



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MAGNA ISABEL ALVES CORREIA

***SISTEMAS DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA
GLICOSE, NA DIABETES MELLITUS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSORA DOUTORA MANUELA REBELO CARVALHEIRO

FEVEREIRO/2012

SISTEMAS DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE, NA DIABETES MELLITUS

Magna Isabel Alves Correia ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Correspondência:

Magna Isabel Alves Correia

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Miguel Torga nº80, Lote 3, 1ª Frente, 3030-165 Coimbra.

E-mail: magnacorreia01@hotmail.com

RESUMO

A *Diabetes Mellitus* é uma doença metabólica de etiologia variada caracterizada por hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou ambas, que a longo prazo podem induzir lesão, disfunção ou falência de vários órgãos. É sabido, desde há muito tempo, que múltiplas medições da glicemia capilar são necessárias para ajustar a dose de insulina. Infelizmente este facto, por vezes, não é prontamente aceite pelos doentes por ser doloroso e invasivo. Com o intuito de facilitar as medições frequentes da glicose, tornando-as menos dolorosas e invasivas, desenvolveram-se vários sistemas, que de alguma maneira trouxeram grandes benefícios nesta área. A *Monitorização Contínua da Glicose* (MCG) surge assim como um elemento fundamental neste desafio que é a otimização do controlo metabólico na *Diabetes Mellitus*.

As medições da glicose que utilizam o fluido intersticial, utilizadas na *Monitorização Contínua da Glicose*, são definidas como minimamente invasivas, uma vez que, apenas ultrapassam a barreira criada pela pele, não lesando, portanto, nenhum vaso sanguíneo.

Com os sistemas de monitorização contínua a monitorização da glicose pode ser feita de uma maneira retrospectiva ou em tempo real, consoante o tipo de dispositivos usados. Na monitorização retrospectiva o doente utiliza o sistema sem ter conhecimento dos valores registados, enquanto que na monitorização em tempo real os valores da glicose intersticial são mostrados continuamente no ecrã do aparelho. São vários os aparelhos disponíveis sendo que a sua escolha deve ser baseada nas características individuais do doente, escolhendo assim o aparelho que se mostrar mais vantajoso e adequado. Inicialmente indicada apenas para diabéticos tipo 1 (DM1), estudos clínicos

revelaram que pode também ser utilizada em diabéticos tipo 2 (DM2) insulino-tratados. Encontra-se particularmente indicada em DM1 sempre que: HbA1c não se correlaciona com os registos de glicemia capilar, glicemia em jejum é persistentemente elevada, se suspeita de fenómeno de alvorada, se se verificam grandes flutuações da glicemia, se existe resposta errática à correção da glicemia, cetoacidose diabética recorrente, ausência de sinais de alarme de hipoglicemia e hipoglicemias recorrentes. Pode também revelar-se útil na gravidez e inúmeros são também os estudos publicados nesta área.

A insuficiente exatidão/fiabilidade na hipoglicemia constitui ainda um dos principais fatores limitadores naquele que é o mais aliciante e desejado objetivo da MCG, o sistema fechado, também denominado pâncreas artificial. Por outro lado, é necessário desenvolver algoritmos que permitam a regulação da secreção de insulina em função da glicose intersticial, fator este que tem vindo a ser o grande entrave para o avanço nesta área.

Os sistemas de monitorização têm vindo a evoluir bastante ao longo das últimas décadas, no futuro será importante desenvolver algoritmos da MCG pró-ativos ao invés dos atuais, que reagem apenas à subida e descida dos valores da glicose.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus, Sistemas de Monitorização Contínua da Glicose, Monitorização Retrospectiva, Monitorização em Tempo Real, Otimização do controlo metabólico, Pâncreas artificial.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolic disease with varied etiologies, characterized by chronic hyperglycemia with disorders of carbon hidrate metabolism, lipids and proteins, resulting of deficiency on secretion or action of insulin, or both, that in long-term could lead to lesion, dysfunctions or failure of several organs.

It's know, for several time, that multiple glycemic measures, are necessary to adjust the insulin dosage. Unfortunately this fact sometimes, it's not promptly accepted by the patients because it's painful and invasive. In order to facilitate frequent glucose measurements, making them less painful and invasive, there have been developed several systems that in some way brought big benefits in this area. *Continuous Glucose Monitoring* arise thus like a fundamental element on this challenge, which is the metabolic control optimization in *Diabetes Mellitus*.

Glucose measurements that use interstitial fluid utilized in *Continuous Glucose Monitoring* are defined has minimal invasive, because once they cross the barrier created by the skin, there is no blood vessel damage.

With continuous monitoring systems, glucose monitoring could be measured in a retrospective or real-time way, depending on the type of system used. In retrospective monitoring the patient uses the system without knowing the measured values, whereas in real-time monitoring the glucose values are continuously shown in the monitor of the system. There are several systems available and the choice must be based on the individual characteristics of the patient choosing thus, the system which seems to more advantageous and accurate. Initially only indicated in type 1 diabetes, clinical trials shown that it also can be used in type 2 diabetes treated with insulin. It's particularly indicated in type 1 diabetes, whenever: HbA1c doesn't link with blood glucose levels, fasting glycaemia is persistently high, when there is a suspicion of dawn phenomenon,

when there is high glycemic fluctuations, when we verify wrong answer to glycemic corrections, in recurrent diabetic ketoacidosis and in the absence of hypoglycemia alert signs and recurrent hypoglycemia. It can be also be useful in pregnancy and there are countless studies published on that area.

The lack of accuracy/reliability on hypoglycemia is still one of the main restrictive factors in one of the most attractive and wanted objectives in continuous glucose monitoring, the closed-loop system, also known as artificial pancreas. On the other hand, it is necessary to develop new algorithms that allow the regulation of insulin secretion by interstitial glucose factors, this seems to be, the biggest barrier of the breakthroughs in this area.

The monitoring systems have evolved a lot a long over the past decades, in the future it will be important to develop new algorithms of continuous glucose monitoring more proactive, instead of the current ones, which only react to the rise and fall of the glucose values.

Key-words

Diabetes Mellitus, Continuous Glucose Monitoring, Retrospective Monitoring, Real Time Monitoring, Metabolic Control Optimization, Artificial Pancreas.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

CA - Califórnia.

CGMS - Continuous Glucose Monitoring System.

CSII - *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*.

Da – Dalton.

DCCT - *The Diabetes Control and Complications Trial*.

DDT - Dose Diária Total.

DM – Diabetes Mellitus.

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1.

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2.

EUA - Estados Unidos da América.

FDA - *Food and Drug Administration*.

FSI - Fator de Sensibilidade à Insulina.

GOx - enzima glucose oxidase.

H₂O₂ - Peróxido de Hidrogénio.

HbA1c - Hemoglobina glicada.

LGS - Low Glucose Suspend.

MCG – Monitorização contínua da glicose.

O₂ – Oxigénio.

STS - Short-Term System.

V – Volt.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	10
II. OBJETIVOS	13
III. MATERIAL E MÉTODOS	13
IV. MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE	14
A. Definição	14
B. Tipos de Monitorização Contínua da Glicose	16
i. Monitorização Contínua da Glicose Retrospectiva	18
a. Minimed CGMS® e Minimed CGMS gold®	19
b. Glucoday S®	29
c. Guardian Telemetered Glucose Monitoring System	35
d. iPro® e iPro 2®	36
e. GlucoMen®Day	42
ii. Monitorização Contínua da Glicose em Tempo Real	44
1. Aparelhos de Monitorização em Tempo Real	49
a. Guardian® RT CGMS	49
b. DexCom® Short-Term System e Dexcom Seven®	52
c. Guardian® REAL-Time System	55
d. FreeStyle Navigator®	57
e. DexCom Seven® Plus	60
2. Aparelhos de Monitorização em Tempo Real com bombas perfusoras de insulina associadas	62
a. Paradigm® REAL-Time System	62
b. Paradigm® Veo™	65
c. Paradigm® REAL-Time Revel™ System	67
d. DexCom G4™ CGM com bomba perfusora Animas® Vibe™	68

C. Indicação da Monitorização Contínua da Glicose.....	69
D. Grupos Alvo de Monitorização Contínua da Glicose	71
E. Perspetivas Futuras.....	73
V. CONCLUSÕES	76
VI. REFERÊNCIAS/ BIBLIOGRAFIA	79

I. INTRODUÇÃO

A *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença metabólica de etiologia variada caracterizada por hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou ambas, que a longo prazo podem induzir lesão, disfunção ou falência de vários órgãos (Rosas, 2011). Como doença crónica que é e uma vez que, ao longo de décadas tem vindo a aumentar de forma exponencial, a diabetes começou a atingir as características de uma verdadeira pandemia (Correia, 2011). Historicamente a descoberta da insulina denominada inicialmente por inulina e a sua posterior produção industrial tornou-a sem sombra de dúvida no fármaco salvador dos diabéticos tipo 1 (DM1). Posteriormente foram sintetizados os primeiros fármacos orais, sulfonilureias, seguindo-se mais tarde a metformina (Carvalheiro, 2011).

Durante os últimos quarenta anos muita coisa mudou. Antes da década de 70 a rotina de monitorização de um diabético consistia em pouco mais do que a medição da glicosúria e a determinação de corpos cetónicos na urina, sendo que o propósito principal dessa monitorização era fornecer informação que pudesse auxiliar no alívio dos sinais e sintomas de hiperglicemia. Com introdução da medição da glicemia plasmática novos horizontes começaram a ser vislumbrados (Rosseti et al, 2010).

Na década de 70 muitas foram as novidades introduzidas na monitorização da DM, desde a introdução daquele que se pode chamar de primórdio de sistema de monitorização contínua, o *Biostator* ou também denominado pâncreas artificial, lançado em 1977, até à criação dos glicómetros. Estas novidades proporcionaram uma mudança na terapêutica intensiva com insulina, levando a uma redução significativa dos riscos de complicações a longo prazo inerentes à diabetes (Wolpert, 2010 & Cobelli et al 2011). É

também nesta década que o conceito de bombas perfusoras de insulina surge pela primeira vez (Carvalho, 2011).

A hemoglobina glicada (Hb1Ac) é desde há já algum tempo um parâmetro fulcral na avaliação do controlo glicémico mas, embora reflita a média das glicemias nos últimos 2 a 3 meses, não fornece nenhuma informação acerca das flutuações glicémicas (Vieira et al, 2010).

O combate ao incremento da prevalência da DM implicou a necessidade de medidas consistentes e programadas em termos de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento (Correia, 2011).

Em 1993 *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), um estudo que envolveu 1,441 voluntários, com idades compreendidas entre os 13 e os 39, com Diabetes Mellitus tipo 1, em 29 Centros Médicos dos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, mostrou que a terapêutica intensiva de monitorização da glicemia reduzia esmagadoramente a ocorrência de complicações microvasculares a longo prazo. Na verdade o estudo demonstrou inclusivamente, que mesmo nos casos de mau controlo glicémico, qualquer diminuição sustida dos valores da glicemia constituía uma mais valia. O estudo comparava os efeitos da *monitorização standard versus o controlo intensivo da glicémia*, na ocorrência e progressão de complicações inerentes à diabetes. O controlo intensivo foi definido com vista se serem atingidos valores de glicemia o mais próximos possíveis do normal com auto-monitorizações da glicémia capilar frequentes, 3 ou mais injeções diárias de insulina ou a utilização de bombas perfusoras de insulina, assim como a redução Hb1Ac para níveis aproximados do valor normal. Enquanto a terapêutica convencional consistia em uma ou duas administrações de insulina por dia. Como conclusões foram apresentadas diminuições de risco de:

retinopatia diabética em 76%, microalbuminúria em 39%, albuminúria em 54% e neuropatias diabéticas em 60%, quando comparadas com a monitorização convencional (Nathan et al, 1993).

Ora posto tudo isto, o DCCT criou um marco de mudança em Diabetologia. Desde então a questão que se colocava era de que já não era só importante evitar quadros agudos, mas sem sombra de dúvida, fazer a prevenção das complicações secundárias, através da otimização do tratamento (Carvalho, 2011).

Os avanços na tecnologia da monitorização da glicemia, ao longo da década de 90, constituem alicerces importantes na melhoria do tratamento da Diabetes Mellitus (Barros, 2011).

Os sistemas de monitorização contínua, tecnologia aprovada pela primeira vez em 1999, pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA, contribuíram também de modo importante no abraçar deste desafio terapêutico (Blevins, et al 2010).

II. OBJETIVOS

O controlo metabólico constitui um grande desafio na otimização da terapêutica da Diabetes Mellitus e, como tal, a *monitorização contínua da glicose* (MCG) surge como um elemento fundamental neste desafio.

Deste modo, esta dissertação/ artigo de revisão tem como finalidade rever e analisar de forma sistemática, a informação sobre todos os sistemas de monitorização contínua da glicose existentes, bem como as suas indicações.

III. MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão foi baseada numa pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*.

A pesquisa foi feita com base na pesquisa de termos: *Diabetes Mellitus AND continuous glucose monitoring* e os limites aplicados foram: Humans, English, French, Spanish, Portuguese publicados entre 2005 - 2012.

Foram ainda consultadas revistas de renome internacional como: The New England Journal of Medicine, Diabetes Care, Diabetes Technology & Therapeutics, Journal Diabetes Science and Technology, Endocrine Practice, Pediatric Diabetes, bem como diversas outras fontes bibliográficas citadas em secção apropriada.

IV. MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

A. Definição

A glicose é uma pequena molécula com cerca de 180 Daltons (Da), que é livremente transferida do endotélio do capilar para o interstício. Este processo não é mediado por transportadores de glicose mas, provavelmente por difusão transcelular simples e/ou paracelular. A cinética do equilíbrio, entre a glicemia capilar e o interstício, não é clara, mas certamente há uma relação direta, pois alterações no *pool* da glicose intersticial correlacionam-se positivamente, com alterações no *pool* da glicemia capilar (Boyne et al, 2003).

Na monitorização contínua da glicose os sensores sub-cutâneos medem a glicose intersticial, uma vez que, foi estabelecida existência de uma forte correlação entre a glicose intersticial e a glicemia (Barros, 2011).

No entanto, quando há uma alteração repentina da glicemia, dá-se um fenómeno denominado por “*lag time*”- lapso de tempo, onde pode haver um desfasamento entre o equilíbrio sanguíneo e o intersticial havendo, portanto, diferenças de concentrações entre o sangue e o interstício, sendo que, biologicamente, este tempo poderá corresponder tão simplesmente ao tempo necessário à difusão da glicose através da parede transcapilar e/ou microconvecção intersticial, embora a contribuição de cada um dos fatores não seja conhecida (Boyne et al, 2003).

Embora esteja demonstrado que a concentração da glicose a nível intersticial reflete melhor as variações da glicose a nível celular, a ausência de concordância entre a glicemia e a glicose intersticial, em todas as circunstâncias, é um dos principais fatores

limitadores para o desenvolvimento de sistemas fechados, como seria o exemplo do denominado “pâncreas artificial”. Devido à limitação atrás discutida, todos os aparelhos de MCG disponíveis no mercado são considerados como métodos adicionais à determinação da glicemia capilar e, só nessa condição estão aprovados (Barros, 2011). No entanto, é preciso não esquecer que a MCG quando comparada com a monitorização intensiva convencional da glicose, definida como 3 a 4 medições da glicémia capilar por dia, proporciona uma visão global dos níveis de glicose ao longo do dia (Klonoff, 2005).

A monitorização contínua da glicose permite avaliar o efeito da alimentação e exercício no controlo glicémico, o controlo glicémico nos períodos noturnos e pós-prandiais, detetar flutuações glicémias e identificar hipoglicemias assintomáticas, pelo que tem um grande impacto no retardar do aparecimento de complicações secundárias à diabetes, o que constitui um acréscimo significativo na qualidade de vida do DM1 (Barros, 2011 & Cox, 2009).

B. Tipos de monitorização contínua da glicose

Desde há muito tempo é sabido que as múltiplas auto-monitorizações da glicémia são necessárias para ajustar a dose de insulina. Infelizmente, este facto, por vezes não é prontamente aceite pelos doentes por ser doloroso e invasivo (Garg et al, 1999).

Para facilitar as medições frequentes da glicose desenvolveram-se métodos menos dolorosos e invasivos (Tamada et al, 1999). A monitorização contínua da glicose fazendo uso de aparelhos disponíveis para a prática clínica, a partir dos anos 90, permite uma avaliação mais completa do perfil glicémico, tendo assim amplas aplicações em investigações, bem como, na prática clínica (Barros, 2011). Ao longo dos últimos 10 anos a MCG evolui de uma ferramenta de pesquisa para um dispositivo muito útil na prática clínica diária. Concebido para aumentar o controlo glicémico, sem a necessidade de toma de medicação, a MCG fornece informação sobre a concentração da glicose e sua variação sobre um período de vários dias (Blevins et al, 2010).

A primeira tentativa de MCG remota foi realizada por *Updike and Hicks*, em 1967, utilizando modelos animais (Blevins et al, 2010).

Entre monitorização intermitente e a monitorização contínua da glicose é possível estabelecer uma analogia a uma máquina fotográfica normal e uma máquina de filmar, respetivamente. Enquanto que a máquina fotográfica tira fotografias pontuais, que requerem estudo minucioso e esforço para captar cada momento, e não tem a capacidade de prever, qualquer tipo de conclusão, a máquina de filmar produz múltiplas imagens, que dispostas sequencialmente refletem tendências que podem prever o futuro. Ou seja, os dois tipos de monitorização diferem de modo semelhante,

tal como a analogia feita. Por um lado, o monitor intermitente mede de maneira bastante precisa valores pontuais da glicemia, por outro lado, o monitor contínuo fornece múltiplos valores da glicose de precisão justa (Klonoff, 2005).

Com os sistemas de monitorização contínua a monitorização da glicose pode ser feita de uma maneira retrospectiva ou em tempo real, consoante o tipo de dispositivos usados (Barros, 2011).

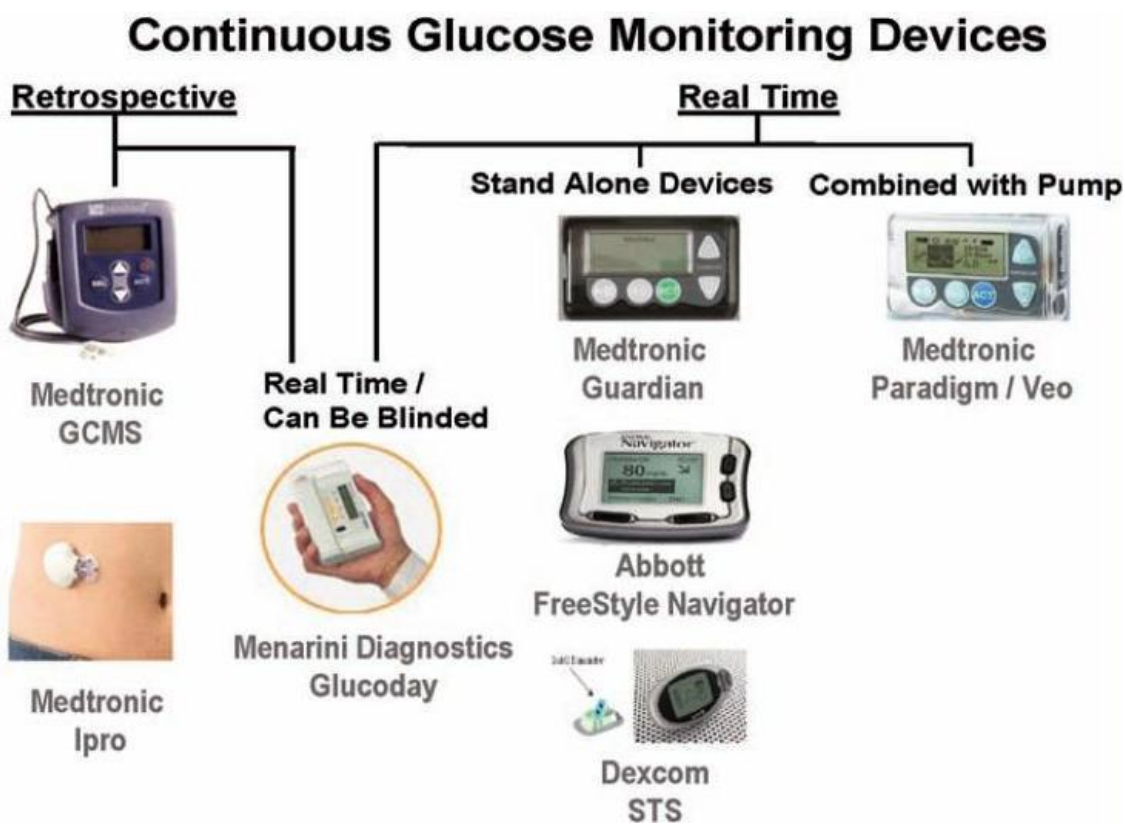


Figura 1- Representação esquemática de alguns dispositivos utilizados em MCG.

Figura Retirada de *O’Neal & Jenkins* (2010).

i. Monitorização Contínua da Glicose Retrospectiva

A *MCG retrospectiva*, também designada por *MCG professional* (Blevins et al, 2010), é um método destinado a ser usado pelo clínico, sendo cego para o doente (Barros, 2011).

Permite avaliar o controlo glicémico durante 48-72h, e daí tirar importantes implicações terapêuticas, quer na vertente educativa, quer no ajuste das doses e otimização do esquema insulínico (Barros, 2011). O doente permanece, assim, sem saber os valores glicémicos monitorizados, até que essa informação seja extraída do aparelho, através de *download*, e analisada posteriormente pelo clínico responsável, passado o tempo de utilização (Blevins et al, 2010). Durante o período de utilização do dispositivo o doente deve anotar a glicemia capilar, o horário e o conteúdo das refeições, assim como outros dados que possam influenciar a glicemia, como é o caso da prática de exercício físico, por exemplo. Segue-se a interpretação das tabelas e curvas obtidas, sempre tendo em conta, as informações anotadas pelo doente. Com todos estes elementos reunidos é assim possível avaliar o controlo glicémico durante a noite, saber se há ou não adequado controlo da glicemia pré e pós-prandial, se as hipoglicemias são ou não sintomáticas (Barros, 2011). É, no entanto, importante salientar que estes dispositivos não possuem qualquer tipo de alarme para hipo ou hiperglicemias (Blevins et al, 2010). Feita a análise de todos os dados, torna-se possível saber se o doente cumpre a terapêutica instituída, se tem atitudes incorretas nomeadamente, excesso de compensação das hipoglicemias e muitas outras informações úteis (Barros, 2011).

Uma vez que o uso de aparelhos de MCG retrospectiva requer treino *e tempo de set-up* mínimos, estes podem tornar-se de mais fácil utilização, sob o ponto de vista do doente, quando comparados com a MCG em Tempo Real (Blevins et al, 2010). Os

aparelhos seguidamente apresentados encontram-se ordenados por ordem cronológica de aparecimento.

a. Minimed CGMS® e Minimed CGMSgold® - Medtronic

Em 1999 a FDA aprova para comercialização o *MiniMed continuous glucose monitoring system* (CGMS®) – desenvolvido pela *Medtronic* (Sylmar, California (CA)). Este dispositivo utiliza uma agulha subcutânea que possui um sensor eletroquímico descartável, que inserido no tecido celular subcutâneo mede a glicose através de um método amperométrico (Boyne et al, 2003). O equipamento é constituído por um sensor, um aplicador, um monitor, um pequeno dispositivo – “*Com-station*” que procede à transferência dos dados para o computador e *software* apropriado, como é mostrado na **figura 2** (Maia & Araújo, 2006).



Figura 2- Equipamento básico do sistema de MCG, *Minimed CGMS®*. Figura retirada de *Maia & Araújo* (2006).

A glicose é medida com base na reação eletroquímica da enzima glicose-oxidase presente no sensor, com a glicose do fluido intersticial, produzindo corrente elétrica que é proporcional à concentração de glicose presente no local de inserção do sensor (Maia & Araújo, 2006, Vieira et al, 2010). As medições da glicose que utilizam o fluido intersticial são definidas como minimamente invasivas, uma vez que, apenas ultrapassam a barreira criada pela pele, não lesando, portanto, nenhum vaso sanguíneo (Klonoff, 2005). Os valores obtidos variam entre 40 e 400mg/dL (Boyne et al, 2003) e são captados a cada 10 segundos, com registo da média desses valores a cada 5 minutos, num total de 288 medidas/dia e 864 medidas durante 72h. Sessenta minutos após a instalação a corrente elétrica gerada (nano-amperes) é convertida em glicose, após a inclusão de um valor de glicemia capilar no monitor (Maia & Araújo, 2006). Requer a colaboração do doente, pois necessita ser calibrado 4 vezes por dia (Barros, 2011). Findas as 72h de utilização o sensor é descartado e os dados armazenados são transferidos para posterior análise de dados (Maia & Araújo, 2006).

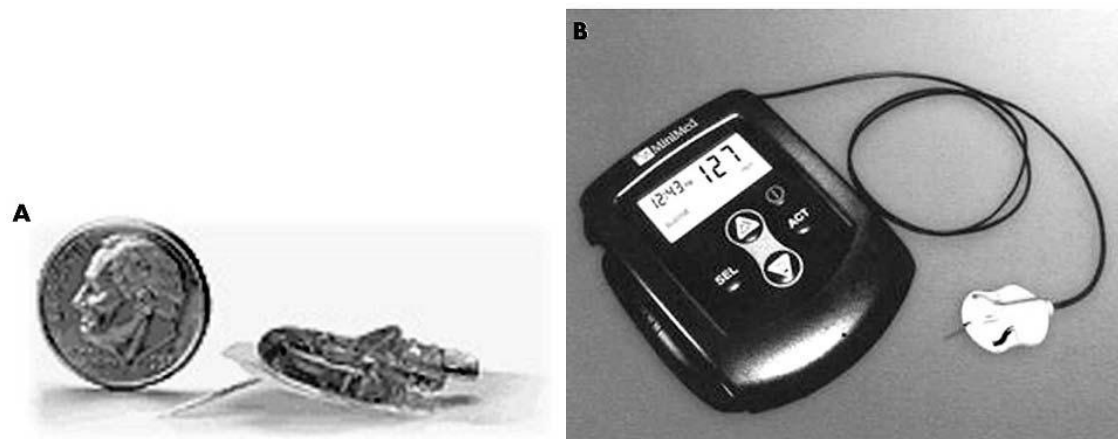
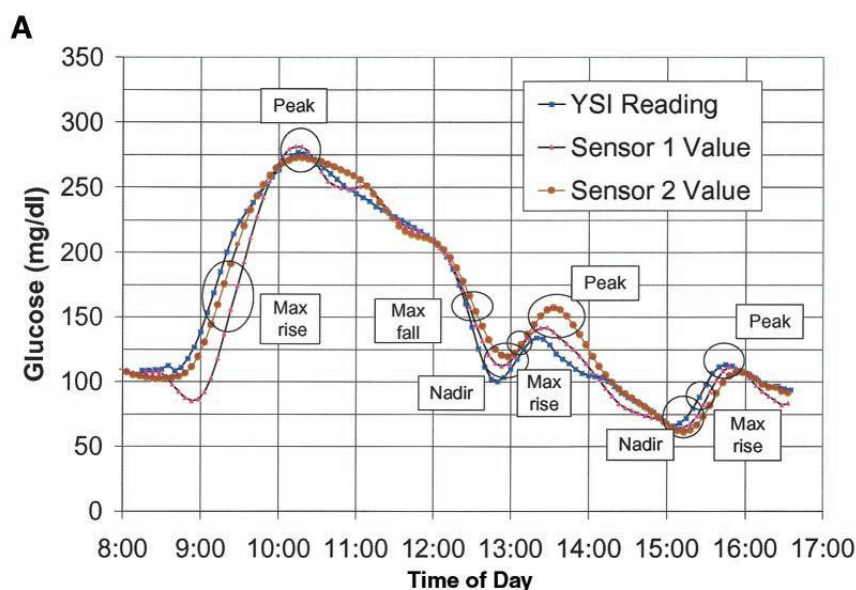


Figura 3 – A- Comparação de tamanho entre o Sensor *Minimed* e moeda de um *nickel* Americano (diâmetro de 20 mm). B – Monitor *Minimed CGMS* com sensor electroquímico acoplado. Figura retirada de *Beardsall et al* (2005).

O *Minimed CGMS®* não mostra no ecrã os valores da glicose em tempo real, mas a referida comunicação com a *Com-station* permite transferir a informação armazenada no monitor, por infravermelhos, para o computador onde foi instalado o *software* apropriado (Boyne et al 2003). O *software* do CGMS analisa então a relação entre os dados obtidos pelo sensor e os obtidos por medições da glicemia capilar e classifica cada dia de uso do dispositivo com ótimo e não ótimo. Um dia é considerado ótimo quando a diferença entre o valor máximo e mínimo, medidos pelo sensor, é pelo menos de 100 mg/dL (Buckingham et al 2003).

Estudos publicados entre 2003 e 2004 apontaram algumas lacunas a este sistema sendo que, uns dos primeiros estudos foi o de *Boyne et al* (2003) e demonstrou haver um “*lag-time*”, pequeno mas consistente (4-10 minutos), da glicose intersticial comparativamente à glicemia capilar, independentemente se a glicemia estivesse a aumentar ou a diminuir, não descartando no entanto, a possibilidade de variação entre sensores. A **figura 4** mostra um exemplo do sucedido.



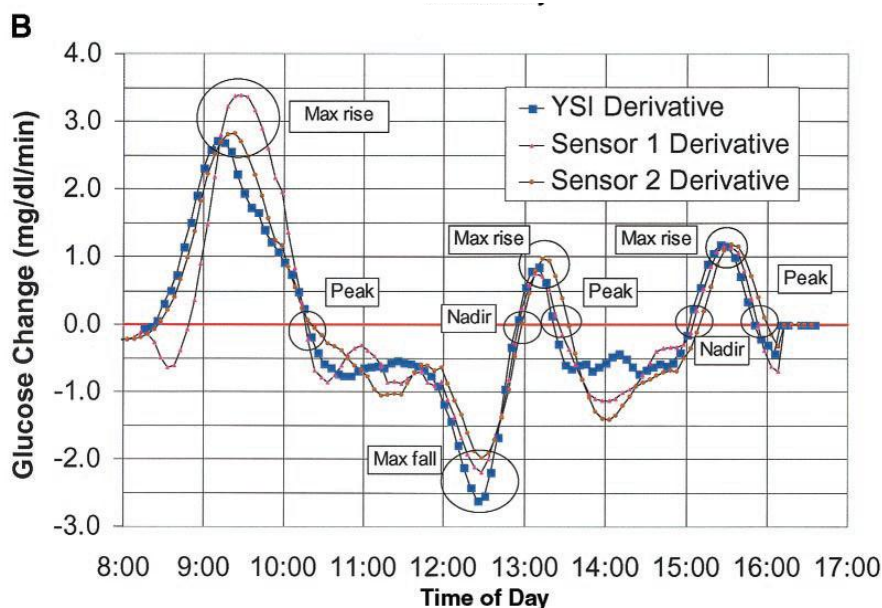


Figura 4 – A- Concentração da glicose por colheita venosa simultânea e a utilização de 2 sensores CGMS. **B-** Derivação da curva de concentração da glicose. Figura retirada de *Boyne et al (2003)*.

Em 2004 um estudo publicado pela *Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group – Tsalikian et al (2004)* que tinha como objetivo estudar a eficácia do *Minimed CGMS* na avaliação das hipoglicemias, em crianças e adolescentes com DM1, concluiu que este dispositivo atuava melhor em níveis altos de glicose, sugerindo que este poderia ser mais útil a facilitar a redução dos níveis de HbA1c do que a detetar hipoglicemia.

Um outro dado importante retirado deste estudo e corroborado pelo estudo de *Buckingham et al (2003)*, também pertencente ao *Grupo de Estudos DirectNet*, incidia no facto de ambos referirem que a nova versão do CGMS (*Minimed CGMS gold®*), disponível a partir de Novembro de 2002, era mais eficaz e tinha maior precisão que a original. Refira-se que o estudo de *Buckingham et al (2003)* incluiu uma amostra de 91 doentes com DM1. Estes indivíduos usaram 1 ou 2 CGMS enquanto eram colhidas glicemias capilares: de hora a hora durante o dia, a cada 30 minutos durante a noite e a

cada 5 minutos durante a hiperglicemia induzida pelas refeições e testes de hipoglicemia induzida por insulina, resultando em 6 778 referências de pares de glicemia medidos. Dos 91 indivíduos da amostra, 77 utilizaram o primeiro modelo do *Minimed CGMS*, 13 usaram o novo modelo e 1 outro doente utilizou os dois tipos. Os resultados foram de facto surpreendentes, uma vez que, a eficácia foi substancialmente maior em todos os aspetos mensurados, como é mostrado no **quadro 1**.

Comparison of Accuracy of Original and Modified Sensors

	Original Sensors N=5,658 Paired Values	Modified Sensors N=1,120 Paired Values	P-value
Relative Absolute Difference Median (25 th , 75 th percentiles)	19% (9%, 36%)	11% (5%, 23%)	< 0.001
Modified Clarke Error Grid Zone A percentage	58%	78%	< 0.001
Modified Clarke Error Grid Zone A+B percentage	93%	98%	<0.001
ISO Criteria Met According to Reference Glucose Level*			
<70 mg/dL	41%	48%	0.37
71–120 mg/dL	45%	60%	0.07
121–180 mg/dL	53%	70%	0.02
181–240 mg/dL	60%	77%	0.004
>240 mg/dL	58%	81%	0.007
All Values	53%	72%	< 0.001
Variation of Accuracy Among Sensors†	N=112 Sensors	N=25 Sensors	
Sensors with Median RAD <10%	9%	36%	0.01
Sensors with Median RAD <20%	54%	88%	<0.001
Sensors with Median RAD <30%	80%	100%	<0.001
Sensors with ≥80% of Values Meeting ISO Criteria	9%	24%	0.07
Sensors with ≥60% of Values Meeting ISO Criteria	35%	80%	< 0.001

* ISO criteria: for reference glucose value ≤75 mg/dL, CGMS value ±15 mg/dL and for reference glucose value >75 mg/dL, CCGMS value within ±20%.

† Excludes 3 original sensors with fewer than ten paired reference glucose values.

Quadro 1 – Comparação da eficácia entre o primeiro modelo do *MinimedCGMS* e o segundo modelo, *MinimedCGMS gold*. Quadro retirado de *Buckingham et al (2003)*.

Comparando ainda a precisão durante o período em que foram utilizados os dois tipos de dispositivos, o segundo modelo apresentava uma mediana mais baixa, sendo que, possuía, inclusivamente, uma percentagem de valores coincidentes, medidos pelo sensor e pela glicemia capilar mais alta, como mostra o **quadro 2**.

Precision During Time Periods of Simultaneous Use of Two CGMSs

	Original Sensors	Modified Sensors
# of Paired Data Points	13,669	5,021
Absolute Difference [*] Median mg/dL (25 th , 75 th percentiles)	28 (12, 55)	17 (7, 34)
Relative absolute difference [†] Median (25 th , 75 th percentiles)	17% (7%, 33%)	10% (4%, 20%)
Values within 10% percentage	32%	50%
Values within 20% percentage	55%	76%
Pearson Correlation	0.77	0.92

* Absolute difference is the absolute value of the difference.

† Relative absolute difference is the absolute value of the relative difference (expressed as percentage).

Quadro 2 – Precisão durante o período de tempo em que foram utilizados os dois tipos de dispositivos. Quadro retirado de *Buckingham et al* (2003).

Atualmente, como foi referido atrás, existe uma versão melhorada deste sistema, o *Minimed CGMS gold*® (*Barros*, 2011).

Um estudo, desenvolvido por *Vieira et al* (2010) com 20 doentes com DM1, submetidos a MCG utilizando o sistema CGMS, obteve os resultados descritos no quadro seguinte.

Characteristic	Mean ± SD	Min	Max
Monitoring duration (h)	68,0 ± 3,0	59,3	71,2
Number of sensor values	816,4 ± 35,8	712	854
Number of meter values	17,4 ± 4,4	12	30
Time in euglycemia (%)	58,8 ± 19,3	19	83
Time in hyperglycemia (%)	36,2 ± 18,7	6	81
Time in hypoglycemia (%)	5,1 ± 5,7	0	20
Sensor's amplitude (max–min) (mg/dL)	258,8 ± 68,5	138	360
Sensor's minimum (mg/dL)	50,4 ± 12,7	40	76
Sensor's maximum (mg/dL)	309,2 ± 63,2	210	400

Quadro 3 – Resultados gerais do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Quadro retirado de *Vieira et al* (2010).

Sendo que alguns resultados merecem menção como por exemplo: 58,8% dos doentes estiveram durante todo o estudo em euglicemia, o tempo em hipoglicemia em

média foi de apenas 5,1% e o doente que apresentou menos flutuação no valor da glicemia obteve um valor médio de 138 mg/dL.

A figura seguinte mostra a distribuição de tempo em que cada doente passou em: hipoglicemia, euglicemia e hiperglicemia. Enfatiza-se o facto de os doentes nº3, 4, 11 e 15 possuírem as melhores percentagens em termos de normoglicemia. Enfatizados, mas desta feita negativamente, estão os doentes 2, 8, 9, 12 e 19 que apresentaram períodos mais longo de hiperglicemia do que normoglicemia.

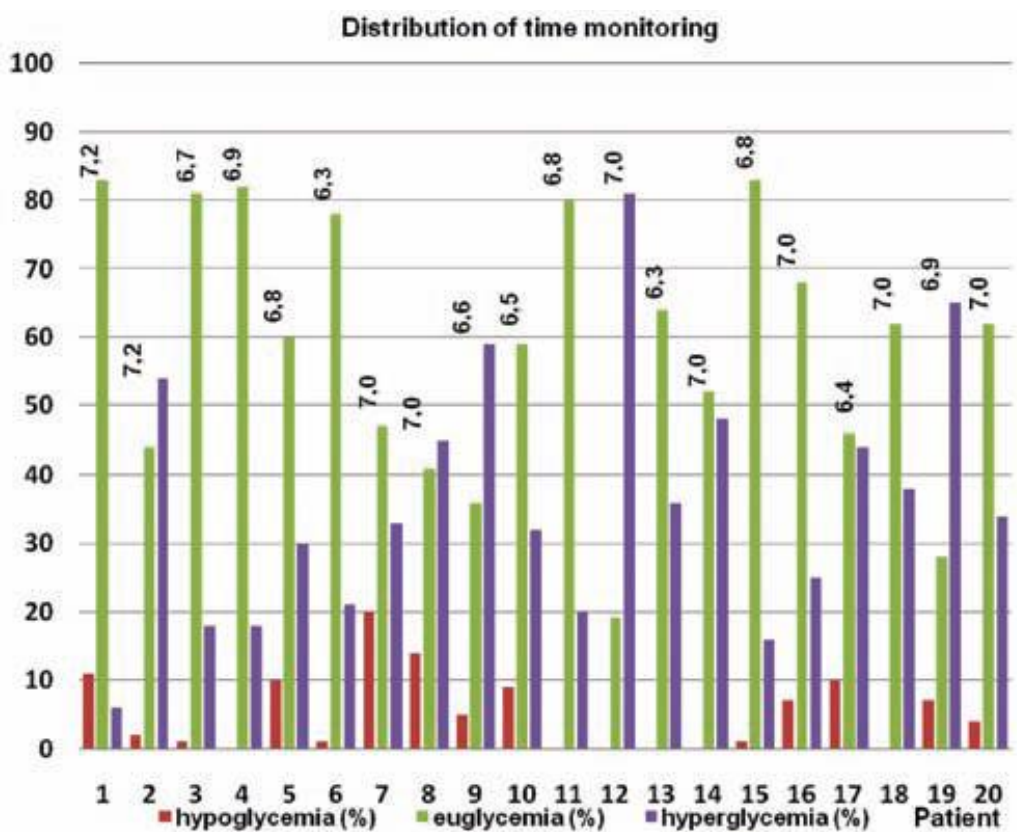


Figura 5 – Distribuição do tempo de monitorização dos doentes do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Figura retirada de *Vieira et al* (2010).

Seguidamente são apresentadas curvas de variação ao longo de um dia dos doentes submetidos a MCG.

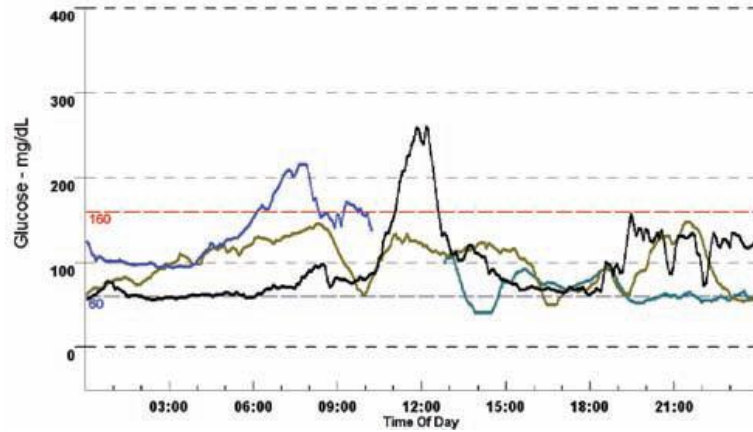


Figura 6 – Curva variação de MCG do doente 1 do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Figura retirada de *Vieira et al* (2010).

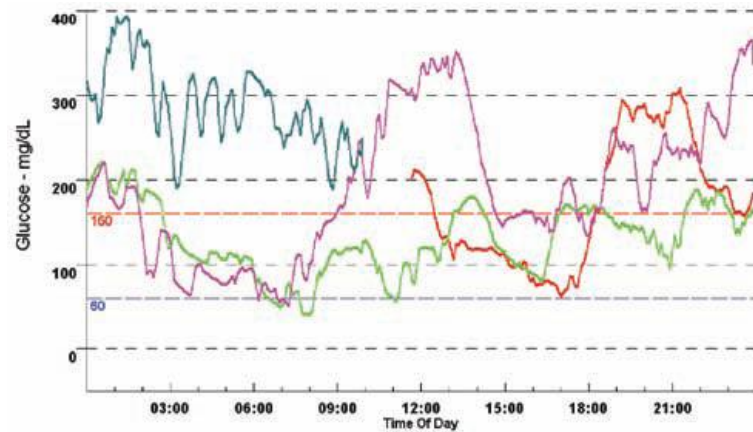


Figura 7 – Curva variação de MCG do doente 2 do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Figura retirada de *Vieira et al* (2010).

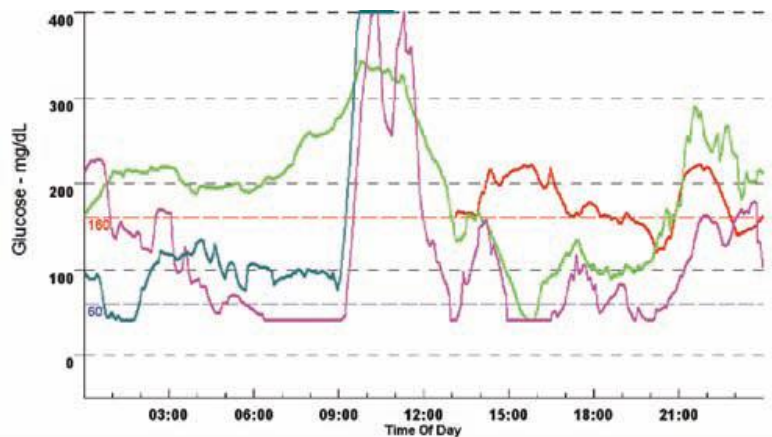


Figura 8 – Curva variação de MCG do doente 8 do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Figura retirada de *Vieira et al* (2010).

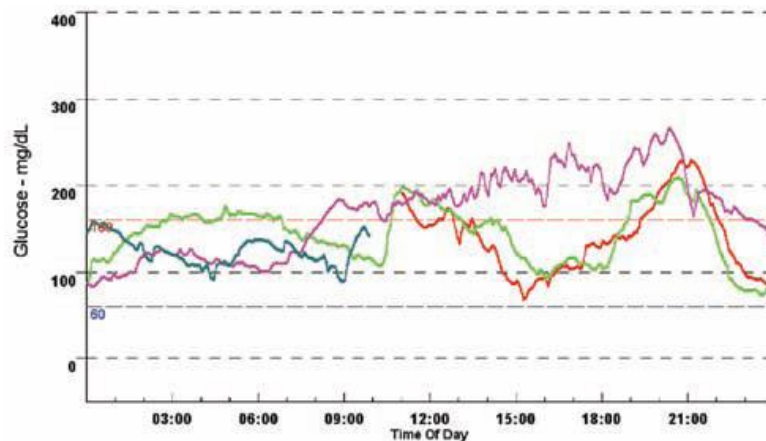


Figura 9 – Curva variação de MCG do doente 18 do estudo realizado por *Vieira et al* (2010). Figura retirada de *Vieira et al* (2010).

É importante referir que o doente 1 nunca apresentou hiperglicemia pós-prandial, já o doente 2 apresentou 11 hiperglicemias pós-prandiais. Os doentes 8 e 18 apresentavam a mesma HbA1c, mas os controlos glicémicos foram muito diferentes, à semelhança daquilo que é possível constatar com a **figura 8** e a **figura 9**.

Como conclusões o estudo de *Vieira et al* (2010) verificou que apesar de todos os doentes possuírem a HbA1c dentro dos objetivos terapêuticos ($\leq 7,5\%$ se idade ≤ 19 ; $\leq 7\%$ se >19 anos) existem: grandes variabilidades glicémicas, alta frequência de hipoglicemias assintomáticas e hipoglicemias noturnas e alta frequência de hiperglicemias pós-prandiais.

Estes resultados revelam que o controlo glicémico é melhor avaliado através da variabilidade glicémica, usando este sistema em complemento da HbA1c, uma vez que foi estabelecido que doentes com o mesmo valor de HbA1c não apresentavam, necessariamente, o mesmo controlo metabólico.

Concluíram ainda que, a MCG está indicada para a manutenção do controlo metabólico e otimização terapêutica, mesmo em DM1, com valores de HbA1c dentro dos objetivos terapêuticos.

Características gerais:

<i>Minimed CGMSgold®</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Abdómen – subcutaneamente
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2 h
Tempo de monitorização	72 h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	40-400 mg/dL
Calibração	4/dia; 12/3dias.
Sistema de Alarme acoplado	Não
Aprovação pela FDA	Sim
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 4 – Características do *Minimed CGMSgold®*. Quadro retirado de *Klonoff* (2005).

Maia & Araújo (2006) concluíram que o dispositivo em questão mostrou-se eficaz na deteção de excursões de glicémias, hiperglicemia pós-prandial, na redução da HbA1c e ajuste terapêutico em doentes diabéticos, um pouco à semelhança de muitos outros estudos. O CGMS mostrou assim ser seguro e bem tolerado.

São apontadas como principais *vantagens* do *Minimed CGMSgold®* por *Klonoff* (2005) o facto de possuir um sensor de longa duração e ser uns dos primeiros produtos a ser comercializado e a ser usado na maioria dos estudos.

b. *GlucoDay S*® - Menarini Diagnostics

O sistema *GlucoDay S*® dos laboratórios *Menarini Diagnostics* (Florença, Itália) aprovado em 2001, apenas para comercialização Europeia, envolve a aplicação de uma microfibras no tecido celular subcutâneo e faz uso de um processo de microdiálise sendo que o sensor se encontra acoplado no monitor (Klonoff, 2005 & Barros, 2011).

Foi demonstrado que a microdiálise no tecido celular subcutâneo era eficaz na identificação de variações de glicose *in vivo*, mimetizando de maneira muito semelhante os valores obtido com medições da glicemia capilar em doentes sob terapêutica intensiva de insulina (Maran et al, 2002).



Figura 10 – Aparelho de MCG, *GlucoDay S*®. Figura retirada de *Barros* (2011).

As fibras de microdiálise compostas por 2 cm de fibra oca (celulose regenerada com um diâmetro interno de 0.17 mm e um peso molecular de 18.000 Da) apresentam-se ligadas a um tubo de *nylon*. As fibras de microdiálise são normalmente inseridas no tecido celular subcutâneo, na região periumbilical, sem anestesia local, usando um cateter de *Teflon* de calibre 18 como guia (Maran et al, 2002 & Carvalho et al, 2006).

Depois da inserção das fibras e para que seja efetuada a monitorização de 24h, os tubos de *nylon* são então conectadas ao aparelho, que pesa cerca de 245g (peso sem bateria) e é alimentado por uma pequena bateria de 9-V (volts) (Kubiak et al, 2006 & Carvalho et al, 2006).

O sistema *GlucoDay S*® entra em funcionamento quando a bomba perfusora, incluída dentro do aparelho, perfunde a *solução tampão de Dulbecco*, a uma taxa de 10µl/min, que irá circular pelo tubo de *nylon*, entrar na pele, contactar com o líquido intersticial e regressar ao dispositivo pela outra extremidade. O aparelho utiliza um “*wall-jet flow cell*” composto por eléctrodos de platina (diâmetro de 0,4 mm) coberto por 3 membranas (acetato de celulose, uma membrana enzimática e uma membrana de policarbonato) incorporadas num tubo de *teflon*. Aderida à rede de *nylon*, através de albumina de soro bovino e solução de glutaraldeído, a *enzima glicose-oxidase* e *dois sacos plásticos* (um para os resultantes do funcionamento do sistema e outro para a *solução tampão de Dulbecco*) completam assim o sistema, que apresenta uma pequena bolsa que pode ser usada com o cinto do doente. É ainda de referir que a *solução de Dulbecco* contém benzoato de sódio, como conservante (Kubiak et al, 2006 & Carvalho et al, 2006).

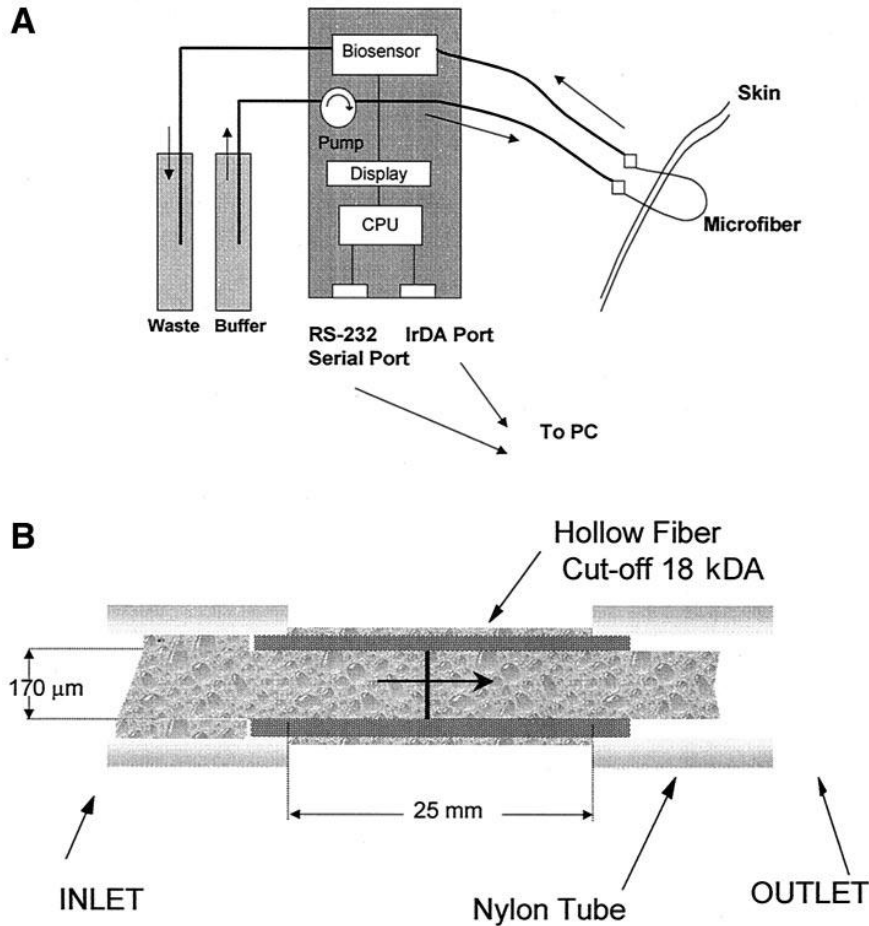


Figura 11 – Representação esquemática do funcionamento do aparelho de MCG *GlucoDay S*®. **A-** Princípios básicos de funcionamento **B-** Cateter de microdiálise.

Figura retirada de *Maran et al* (2002).

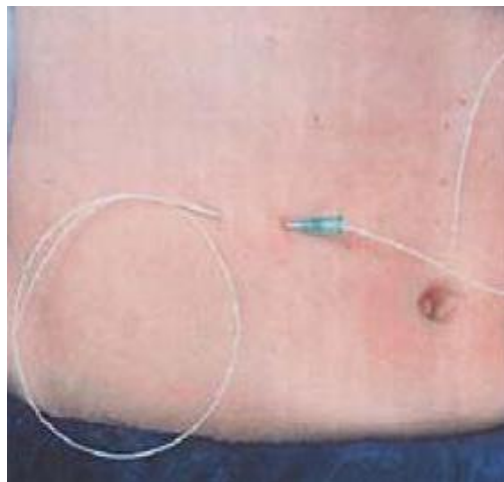


Figura 12 – Tubo de microdiálise do sistema *GlucoDay S*®. Figura Retirada de *Danne et al* (2008).

A glicose é medida a cada segundo pelo *método da glicose-oxidase*, é registado a cada 3 minutos um valor médio, perfazendo um total de 480 medições por dia. O sistema dispõe ainda de uma série de alarmes incorporados, que permitem a definição de limiar mínimo e máximo de glicose, para o qual o doente pode vir a ser alertado, por forma a tomar as medidas apropriadas. A informação obtida pode ser visualizada continuamente através de comunicação por infravermelhos, ou por meio de *download* para o computador pessoal. Deste modo o perfil glicémico do doente pode ser monitorizado por um período contínuo de 24 horas (Kubiak et al, 2006 & Maran et al, 2002).

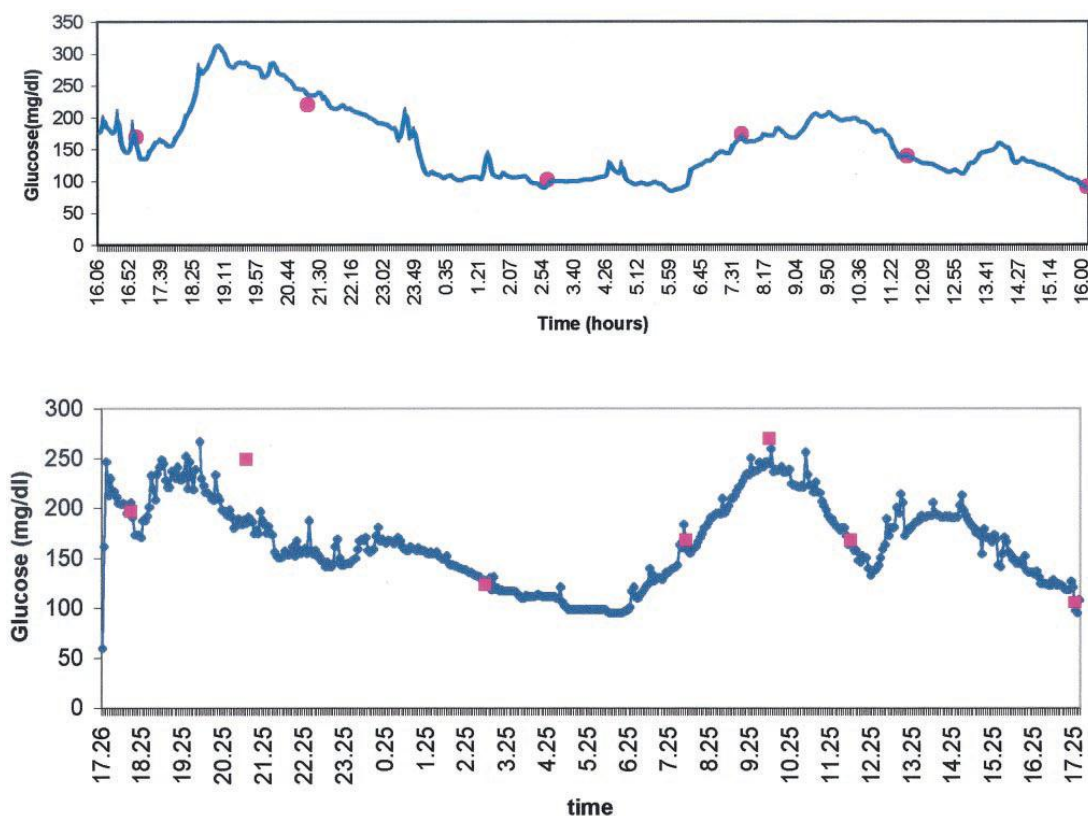


Figura 13 – Dois exemplos típicos de 24h de monitorização com o *GlucoDay S®*.

Figura retirada de Maran et al (2002).

Em 2002, um estudo desenvolvido por *Maran et al* (2002) que pretendia avaliar a eficácia do *GlucoDay S®* comparando-o com medições de glicemia capilar em doentes com DM1 e DM2 revelou que o *GlucoDay S®* demonstrou ter alta fiabilidade, reportando valores muito perto dos valores obtidos por medições da glicemia capilar (*lag-time*, entre a glicose subcutânea e a glicemia capilar, estimado de < 3 minutos). O sistema foi bem tolerado e associado apenas a ligeiro ou nenhum desconforto, constituindo assim um método relativamente fácil de monitorizar excursões glicémicas em diabéticos.

Wentholt et al (2005) quis inferir se existiria um atraso no sensor da microdiálise durante a noite e excursões glicémicas, dando especial atenção à hipótese de desvios por hipoglicemias noturnas. Os resultados obtidos foram concordantes como os de estudos anteriores sendo que, o sensor de microdiálise se mostrou eficaz com ou sem a correção do *lag-time*.

Carvalho et al (2006) apontou no seu estudo que as principais causas para a falência na obtenção de registos compreendiam: a rutura da microfibrila, os longos períodos de hiperpressão na microfibrila ou as desconexões realizadas pelos próprios doentes. A colocação da microfibrila do *GlucoDay S®* foi efetuada também sem qualquer tipo de intercorrências pois foi bem tolerada na generalidade dos doentes. Todas as demais conclusões tiradas pelos autores deste estudo encontravam-se em conformidade com as já referidas.

Um estudo curioso de *Berndt-Zipfel et al* (2010), utilizando *GlucoDay S®*, revelou que acordar em resposta a um despertador condiciona uma elevação significativa na concentração da glicose, sendo que a MCG revelou ser um método adequado para detetar tais incrementos na concentração da glicose.

Características gerais:

<i>GlucoDay S®</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Microdiálise – microfibra implantada
Local de colocação	Abdómen – subcutaneamente
Tempo de preparação do sensor (<i>warm-up</i>)	0 h
Tempo de monitorização	48 h
Intervalo de registo	3-3 minutos
Limites de registo	10-600 mg/dL
Calibração	1
Aprovação pela FDA	Não
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 5 – Características do *GlucoDay S®*. Quadro retirado de *Klonoff* (2005).

Tem como limitações a dimensão e o peso, no entanto poderá revelar-se útil em doentes pouco colaborantes pois necessita de apenas uma calibração por parte do doente, o que constitui uma grande vantagem. Possui ainda a possibilidade de escolha entre leitura retrospectiva e em tempo real (Klonoff, 2005). Aguarda-se versão melhorada deste sistema. Apontado como sucessor, o *GlucoMen®Day* será descrito adiante (Barros, 2011 & Kubiak, 2010).

c. *Guardian Telemetered Glucose Monitoring System – Medtronic*

O sistema *Guardian Telemetered Glucose Monitoring System* dos laboratórios *Medtronic – Minimed* disponível desde 2004, quer nos EUA, quer na Europa, consiste num sistema de monitorização contínua da glicose retrospectiva minimamente invasivo, com sistema de alarme acoplado que, alertando os doentes, impedia-os de atingirem hipo ou hiperglicemias (Klonoff et al, 2005 & Mclachlan and O’Neal, 2007).



Figura 14 – *Guardian Telemetered Glucose Monitoring System*. Figura retirada de *Danne et al* (2008).

Este sistema não será debatido exaustivamente nesta dissertação, pois atualmente já existem no mercado os seus sucessores: *Guardian® RT CGMS* onde se acrescentou uma leitura de dados em tempo real e o *Guardian® REAL-Time* que inclui um novo monitor e um transmissor por radiofrequência, que pode ser integrado a uma bomba perfusora de insulina (Mclachlan and O’Neal, 2007).

Características gerais:

<i>Guardian Telemetered Glucose Monitoring System</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Membro superior, subcutaneamente
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2 h
Tempo de monitorização	72 h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	70 - 250 mg/dL
Calibração	12
Aprovação pela FDA	Sim
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 6 – Características do *Guardian Telemetered Glucose Monitoring System*.

Quadro retirado de *Klonoff* (2005).

São apontadas como principais *vantagens* do *Guardian Telemetered Glucose Monitoring* por *Klonoff* (2005) o facto de possuir um sensor de longa duração e alarmes para valores limite.

d. *iPro*[®] e *iPro2*[®] - Medtronic

O sistema *iPro*[®] dos laboratórios *Medtronic – Minimed (Northridge, CA)* aprovado pela FDA desde Janeiro 2008, e disponível, quer nos EUA quer na Europa, consiste num sistema de monitorização contínua da glicose retrospectiva minimamente invasivo, que pode ser inserido no abdómen (*Burge et al, 2008 & Blevins, 2010*).

Há semelhança de todos anteriores modelos fabricados pela *Medtronic*, o *iPro*® identifica os níveis de glicose intersticial pelo método da glicose-oxidase.

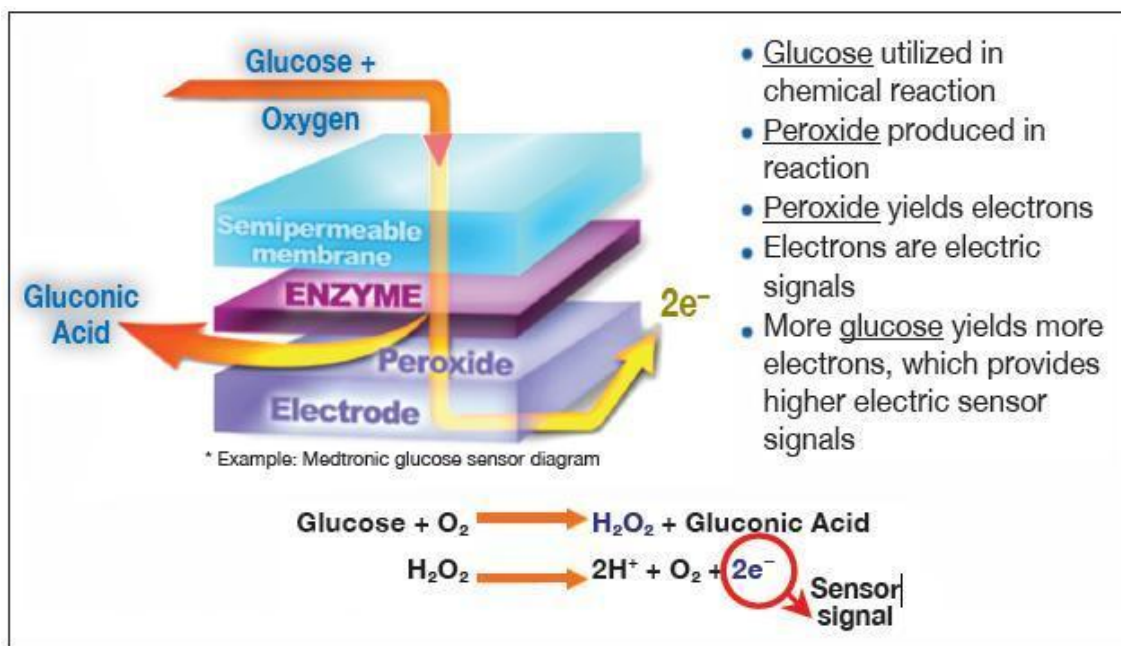


Figura 15 – Sensor impregnado com glicose-oxidase que ao reagir com a glicose produz peróxido de hidrogénio que posteriormente é decomposto em eletrões, hidrogénio e oxigénio. Os eletrões produzem sinais elétricos que ativam o sensor do Sistema *iPro*®. Figura retirada de *Blevins* (2010).

Os componentes do *iPro*® incluem: o sensor de glicose que é diretamente inserido no tecido celular subcutâneo, acoplado a este está o dispositivo que permite gravar toda a informação obtida. O sistema inclui ainda: um dispositivo de inserção do sensor, um carregador para o dispositivo que regista a informação captada e a *iPro*™ wand que é usada para iniciar comunicação entre o *iPro*® e o *software*. Para terminar o sistema possui ainda um *iPro*™ Tester que serve precisamente para testar o *iPro*®, facilitando assim o *download* da informação gravada (Blevins, 2010).

O *software* denominado *Solutions* é instalado no computador, por meio de *download*. Mais tarde a informação contida no *iPro*® é transferida por meio de uma

ligação *wireless*, denominada *ComLink*. O único componente descartável do sistema é o sensor, todos os restantes constituintes são reutilizáveis (Blevins, 2010).

Uma vez feito o *download* da informação há 5 formulários disponíveis, que podem ser personalizados. Os formulários incluem: *sensor summary*, *sensor modal day*, *sensor modal time*, *sensor daily detail* e a folha de registo do doente. Deve ser enfatizada a importância da folha de registo do doente, onde ele incluirá: a monitorização das glicemias capilares, as atividades realizadas e a dieta efetuada uma vez que são essenciais para a interpretação dos dados (Blevins, 2010).

Em média, o *iPro* regista cerca de 288 leituras por dia. Admitindo-se, no entanto, que o primeiro e o último dia de utilização não são dias completos, são aceites para esses dias pelo menos metade do número habitual de leituras (Blevins, 2010).



Figura 16 – Componentes do Sistema *iPro*®. Figura retirada de Blevins (2010).

Este dispositivo tem como vantagens: ser leve, não é facilmente obstruído e ser resistente à água. Os doentes podem tomar banho com o sensor colocado. Ocasionalmente poderá haver alguma hipersensibilidade ao adesivo utilizado para fixar o sensor. Acima de tudo, a grande mais-valia do *iPro*® é que não requer grandes cuidados. (Blevins, 2010).

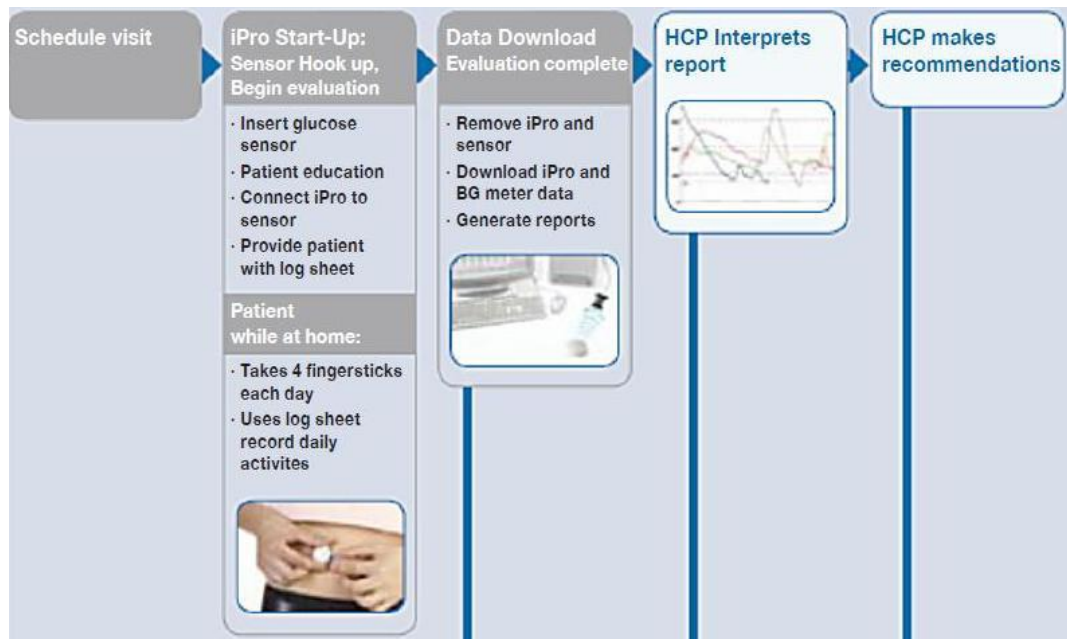


Figura 17 – Exemplo de um típico processo de MCG com o *iPro*®. Figura retirada de Blevins (2010).

O sistema *iPro2*® surge como sucessor do *iPro*® e foi lançado em 2010. Atualmente encontra-se aprovado para uso tanto na Europa, como nos EUA. Este sistema utiliza o mesmo sensor que o seu predecessor. O aparelho que processa e armazena os dados está reduzido a um pequeno dispositivo - o *MiniLink*®, que recebe por telemetria, as glicemias capilares efetuadas num glicómetro compatível. Este proporciona um acréscimo no conforto para o doente, uma vez que, o doente apenas tem que registar as refeições e doses de insulina. Permite a MCG durante 6 a 7 dias. O programa deste sistema encontra-se disponível *on-line* para *download*, tornando-o mais completo e informativo (Barros, 2011).



Figura 18 – Sistema *iPro2*®. Figura retirada de Barros (2011).

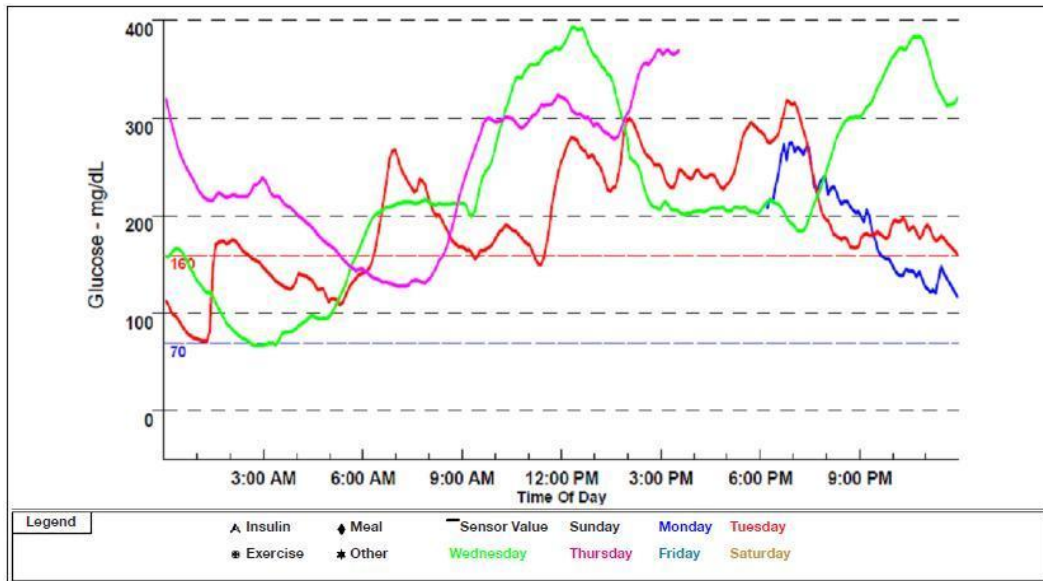


Figura 19 – MCG com o sistema *iPro*®, um exemplo de *sensor modal day*. Figura retirada de *Blevins* (2010).

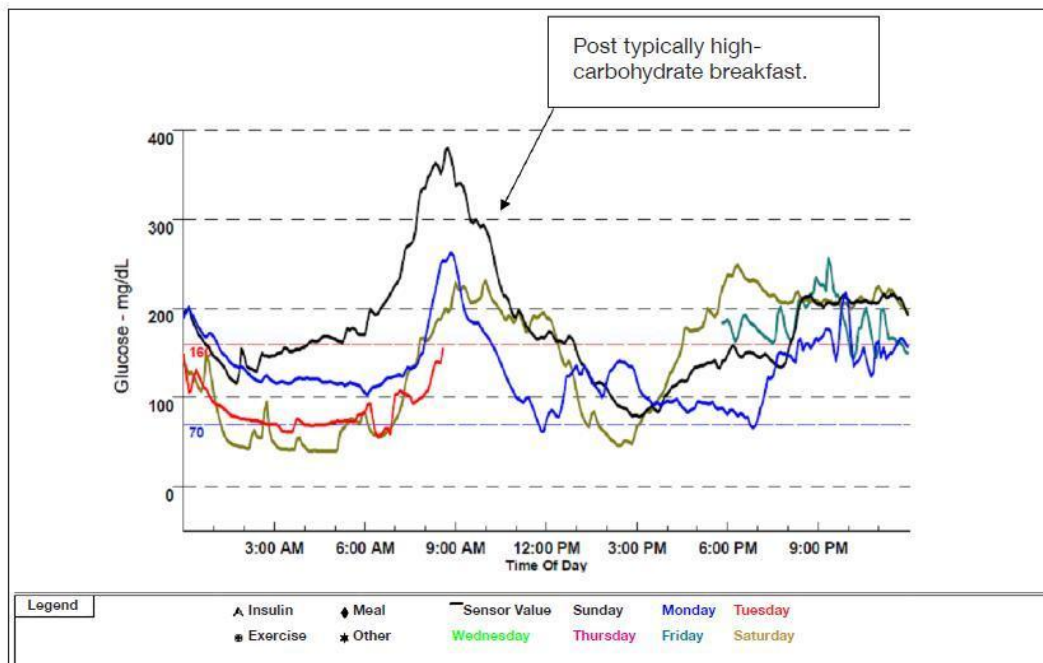


Figura 20 – MCG com o sistema *iPro*®, um exemplo de *sensor modal day*. Figura retirada de *Blevins* (2010).

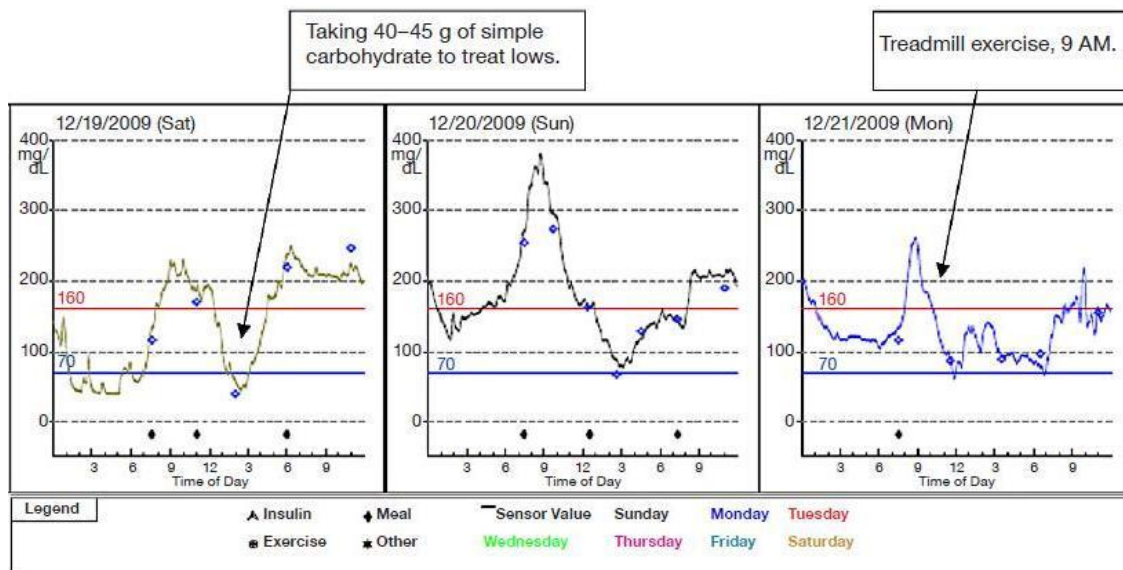


Figura 21 – MCG com o sistema *iPro*®, um exemplo de *sensor daily detail*. Figura retirada de *Blevins* (2010).

Características gerais:

<i>iPro2</i> ®	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Abdómen, subcutaneamente
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2h
Tempo de monitorização	72 h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	40-400 mg/dL
Calibração	≥3
Aprovação pela FDA	Sim
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 7 – Características do *iPro2*®. Informação colhida de *Burge et al* (2008) e *Harrel and Orzeck* (2010).

O *iPro2*® à semelhança do seu antecessor apresenta como vantagens um sensor de longa duração. Actualmente ainda é utilizado na prática clínica (*Burge et al* 2008).

e. *GlucoMen®Day* – Menarini Diagnostics

O único sistema de MCG por microdiálise atualmente disponível no mercado Europeu é o sistema *GlucoDay®S*. No entanto, foram já publicados os resultados de estudos preliminares da segunda geração deste tipo de dispositivos, o *GlucoMen®Day* (Valgimigli et al 2010).

Comparativamente ao seu antecessor, o *GlucoMen®Day*, reúne uma série de melhorias técnicas, quer em termos de: estabilidade do sensor, tempo de utilização, minimização de interferências bio- e eletroquímicas, efetividade no processamento de algoritmos, *software* de gestão de dados e uma extensão de período de monitorização para 100 horas. Este sistema prevê apenas uso retrospectivo (Valgimigli et al 2010).

O sistema *GlucoMen®Day* consiste num sistema de 3 componentes: um *kit* sensor descartável (que compreende: um saco que contém a solução de perfusão, um cateter de microdiálise e um biosensor) um gravador e uma unidade de gestão de dados (Valgimigli et al 2010).

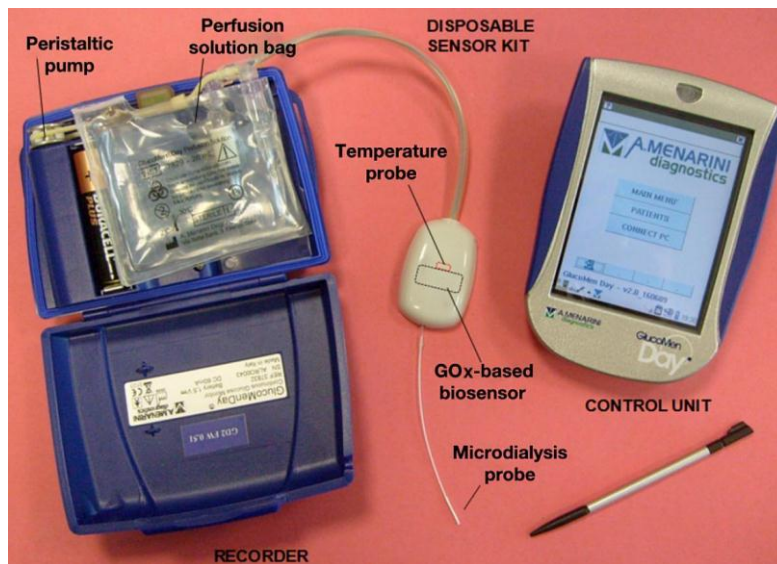


Figura 22 – Sistema *GlucoMen®Day*. Figura retirada de Valgimigli et al (2010).

O quadro seguinte sistematiza as características do Sistema *GlucoMen®Day*.

GlucoMen®Day Features and Specifications		
Feature	Technical specification	
No maintenance	Disposable sensor kit	
No risk of cross-contamination		
Compact and comfortable to wear	Dimensions (recorder)	112 × 84 × 29 mm
	Weight (recorder)	170 g
Minimally invasive	Microdialysis probe diameter/cutoff	0.8 mm/6 kDa
High sensor stability	Monitoring time	100 h (~5 days)
	Calibration frequency	1/day
Accurate tracking of rapid glucose excursions	Measuring frequency	1/min
	Lag-phase (instrumental delay)	<2 min
Early available glucose readings	Run-in time	~2 h
Detection of severe hypoglycemic events	Glucose range	5–600 mg/dl (0.3–33 mmol/liter)
Real-time display of glycemic values	Available	
Alarms for hypo- and hyperglycemic events	Available	
Automatic identification of stable signal regions for optimal calibration	Available	

Quadro 8 – Principais características do sistema *GlucoMen®Day*. Quadro retirado de *Valgimigli et al (2010)*.

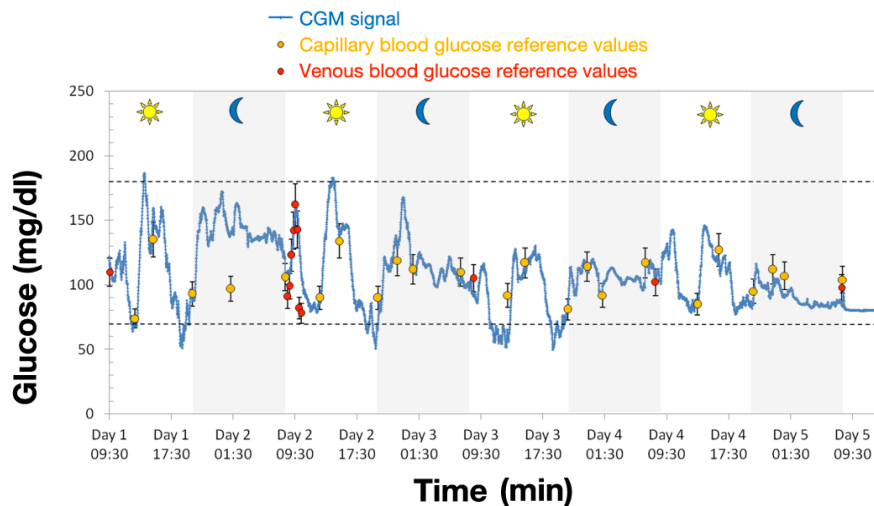


Figura 23 – Exemplo de um perfil de controlo glicémico de 100h com o *GlucoMen®Day*. Figura retirada de *Valgimigli et al (2010)*.

Aguardam-se mais estudos acerca deste novo sistema de MCG bem como a sua entrada no mercado Europeu.

ii. Monitorização Contínua em Tempo Real ou Prospetiva

Na monitorização em tempo real os valores de glicémia são visíveis permanentemente, o que permite ajuste terapêutico imediato com base nos valores obtidos e a tomada de decisões terapêuticas, para prevenir e minimizar o impacto de grandes flutuações glicémicas (Blevins et al, 2010 & Barros, 2011).

Se tivermos em conta que os resultados da glicemia intersticial são fornecidos apenas a cada 1 a 5 minutos, e tendo em conta o já definido e referido *lag-time*, então não deveríamos definir que estes aparelhos medem a glicose em tempo real, mas sim em tempo quase real (Barros, 2011).

A MCG em tempo real destina-se a ser usada pelo doente. É um método que requer grande envolvimento dos profissionais de saúde, já que o doente tem que estar capacitado a gerir adequadamente o seu tratamento, perante a informação contínua que vai recebendo (Barros, 2011).

O uso de qualquer destes aparelhos permite a programação de alarmes de hipoglicemia e de hiperglicemia ajustados a cada caso, o que constitui uma grande mais-valia a muitos doentes, particularmente em crianças. Alguns aparelhos fornecem, inclusivamente, alarmes preditivos, ou seja, avisam o doente para que possa atuar, por exemplo, ingerindo alimentos ou administrando insulina antes de chegar a um valor alarmante (Barros, 2011).

A principal vantagem destes aparelhos é permitir que o próprio doente realize ajustes terapêuticos de insulina (basal ou bólus) de acordo com os resultados obtidos da glicemia de determinado momento, bem como, permite ainda avaliar as oscilações glicémias ao longo do dia. Porém, preconiza-se que sejam realizadas pelo menos três

medições da glicemia capilar por dia e que o dispositivo seja trocado a cada três dias (Punães et al 2008).

Um doente que seja bem instruído sobre o funcionamento do aparelho, capacitado e motivado, pode, observando as tendências que o monitor lhe fornece, ajustar de uma forma dinâmica as doses de insulina, a ingestão alimentar e atividade física, tendo assim a possibilidade de otimizar o seu controlo metabólico pela diminuição da variabilidade glicémica (Barros, 2011).

Existem 2 aparelhos que foram inicialmente concebidos como sistemas de MCG em tempo real mas que, actualmente já não são comercializados, são eles o *Glucowatch Biographer* e o *Sistema Pendra* (Blevins et al, 2010 & Klonoff, 2005)

O primeiro aparelho de monitorização contínua da glicose em tempo real, disponível nos EUA em 1999, foi o *Glucowatch Biographer* produzido pela companhia *Cygnus*, na cidade de *Redwood, CA* (Blevins et al, 2010 & Garg et al, 1999). A medição da glicose subcutânea neste sistema era realizada através de um método não doloroso e não invasivo, a iontoforese reversa (Tamada et al, 1999).



Figura 24- *Glucowatch Biographer*. Figura retirada de *Tamada et al (1999)*.

Com um sensor eletroquímico acoplado eram obtidas, automaticamente, medições frequentes da glicose num intervalo de 20 minutos, correspondendo a 3 medições por hora, durante 12 horas, depois de uma calibração com o valor de glicose medido com glicómetro convencional (Garg et al, 1999 & Tamada et al, 1999).

O modo de funcionamento do *GlucoWatch Biographer* é genericamente mostrado na **figura 25**.

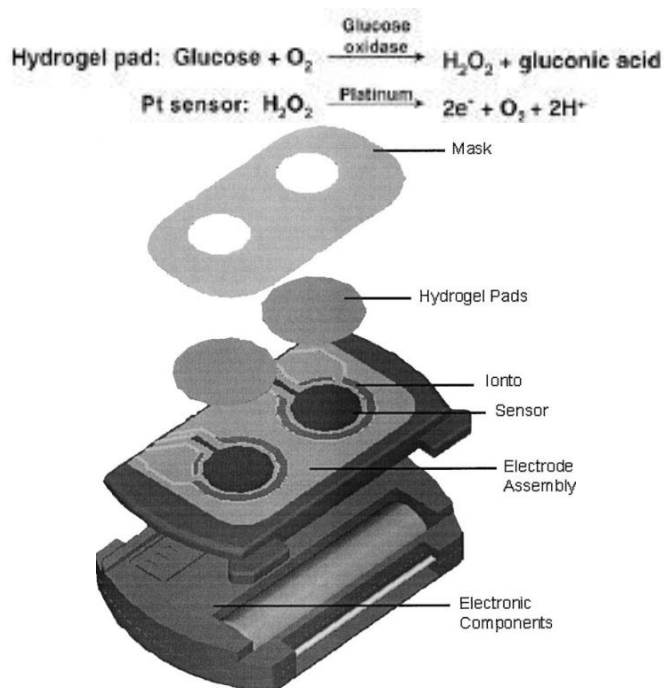


Figura 25 - Diagrama das reações levadas a cabo no *GlucoWatch Biographer*. O eléctrodo de iontoforese é denominado de “*Ionto*” e o eléctrodo sensível por “*sensor*”. As duas tiras de hidrogel denominadas de “*hydrogel pads*” servem de contacto elétrico, entre o eléctrodo e a pele, bem como de reservatório para a glicose medida. O hidrogel contém a glicose-oxidase que converte a glicose em peróxido de hidrogénio, que é depois detetado em cada um dos sensores. Dois contactos completos *ionto/sensor* são necessários para completar o circuito. Figura retirada de *Garg et al* (1999).

O *Glucowatch G2 Biographer* é o modelo de segunda geração do *Glucowatch Biographer* aprovado para uso geral em 2001, e em 2002 para uso em crianças, pela FDA (Klonoff, 2005 & Boyne et al, 2003).

As principais características deste sistema bem como do seu antecessor não serão discutidas nesta dissertação, uma vez que, estes sistemas já não são utilizados. O *Glucowatch G2 Biographer* deixou de ser comercializado em 2007 (Blevins et al, 2010 & Barros, 2011). No entanto, foram apontadas como *características atrativas* o facto de não precisar de agulha sendo portanto “*needle-free*”, ter um alarme para valores fora do intervalo de normalidade e realizar leituras em tempo real (Klonoff, 2005).

O Sistema *Pendra* dos laboratórios *Pendragon Medical* (Zurique, Suíça) foi aprovado para comercialização na Europa em 2004. Nunca obteve aprovação da *FDA* pelo que nunca foi comercializado nos EUA. É um dispositivo de MCG em tempo real com um sensor do tipo não invasivo, que tem como mecanismo a leitura do valor da glicose por espectroscopia por impedância (Klonoff, 2005).



Figura 26 – Dispositivo *Pendra*. Figura retirada de *Danne et al* (2008).

O *Pendra* apresenta um formato de relógio de pulso (53 mm x 46 mm x 15 mm). Mede como as alterações na composição sanguínea afetam a impedância padrão da pele

e tecidos subjacentes. Em particular, o aparelho foi otimizado para detetar os efeitos da glicose na impedância padrão para que, a concentração plasmática de glicose seja estimada. Apresenta um circuito ressonante aberto que se mantém em contacto com a pele. O circuito gera pequenas correntes, com gama de frequência adequada, e efetua medições da impedância.

As principais características deste sistema não serão discutidas nesta dissertação, uma vez que, este sistema actualmente já não é utilizado. Embora a sua comercialização na Europa se tivesse iniciado em Setembro de 2004, alguns meses depois foi interrompida porque ainda haviam algumas preocupações acerca da prestação do medidor, nomeadamente, um estudo de pós comercialização, mostrou que o coeficiente de correlação entre a medição do *Pendra* e os glicómetros tradicionais era apenas de 35%. Em Fevereiro de 2005 a empresa declarou falência (Tura, 2010).

Atualmente, o dispositivo *Pendra*, já não é comercializado, tendo sido retirado do mercado, como já foi referido, em 2005 (Tura, 2010). Um artigo publicado na revista internacional *Diabetologia* de *Wentholt et al* (2005) refere, na sequência da retirada do *Pendra* do mercado, que o processo de certificação para os sensores de MCG deveria ser tornado mais claro, e que deveria haver um consenso de requisitos específicos para MCG, a fim de prevenir a exposição dos doentes a situações potencialmente perigosas.

Todos os dispositivos seguidamente apresentados detetam a glicose intersticial pelo método da glicose oxidase.

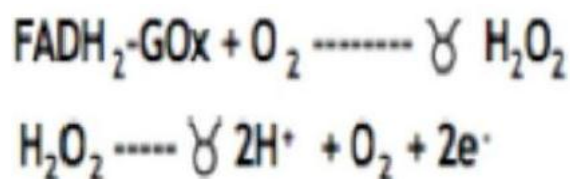


Figura 27- Reação ocorrida na maioria dos sistemas de MCG. Figura retirada de *Blevins et al* (2010).

Os aparelhos seguidamente apresentados encontram-se divididos em dois subgrupos: os aparelhos de monitorização em tempo real e os aparelhos de monitorização em tempo real com bombas perfusoras de insulina associadas. Ambos os grupos encontram-se ordenados por ordem cronológica de aparecimento.

1. Aparelhos de Monitorização em Tempo Real

a. *Guardian® RT CGMS – Medtronic*

Sucessor do *Guardian Telemetered Glucose Monitoring System*, ao *Guardian® RT CGMS* acrescentou-se uma leitura de dados em tempo real (Mclachlan and O'Neal, 2007).

O *Guardian® RT CGMS* foi em 2005 o segundo aparelho de MCG em tempo real a ser aprovado pela FDA. Atualmente existe uma versão melhorada, o *Guardian® REAL-Time* (Torres et al 2010).

Disponibiliza valores de glicose a cada 5 minutos (288 leituras/dia), permite avaliar tendências e programar alarmes de hipo e hiperglicemias. Obriga a 3 calibrações que devem ser efetuadas nos períodos pré-prandiais. Diversos estudos comprovaram a fiabilidade do método sabendo-se que a exatidão diminui na hipoglicemia (Barros 2011).

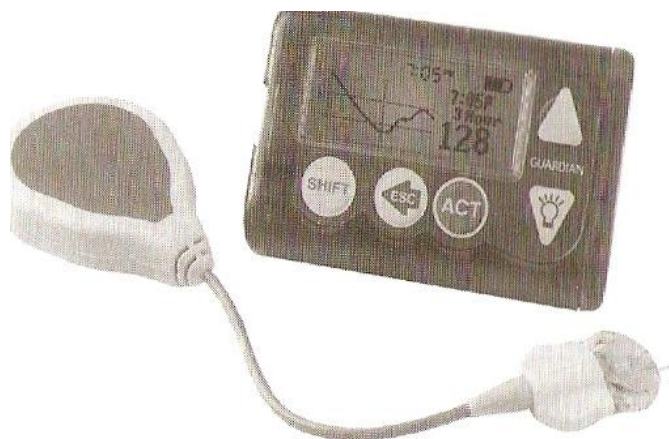


Figura 28 – Dispositivo *Guardian® RT CGMS*. Figura retirada de *Barros* (2011).

O estudo multicêntrico realizado com 81 crianças e 81 adultos por *Danne et al* (2008) avaliou a eficácia de *Guardian® RT CGMS* no controlo glicémico, em doentes com controlo glicémico subótimo apesar da terapêutica intensiva com insulina. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos por 1 dos 3 grupos do ensaio clínico. O primeiro grupo utilizou o dispositivo de MCG continuamente, ao longo de 3 meses, o segundo grupo utilizou o referido dispositivo durante 3 dias, num período de 2 semanas e por fim, o terceiro grupo utilizou apenas a auto-monitorização da glicémia capilar (grupo controlo). Os resultados do estudo mostraram que o *Guardian® RT CGMS* melhorou o controlo glicémico, quando comparado com a auto-monitorização da glicémia capilar, particularmente no grupo que utilizou continuamente o dispositivo. A disponibilidade de consulta contínua dos valores glicémicos permitiu que os doentes ajustassem as suas próprias doses de insulina, a ingestão alimentar e a atividade física e assim melhorar o seu controlo metabólico. Para terminar, este foi o primeiro estudo controlado e randomizado a demonstrar a importância clínica da utilização do *Guardian® RT CGMS* na redução HbA1c em doentes com DM1. A figura seguinte mostra a mudança observada nos valores de HbA1c do presente estudo.

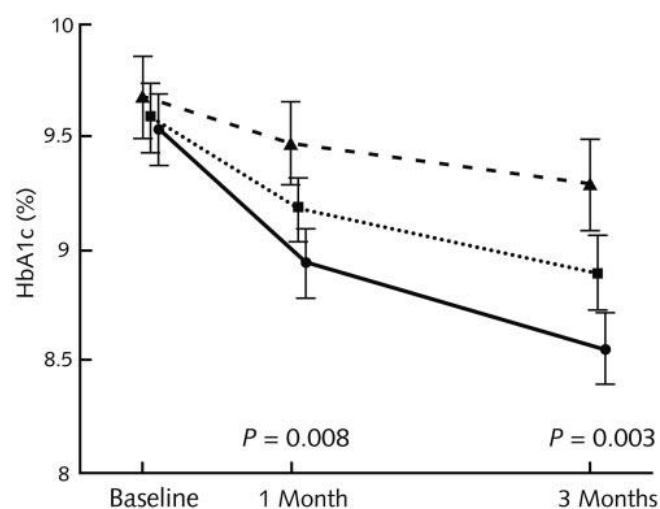


Figura 29 – Alteração ocorrida nos valores da HbA1c do primeiro para o terceiro mês, com a utilização do *Guardian® RT CGMS*. Os valores de P correspondem à diferença

na alteração do valor base, entre o grupo que fez MCG continuamente e o grupo controlo. Legenda: ●- Grupo com MCG continuamente; ■- Grupo que utilizou 3 dias, bi-semanalmente a MCG; ▲- Grupo controlo. Figura retirada de *Deiss et al* (2006).

Características gerais:

<i>Guardian® RT CGMS</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Abdómen subcutaneamente
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2h
Tempo de monitorização	72h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	50-250 mg/dL
Calibração	3
Sistema de Alarme acoplado	Sim
Aprovação pela FDA	Sim
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 9 – Principais características do *Guardian® RT CGMS*. Informação retirada de *Danne et al* (2008), *Deiss et al* (2008), *Burge et al* (2008), *Torres et al* (2010) e *Barros et al* (2010).

b. DexCom Short-Term System (STS)® e DexCom Seven® - Dexcom Inc.

O *DexCom Short-Term System*® dos Laboratórios *Dexcom Inc* (San Diego, CA) foi aprovado pela FDA, em 2006. Consiste: num sensor, um transmissor acoplado, um aplicador e um recetor, como é mostrado na figura seguinte. O aplicador é um dispositivo de utilização única, que acopla o sensor permitindo a sua colocação transcutânea a nível abdominal. Depois do transmissor ser instalado, um sinal com uma glicose média, é enviado através de uma comunicação *wireless*, via ondas de baixa frequência de rádio, em intervalos de 5 minutos, para o recetor (Garg et al, 2006).

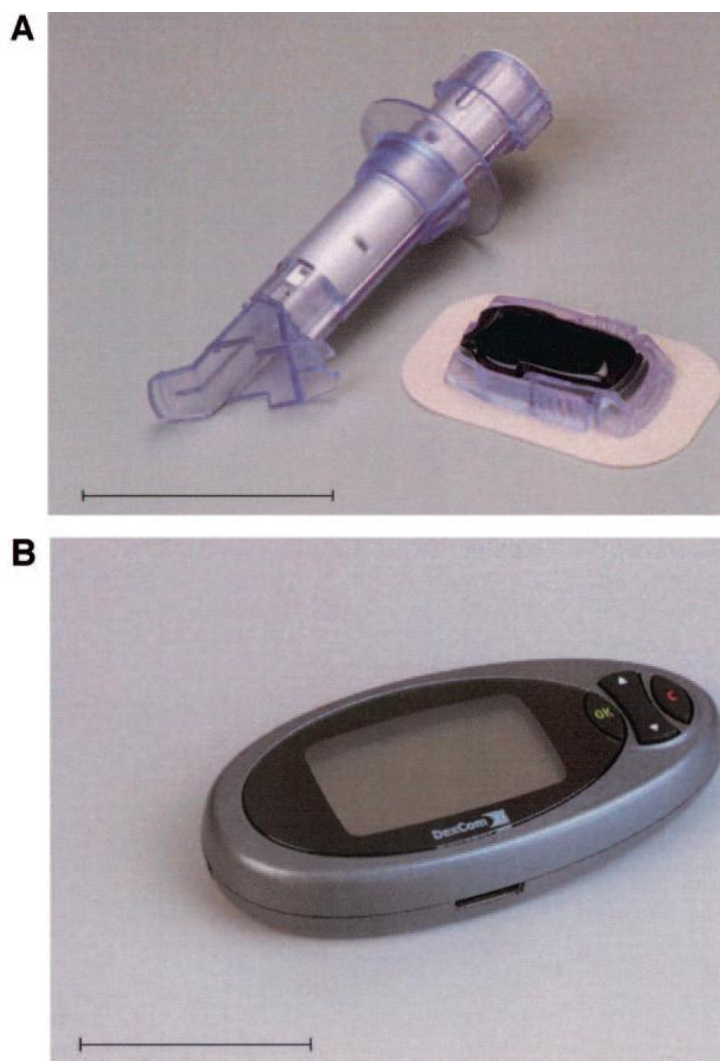


Figura 30 – Sistema *Dexcom STS*® composto pelo aplicador, sensor, transmissor e recetor. Figura Retirada de *Garg et al* (2006).

Um estudo controlado e randomizado desenvolvido por *Garg et al* (2006) com 91 doentes, que utilizaram o Sistema *Dexcom STS®*, durante 3 dias, por 3 períodos consecutivos de 72h, onde esses doentes foram aleatoriamente distribuídos pelo grupo controlo e pelo grupo que utilizou o dispositivo (informação não foi fornecida durante o período 1, mas mostrada durante o 2 e 3) pretendia avaliar a eficácia do sistema comparando-o com auto-monitorizações da glicemia.

Period 1:
Median Glucose (min, max)
= 200 mg/dl (42, 350)
Mean Glucose \pm Stdev
= 200 \pm 69 mg/dl

Period 2:
Median Glucose (min, max)
= 176 mg/dl (54, 334)
Mean Glucose \pm Stdev
= 178 \pm 57 mg/dl

Period 3:
Median Glucose (min, max)
= 148 mg/dl (60, 264)
Mean Glucose \pm Stdev
= 150 \pm 42

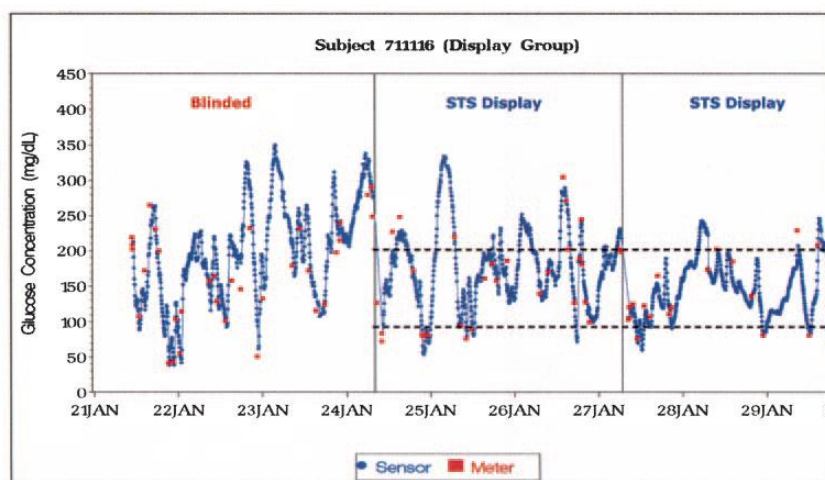


Figura 31 – Padrão glicémico em função do tempo do doente 711116. Uma vez retirada a ocultação da informação do sensor, o valor médio da glicose diminuiu. Esta melhoria foi observada nos 6 dias correspondentes ao período 2 e 3. Figura Retirada de *Garg et al* (2006).

Este foi o primeiro estudo multicêntrico, controlado e randomizado com o *Dexcom STS®* onde se concluiu que o uso de MCG em tempo real por períodos de 72h é eficaz e seguro, em doentes que necessitam de terapêutica com insulina.

Em 2007 a FDA aprovou o sistema *DexCom Seven®*, também produzido pela *DexCom Incorporate* (San Diego, CA), que permite leituras em tempo real, a cada 5

minutos, após completado um período de latência de 2h, por um período máximo de 7 dias. Esta foi a grande novidade introduzida pelo *DexCom Seven*® comparativamente ao *Dexcom STS*® (Torres et al, 2010).

Um artigo publicado na *Diabetes Care* de Garg and Jovanovic (2006), utilizando o sistema *DexCom Seven*®, demonstrou haver uma redução de hipo e hiperglicemias diárias. O sistema foi utilizado por 7 dias, em 3 períodos consecutivos, sendo que a informação não foi mostrada no *display* do recetor no período 1, mas foi visualizada pelos doentes nos períodos 2 e 3.

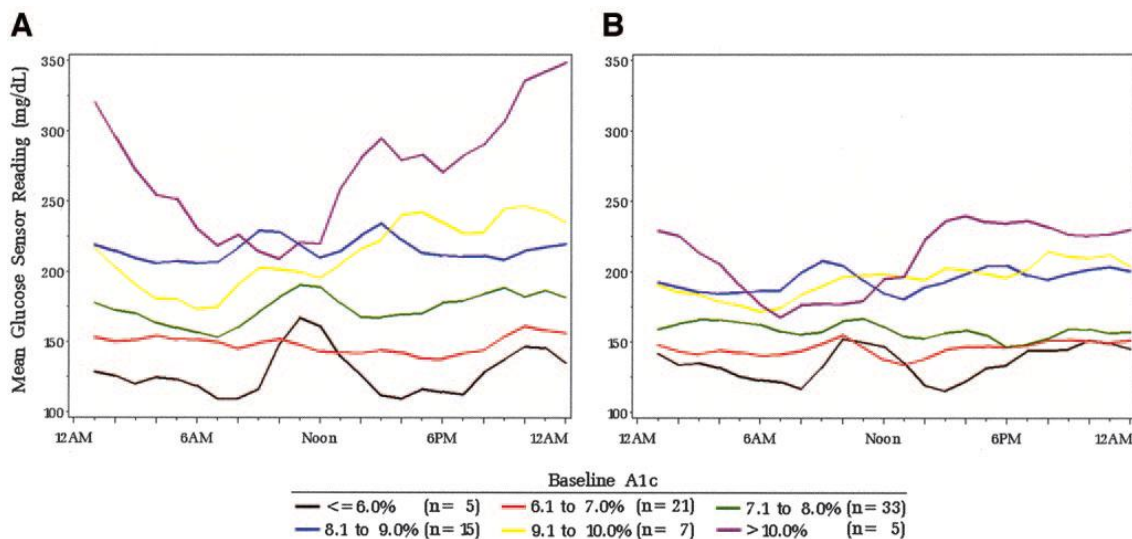


Figura 32 – Padrão *modal-day* da linha basal de HbA1c dos sub-grupos. Ilustra a melhoria do controlo metabólico (*blinded vs display*). **A-** Resultados obtidos com monitorização cega. **B-** Resultados obtidos com acesso ao *display* do dispositivo. Figura retirada de Garg and Jovanovic (2006).

O quadro seguinte sintetiza as características do *DexCom STS*® e *DexCom Seven*®.

Características gerais:

	<i>DexCom STS®</i>	<i>DexCom Seven®</i>
Tipo de sensor	Minimamente invasivo	
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado	
Local de colocação	Abdómen subcutaneamente	
Comunicação com CSSI	Não	
Sensor (mm)	13	
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2h	
Tempo de monitorização	3 dias (>18 anos)	7 dias
Intervalo de registo	5 - 5 minutos	
Limites de registo	40- 400 mg/dL	
Calibração	Cada 12h	
Sistema de Alarme acoplado	Sim	
Setas indicadoras de tendência/ rapidez de alteração	Não	
Gráficos	Sim	
Sistema de Alarmes Preditivos	Não	
Alarmes de rapidez de alteração	Não	Sim
Aprovação pela FDA	Sim	
Aprovado para uso na Europa	Não	Sim

Quadro 10 – Características do *DexCom STS®* e *DexCom Seven®*. Informação retirada de *Torres et al* (2010) e *Barros* (2011).

c. *Guardian® REAL-Time System - Medtronic*

O *Guardian® REAL-Time* inclui um novo monitor e um transmissor *Minilink™* acoplado ao sensor, que envia por meio de radiofrequência, a informação percebida (McLachlan and O'Neal, 2007).



Figura 33 – Guardian® REAL-Time com novo transmissor - Minilink™. Figura retirada de *Blevins et al* (2010).

O quadro seguinte sintetiza as características do Guardian® REAL-Time System.

Características gerais:

<i>Guardian® REAL-Time System</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Abdómen subcutaneamente
Comunicação com CSSI	Não
Sensor (mm)	12
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2h
Tempo de monitorização	72h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	40- 400 mg/dL
Calibração	2h, 8h e depois cada 12h
Sistema de Alarme acoplado	Sim, hipo e hiperglicemias
Setas indicadoras de tendência/ rapidez de alteração	Sim
Gráficos	Sim
Sistema de Alarmes Preditivos	Sim - 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutos antes de atingir limites
Alarmes de rapidez de alteração	Sim
Aprovação pela FDA	Sim, > 7 anos

Aprovado para uso na Europa	Sim
Software Compatível	Carelink Personal Therapy Management Carelink ProTherapy Management (uso profissional).

Quadro 11 – Características do *Guardian® REAL-Time System*. Informação retirada de Sikes *et al* (2009), Blevins *et al* (2010) e Barros (2011).

d. *FreeStyle Navigator®* - Abbott Diabetes Care

Em 2008 foi aprovado pela FDA o *FreeStyle Navigator®*, fabricado pela Abbott Diabetes Care (Alameda CA, EUA) (Torres *et al* 2010). Permite leituras a cada minuto, até 120 horas, que são mostradas pelo *display* em tempo real. Este sistema permite ainda, através de setas, mostrar a tendência dos valores da glicose medidos, sendo que: *setas horizontais*: indicam valores estáveis; *setas no sentido ascendente*: indicam subida dos valores; *setas ascendentes verticais*: indicam subida súbita; *setas no sentido descendente*: significam decréscimo dos valores; *setas descendentes verticais*: indicam descidas súbitas (Burge *et al* 2008).



Figura 34 – *Freestyle Navigator®*. A- Ecrã. B- Sensor. Figura retirada de Blevins *et al* (2010).



Figura 35 – Freestyle Navigator® e setas direcionais. Figura retirada de *Schaepelynck-Belicar* (2009).



Figura 36 – Sistema Freestyle Navigator®. **A-** Sensor colocado no braço de uma doente. **B-** Dispositivo colocado no cinto de um doente. Figura retirada de *Danne et al* (2008).

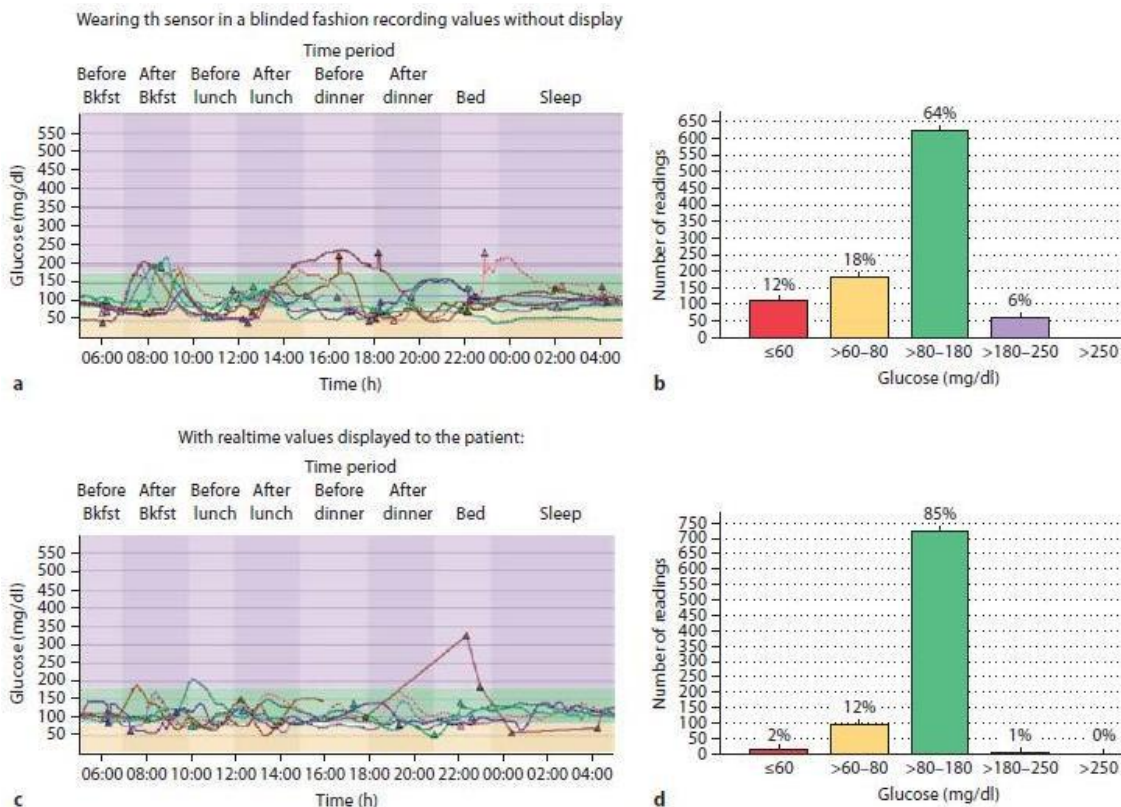


Figura 37 – Benefícios Clínicos após 6 semanas de utilização do sistema *Freestyle Navigator*® num doente com DM1. Embora a HbA1c se tenha mantido estável, o doente experienciou significativamente menos períodos de hipo e hiperglicemia (**c, d**) do que durante as duas semanas anteriores, usando um sensor que não permitia leituras em tempo real (**a, b**). Figura retirada de *Danne et al* (2008).

Um estudo publicado na *Diabetes Care* em 2008, por *Kovatchev et al*, pretendia comparar a precisão clínica e numérica de quatro sistemas MCG. Foram comparados os sistemas *Guardian*, *DexCom STS*, *Navigator* e *Glucoday* onde se conclui que o *Navigator* apresentava melhor precisão na deteção de hipoglicemias.

O quadro seguinte sintetiza as características do *FreeStyle Navigator*®.

Características gerais:

<i>FreeStyle Navigator®</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Braço, subcutaneamente
Comunicação com CSSI	Não
Sensor (mm)	5
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	10 h
Tempo de monitorização	120 h
Intervalo de registo	1-1 minutos
Limites de registo	20 - 500 mg/dL
Calibração	4/120h
Sistema de Alarme acoplado	Sim, hipo e hiperglicemias
Setas indicadoras de tendência	Sim
Gráficos	Sim
Sistema de Alarmes Preditivos	Sim - 10, 20, 30 minutos antes de atingir limites
Alarmes de rapidez de alteração	Não
Aprovação pela FDA	Sim, ≥ 18 anos
Aprovado para uso na Europa	Sim
Software Compatível	<i>Co-Pilot Health Management</i>

Quadro 12 – Características do *FreeStyle Navigator®*. Informação retirada de *Sikes et al* (2009), *Blevins et al* (2010) e *Barros* (2011).

e. *DexCom Seven® Plus*

O *DexCom Seven® Plus* produzido pela *DexCom Incorporate* (*San Diego, CA*) é o modelo da terceira geração de sistemas de MCG lançado pela referida empresa. Aprovado pela FDA, em Janeiro de 2009, foi nesse mesmo ano também aprovado para uso a nível Europeu (*Moses et al* 2009).



Figura 38 – Sistema *DexCom Seven® Plus*. A- Recetor da dados. B- Sensor e transmissor. Figura retirada de *Blevins et al* (2010).

Apresenta todas as características do seu antecessor, o *DexCom Seven®*, ao que se adicionou a possibilidade de setas indicadoras de tendência, alarmes de rapidez de alteração, está indicado para ≥ 18 anos de idade e utiliza o *software Data Manager 3* (para restantes características consultar [quadro 10](#)) (*Blevins et al* 2010 & *Moser et al* 2010).

2. Aparelhos de Monitorização em Tempo Real com Bombas Perfusoras de Insulina Associadas

a. *Paradigm® REAL-Time System* – Medtronic

Em 2006 foi aprovado pela FDA o *Paradigm® REAL-Time System*, fabricado pela *Medtronic Minimed (Northridge CA, EUA)*. O sistema integrado combina num só aparelho a MCG em tempo real com bomba perfusora de insulina subcutânea portátil (CSII). As potencialidades da MCG são idênticas às do *Guardian® RT CGMS*. O doente pode, assim usando um só aparelho, observar os gráficos e decidir qual a melhor atitude a tomar. Por exemplo, se está numa reunião e observa que a glicemia está a baixar tendendo para a hipoglicemia, pode discretamente ingerir uma pastilha de glicose ou diminuir o débito basal em curso evitando assim, uma interrupção do seu trabalho (Barros, 2011).

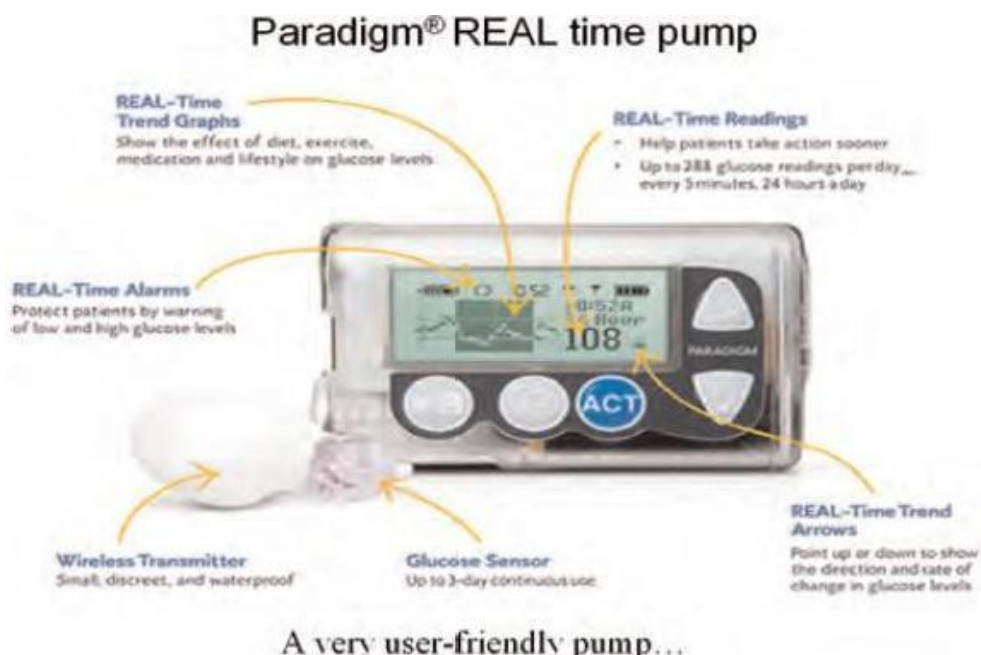


Figura 39 – *Paradigm® REAL-Time System*. Figura retirada de *Schaepelynck-Belicar* (2009).

Apresenta um sensor de 12 mm à semelhança do *Guardian® REAL-Time* System discutido adiante, aprovado para 3 dias de utilização, é frequentemente usado por doentes até 6 dias, embora essa seja uma indicação *off-label* (Sikes et al, 2009). O *Paradigm® REAL-Time* pode acoplar dois possíveis tipos de *CSII*: a 522 e a 722. A bomba 522 está indicada para idades >7 anos e a 722 para > 18 anos (Barros, 2011). Fornece gráficos de 3h e 24h, bem como, alarmes de baixos e altos níveis de glicose e ainda tendências glicémicas (Sikes et al, 2009).

Um estudo publicado na *Infusystems Internacional* por *Nørgaard K.* (2009) evidenciou que os doentes tratados com este sistema de MCG apresentavam reduções significativas da HbA1c, como mostra a figura seguinte.

HbA1c before, and after 3 and 18 months using Paradigm RT

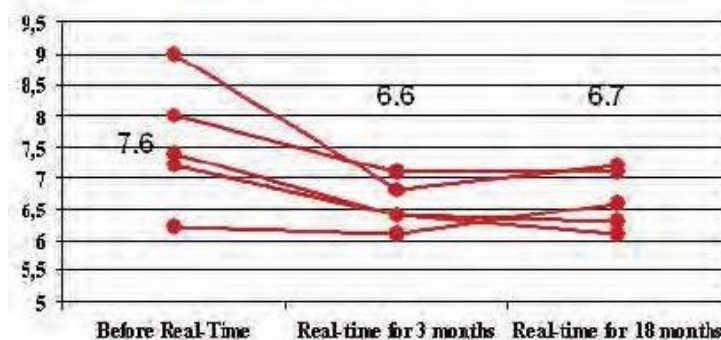


Figura 40 – Valores de HbA1c antes da introdução do sistema *Paradigm® REAL-Time*, 3 e 18 meses após a sua introdução. Figura retirada de *Nørgaard K.* (2009).

Os resultados deixados pelo estudo realizado pela *Juvenile Diabetes Research Foudation Continuous Glucose Monitoring Study Group (JDRF)* - *Tamborlane et al* em 2008, mostraram que havia uma redução estatisticamente significativa na HbA1c, que

poderia melhorar o tratamento da DM1, em adultos motivados a usar este tipo de tecnologias, e que sejam capazes de a incorporar à gestão diária da sua diabetes.

O quadro seguinte sintetiza as características do *Paradigm® REAL-Time System*.

Características gerais:

<i>Paradigm® REAL-Time System</i>	
Tipo de sensor	Minimamente invasivo
Mecanismo do sensor	Sensor eletroquímico implantado
Local de colocação	Abdómen subcutaneamente
Comunicação com CSSI	Sim
Sensor (mm)	12
Tempo de preparação do sensor (warm-up)	2h
Tempo de monitorização	72h
Intervalo de registo	5-5 minutos
Limites de registo	40- 400 mg/dL
Calibração	2h, 8h e depois cada 12h
Sistema de Alarme acoplado	Sim, hipo e hiperglicemias
Setas indicadoras de tendência/ rapidez de alteração	Sim
Gráficos	Sim
Sistema de Alarmes Preditivos	Não
Alarmes de rapidez de alteração	Não
Aprovação pela FDA	Sim
Aprovado para uso na Europa	Sim

Quadro 13 – Características do *Paradigm® REAL-Time System*. Informação retirada de *Sikes et al (2009)*, *Blevins et al (2010)* e *Nørgaard (2009)*.

b. *Paradigm® Veo™ – Medtronic Minimed Inc.*

O *Paradigm® Veo™* lançado em 2009, inicialmente apenas no Reino Unido, consiste numa bomba perfusora de insulina, com sensor e um transmissor MiniLink™ que permite monitorizações contínuas da glicose (Hanna, 2011).

Embora muito sistemas de MCG tenham integrado um sistema de alarme para hipoglicemias, a maioria dos estudos demonstrou não haver uma redução significativa de hipoglicemias, sendo que hipoglicemias noturnas prolongadas ocorriam com frequência. Este achado poderá dever-se simplesmente ao facto de, muitos doentes não acordarem com o alarme e a perfusão de insulina continuar durante a hipoglicemia (Choudhary et al 2011).

O sistema *Paradigm® Veo™* apresenta um alarme: para hipoglicemias, um para hipoglicemias previsíveis, um para taxa de alteração dos valores de glicose e uma característica única que o distingue de todos os outros sistemas, uma nova funcionalidade que permite a *suspensão da perfusão de insulina por hipoglicemia*, funcionalidade essa, que é ativada quando o sensor de glicose atinge um limiar de glicose predefinido pelo utilizador. É acionado um alarme e se o doente não responder a perfusão de basal de insulina é suspensa, por um máximo de 2 horas, após o qual a perfusão basal é retomada (Choudhary et al 2011).

Apresenta todas as características do seu antecessor, o *Paradigm®REAL-Time*, ao que se adicionou a possibilidade de alarmes preditivos e alarmes de rapidez de alteração, mas apenas foi aprovado para utilização a nível Europeu (para restantes características consultar [quadro 13](#)) (Sikes et al 2009, Blevins et al 2010 e Nørgaard 2009).

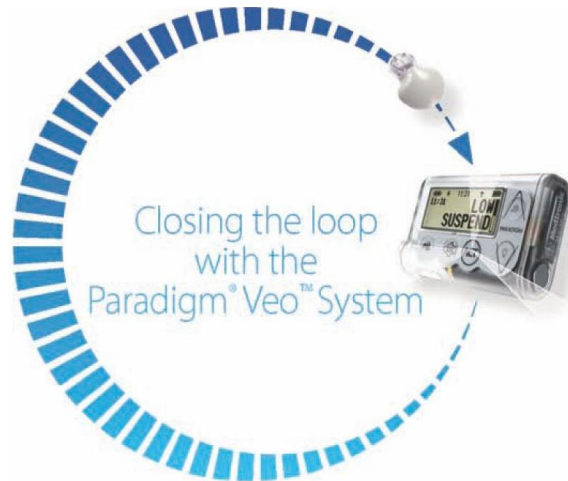


Figura 41 – *Paradigm® Veo™* com sensor e transmissor *MiniLink™*. Figura retirada de *Thomas and Schönauer (2010)*.

Um estudo publicado na revista internacional *Diabetes Care* de *Choudhary et al (2011)* pretendia avaliar a nova funcionalidade apresentada por este sistema, a suspensão de perfusão de insulina por hipoglicemia (*LGS- low glucose suspend*). O estudo foi realizado em 31 doentes com DM1. O sistema foi utilizado com a funcionalidade inativa - *LGS-OFF* e ativa - *LGS-ON*, em tempos separados. Posteriormente avaliaram a resposta ao *LGS* e compararam a exposição a hipoglicemias e a média de glicemias durante os dois tempos.

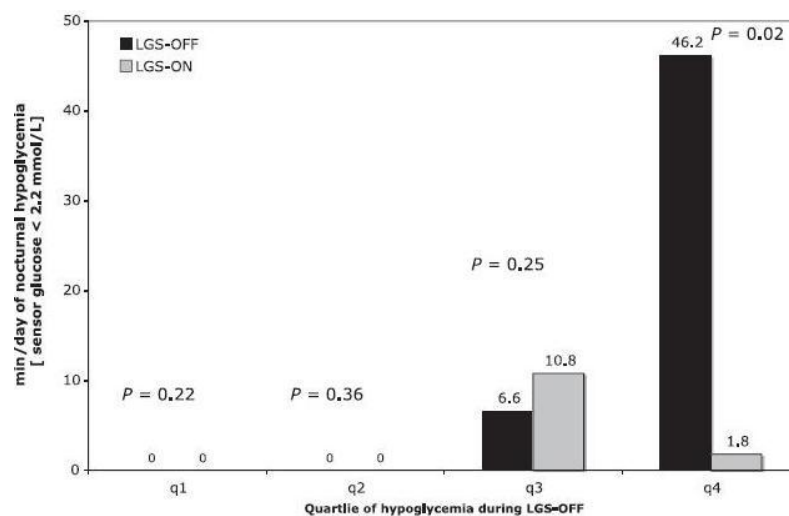


Figura 42 – Duração da hipoglicemia (sensor glicose ativo para valores <2,2 mmol/L) com- e sem-*LGS*. As barras mostram a duração média da hipoglicemia noturna com

LGS-OFF (barra preta) e com LGS-ON (barra branca), por quartis (q) de hipoglicemia noturna. Figura retirada de *Choudhary et al* (2011).

Com este estudo os autores concluíram que a utilização do sistema *Paradigm® Veo™* está associada a uma redução da hipoglicemia noturna nos doentes em maior risco, sendo que o sistema foi bem aceite pelos doentes.

c. *Paradigm® REAL-Time Revel™ System, com sensor MiniLink™*

Este novo sistema lançado em 2010, apresenta todas as características do seu antecessor, o *Paradigm®REAL-Time*, ao que se adicionou a possibilidade de alarmes preditivos e alarmes de rapidez de alteração e esta indicado para crianças ≥ 7 anos de idade (para restantes características consultar [quadro 13](#)) (Keenan et al 2010).



Figura 43 – *Paradigm® REAL-Time Revel™ System* com sensor *MiniLink™*. Figura retirada de *Blevins et al* (2010).

d. DexCom G4™ CGM com bomba perfusora Animas®Vibe™

Há data da publicação desta dissertação, poucas eram as informações e estudos publicados *in press*, acerca deste novo sistema de MCG com bomba perfusão de insulina associada. Pelo que, toda a informação disponível sobre este sistema, foi colhida num *Folheto Técnico* sobre o mesmo, publicado na *Infusystems International* (2011) vol.10 N°4, não havendo portanto, nenhum estudo publicado que analise a sua eficácia.

Produzido pela *Animas® Corporation* (West-Chester, Pennsylvania - EUA), pertencente à família *Johnson & Johnson*, apresenta como características promissoras: setas coloridas e gráficos direcionais; incrementos da informação monitorizada a 1-, 3-, 6-, 12- e 24 horas; agulha de introdução do sensor mais pequena de sempre; bomba perfusora de insulina resistente à água para perfusão ininterrupta de insulina durante o banho, a natação e contacto com água inesperado; transmissor resistente à água até 2,4 m por 24 horas. Está indicado para doentes com ≥ 18 anos de idade.



Figura 44 – Sistema *DexCom G4™* e bomba perfusora de insulina *Animas®Vibe™*.

Figura Retirada de *Infusystems International* (2011) vol.10, N°4.

C. Indicações da Monitorização Contínua da Glicose

Inicialmente indicada apenas para a DM1, estudos clínicos revelaram que pode também ser utilizada em doentes DM2 insulino-tratados, mais especificamente na avaliação da glicemia pós-prandial (Barros, 2011).

Este tipo de monitorização aplica-se a DM1, sempre que:

- HbA1c não se correlaciona com os registos de glicemia capilar ou se apresentar acima do limite referência;
- Glicemia em jejum é persistentemente elevada;
- Se suspeita de fenómeno de alvorada ou fenómeno de Dawn;
- Se se verificam grandes flutuações da glicemia;
- Se existe resposta errática à correção da glicemia;
- Cetoacidose diabética recorrente;
- Ausência de sinais de alarme de hipoglicemia;
- Hipoglicemias recorrentes (Barros 2011 & Blevins et al 2010).

No que concerne a Gravidez e Diabetes, a MCG é útil como método adjuvante para a obtenção de um controlo glicémico, que se pretende excelente, sem hipoglicemias. Está assim indicado:

- Pré-conceção;
- Diabetes Gestacional;
- Mulheres grávidas com diabetes prévia (Barros, L. 2011).

Mais recentemente, a MCG tem-se vindo a impor-se como método muito útil em insulino-terapia intensiva, com bombas perfusoras de insulina subcutânea portátil (CSII), quer na avaliação prévia ao início do tratamento, quer para ajustar os débitos

basais/bólus, quer ainda como guia complementar do tratamento, usando a MCG em tempo real (Barros, L. 2011).

Nos últimos anos um número razoável de ensaios clínicos, controlados e randomizados, foram desenvolvidos com vista a avaliar o impacto da MCG e seus dispositivos no tratamento da DM1, de onde surgiram diversas e importantes observações. Mas, a mais importante observação, foi a de que estes dispositivos devem ser utilizados no dia a dia, para que assim sejam efetivos a atingir e manter os níveis alvo de HbA1c (Blevins, T.C., et al 2010).

Nos últimos 2 a 3 anos têm vindo a surgir muitos artigos sobre o uso da MCG em cuidados intensivos com resultados muito animadores. Esta será certamente, uma das grandes aplicações futuras da MCG (Barros, L. 2011).

D. Grupos Alvo de Monitorização Contínua da glicose

Atualmente não há evidência direta disponível, que permita criar um algoritmo específico de identificação de doentes que terão os melhores desempenhos com a MCG. As recomendações seguintes baseiam-se na opinião de especialistas, e destinam-se a fornecer um guia para a tomada de decisões, com base na melhor avaliação dos dados. No entanto, há que denotar que qualquer doente que possa vir a beneficiar do *feedback* contínuo das MCG e/ou dos alarmes de hipo ou hiperglicemia disponíveis nos sistemas de MCG em tempo real, é potencial candidato à utilização desta tecnologia (Blevins et al, 2010).

Assim sendo, variados são os grupos alvo de MCG em tempo real como sendo o caso:

- **Tratamento ambulatorial:**

- Em doentes com DM1 mostra que quanto maior a adesão à utilização do sistema de monitorização, maiores são os benefícios (nas situações mencionadas anteriormente, ver página 69).

- **Doentes em idade pediátrica:**

- Crianças com <8 anos como famílias empenhadas, são também, bons candidatos a usar este sistema no dia a dia;

- Crianças e adolescentes com DM1 que atingiram a meta da HbA1c $\leq 7,0\%$, capazes de usar este sistema no dia a dia, uma vez que, são doentes e famílias altamente motivados que desejam manter os resultados alcançados;

- Jovens com DM1 e HbA1c $\geq 7,0\%$, capazes de usar este sistema no dia a dia, sendo que os que monitorizam a glicemia capilar com frequência, têm maior probabilidade de usar a MCG de modo mais consistente;

- **Gravidez:**

- Todas as grávidas com DM1 devem utilizar um sistema de MCG;

- Grávidas com DM2 insulino-tratadas com descompensação da sua doença podem ter indicação, sempre que se demonstre que a adesão à terapêutica é facilitada com a utilização destes sistemas.

- **Contexto hospitalar:**

- Doentes críticos, internados em unidades de cuidados intensivos, poderão vir a ter indicação para MCG no futuro, no entanto, atualmente, a aplicação a este grupo, ainda não foi validada pelo *FDA* (Blevins et al, 2010).

E. Perspetivas Futuras

Em 2010 foi publicado um artigo na *Diabetes Care* por *Huang et al*, que tinha como objectivo estimar a relação custo-eficácia dos sistemas de MCG *versus* a monitorização *standard* em DM1. O estudo revelou que projeções a longo prazo indicam que a MCG tem uma boa relação custo-eficácia em doentes com DM1, com um limiar estimado de \$100,000/*QALY* (*quality adjusted life years*) sendo que, no entanto, consideráveis incertezas rodeiam estas estimativas.

O conceito de sistema fechado ou pâncreas artificial não é novo, uma vez que foi desenvolvido na década de 50. No entanto, o sucesso foi na altura limitado por restrições técnicas (Perfornis et al, 2011).

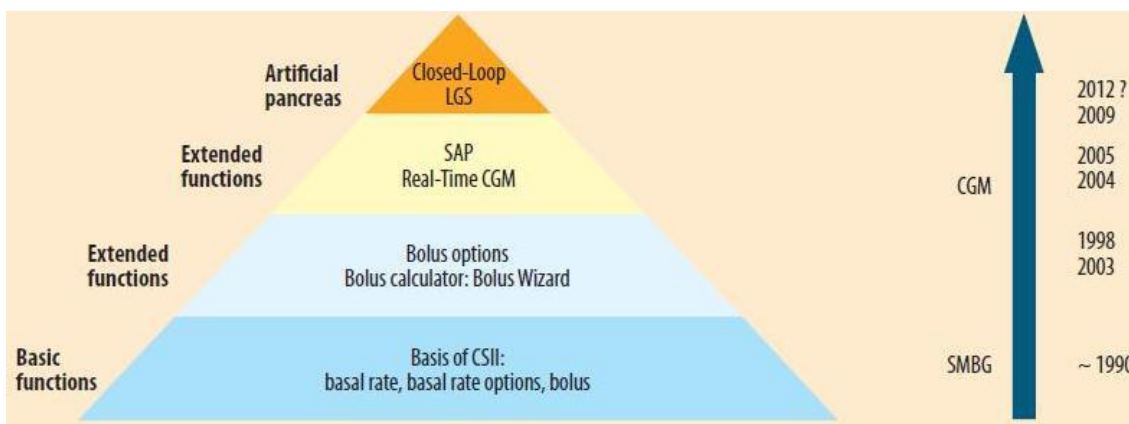


Figura 45 – Do desenvolvimento da CSII à MCG, até ao sistema fechado, os anos e as influências decisivas em termos de tecnologias de monitorização (*Schönauer and Thomas, 2010*).

Como é sabido este sistema inclui: um sistema de CSII, sistema de MCG e um algoritmo de controlo (Cobelli C. et al 2011).

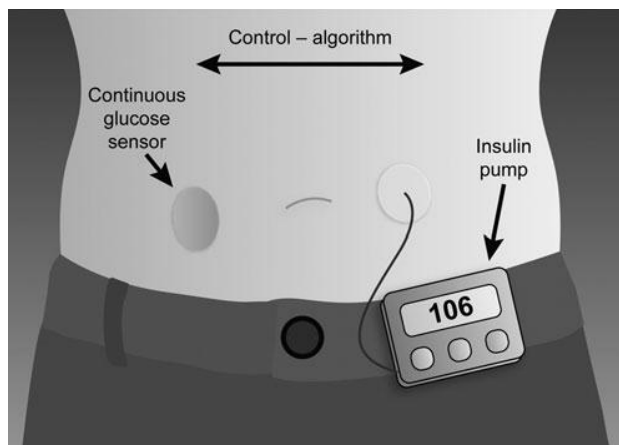


Figura 46 – Componentes do sistema *closed-loop*, pâncreas artificial. Figura retirada de *Penformis et al* (2011).

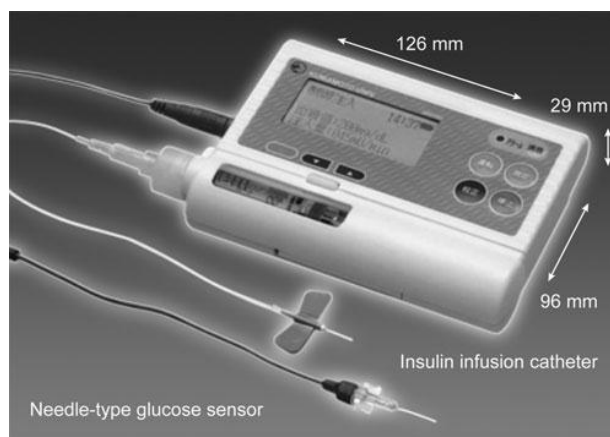


Figura 47 – O protótipo do novo pâncreas artificial. Figura retirada de *Penformis et al* (2011).

O desenvolvimento do pâncreas artificial teve grandes avanços de 2006 a 2008, e um grande número de actividades está a ser desenvolvido nesta área de investigação. (Heinemann et al 2011).

Um artigo recentemente publicado no *Journal of Diabetes Science and Technology* por *Heinemann et al* (2011) relata a formação de um consórcio Europeu com o envolvimento de 12 estados membros, que utilizando os conhecimentos pré-existentes e a cooperação entre centros académicos e a indústria, espera atingir o objectivo de criar um pâncreas artificial que seja utilizado pelos doentes no dia a dia.

Components of the AP system and the improvements needed before the ambulatory AP enters mainstream use

Components	Desirable improvements
Glucose sensing	Reliability (minimize missing data) Error (reduce noise and drift, improve calibration) Durability and wearability Long-term implantable and noninvasive technologies
Insulin delivery	Insulin pharmacokinetics and pharmacodynamics Reliability of infusion (infusion sets) Durability and wearability Alternative routes (intraperitoneal, intradermal, inhaled)
Control algorithm	Model prediction (improve horizon and accuracy) Individualization (prescription of a control algorithm) Automated meal and exercise recognition and control Real-time adaptation to patient physiology and behavior
Platform	Communication between devices (first step to integration) Remote monitoring, alerts, and telecommunication Integration of pump, sensor, and control devices Integration of sensing and insulin delivery sites
Human factors	Device user interface (typically graphical user interface) Hazard identification and task prioritization Hazard mitigation and unexpected event control Human factors validation testing

Quadro 14 – Componentes do sistema pâncreas artificial e melhorias necessárias antes da utilização em ambulatório. Figura retirada de *Cobelli et al* (2011).

A insuficiente exatidão/fiabilidade na hipoglicemia constitui ainda um dos principais fatores limitadores, naquele que é o mais aliciante e desejado objetivo da MCG, o sistema fechado também denominado pâncreas artificial (Barros, L. 2011).

Por outro lado, é necessário desenvolver algoritmos que permitam a regulação da secreção de insulina em função da glicose intersticial, fator este que tem vindo a ser o grande entrave para o avanço nesta área (Barros, L. 2011)

V. CONCLUSÕES

Muitas são as tecnologias que continuam a ser desenvolvidas com vista a combater a *Diabetes Mellitus* e suas complicações.

A vigilância da glicemia capilar e a determinação da HbA1c constituem os pilares atuais da avaliação da *Diabetes Mellitus*. A MCG constitui um novo método de avaliação e orientação do doente diabético.

Ficou demonstrado que a variabilidade da glicose pode ser um componente importante tal como a HbA1c, no desenvolvimento das complicações microvasculares, inerentes à *Diabetes Mellitus*. É importante ter em conta que, mesmo os doentes que apenas decrescem a variabilidade da glicemia, sem decréscimo da HbA1c, podem melhorar significativamente o seu prognóstico.

A grande problemática que se gera em torno da questão do *lag-time*, prende-se como facto de que este, por vezes, poder criar um problema de não adesão à terapêutica, uma vez que os doentes sentem que não podem confiar nos valores glicémicos fornecidos pelo sensor, e tomam atitudes exageradas baseadas nas subidas registadas pela auto-monitorização da glicemia capilar.

A monitorização retrospectiva apresenta como grande mais valia a possibilidade de aferir de modo isento o controlo glicémico do doente. Uma vez que, MCG retrospectiva requer treino e tempo de *set-up* mínimos, esta pode tornar-se de mais fácil utilização, sob o ponto de vista do doente, quando comparada com a MCG em tempo real.

A monitorização em Tempo Real como sua mais valia a possibilidade de agir perante situações possivelmente ameaçadoras, como alterações súbitas dos valores de glicose. Dispõem de sistemas que monitorizam a glicemia de 3, 5 e 7 dias, sendo que muitos estudos reportam a possibilidade do prolongar esse tempo de monitorização, no

entanto essa é uma indicação *off-label*. Dotados cada vez mais de características inovadoras, permitem uma panóplia de funcionalidades como sendo: a programação de alarmes para hipo e hiperglicemias, setas indicadoras de tendências e rapidez de alteração, gráficos sobre as oscilações glicémicas, alarmes preditivos, alarmes de rapidez de alteração, um dos sistemas com CSII acoplado permite inclusivamente, suspender a perfusão de insulina na presença de hipoglicemias. Sendo um método que requer grande envolvimento, quer por parte do doente, quer por parte do profissional de saúde, é extremamente importante ter a certeza que o doente se sente capacitado a lidar e a gerir o seu tratamento, perante a informação contínua que vai visualizando no sistema escolhido.

É preciso não esquecer que todos os sistemas de monitorização são aprovados com a condição de serem coadjuvados com medições de glicemia capilar frequentes.

O doente bem instruído, sobre o funcionamento do aparelho, capacitado e motivado, pode observando, as tendências que o monitor lhe fornece, ajustar de uma forma dinâmica as doses de insulina, a ingestão alimentar e atividade física tendo assim, a possibilidade de otimizar o seu controlo, diminuindo a variabilidade glicémica.

A MCG é uma técnica fiável que permite avaliar todo um perfil glicémico, identificando períodos hipoglicémicos assintomáticos e orientando ajustes terapêuticos que otimizam o controlo metabólico dos diabéticos.

Uma das conclusões mais importantes a que se chegou com o uso de MCG prende-se com o facto de que estes sistemas têm que ser usados no dia a dia, para serem efetivos na manutenção dos níveis alvo de HbA1c.

A MCG está indicada para a manutenção do controlo metabólico e otimização terapêutica, mesmo em DM1 com valores de HbA1c, dentro dos objetivos terapêuticos.

Os sistemas de monitorização têm vindo a evoluir bastante ao longo das últimas décadas. No futuro será importante desenvolver algoritmos da MCG pró-ativos ao invés dos atuais, que reagem apenas à subida e descida dos valores da glicose.

VI. REFERÊNCIAS/ BIBLIOGRAFIA

- Barros L. (2011) Papel da monitorização contínua da glicose. In: Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ª edição, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes J.S., coordenação editorial), 163-172. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Beardsall K, Ogilvy-Stuart A.L, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger D.B. (2005) The Continuous Glucose Monitoring Sensor in neonatal intensive care, Archives of Diseases in Childhood, Fetal and Neonatal 90:F305-F310.
- Berndt-Zipfel C, Köthe L, Nawrodt B, Mraz B, Patzelt-Bath A, Nauck M.A. (2010) Glycaemic rises after waking up in response to an alarm clock in type 1-diabetic patients analysed with continuous glucose monitoring (GlucoDay® S). Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 119(1):56-8.
- Blevins T.C. (2010) Professional Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice 2010, Journal of Diabetes Science and Technology, 4(2):440-448.
- Blevins T.C, Bode B.W, Garg S.K, Grunberger G, Hirsch I.B, Jovanovic L, Nardacci E, Orzeck E.A, Roberts V.L, Tamborlane, W.V. (2010) Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists consensus panel on continuous glucose monitoring, Endocrine Practice 16(5):730-745.
- Boyne M.S, Silver D.M, Kaplan J, Saudek C.D. (2003) Timing of changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Measured with a Continuous Subcutaneous Glucose Sensor, Diabetes, 52:2790-2794.
- Buckingham B.A, The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group (2003) The Accuracy of the CGMS™ in Children with Type 1 Diabetes: Results of the Diabetes Research in Children Network– Accuracy Study, Diabetes Technology & Therapeutics, 5(5):781-789.

- Burge M.R, Mitchell S, Sawyer A, Schade D.S. (2008) Continuous Glucose Monitoring: The Future of Diabetes Management, *Diabetes Spectrum*, 21(2):112-119.
- Carvalheiro M. (2006) Bombas Infusoras Portáteis de Insulina em Portugal – O papel da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 1:19-21.
- Carvalheiro M. (2011) Diabetes Mellitus: passado, presente e futuro. In: *Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ª edição*, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes J.S., coordenação editorial), 327-331. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Carvalho A, Palma I, Amaral C, Pinto S, Borges F. (2006) O Papel da Monitorização Contínua da Glicose no Controlo Metabólico de Doentes Diabéticos, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2:15-18.
- Chase H.P, Roberts M.D, Wightman C, Klingensmith G, Garg, S.K, Van Wyhe M, Desai S, Harper W, Lopatin M, Bartkowiak M, Tamada J, Eastman R.C. (2003) Use of the GlucoWatch in Children with Type 1 Diabetes, *Pediatrics* 111(4):790-794.
- Chase H.P, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman Craig, Ruedy K, Xing D. (2005) A Randomized Multicenter Trial Comparing the GlucoWatch Biographer with Standard Glucose Monitoring in Children with Type 1 Diabetes – The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group, *Diabetes Care*, 28(5):1101-1106.
- Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans M.L, Hammond P.J, Kerr D, Shaw J.A.M, Pickup J.C, Amiel S.A. (2011) Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension in Response to Hypoglycemia, *Diabetes Care*, 34:2023-2025.
- Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. (2011) Artificial Pancreas: Past, Present, Future, *Diabetes*, 60:2672-2682.

- Correia, L.G. (2011) Epidemiologia da Diabetes Mellitus. In: Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ªedição, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes JS, coordenação editorial), 1-9. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Costa, J. (2011) Fisiopatologia da Diabetes Mellitus. In: Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ªedição, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes JS, coordenação editorial), 17-20. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Cox M. (2009) An overview of continuous glucose monitoring systems. *Journal Pediatric Health Care*, 23(5):344-7.
- Danne T, Lange K, Kordonouri O. (2008) Real Time Glucose Sensors in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes, *Hormone Research*, 70:193-202.
- Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. (2006) Improved Glycemic control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring, *Diabetes Care*, 29(12):2730-2732.
- Garg S. and Jovanovic L. (2006) Relationship of Fasting and Hourly Blood Glucose Levels to HbA1c Values, *Diabetes Care*, 29(12):2644-2649.
- Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. (2006) Improvement in Glycemic Excursions With a Transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor, *Diabetes Care*, 29(1):44-50.
- Garg S.K, Potts R.O, Ackerman N.R, Fermi S.J, Tamada J.A, Chase H.P. (1999) Correlation of Fingertstick Blood Glucose Measurements with GlucoWatch Biographer Glucose Results in Young Subjects With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 22:1708-1714.

- Hammond P. (2004) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: Short-Term Benefits Apparent, Long-Term Benefits Speculative, *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 4(2).
- Hanna, A. (2011) Management of Type 1 Diabetes in the Era of Insulin Pumps and Sensors: An Overview of Presentation and Workshops from the 37th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), *Endocrinology Scientific Update*, 1-6.
- Harrell R.M. and Orzeck E.A. (2010) Coding Guidelines for Continuous Glucose Monitoring, *Endocrine Practice*, 16(2): 151-154.
- Heinemann L, Benesch C, Devries J.H. (2011) AP@home: A Novel European Approach to bring the Artificial Pancreas Home, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(6):1363-72.
- Huang E.S, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, Meltzer D, Kollman C, Laffel L, Tamborlane W, Weinzimer S, Wysocki T. (2010) The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes – The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, *Diabetes Care*, 33(6):1269-1274.
- Keenan B, Cartaya R, Mastrototaro J.J. (2010) Accuracy of The New Real-Time Continuous Glucose Monitoring Algorithm, *Journal of Diabetes Science and Technology* 4(1):111-118.
- Klonoff DC. (2005) Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 28(5):1231-9.
- Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. (2008) Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of Four Continuous Glucose Monitors, *Diabetes Care*, 31(6):1160-1164.

- Kubiak T, Wörle B, Kuhr B, Nied I, Gläsner G, Hermanns N, Kulzer B, Haak T. (2006) Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with GlucoDay: clinical performance and patients' acceptance. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 8(5):570-5.
- Kubiak T. (2010) Analysis of GlucoMen®Day: A Novel Micro-dialysis-based Continuous Glucose Monitor, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(5):1193-1194.
- Liberatore R del R, Jr Damiani (2006) D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria (Rio janeiro)* 82(4):249-54.
- Maia FF, Araújo LR. (2006) Metabolic/glycemic control accuracy, effect and complications of the continuous glucose monitoring system in diabetic patients, *Revista Associação Médica Brasileira*, 52(6):395-400.
- Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusanio F, Leonetti F, Ribaud M, Mario U.D, Annuzi G, Genovese S, Riccardi G, Previti M, Cucinotta D, Giorgion F, Bellomo A, Giorgiono R, Poscia A, Varalli M. (2002) Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 25(2):347-352.
- Mclachlan, K. and O'Neal, D, (2007) The use of the Continuous Glucose Monitors in Pregnancy, *Infusystems Asia*, 2(4):29-32.
- Melo, M. (2011) Terapêutica com sistemas de perfusão contínua de insulina. In: *Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ª edição*, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes J.S., coordenação editorial), 59-66. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Moser E.G, Crew L.B, Garg S.K. (2010) Role of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Management, *Avances en Diabetologia*, 26:73-78.

- Nathan et al (1993) The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The New England Journal of Medicine 329:977-986.
- Nørgaard K. (2009) Experience with sensor-augmented insulin pumps, Infusystems International, 8(1):1-2.
- O'Neal D.N. and Jenkins, A.J. (2010) Continuous Glucose Monitoring: Comparing Real- Time and Retrospective Devices, Infusystems USA, 7(4):26-30.
- Perforinis A, Personeni E, Borot S. (2011) Evolution of benefits in Diabetes Management, Diabetes Technology & Therapeutics, 13(1):93-102.
- Pitzer K.R, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada J.A, Potts R.O. (2001) Detection of Hypoglycemia with the GlucoWatch Biographer, Diabetes Care, 24(5):881-884.
- Puñales MKC, Geremia C, Mondadori P, Pickler M, Fornari A, Tschiedel B. (2008) The continuous glucose monitoring system can contribute to HbA1c interpretation in type 1 diabetes mellitus? Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo, 52(2):299-306.
- Rosas, S. (2011) Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. In: Diabetes, Uma Abordagem Global – 2ªedição, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (Nunes JS, coordenação editorial), 11-16. Algés: Euromédice-Edições Médicas.
- Rosseti P, Bondia J, Vehí J, Fannelli C.G. (2010) Estimating Plasma Glucose from Interstitial Glucose: The Issue of calibration algorithms in Comercial Continuous Glucose Monitoring Devices, Sensors, 10:1936-1952.

- Russell-Minda E, Jutai J, Psych C, Speechley M, Bradley K, Chudyk A, Petrella R. (2009) Health technologies for monitoring and managing diabetes: a systematic review. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, 3(6):1460-71.
- Schaepelynck-Belicar P. (2009) Highlights of the 2009 AIPIT Meeting, *Infusystem International*, 8(1):3-5.
- Schönauer M. and Thomas A. (2010) Sensor-augmented pump therapy- on the way to artificial pancreas, *Avances en Diabetologia*, 26:143-146.
- Sikes K, Ives B, Sherr J, Urban A, Stephenson K, Tamborlane W. (2009) Practical Aspects of Sensor Augmented Pump Therapy with the Medtronic Paradigm REAL Time and Guardian Real Time Systems: The experience of the Yale Children's Diabetes Program, *Infusystems Asia* 4(2):12-16.
- Tamada J.A, Garg S, Jovanovic L, Pitzer K.R, Fermi S, Potts R.O and the Cygnus Research Team (1999) Noninvasive Glucose Monitoring – Comprehensive Clinical Results, *The Journal of the American Medical Association*, 282(19):1839-1844.
- Tamborlane WV et al (2008) Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes – The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, *New England Journal of Medicine* 359(14):1464-1476.
- Thomas A. and Schönauer M. (2010) Sensor-augmented pump therapy – the step between CSII and artificial pancreas? *Infusystems International*, 9(4):31-34.
- Torres I, Baena M.G, Cayon M, Ortego-Rojo J, Aguilar-Diosdado M. (2010) Use of Sensors in the treatment and Follow up of Patients with Diabetes Mellitus, *Sensors*, 10:7404-7416.
- Tsalikian E, Beck R.W, Tamborlane W.V, Chase H.P, Buckingham B.A, Weinzimer S.A, Mauras N, Ruedy K.J, Kollman C, Xing D. (2004) Accuracy of the GlucoWatch

G2 Biographer and the Continuous Glucose Monitoring System during Hypoglycemia, *Diabetes Care*, 27(3):722-726.

- Tura A, Maran A, Pacini G. (2007) Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77:16-40.
- Tura A. (2010) Advances in the development of devices for noninvasive glycemia monitoring: who will win the race? *Nutritional Therapy & Metabolism*, 28(1):33-39.
- Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I. (2010) Evaluating the Clinical Accuracy of the GlucoMen®Day: A Novel Microdialysis-based Continuous Glucose Monitor, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(5):1182-1192.
- Vieira A, Barros L, Baptista C, Carrilho F, Carvalheiro M. (2010) Good Glucose Control in Type I Diabetes – What Does it Mean? What’s the Role of Continuous Glucose Monitoring? *Revista Portuguesa de Diabetes* 5(3):106-109.
- Wentholt I.M, Hoekstra J.B, Zwart A, DeVries J.H (2005) Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe, *Diabetologia*, 48(6):1055-8.
- Wentholt I.M, Vollebregt M.A, Hart A.A., Hoekstra J.B, DeVries J.H. (2005) Comparison of a Needle-Type and a Microdialysis Continuous Glucose Monitor in Type 1 Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 28(12):2871-2876.
- Wolpert H.A, (2010) Continuous Glucose Monitoring – Coming of Age, *The New England Journal of Medicine* 363(4):311-20.