

EFICÁCIA DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE (CGMS) NA DETECÇÃO DE EXCURSÕES GLICÊMICAS E REDUÇÃO DA A1C EM PACIENTES DIABÉTICOS

EFFICACY OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM (CGMS) TO DETECT GLYCEMIC EXCURSIONS AND IMPROVE DECREASE OF A1C IN DIABETIC PATIENTS

FREDERICO F. R. MAIA* LEVIMAR R. ARAÚJO**

RESUMO

Para avaliar a eficácia do sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS) na detecção de excursões glicêmicas e na redução dos níveis de A1c (glico-hemoglobina) em pacientes com *diabetes mellitus* (DM), foram estudados retrospectivamente 35 pacientes (DM1: 32; DM2: 3); (28,03 ± 15,38 anos), submetidos à monitorização contínua da glicose (CGM) por 72 horas. Os níveis de A1c foram determinados antes (um mês) e três meses após o CGMS. A glicemia capilar (GC) média durante a utilização do CGMS foi de 193,6 ± 50,7mg/dl vs. 190,1 ± 51,8mg/dl, detectada pelo sensor, com correlação altamente significativa ($p < 0,001$). O CGMS mostrou-se mais eficiente na detecção de excursões glicêmicas em relação à GC ($p = 0,013$). A hiperglicemia pós-prandial (HPP) foi identificada em 78,6% dos pacientes. A avaliação do controle metabólico (A1c), após três meses do CGMS, evidenciou redução significativa da A1c ($p = 0,038$). Esses dados demonstram a indicação do CGMS em pacientes diabéticos para detecção de excursões glicêmicas, identificação de HPP e na promoção de ajuste terapêutico e redução importante da A1c nesses pacientes. **Palavras-chave:** Automonitorização da Glicemia; *Diabetes Mellitus*

INTRODUÇÃO

A evolução tecnológica vem proporcionando mudanças freqüentes na terapia do diabetes, na busca de melhor qualidade de vida dos doentes. A glicemia capilar no monitoramento da doença é um grande avanço, freqüentemente realizada com amostras coletadas em ponta de dedo, necessária no controle do *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) e de substancial importância no paciente diabético tipo 2 (DM2).¹

O comprometimento da qualidade de vida é freqüentemente relacionado à doença, incluindo limitações funcionais, estresse social e financeiro e desconforto emocional.² A dor dificulta a realização da glicemia capilar em “ponta de dedo” em função das inúmeras terminações nervosas nesse local. O uso de locais alternativos para monitorização tem sido recentemente estudado, visando a um exame de qualidade e maior conforto para o paciente.³

A monitorização do DM1 pela glicemia capilar (GC) fornece apenas dados intermitentes do controle metabólico, impedindo uma visão completa do perfil glicêmico do paciente.¹ Com o sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS) tem sido possível avaliar com exatidão as variações glicêmicas ao longo do dia, com intervenção terapêutica mais eficaz e redução da glico-hemoglobina (A1c). Estima-se que as mensurações constantes da glico-

se durante esse procedimento, em relação às medidas episódicas de glicemia capilar, proporcionam otimização do controle glicêmico em jovens com DM1 e DM2.^{4,5}

Estima-se que mesmo pacientes com níveis adequados de A1c experimentem episódios freqüentes de hipoglicemia noturna e hiperglicemia pós-prandial, não evidenciados pela monitorização domiciliar de rotina.³ Diversos estudos têm demonstrado a utilidade do CGMS na melhora do perfil metabólico dos pacientes com diabetes, na detecção de excursões glicêmicas e da hiperglicemia pós-prandial (HPP) em relação à monitorização domiciliar.⁴⁻⁸ No entanto, os impactos do CGMS na detecção de hipoglicemia assintomática ainda não estão bem estabelecidos na literatura.¹⁰⁻²

No Brasil, não há informações precisas sobre a acurácia desse método e seu impacto no controle glicêmico em pacientes diabéticos. Este estudo buscou avaliar a acurácia do CGMS, bem como seu impacto no controle metabólico (redução da A1c) e detecção de excursões glicêmicas, além de possíveis complicações do método em pacientes diabéticos.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo, com análise quantitativa, de pacientes com DM, atendidos no Instituto Avançado em Diabetes e Endocrinologia (INADE) – MG, no período de setembro/2003 a julho/2004, submetidos ao CGMS (*Medtronic MiniMed; Northridge, CA*) por 72 horas. Foram avaliados 35 pacientes com DM, com tempo médio de DM de 11,9 ± 7,21 anos, sendo 40% do sexo masculino e 60% do sexo feminino. A idade variou de 10 a 73 anos, com média de 28,03 ± 15,38. Houve predomínio de pacientes com DM1 em relação ao DM2

*Professor Convidado do Departamento de Fisiologia da FCMMG; Coordenador Científico do Projeto Diabetes Weekend; Assessoria Técnico-Científica do CGMS, Instituto Avançado em Diabetes e Endocrinologia (INADE). Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Professor e Chefe do Departamento de Fisiologia da FCMMG; Coordenador Geral da Clínica de Endocrinologia e Metabologia - Hospital Universitário São José – FCMMG; Coordenador Científico do CGMS, INADE. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Frederico Fernandes Ribeiro Maia
Rua Nunes Vieira, 299/ 702 Santo Antônio,
CEP: 30 350 120 Belo Horizonte – MG.
E-mail: fredfrm@hotmail.com
frederico@diabetes.med.br

Data de submissão: 15/12/2004
Data de aprovação: 13/10/2005

(DM1:32/91,4%; DM2:3/8,6%). Dos pacientes estudados, 77,8% encontravam-se em esquema de múltiplas doses de insulina; 17,1% em terapia de bomba de insulina; e 5,1% com antidiabético oral.

A monitorização contínua da glicose (CGM) foi realizada pelo monitor Medtronic/Northridge, CA, primeiro aparelho aprovado pelo FDA (*Food and Droug Administration, EUA*). A glicose é mensurada com base na reação eletroquímica da enzima glicose-oxidase presente no sensor com a glicose do fluido intersticial. Os valores variam entre 40 e 400mg/dl e são captados a cada 10 segundos, com o registro da média desses valores a cada cinco minutos, num total de 288 medidas ao dia e 864 medidas durante o exame (72h). Sessenta minutos após a instalação, a corrente elétrica em nanoamperes gerada é convertida em glicose, após a inclusão de um valor de glicemia capilar no monitor. Ao final do registro, o sensor é descartado e os dados armazenados são transferidos ao software, para análise e interpretação dos dados.

Todos os pacientes foram submetidos às orientações básicas de funcionamento do monitor, pelo mesmo examinador: registro de eventos e glicemia no monitor, cuidados gerais e preenchimento do “diário do paciente”. Os pacientes foram orientados a realizar e incluir um mínimo de quatro valores de GC no monitor por dia. A monitorização foi realizada pelos próprios pacientes, com glicosímetro digital (*Accu-Chek Active; Roche Diagnosis*). As medidas foram realizadas na face palmar da falange distal do 3º dedo da mão direita. A primeira GC foi realizada após 60 minutos do início da CGM.

As variáveis analisadas foram: idade; sexo; tempo de DM (anos); glicemia capilar média (GCM); glicose pelo sensor durante a CGM; número total de leituras; excursões da glicose detectadas pelo sensor CGMS e pela GC; presença de hiperglicemia pós-prandial (HPP) e hipoglicemia noturna assintomática; níveis de A1c antes (um mês) e três meses após o CGMS; presença de complicações; abandono e mudança de conduta após o CGMS. O número de leituras pelo sensor foi considerado satisfatório quando acima de 80% da captação máxima (> 640 leituras/72h).

As excursões glicêmicas identificadas pela GC foram baseadas na informação (“diário”) do paciente e na análise retrospectiva do glicosímetro, sendo comparadas com as excursões da glicose detectadas pelo sensor. Consideraram-se excursões glicêmicas valores de glicemia abaixo de 70mg/dl (hipoglicemia) ou acima de 180mg/dl (hiperglicemia), sendo normoglicemia entre 70 – 180mg/dl.

A presença de HPP foi definida para valores de glicemia superiores a 140mg/dl, duas horas após o almoço. A

hipoglicemia noturna assintomática foi definida por glicemia < 70mg/dl, no período entre 23h e 7h.

Os valores de A1c foram estabelecidos pelo método HPLC, com valores de referência entre 4,3% e 6,9%.

A detecção de complicações foi baseada na informação do paciente, durante e após o término do exame. Foram avaliados: a presença de trauma durante a aplicação (sangramento, dor), trauma ao CGMS, infecção local, sangramento, aversão psicológica, inoperabilidade técnica, desconexão e outros “alarmes”. A tolerância dos pacientes ao CGMS baseou-se na taxa de abandono e necessidade de interrupção do método.

Os dados foram coletados em uma ficha padrão e analisados pelo software Minitab, através do teste do Qui-quadrado, teste t e teste de regressão. Os dados foram incluídos no estudo após autorização escrita dos pacientes.

RESULTADOS

A GCM durante o CGMS foi de $193,6 \pm 50,7$ mg/dl vs. $190,1 \pm 51,8$ mg/dl detectada pelo sensor, com correlação de Pearson altamente significativa ($p < 0,001$).

O número médio de leituras pelo sensor CGMS foi de $767,2 \pm 281,7$ (VR > 680), com duração média de $68,3 \pm 22,3$ horas de exame. O coeficiente de correlação entre GC e sensor foi de $0,83 \pm 0,26$ (VR > 0,79), atingindo os valores ideais em 85,7% dos pacientes.

Quanto às excursões glicêmicas, o CGMS detectou $13,39 \pm 6,5$ episódios de hipo ou hiperglicemia por paciente, mostrando-se estatisticamente mais eficaz na detecção de excursões glicêmicas em relação à GC (Tabela 1) ($p = 0,013$).

Tabela 1 - Excursões Glicêmicas por paciente, detectadas pelo Sensor CGMS vs. Glicemia Capilar em Diabéticos Tipo 1.

| Local de exame | Excursões Glicêmicas / Paciente (N) | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------|-------|---------------|
| | N | Varição | Média | Desvio padrão |
| Ponta de Dedo | 30 | 1 – 16 | 9,29 | 4,77 |
| CGMS | 30 | 3 – 32 | 13,39 | 6,54 |

$p = 0,013$

A hiperglicemia pós-prandial (HPP) foi detectada pelo CGMS em 78,6% dos casos, com valor médio de $179,6 \pm 52,2$ mg/dl (VR < 140mg/dl). A hipoglicemia noturna assintomática foi verificada em mais da metade desses pacientes (53,2%) submetidos à CGM (Figura 1).

A avaliação do controle metabólico (A1c) em 15 pacientes (42,8%), após três meses da CGMS, evidenciou redução significativa da A1c nesses pacientes ($8,13 \pm 1,28$ vs. $6,58 \pm 2,46$; $p = 0,038$).

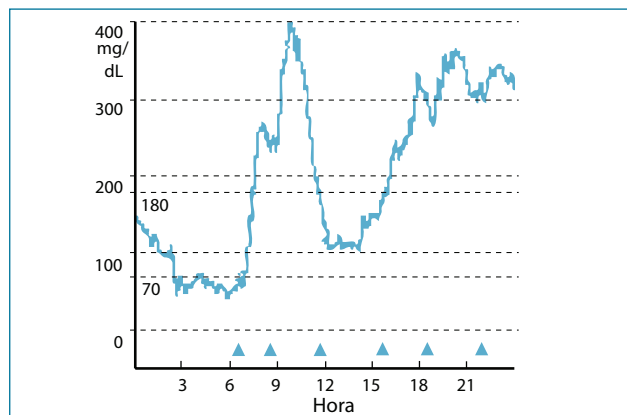


Figura 1 - CAG, sexo feminino, 10 anos, submetida ao CGMS (19/09/2004), com detecção de hipoglicemia noturna assintomática (prolongada) e hiperglicemia pós-prandial significativa.

Em 94,3% dos exames, não foram observadas complicações durante a utilização do CGMS. O sinal de desconexão foi o mais comum nesses casos (14,3%). Não houve registro de trauma, reação alérgica, infecção local ou sangramento em nenhum caso. Não houve nenhum caso de aversão psicológica, inoperabilidade técnica ou abandono do método. Todos os pacientes completaram o estudo, não havendo caracterização de “perda amostral”.

O CGMS promoveu mudança de conduta terapêutica em 100% dos pacientes, incluindo ajuste de dose de insulina, modificação do tipo de insulina utilizada, início de contagem de carboidratos, introdução de atividade física e acompanhamento psicológico em casos específicos.

DISCUSSÃO

O estudo realizado buscou demonstrar a eficácia do CGMS em pacientes com DM. Verificou-se um alto índice de correlação entre as medidas captadas pelo sensor do CGMS e os valores da glicemia capilar, associados à tolerância satisfatória pelos pacientes, e baixo índice de complicações durante o procedimento.

Quanto à acurácia do CGMS em relação à glicemia capilar (GC), observou-se alto índice de correlação neste estudo, o que é corroborado pela literatura.^{3,4,6} Sachedina & Pickup (2003) demonstraram a existência de correlação entre as medidas captadas pelo sensor do CGMS e aquelas obtidas pelo monitor em 18 pacientes com DM1, submetidos ao CGMS por 72 horas.⁶ O CGMS mostrou-se significativamente superior à GC sistematizada (8x/dia) na detecção de hipoglicemia assintomática e HPP, de acordo com os resultados apresentados nesse estudo.

Quanto ao perfil metabólico dos pacientes e manejo terapêutico após a CGM, diversos estudos evidenciam a eficácia desse método na redução da A1c a longo prazo, com melhora do controle metabólico dos pacientes.^{5,9} Em

estudo realizado no EUA, foram avaliados 12 adolescentes (A1c>8%) com DM1, submetidos ao CGMS por três dias. Verificou-se a identificação de excursões glicêmicas não detectadas pela GC em todos os pacientes (100%), HPP em 10/12, fenômeno do alvorecer em 33% e hipoglicemia noturna em 4/12, dados semelhantes aos observados neste estudo. Nova CGMS, após dois meses, mostrou redução significativa das excursões glicêmicas e da A1c ($p<0,05$), comprovando a alta eficácia do CGMS no controle metabólico em adolescentes com DM.⁸

Quanto à eficácia do sensor CGMS na identificação de excursões glicêmicas, observamos alta eficácia do CGMS em relação à GC episódica na casuística apresentada ($p<0,01$), o que vem sendo amplamente comprovado pela literatura.^{1,4,10,11} A HPP foi identificada em número significativo de pacientes neste estudo (quase 80%). Dados recentes mostraram maior acurácia do sensor do CGMS para detecção de níveis mais elevados de glicose, sendo menor a sensibilidade para quadros de hipoglicemia ($p<0,05$), o que confirma o uso do CGMS para fins de melhora do controle metabólico e redução dos níveis de A1c.¹³

Em relação à identificação de episódios de hipoglicemia, alguns estudos vêm comprovando a acurácia do CGMS para detecção de hipoglicemias,^{1,13,14} enquanto outros demonstram pouca eficácia desse método para tal finalidade.^{10,11} Boland et al. (2001), durante 3 dias de monitorização, verificaram superioridade do CGMS na detecção de excursões glicêmicas, da HPP (> 90% dos casos) e de hipoglicemia assintomática (70% dos pacientes), considerando a CGM exame de grande importância para otimizar o controle metabólico de crianças com DM1, submetidas apenas a monitorização domiciliar.⁴

Estudos recentes evidenciam uma menor eficácia do CGMS para detectar níveis glicêmicos reduzidos; a principal indicação do CGMS é a melhora do controle metabólico (redução de A1c) nesses pacientes.^{1,10}

Chico et al. (2003) compararam a eficácia do CGMS na identificação de hipoglicemia noturna assintomática e seu impacto sobre o controle metabólico a longo prazo, em 70 pacientes com DM (DM1=40; DM2=30), em relação à CG freqüente. O CGMS detectou hipoglicemia assintomática em 62,5% dos DM1 e 46,6% dos pacientes com DM2, sendo que 73,7% dos eventos ocorreram no período noturno, dados semelhantes aos observados neste estudo. Observou-se redução significativa da A1c em ambos os grupos (CGMS vs. GC freqüente). Os autores concluíram que o CGMS mostra-se superior à GC freqüente (8x/dia), na identificação de hipoglicemia assintomática, inclusive no período noturno, porém não apresenta maior eficácia na redução da A1c e melhora do controle glicêmico dos pacientes com DM quando submetidos à GC freqüente (> 8x/dia).¹

A mudança de conduta terapêutica foi instituída em todos os pacientes neste estudo, o que vem sendo corroborado pela literatura.

CONCLUSÕES

Estes dados sugerem que o CGMS pode ser útil em pacientes diabéticos, especialmente os que são mal controlados, para detecção de excursões glicêmicas, identificação de hiperglicemia pós-prandial e, principalmente, na promoção de ajuste terapêutico e redução da A1c, com melhora do controle metabólico a longo prazo dos pacientes.

ABSTRACT

The efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect glycemic excursions and decrease of A1c (glyco-hemoglobin) levels in 35 diabetic mellitus (DM) patients (32 DM type1, 3 type 2) were evaluated. They were submitted to CGMS for 72 hours and retrospectively studied. The A1c levels were measured one month before and three months after starting CGMS. The mean capillary glucose levels were 193.6 ± 50.7 mg/dL vs. 190.1 ± 51.8 mg/dL by CGMS sensor, with significant correlation ($p < 0.001$). The CGMS was significantly more efficient in detection of glycemic excursion related to capillary glycemia ($p = 0.013$). The post-prandial hyperglycemia (HPP) was identified in 78.6% of patients. These data showed important decreased level of A1c in these patients three months after the CGMS with statistical significance ($p = 0.038$). These data also demonstrated the efficacy of CGMS in diabetic patients to detect glycemic excursions and post-prandial hyperglycemia and to promote therapeutic adjustment and decrease of A1c levels in this group of patients.

Keywords: Blood Glucose Self-Monitoring; *Diabetes Mellitus*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diab Care* 2003; 26: 1153-7.
2. Ferraz DP, Maia FFR, Araújo LR. Glicemia capilar em ponta do dedo versus lóbulo de orelha: estudo comparativo dos valores resultantes e preferências dos pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48 (3): 389-93.
3. Guerci B, Floriot M, Bohme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diab Care* 2003; 26 (3): 582-9.
4. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane VW. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (11): 1858-62.
5. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):933-8.
6. Sachedina N, Pickup JC. Performance assessment of the Medtronic-Minimed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabet Metab* 2003; 20 (12): 1012-5.
7. Boland EA, Tamborlane VW. Continuous glucose monitoring in youth with type 2 diabetes: overcoming barriers to successful treatment. *Diab Technol Ther* 2000; 2: S53 - 59.
8. Schaepleynck-Belicar P, Bague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diab Metab* 2003; 29: 608 - 12.
9. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the Continuous Glucose Monitoring System during hypoglycemia. Experience of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). *Diab Care* 2004; 27: 722-6.
10. McGowan K, Tomas W, Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with thigthtyle controlled diabetes. *Diab Care* 2002; 25: 1499-503.
11. Metzger M, Leibowitz G, Waistein J et al. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diab Care* 2002; 25: 1185-91.
12. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose - monitoring sensors. *Diab Care* 2004; 27: 1922-8.
13. The Accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). *Diab Technol Ther* 2003; 5 (5): 781-9.
14. Steil GM, Rebrin K, Mastrototaro J, Bernaba B, Saad ME. Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor. *Diab Technol Ther* 2003; 5 (1): 27-31.