a concentração de glicose no sangue, que requer menos esforço diário do paciente para realizar a quantidade recomendada de AMGC. O sistema FSL parece ter uma precisão geral semelhante aos sistemas MGC com alta precisão. A experiência de tratamento tem sido alta. Uma proporção não desprezível de valores de glicose, no entanto, se desvia mais de 20% e 30%, o que é uma preocupação estar ciente na prática clínica quando da dosagem de insulina. A calibração do sistema FreeStyle Libre provavelmente poderia ser melhorada, porque tinha um viés negativo em comparação com o sangue total capilar. (ÓLAFSDÓTTIR et al., 2017) Além disso, a acurácia do Libre diminui entre os dias 11 e 14, um achado importante para os pacientes, especialmente ao usar o sensor como dispositivo não-adjuvante continuamente por 14 dias. (BOSCARI et al, 2018).

2.2.4 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 2 semanas, a frutosamina reflete o controle glicêmico ao longo deste período. É uma alternativa útil nos casos em que a confiabilidade da

dosagem de HbA1c é comprometida por fatores que interferem neste parâmetro, como anemias ou hemoglobinopatias. Entretanto, uma associação entre os níveis de frutossamina e o desenvolvimento de complicações crônicas do DM não foi tão bem estabelecida quanto para os níveis de HbA1c. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

2.2.5 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 maneira competitiva pela glicose. Desse modo, 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.

O 1,5-AG sérico reflete inversamente a glicosúria e o tempo permanecido em hiperglicemia. 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. Este exame não é rotineiramente disponível na prática clínica, mas é possível que sua importância clínica cresça ao longo dos próximos anos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

2.3 Hemoglobina Glicada

O termo “hemoglobina glicada” define um grupo de substâncias formadas a partir da reação entre a hemoglobina A (HbA) e um açúcar. O componente mais importante deste conjunto é a fração A1C, na qual há um resíduo de glicose ligado ao grupo amino terminal de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA. A ligação entre a HbA e a glicose é o produto de uma reação não-enzimática definida como glicação, a qual ocorrerá em maior ou menor grau, conforme o nível de glicemia. A hemoglobina glicada permanece dentro das hemácias e a sua concentração, num determinado momento, dependerá, basicamente, da taxa glicêmica média e da meia-vida das hemácias. (SUMITA; ANDRIOLO, 2008).

A HbA1c tornou-se um exame essencial no controle do paciente diabético após a publicação dos estudos clínicos do DCCT, em 1993, e do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), em 1998. Esses estudos revelaram que a manutenção do nível de HbA1c abaixo de 7%, no paciente diabético, proporcionaria redução considerável no risco para o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes mellitus. (SUMITA, 2012) Uma análise observacional dos dados do UKPDS descobriu que cada redução de 1%

do nível médio atualizado de HbA1c estava associada a reduções de 14% no risco de mortalidade por todas as causas e infarto do miocárdio. (NICHOLS; JOSHUA-GOTLIB; PARASURAMAN, 2013). O estudo de Yeung, Luo e Schooling (2018) é sugestivo de que diferentes efeitos da HbA1c nos subtipos de acidente vascular encefálico (AVE) e fornece mais evidências de um papel causal da HbA1c na doença arterial coronariana (DAC). Ele conclui, inclusive, que intervenções que visam a redução da HbA1c podem ser alvos em potencial para reduzir a carga global de DAC. (YEUNG; LUO; SCHOOLING, 2018). Aguilar et al. (2009) relataram que, em pacientes com DM e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o menor risco de mortalidade ocorreu entre aqueles com níveis de HbA1c de 7,1% a 7,8%.

A exposição glicêmica cumulativa, mensurada por múltiplas medidas de HbA1c ao longo do tempo, foi previamente usada para avaliar trajetórias glicêmicas e sua associação com diversas complicações do diabetes. (LACY et al., 2018) Embora um nível alvo menor que 7,0% (53 mmol/mol) de HbA1c seja geralmente recomendado e associado a um menor risco de complicações diabéticas em comparação com níveis mais altos, em alguns estudos, apenas 13 a 15% dos pacientes com DM 1 atingiram essa meta, enquanto mais de 20% tiveram controle glicêmico muito ruim (isto é, um nível de HbA1c > 8,8% ou ≥ 73 mmol/mol). (LIND et al., 2014)

O DCCT (1993) e o EDIC (1999) demonstraram como a HbA1c elevada (sendo como alvo pela maioria das organizações mundiais glicada < 7%) contribui para as complicações em DM 1. (DANNE et al., 2017) Tratamento intensivo de DM 1, como único aspecto, geralmente não atinge hemoglobina glicosilada preconizada pelo DCCT (1993), mesmo em pacientes bem compensados que fazem monitorização glicêmica por método capilar várias vezes ao dia. Hipoglicemia assintomática e hiperglicemias pós prandiais, por exemplo, ainda são comuns nestes pacientes. (TAMBERLANE et al, 2008).

Desde então, a meta glicêmica dos níveis de HbA1c <7,0% permaneceu amplamente inquestionável até que o ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), o ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) e o VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) foram incapazes de estabelecer que o controle glicêmico rígido (metas de HbA1c $\leq 6,5\%$) reduziu os eventos cardiovasculares, e o estudo ACCORD mostrou uma associação com o aumento da mortalidade. (NICHOLS; JOSHUA-GOTLIB; PARASURAMAN, 2013)

Um bom controle glicêmico, traduzidos pelos níveis de HbA1c, que é o marcador mais usado para relacionar controle glicêmico e risco de complicações vasculares, reduzem o risco dessas complicações. (CHETTY et al., 2008). No entanto, apenas 30% dos diabéticos atingem a HbA1C alvo instituída pela ADA, entre crianças e adultos. (BECK et al., 2017) As

medições de HbA1c devem ser complementadas por parâmetros alternativos de glicose. (BIANCHI et al., 2019)

Sumita (2012) traz alguns interferentes da HbA1c que podem contribuir para essa dificuldade de se atingir seus níveis alvo. São eles:

- Presença das variantes genéticas da hemoglobina - as hemoglobinas S ou C, por exemplo, na condição heterozigótica, podem produzir interferências na medida da HbA1c, resultando valores falsamente elevados ou diminuídos;
- Doenças que alteram o tempo de sobrevivência das hemácias, como anemia hemolítica e hemorragia, podem resultar valores falsamente baixos;
- Presença de grandes quantidades de vitaminas C e E é descrita como um dos fatores que podem induzir a resultados falsamente diminuídos por inibirem o processo de glicação da hemoglobina;
- Anemia por carência de ferro, vitamina B12 ou folato, nos quais ocorre aumento da sobrevivência das hemácias, pode ser observada falsa elevação dos valores de A1C;
- Presença de hemoglobinas quimicamente modificadas, como, por exemplo, a hemoglobina carbamylada associada à uremia e a hemoglobina acetilada formada após a ingestão de elevadas doses de salicilatos, pode elevar falsamente os resultados;
- Hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, alcoolismo crônico e uso crônico de opiáceos são outras condições clínicas que podem elevar o resultado da A1C.

A hemoglobina glicada continua a ser o marcador de referência para controle glicêmico e prever risco de complicações a longo prazo, apesar de não ser tão útil na gestão pessoal do diabetes devido: fornecer informações a cada 2 a 3 meses; não detectar eventos hipo e hiperglicemiantes diários; não ser confiável em anemias, hemoglobinopatias e gestação; não refletir mudanças rápidas no controle diário da glicemia; não fornecer informação que ajude no ajuste terapêutico daqueles que estão fora do seu alvo. Por tudo isso, a variabilidade glicêmica também tem sido aceita como marcador clínico valioso para o controle glicêmico, junto à HbA1c. (DANNE et al., 2017)

Apesar de tradicionalmente se utilizar a hemoglobina glicada como parâmetro, ela não é capaz de detectar as variações glicêmicas diárias, que levam a hipo e hiperglicemias, eventos relacionados às complicações diabéticas micro e macrovasculares. (DANNE et al., 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A DIMEGLIO, Linda; EVANS-MOLINA, Carmella; A ORAM, Richard. Type 1 diabetes. **The Lancet**, [s.l.], v. 391, n. 10138, p.2449-2462, jun. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)

AGUILAR, David et al. Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients With Diabetes. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.422-428, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.049>

AHLÉN, Elsa et al. Glycemic Control, Renal Complications, and Current Smoking in Relation to Excess Risk of Mortality in Persons With Type 1 Diabetes. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.1006-1014, 9 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296816652901>

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.13-28, 17 dez. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-s002>.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.61-70, 17 dez. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-s006>.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.71-80, 17 dez. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-s007>

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.1-2, 17 dez. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-sint01>

BECK, Roy W et al. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 32, n. 8, p.1378-1383, 8 maio 2009. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0108>

BECK, Roy W. et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. **Jama**, [s.l.], v. 317, n. 4, p.371-378, 24 jan. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19975>

BIANCHI, Cristina et al. Freestyle Libre trend arrows for the management of adults with insulin-treated diabetes: A practical approach. **Journal Of Diabetes And Its**

Complications, [s.l.], v. 33, n. 1, p.6-12, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.012>

BLUM, Alyson. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. **Clinical Diabetes**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.203-204, 24 jan. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/cd17-0130>

BOSCARI, F. et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.425-427, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.003>

CHETTY, V.t. et al. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: A systematic review. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 81, n. 1, p.79-87, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.02.014>.

DANNE, Thomas et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 40, n. 12, p.1631-1640, 21 nov. 2017. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>.

DANNE, T. et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. **Diabetologia**, [s.l.], v. 51, n. 9, p.1594-1601, 1 jul. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1072-2>

Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.99-111, 1 jan. 1999. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.1.99>

GILLIAM, Lisa K.; HIRSCH, Irl B.. Practical Aspects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. **Diabetes Technology & Therapeutics**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.75-82, 2 jun. 2009. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2008.0135>

HAYEK, Ayman A Al; A ROBERT, Asirvatham; DAWISH, Mohamed A Al. Differences of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System and Finger Pricks on Clinical Characteristics and Glucose Monitoring Satisfactions in Type 1 Diabetes Using Insulin Pump. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, [s.l.], v. 12, p.1-7, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179551419861102>

HOMMEL, E. et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. **Acta Diabetologica**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.845-851, 19 jul. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-014-0598-7>

ISH-SHALOM, Maya et al. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 10, n. 6, p.1412-1413, 9 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296816653412>

TAMBORLANE, Wv. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 359, n. 14, p.1464-1476, 2 out. 2008. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0805017>

KELLY, Beth. FreeStyle Libre use in a real-world population: The Southampton City experience. **Journal Of Diabetes Nursing**, S.i., v. 23, n. 3, p.1-6, 2 jul. 2019

LACY, Mary E. et al. Long-term Glycemic Control and Dementia Risk in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 41, n. 11, p.2339-2345, 4 set. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0073>

LARSEN, Mogens Lytken; HØRDER, Mogens; MOGENSEN, Erik F.. Effect of Long-Term Monitoring of Glycosylated Hemoglobin Levels in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 323, n. 15, p.1021-1025, 11 out. 1990. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199010113231503>

LIND, Marcus et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 21, p.1972-1982, 20 nov. 2014. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1408214>

MILLER, Kellee M. et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 38, n. 6, p.971-978, 21 maio 2015. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0078>.

NICHOLS, Gregory A.; JOSHUA-GOTLIB, Sandra; PARASURAMAN, Shreekant. Glycemic Control and Risk of Cardiovascular Disease Hospitalization and All-Cause Mortality. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 62, n. 2, p.121-127, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.031>

ÓLAFSDÓTTIR, Arndís F. et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.164-172, mar. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0392>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes**. 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes**. 2015-2016. Rio de Janeiro: 2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>

SUMITA, Nairo M. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). **J Bras Patol Med Lab**, [S.l.], v. 48, n. 5, p.312-313, nov. 2012

SUMITA, Nairo Massakazu; ANDRIOLO, Adagmar. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.169-174, jun. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442008000300003>

The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 329, n. 14, p.977-986, 30 set. 1993. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199309303291401>

TOSCHI, Elena et al. Evaluating a Glucose-Sensor-Based Tool to Help Clinicians and Adults With Type 1 Diabetes Improve Self-Management Skills. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.1143-1151, 31 jul. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296818791534>

YEUNG, Shiu Lun Au; LUO, Shan; SCHOOLING, C. Mary. The Impact of Glycated Hemoglobin (HbA1c) on Cardiovascular Disease Risk: A Mendelian Randomization Study Using UK Biobank. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 41, n. 9, p.1991-1997, 27 jun. 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0289>

3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Informações Gerais

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS).

O MS deve ser apresentado exclusivamente para os **ABE&M**, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Os autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês recomenda-se que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

Categorias de Manuscritos

Contribuições originais de pesquisa podem ser submetidas aos **ABE&M** como artigo original ou comunicação resumida. Outras categorias especiais de MS são descritas abaixo. Todos os MS devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal,

conforme especificado abaixo. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de MS e é descrito em detalhes na seção "Preparação do Manuscrito".

Artigos Originais

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Comunicação Resumida

A comunicação resumida consiste de dados originais de importância suficiente para justificar a publicação imediata. É uma descrição sucinta dos resultados confirmatórios ou negativos de um estudo focado, simples e objetivo. Objetividade e clareza aumentam a possibilidade de um manuscrito ser aceito para publicação como comunicação rápida. O texto principal deve ter no máximo 1500 palavras, até 20 referências e não mais que duas ilustrações (tabelas ou figuras ou uma de cada).

Artigos de Revisão

Os **ABE&M** publica artigos de revisão que apresentam uma avaliação crítica e abrangente da literatura sobre questões atuais no campo da endocrinologia e da metabologia nas áreas clínica ou básica. **Todos os artigos de revisão são submetidos preferencialmente após convite dos ABE&M e estão sujeitos a revisão pelos pares.** Artigos nesta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área de conhecimento, ou quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio, receber a

aprovação do conselho editorial. Estes MS não devem ter mais de 4000 palavras no texto principal, não podem incluir mais de quatro figuras ou tabelas e até 60 referências. Os autores devem mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para o uso de figuras ou tabelas publicadas previamente.

Diretrizes ou Consensos

Consensos ou diretrizes propostos por **sociedades de profissionais, forças-tarefa e outras associações** relacionadas com a Endocrinologia e Metabologia podem ser publicadas pela **ABE&M**. Todos os MS serão submetidos a revisão por pares, devem ser modificáveis em resposta às críticas e serão publicados apenas se cumprirem as normas editoriais da revista. Estes MS habitualmente não devem ultrapassar 3600 palavras no texto principal, não devem incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 60 referências.

Relato de caso

Comunicação breve utilizada para apresentar relatos de casos, ou de caso isolado, de importância clínica ou científica. Estes relatórios devem ser concisos e objetivos. Devem conter dados de pacientes isolados ou de famílias **que adicionem substancialmente conhecimento à etiologia, patogênese e história natural da condição descrita**. O relato de caso deve conter até 2000 palavras, não incluir mais de quatro figuras e tabelas e ter até 30 referências.

Carta ao Editor

Cartas ao Editor podem ser apresentadas em resposta à artigos publicados no **ABE&M nas ultimas 3 edições**. As cartas devem ser breves comentários relacionados a pontos específicos, de acordo ou desacordo, com o trabalho publicado. Dados originais publicados

relacionados ao artigo publicado são estimulados. As cartas podem ter no máximo 500 palavras e cinco referências completas. Figuras e tabelas não podem ser incluídas.

Preparação do manuscrito

Formato Geral

Os **ABE&M** exige que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações: O manuscrito deve ser apresentado em formato Word. Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte *Times New Roman* ou *Arial*, tamanho 11.

Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado. Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos **ABE&M**. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título.
2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
3. Texto principal.
4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.

5.Agradecimentos.

6.Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho

7.Referências

.

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1.Título do artigo.

2.Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.

3.Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência

4.Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de Página

5.Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).

6.Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

7.Tipo do manuscrito

Resumos

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo devem ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

Introdução

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

Materiais e Métodos

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

Autoria

Os **ABE&M** adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co-autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para: concepção e desenho, análise ou interpretação de dados redação do artigo ou revisão crítica do

conteúdo intelectual aprovação final da versão a ser publicada. Todas essas condições devem ser respeitadas.

O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos **ABE&M**.

Conflito de interesses

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

Referências

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

Tabelas

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto- explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

Gráficos e Figuras

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

Fotografias

Os **ABE&M** preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos **ABE&M**. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

Unidades de Medida

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

Abreviaturas padrão

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

Pacientes

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas. Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

Animais de Experimentação

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs . Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al .J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008- 9169-9.

Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (<http://www.genenames.org/~V>).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>) - Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

- Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos
- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.
- Siglas devem ser usados com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

Trabalhos Apresentados Em Inglês

O MS deve ser escrito em Inglês claro e conciso. Evite jargões e neologismos. A revista não está preparada para realizar grandes correções de linguagem, o que é de responsabilidade do autor. Se o Inglês não é a primeira língua dos autores, o MS deve ser

revisado por um especialista em língua inglesa ou um nativo. Para os não-nativos da língua inglesa e autores internacionais que gostariam de assistência com a sua escrita antes da apresentação, sugerimos o serviço de edição científica do American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/index.php>) ou o PaperCheck ([http:// www.papercheck.com/](http://www.papercheck.com/)).

© 2009 ABE&M Rua Botucatu, 572, Conjunto 83 04023-062 São Paulo SP Brasil
Tel./Fax: +55 11 5575-0311 abem@uol.com.br

4 ARTIGO ORIGINAL

IMPACTO DO USO DE UM SENSOR DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE NO CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Matheus Cisneiros Silva de Oliveira¹; Clara Simony de Sousa Santos ¹; Guilherme Andrade Nascimento¹; Pâmela Chave de Jesus¹; Glauciane Freire dos Santos¹; Thayanne Karolyne Andrade Santos¹; Maria de Lourdes Passos Machado²; Mariana Garcez Varela²; Lysandro pinto Borges¹; Naira Horta Melo¹; Karla Freire Rezende¹; Carla Raquel Pereira Oliveira¹.

1. Universidade Federal de Sergipe (UFS)

2. Centro de Diabetes - Instituto de Previdência do Estado de Sergipe (IPES)

Endereço para correspondência: Matheus Cisneiros Silva de Oliveira; Rua Cláudio Batista, s/n, Palestina, Aracaju/SE, CEP 49060-108; cisneiros.matheus@gmail.com; tel (79) 9 99100710

Título abreviado: Sistema de Monitorização Contínua de Glicemia e DM1

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Type 1; Glycated Hemoglobin A; Glycemic control; FreeStyle Libre.

Número de palavras: 3100

Tipo de manuscrito: Artigo original

RESUMO

Objetivo: Novas tecnologias contribuem para gerenciamento clínico-terapêutico do diabetes mellitus (DM), marcadamente os portadores de DM tipo 1 (DM1). Estes necessitam de automonitorização glicêmica, realizada convencionalmente através de 3-5 punções digitais/dia. O sistema *Flash Glucose Monitoring System* utiliza sensor subcutâneo trocado a cada 15 dias e permite gravação de 8 horas sem nova leitura. Este estudo visou avaliar o impacto da automonitorização por sistema *flash* nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) e na insulino terapia de portadores de DM1. **Métodos:** Coorte prospectiva com 35 pacientes com DM1 (62,8% sexo feminino, com $31,7 \pm 10,3$ anos, $60,9 \pm 13,6$ Kg, $1,6 \pm 0,08$ m, IMC de $23,4 \pm 5,04$, tempo médio de DM $7,7 \pm 8,3$ anos e 81% SUS dependente) que utilizaram por 3 meses o sensor FreeStyle® Libre trocado a cada 15 dias. Todas as 6 trocas foram realizadas pela equipe médica junto à avaliação clínica e ajustes da insulino terapia mediante informações do sensor. A HbA1C por HPLC (mg/dl) foi dosada no dia da colocação do primeiro sensor e na retirada do último. A dose diária total de insulina (DDTI, U), somatório da dose basal e prandial; dose diária basal (DDB, U); dose diária prandial (DDP, U) e o percentual de insulina basal (PIB, %) foram avaliados antes e após os 3 meses. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e a análise estatística foi realizada no *software* IBM SPSS, pelo teste T pareado e considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** A HbA1C reduziu de $8,6 \pm 1,3\%$ para $7,9 \pm 0,9\%$ ($p = 0,001$). A DDTI não se alterou (antes, $44,9 \pm 21,3$ U e após $44,5 \pm 21,2$ U; $p = 0,601$). A DDB e o PIB reduziram ($26,5 \pm 13,1$ U para $23,9 \pm 12,2$ U; $p = 0,004$ e $58,2 \pm 7,4$ para $51,1 \pm 8,0$, $p = 0,001$; respectivamente). A dose diária prandial (DDP) aumentou de $18,5 \pm 8,4$ U para $20,6 \pm 9,2$, $p = 0,008$. **Conclusões:** A substituição da automonitorização convencional (múltiplas punções digitais) pelo uso do sistema flash promoveu redução na HbA1C sem incremento na dose total de insulina de pacientes portadores de DM1. A melhora da proporção basal-bolus no final do estudo contribuiu para este resultado.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, que cursa com a destruição das células beta pancreáticas levando a deficiência absoluta de insulina (1, 2). O DM1 parece decorrer de uma complexa interação entre fatores ambientais, genéticos, metabólicos e imunológicos (2, 3).

A insulina continua sendo a base do tratamento desses pacientes. Ela vem evoluindo ao longo dos anos e atualmente dispomos de análogos da insulina de diversas durações de ação com o intuito de manter o controle glicêmico basal, bem como prandial com poucas hipoglicemias noturnas ou graves. Para um adequado controle metabólico são necessárias múltiplas doses de insulina ao longo do dia ou utilização de bomba de insulina (3).

Ainda assim, Chetty et al. (2008) pontuam que ainda existem barreiras que se interpõem nesse manejo, dificultando aos pacientes alcançarem um controle glicêmico ótimo. Desde as publicações do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993) ficou claro no manejo clínico do DM1 que se faz necessário atingir e manter metas de hemoglobina glicada (HbA1C) menor que 7% para evitar complicações microvasculares e cardiovasculares, típicas da descompensação crônica dessa patologia. Outros estudos demonstraram ainda que a variabilidade glicêmica do paciente com DM1 também é um potente fator de risco para tais complicações (3, 4). Apenas 30% dos diabéticos adultos tipo 1 atingem a meta de controle de HbA1C de 7,0% e aproximadamente 17-23% das crianças DM1 atingem a meta de 7,5% (metas instituídas pela ADA) (6).

Visando melhorar tal cenário, os pacientes portadores de DM1 devem monitorizar suas glicemias de forma complementar à HbA1C. O automonitoramento glicêmico capilar (AMGC) auxilia bastante no manejo clínico de pacientes tratados com múltiplas doses diárias de insulina (1, 7). Recomenda-se que pacientes diabéticos tipo 1 monitorem sua glicemia de 3 a 7 vezes ao dia para um controle glicêmico ótimo (8). No entanto, O AMGC é frustrante para pacientes recém-diagnosticados e aqueles cronicamente tratados devido à constante dor da picada de dedo (9), crescendo a importância de um monitoramento contínuo que possibilite ao paciente um melhor autocuidado (5, 1).

Em 2014 foi lançada uma moderna forma de automonitorização, que é realizada através do Sistema Flash de Monitoramento Glicêmico (FGMS). O sistema conta com um sensor, que é aplicado em região posterior do braço quinzenalmente, e um monitor, que lê o sensor e demonstra valor glicêmico em tempo real e ainda armazena dados por 8 horas sem leitura. Constitui-se então como um mecanismo de monitoramento glicêmico onde o paciente pode monitorar sua glicemia a qualquer hora

do dia sem o desconforto da picada (9), com calibração de fábrica, sensores menores e bom custo-benefício, além de fácil interpretação dos dados das últimas 8h (11, 10); O Sistema Flash produz um perfil ambulatorial de glicose após download dos dados contidos no seu sensor, cujos resultados elucidam melhor o controle glicêmico e diminuição da variabilidade glicêmica (5, 7).

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar se o uso do sensor FreeStyle Libre de monitorização contínua de glicemia (FGMS) promove redução da HbA1C de pacientes portadores de diabetes tipo 1, habituados a realizar AMGC de 3 a 5 vezes ao dia através de tiras reagentes, que mantem descontrolo glicêmico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo prospectivo longitudinal do tipo coorte realizado de julho a dezembro de 2018 em dois centros especializados de Aracaju/SE: o CEMAR (Centro de Especialidades Médicas de Aracaju), que faz parte da rede de atenção secundária do Sistema Único de Saúde (SUS), e o Centro de Diabetes de Sergipe/IPES (Instituto de Previdência do Estado de Sergipe).

População do Estudo

Critérios de inclusão:

1. Ser portador de diabetes mellitus tipo 1;
2. Descompensação glicêmica (Possuir HbA1C $\geq$ 8,0 nos 3 meses que antecederam o convite a adentrar no estudo);
3. Possibilidade de comparecer ao CEMAR/Siqueira Campos quinzenalmente para troca dos sensores e ajuste terapêutico com equipe médica;

Um total de 37 pacientes foram convidados a participar do estudo. Desses, 81% (30 pacientes) foram provenientes do CEMAR/Siqueira Campos e 19% (7 pacientes) do Centro de Diabetes/IPES.

Critérios de Exclusão:

1. Perda de 2 ou mais sensores com menos de 5 dias de uso (1 paciente)
2. Não realização da glicada ao final do estudo (1 paciente)

Ambos os pacientes excluídos foram provenientes do CEMAR.

A população final do estudo foi constituída por 35 pacientes, dos quais 81% eram usuários do SUS e 62,9%, mulheres. A média de idade foi $31,71 \pm 10,35$ anos (variando entre 12 e 62 anos) e o tempo médio de diagnóstico de diabetes foi de $DM\ 7,7 \pm 8,3$ anos. Em relação à antropometria, o peso médio variou de $60,94 \pm 13,60$ Kg; Altura média de $1,61 \pm 0,08$ m; IMC médio de $23,41 \pm 5,04$ Kg/m². Todos os pacientes eram acostumados a monitorizarem a glicemia através do AMGC de 3 a 5 vezes ao dia e insulinizados em regime basal-bolus. Treze pacientes (37,1%) faziam contagem de carboidratos.

Protocolo do Estudo

O convite a ingressar no estudo foi realizado em consulta médica prévia de acompanhamento de rotina dos pacientes em seus respectivos centros de referência para DM1 (CEMAR ou Centro de Diabetes/IPES).

No dia em que cada paciente deu entrada no projeto, foi realizada uma sessão educativa sobre o funcionamento do FreeStyle Libre® (FLS) (Abott Diabetes Care Inc., Aracaju, SE, Brasil); um sensor de monitorização glicêmica do tipo flash; e explicação sobre a dinâmica de leitura dos dados, trocas dos sensores e reavaliação terapêutica quinzenal nos 3 meses do estudo (6 sensores).

Em seguida, foram realizadas as medidas antropométricas (altura, peso e índice de massa corpórea – IMC) e coletado sangue de veia periférica para dosagem da hemoglobina glicada (HbA1C) pelo método cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e de peptídeo C, ambos no mesmo laboratório. Como só recebemos a glicada de confirmação após alguns dias, mesmo que esta glicada não fosse maior que 8%, o paciente permanecia no estudo.

Procedemos então a aplicação dos sensores em região posterior do braço dos pacientes e a ativação dos respectivos leitores pela equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros, farmacêuticos e estudantes de graduação) e orientamos os pacientes da necessidade de fazer a leitura várias vezes ao dia com intervalo mínimo entre duas leituras consecutivas de 15 minutos e máximo, idealmente, de 8h.

Os leitores foram cadastrados com intervalo glicêmico de 70-180 no primeiro mês (dois primeiros sensores) e de 70-150 para os dois meses seguintes (quatro últimos sensores). Como o FSL é desprovido de alarmes para hipo e hiperglicemias, orientamos os pacientes que quando aparecessem os

símbolos “LO” ou “HI”, que indicam, respectivamente, hipoglicemia e hiperglicemia, conferissem aquela medida glicêmica com tiras reagentes no próprio leitor do FSL, que também é um glicosímetro.

A cada vinda dos pacientes, seguindo as informações da monitorização por FSL, eram ajustadas as doses de insulinas sendo avaliados antes e após os 3 meses de estudo.

As doses de insulina foram determinadas em consulta médica-endocrinológica e analisadas da seguinte forma:

-Dose diária total de insulina, somatório da dose basal e prandial (DDTI, U): consiste na média da somatória total de unidades diárias de insulina utilizadas por todos os pacientes, composta por dose de insulina de longa duração (“dose basal”) e doses de insulina rápida ou de ultrarrápida duração após refeições (“dose prandial”) de cada paciente;

-Dose diária basal (DDB, U): consiste na média da somatória total de unidades diárias de insulina de longa duração;

Dose diária prandial (DDP, U): consiste na média da somatória total de unidades diárias de insulina ultra-rápida;

-Percentual de insulina basal (PIB, %): significa a proporção de unidades de insulina basal (de longa duração) em relação à dose diária total de insulina;

No dia da retirada do último sensor, novamente foi coletado sangue para dosagem da HbA1C em mesmo laboratório.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas de Sergipe (CAAE: 14555719.7.0000.5546) e todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 1).

Análise Estatística

Os dados de HbA1C, DDTI, DDB, DDP e PIB antes e 3 meses após o uso do sensor foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e comparados pelo teste T pareado. O número de pacientes com glicada abaixo de 7% antes e após o estudo foi comparado pelo binomial. Toda a análise estatística foi realizada através do programa IBM Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 20 e considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O Gráfico 1 demonstra a redução da média da HbA1C ($8,6 \pm 1,2\%$ para $7,9 \pm 0,8\%$, $p=0,001$) após 12 semanas de uso do FSL.

A tabela 1 apresenta todas as doses de insulina, antes e os 6 ajustes realizados devido as informações do sensor.

DISCUSSÃO

O presente estudo proporcionou a pacientes diabéticos tipo 1 acostumados a monitorar a glicemia com 3 a 5 punções digitais (AMGC) a experiência de diminuir o desconforto causado pelas picadas de dedo, além de uma maior percepção do seu perfil glicêmico ao longo das 24h do dia com as informações fornecidas pelo FSL. Esse maior discernimento do próprio paciente e da equipe médica quanto à variabilidade glicêmica e os principais fatores que a influenciavam em cada paciente resultou numa melhora do controle glicêmico aferido pela dosagem da HbA1C.

Desde o final do século passado, Larsen, Hørder e Mogensen (1990), comparando dois grupos de diabéticos tipo 1 por 12 meses, já haviam conseguido comprovar uma redução de HbA1C de $10,1 \pm 1,8\%$ para $9,5 \pm 1,3\%$ ($p<0,005$) no grupo que manteve acompanhamento trimestral de controle glicêmico através da dosagem sérica trimestral de HbA1C versus avaliação anual. Uma de suas principais conclusões foi que a melhora do controle se deve a avaliação rotineira do perfil glicêmico (16).

Quase 3 décadas depois, já é possível que essa rotina seja de 5/5 minutos (CGMS) e até 1/1 minuto (FGMS). Pensando linearmente a Larsen, Hørder e Mogensen, com a intensificação desse monitoramento (com FGMS) no mesmo perfil de pacientes (portadores de DM1), esperávamos encontrar uma redução de HbA1C. Um possível limitante seria o uso do sensor por apenas 3 meses.

Já é sabido, então, e extensamente discutido na literatura, a melhora significativa nos valores de HbA1C que o monitoramento contínuo traz em relação ao AMGC. Chetty et al (2008), no entanto, pontua a controvérsia que poderia existir nessa relação de superioridade do CGMS em relação à AMGC. Para tal, este autor conduziu uma meta-análise sistemática na literatura para avaliar qual desses métodos teria maior capacidade de reduzir níveis de HbA1C. A conclusão desta revisão foi que,

em pacientes diabéticos tipo 1, o CGMS tem maior tendência para reduzir glicada que AMGC, porém sem significância estatística. (4)

Ludvigsson e Hanas (2003), avaliando 27 pacientes com DM1 (Idade entre 20 e 75 anos), demonstraram uma redução de HbA1C de 0,29% ($p = 0,013$) em 12 semanas de uso de CGMS. (12) Lagarde et al (2006) compararam a redução da HbA1C entre um grupo de crianças DM1 utilizando CGMS e outro utilizando AMGC (N total = 27) durante 12 semanas e concluíram que houve redução de $0,61 \pm 0,68\%$ ($p = 0,03$) da HbA1C do grupo da CGMS, sem significância estatística na redução da HbA1C do grupo da AMGC. (13) CHICO et al (2003) observaram uma redução na HbA1C de $8,3 \pm 1,6\%$ para $7,5 \pm 1,2\%$ ($P < 0,01$) em 40 pacientes com DM1 utilizando o CGMS acompanhados por 12 semanas. (14)

O grande estudo randomizado norte-americano DIAMOND que incluiu diabéticos tipo 1 adultos (25 anos ou mais) com, no mínimo, 1 ano de insulinoterapia com múltiplas injeções ao dia comparou se o grupo em uso do CGMS alcançaria menores níveis de HbA1C do que o grupo controle, que faria AMGC ao menos 4 vezes ao dia. A redução média de HbA1C ocorreu em ambos os grupos, sendo de 1,1% e 0,5%, nos grupos CGMS e AMGC, respectivamente, ao final de 12 semanas e de 1,0% e 0,4% nos grupos CGMS e AMGC, respectivamente, ao final de 24 semanas ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa de mudança na dose total de insulina por quilo de peso de ambos os grupos. (17) Esse estudo corrobora então, nosso achado de redução de HbA1C sem aumento da dose total de insulina em pacientes DM1, contudo no nosso estudo foi utilizado FGMS.

Da mesma forma que citado acima, outros estudos que compararam o CGMS e AMGC por 12 semanas (12, 14) e 6 meses (11) também demonstraram redução da HbA1C. Contudo, mais recentemente, o uso do sistema flash de monitorização contínua tem se tornado cada vez mais popular, não somente devido às limitações e dificuldades de uso do CGMS, mas principalmente devido seus benefícios, como a não necessidade de calibração e fácil interpretação dos dados (18, 17, 21)

Vários trabalhos recentes em pacientes portadores de DM1 utilizando FSL para avaliar melhora no controle glicêmico, tem dados que corroboram com os nossos dados, a citar: são de Toschi et al (2018) (Redução de $0,5 \pm 0,07\%$, $p < 0,01$ em 14 semanas); Paris et al (2018) (Redução de $8,51\% \pm 0,14\%$ para $7,77\% \pm 0,09\%$ em 12 meses); Landau et al (2018) (Redução de $8,86 \pm 0,23$ para $8,05 \pm$

211 0.2%, $p=0,0001$ em 3 meses); Hayek, A Robert e Dawish (2017) (Redução de $8,5 \pm 1,07$ para $7,84 \pm$
212 $1,06$ em 12 meses).

213 No Reino Unido, por exemplo, McKnight e Gibb (2017) analisaram o banco de dados de 523
214 pacientes DM 1 (346 que usavam FSL e 177 que não o utilizavam) de uma clínica em Edimburgo.
215 Eles observaram que antes de usar o sensor, os pacientes que faziam uso do FSL apresentavam
216 HbA1C sutilmente mais baixa (7,7%) do que aqueles que não utilizavam FSL (8,0%), $p=0,033$. No
217 entanto, após 1 ano de uso, os indivíduos em uso do FSL reduziram 0,2% ($-0,7-0,3\%$), enquanto que
218 os que não utilizavam esse sistema reduziram 0,1% ($-0,4-0,7\%$), $p<0,001$. (22)

219 Nosso trabalho compartilha, então, relevância clínica com a literatura, visto a corroboração de
220 decréscimo na HbA1C por esses e outros trabalhos, que desenvolveram linha de pesquisa similar e
221 utilizaram-se de um N (População do estudo) e tempo de avaliação semelhantes aos nossos, porém
222 mantendo diferenças pontuais em relação a nós, que serão melhor elucidadas em seguida.

223 Encontramos na literatura trabalhos utilizando o sistema FSL com DM1 e DM2 (7) e só com
224 DM1 (9), que também demonstraram redução da glicada, contudo, diferentemente ao nosso estudo,
225 não foram avaliadas mudanças na insulino terapia e/ou drogas orais que pudesse ser parcialmente
226 justificar esta melhora metabólica (7).

227 De modo diferente, Dover et al (2017) conduziram um estudo prospectivo na Inglaterra com n
228 $= 25$ (Todos pacientes DM1) e tempo de 8 semanas, no qual os pacientes, previamente habituados a
229 tratamento insulínico com múltiplas injeções ao dia, aumentaram os bolus do tratamento de 16 para
230 44% ($p=0,026$) para conseguir atingir uma redução de $0,59 \pm 0,15\%$ na HbA1C, o que também
231 revalida nosso achado de redução de HbA1C com modificação na relação insulina basal/prandial, mas
232 sem aumento na DDTI (10)

233 Um estudo norte-americano tentou otimizar a utilização de um aplicativo que identifica as
234 causas mais prevalentes de mudanças na glicemia (hiper/hipoglicemias, mudanças bruscas) com a
235 ajuda do FreeStyle Libre em 30 adultos portadores de DM1. A avaliação durou 14 semanas e o
236 resultado observado foi uma redução de $0,5\% \pm 0,7\%$ da HbA1C ($p<0,01$). Tanto em nosso estudo
237 quanto no de Toschi et al (2018), houve uma redução da HbA1C sem aumento na dose total de
238 insulina (DDTI). Enquanto o estudo norte-americano atribuiu essa diminuição nos níveis glicêmicos à

redução da ingesta de carboidratos, fato que não foi avaliado no nosso estudo. Nós atribuímos, em parte, à melhora do controle glicêmico a melhora da relação de insulina basal-bolus. (5)

Importante salientar um trabalho realizado quase simultaneamente ao nosso, na Arábia Saudita, no qual os autores Hayek; Roberts; Dawish (2019) conduziram 47 pacientes com DM1 (mais jovens que nossos pacientes, entre 17-21 anos) com perfil ambulatorial similar ao nosso, ou seja, previamente acostumados a monitorar a glicemia por punção digital através de tiras reagentes (AMGC) e que utilizaram o FSL pelo mesmo período (12 semanas) que nosso estudo. Eles obtiveram uma redução de HbA1C que foi inferior a que encontramos, de 8.42 ± 0.65 para 8.09 ± 1.14 ($P = 0,042$), mas observaram um aumento na dose total de insulina ($0,71 \pm 0,13$ para $0,81 \pm 0,14$, $p=0,0001$), diferentemente do que foi constatado no nosso estudo, mas, como o nosso estudo, este também demonstrou uma redução da relação de insulina basal/bólus. (9)

A inovação que o sistema FreeStyle Libre traz na abordagem do DM é justamente a possibilidade de o paciente monitorizar sua própria glicemia e a qualquer hora do dia, sendo detectadas alterações glicêmicas inclusive em momentos de esquecimento ou inoportunos (durante sono), em virtude do perfil glicêmico diário que é criado pelo sensor (9). Em nosso estudo prospectivo, mostrou-se que quando é possível visualizar e controlar a variabilidade glicêmica do paciente DM1 ao longo do dia e continuamente por vários dias, é factível tomar medidas terapêuticas muito mais eficazes para atingir um controle glicêmico ótimo. A relação controle glicêmico e insulino-terapia pôde ser comprovada em nosso estudo como pilares imprescindíveis no manejo do paciente portador de DM1, visto que uma melhora no controle glicêmico conseguiu ser atingida, em parte, devido a alteração da relação insulina basal/bólus prandial e não necessariamente pelo aumento da dose total de insulina, que provocaria o aumento da probabilidade de hipoglicemia excessiva iatrogênica.

Dessa forma, estaríamos atenuando o maior limite pontuado por Toschi et al (2018) para alcançar o alvo de HbA1C pelo diabético: a variabilidade glicêmica, que se torna uma das maiores miras das novas tecnologias em diabetes (5). O ensaio randomizado multicêntrico e prospectivo de BOLINDER et al (2016), por exemplo, que comparou pacientes diabéticos tipo 1 divididos em um grupo controle utilizando AMGC e outro de intervenção utilizando FGMS, não encontrou mudança

significativa entre a HbA1C dos 2 grupos em 6 meses de análise, mas concluiu que os valores (média e desvio-padrão) de variabilidade glicêmica do grupo utilizando FSL foram significativamente menores (15).

Em conclusão, nossos resultados sugerem que pacientes diabéticos tipo 1 descompensados previamente adaptados a monitorar glicemia por AMGC podem se beneficiar da abordagem intensiva que o monitoramento contínuo tipo flash com melhora de controle metabólico, evidenciado pela melhora nos níveis de HbA1C dos pacientes dos nossos ambulatorios neste estudo em apenas 3 meses. Essa melhora de perfil glicêmico não ocorreu a despeito de aumento das doses de insulina, mas sim de melhora na relação basal-bolus, com diminuição das doses de insulina basal.

Conflito de Interesses: Declaro que nosso estudo não teve nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes**. 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>
2. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. **Diabetes Care**, 2019.
3. A DIMEGLIO, Linda; EVANS-MOLINA, Carmella; A ORAM, Richard. Type 1 diabetes. **The Lancet**, [s.l.], v. 391, n. 10138, p.2449-2462, jun. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)
4. CHETTY, V.t. et al. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: A systematic review. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 81, n. 1, p.79-87, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.02.014>
5. TOSCHI, Elena et al. Evaluating a Glucose-Sensor-Based Tool to Help Clinicians and Adults With Type 1 Diabetes Improve Self-Management Skills. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.1143-1151, 31 jul. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296818791534>
6. MILLER, Kellee M. et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 38, n. 6, p.971-978, 21 maio 2015. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0078>.
7. ISH-SHALOM, Maya et al. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 10, n. 6, p.1412-1413, 9 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296816653412>
8. ÓLAFSDÓTTIR, Arndís F. et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1

- Diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.164-172, mar. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0392>
9. HAYEK, Ayman A Al; A ROBERT, Asirvatham; DAWISH, Mohamed A Al. Differences of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System and Finger Pricks on Clinical Characteristics and Glucose Monitoring Satisfactions in Type 1 Diabetes Using Insulin Pump. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, [s.l.], v. 12, p.1-7, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179551419861102>
 10. DOVER, Anna R. et al. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. **Journal Of Diabetes Science And Technology**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.442-443, 28 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1932296816661560>
 11. KELLY, Beth. FreeStyle Libre use in a real-world population: The Southampton City experience. **Journal Of Diabetes Nursing**, S.i., v. 23, n. 3, p.1-6, 2 jul. 2019
 12. LUDVIGSSON, J.; HANAS, R.. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Improved Metabolic Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Controlled Crossover Study. **Pediatrics**, [s.l.], v. 111, n. 5, p.933-938, 1 maio 2003. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.5.933>
 13. LAGARDE, William H. et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. **Pediatric Diabetes**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.159-164, jun. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-543x.2006.00162.x>
 14. CHICO, A. et al. The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemias in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.1153-1157, 1 abr. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1153>
 15. BOLINDER, Jan et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, n. 10057, p.2254-2263, nov. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31535-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31535-5)
 16. LARSEN, Mogens Lytken; HØRDER, Mogens; MOGENSEN, Erik F.. Effect of Long-Term Monitoring of Glycosylated Hemoglobin Levels in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 323, n. 15, p.1021-1025, 11 out. 1990. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199010113231503>
 17. BECK, Roy W. et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. **Jama**, [s.l.], v. 317, n. 4, p.371-378, 24 jan. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19975>
 18. PARIS, Isabelle et al. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.1-9, 17 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.23>
 19. LANDAU, Zohar et al. Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. **Acta Diabetologica**, [s.l.], v. 55, n. 12, p.1303-1310, 31 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1218-8>
 20. HAYEK, Ayman A Al; A ROBERT, Asirvatham; DAWISH, Mohamed A Al. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, [s.l.], v. 10, p.1-6, jan. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179551417746957>

- 359 21. LIND, Marcus et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. **New**
360 **England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 21, p.1972-1982, 20 nov. 2014.
361 Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1408214>
362 22. MCKNIGHT, J. A.; GIBB, F. W.. Flash Glucose Monitoring is associated with improved
363 glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes
364 centre. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.732-732, 18 abr. 2017. Wiley.
365 <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13315>

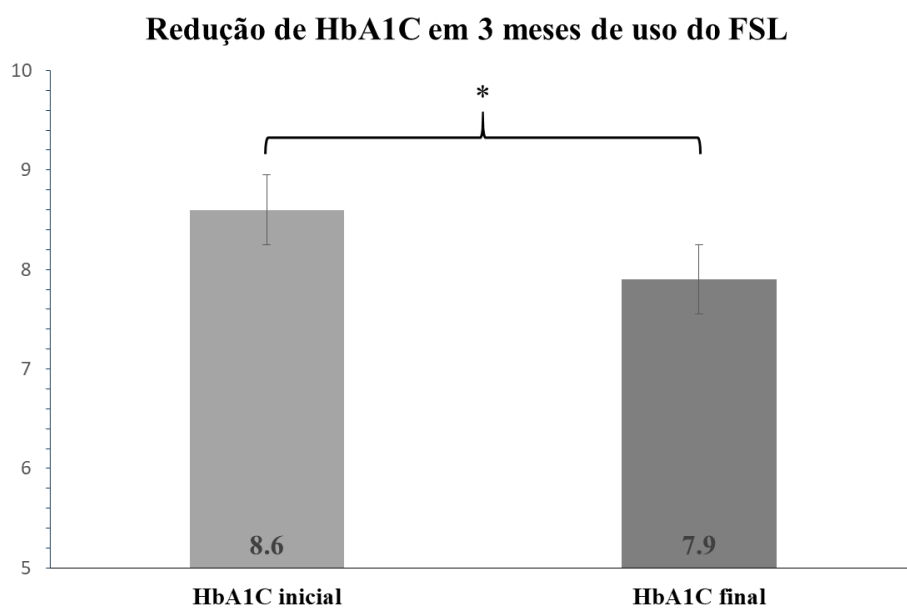


Gráfico 1. Valores de HbA1C (média $\pm$ desvio-padrão) no início e final do estudo. *p = 0,001

Tabela 1: Médias $\pm$ desvio-padrão (DP) das doses de insulina em cada visita dos pacientes à consulta médica.

Dose de insulina	Antes	1ª leitura	2ª leitura	3ª leitura	4ª leitura	5ª leitura	6ª leitura
Total	44,9 $\pm$ 21,3	44,5 $\pm$ 21,2	45,0 $\pm$ 21,2	44,6 $\pm$ 21,1	45,6 $\pm$ 21,6	45,4 $\pm$ 21,9	43,6 $\pm$ 21,4
Basal	26,5 $\pm$ 13,1	25,7 $\pm$ 13,7	24,8 $\pm$ 12,8	24,3 $\pm$ 12,4	24,5 $\pm$ 12,4	24,2 $\pm$ 12,1	23,9 $\pm$ 12,2 ^a
Prandial	18,5 $\pm$ 8,4	18,9 $\pm$ 7,9	20,2 $\pm$ 8,5	20,4 $\pm$ 8,8	21,4 $\pm$ 9,5	21,5 $\pm$ 9,7	20,6 $\pm$ 9,2 ^b
PIB (%)	58,2 $\pm$ 7,4	55,8 $\pm$ 8,0	53,9 $\pm$ 7,9	53,0 $\pm$ 6,6	52,2 $\pm$ 6,6	51,4 $\pm$ 6,8	51,1 $\pm$ 8,0 ^c

a: p= 0,004; b: p= 0,008 e c: p=0,001 em relação a antes da colocação do sensor.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Prezado (a) senhor (a):

Será elaborada uma pesquisa sobre a avaliação Clínica Comparativa entre dois métodos de monitorização de glicemia em pacientes DM1 e DM2.

O objetivo do estudo será avaliar se o uso do sensor de monitorização contínua de glicemia é mais eficiente que a monitorização glicêmica por fita reagente.

O sensor é discreto, semelhante a uma moeda de um real, é aplicado na parte posterior superior do braço, pode ser escaneado sobre a roupa, mede de forma contínua as leituras da glicose e armazena os dados diariamente durante o dia e a noite, além de eliminar picadas dolorosas no dedo. O sensor deve ser trocado a cada 15 dias. O leitor é compacto e leve, fácil de segurar e carregar, fornece um panorama completo da glicose do paciente, permitindo adicionar notas de alimentos e doses de insulina.

Solicitamos a sua colaboração para desenvolver este projeto, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área da Saúde e publicar em Revista Científica Nacional e/ou Internacional. Seu nome será mantido em sigilo absoluto.

Esclarecemos que sua participação, ou da pessoa da qual você é responsável legal no estudo é voluntário e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo pesquisador (a). Caso decida não participar do estudo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na instituição, o estudo não traz risco ao paciente, visa somente o benefício. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa, tendo como pesquisadores responsáveis: Dra. Naira H. Melo, Dra. Mariana G. Franco, Dra. Carla Raquel P. Oliveira, Dra. Karla F. Rezende e Dr. Lysandro P. Borges.

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável presente

Considerando que fui informado (a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, declaro meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações).

Assinatura do Participante ou Responsável Legal

Impressão Dactiloscópica

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com os pesquisadores: Dra. Naira (79) 9134-1157, Dra. Mariana (79) 9977-2353, Dra. Carla (79) 8826-6335, Dra. Karla (79) 9148-0177, Dr. Lysandro (79) 9906-9092.