



Universidade de Aveiro Departamento de Biologia  
2013

**Ana Margarida da Cruz** **Determinação da glicémia através de duas**  
**Gonçalves Videira** **metodologias distintas**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Aplicada, realizada sob a orientação científica do Doutor António Carlos Matias Correia, Professor Catedrático do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro e co-orientação científica do Doutor Francisco José Barbas Rodrigues, Professor Adjunto da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias de Castelo Branco.

## **DECLARAÇÃO**

Declaro que este relatório é integralmente da minha autoria, estando devidamente referenciadas as fontes e obras consultadas, bem como identificadas de modo claro as citações dessas obras. Não contém, por isso, qualquer tipo de plágio quer de textos publicados, qualquer que seja o meio dessa publicação, incluindo meios eletrônicos, quer de trabalhos acadêmicos.

Dedico este trabalho aos meus pais.

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutora Maria Adelaide de Pinho Almeida**  
Professora auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade do Aveiro

**Prof. Doutor Francisco José Barbas Rodrigues**  
Professor adjunto da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias de Castelo Branco

**Prof. Doutor Luís Manuel Lopes Rodrigues da Silva**  
Investigador auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

## **agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos os que me acompanharam e contribuíram, de alguma forma, para a elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor António Carlos Matias Correia pela sua constante disponibilidade e compreensão ao longo deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor Francisco José Barbas Rodrigues, por todo o apoio prestado, por toda a orientação e partilha de conhecimento determinante para a conclusão deste estudo.

Agradeço ao Hemobiolab – Laboratório de Análises Clínicas, pertencente ao grupo *Euromedic* Portugal, em especial ao Doutor Marco Amaral, à Dr. Sara Guerreiro e ao José Ruivo, pela autorização concedida, pela cooperação e colaboração incansáveis, sem os quais não seria possível realizar este projecto.

Finalmente gostaria de agradecer à minha família, namorado e amigos pelo apoio e motivação prestados, assim como a todos os utentes e colegas de trabalho que colaboraram comigo e me possibilitaram a realização deste trabalho.

**palavras-chave**

Glicémia, hiperglicemia, *Diabetes Mellitus*, diagnóstico, hexoquinase glucose II, glicosímetro *FreeStyle Precision*.

**resumo**

Os níveis de glicémia podem variar consoante a alimentação, exercício físico, stress, entre outros factores. Contudo quando se verifica elevação dos níveis de glicémia de um modo contínuo poderá estar instalada uma das causas mais frequentes de hiperglicemia, a *Diabetes Mellitus* (DM). A DM é um distúrbio metabólico resultante da inexistência absoluta ou deficiência parcial da secreção de insulina. Um diagnóstico precoce e o seu controlo são imprescindíveis para moderar a evolução da doença. O objectivo deste estudo foi comparar os resultados de glicémia de 260 participantes através de duas metodologias distintas: O método hexoquinase glucose II e através da utilização do glicosímetro *FreeStyle Precision*. Após aplicação de vários testes estatísticos verificou-se que existiam diferenças significativas, sendo estas mais evidentes no sexo feminino, em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos e em diabéticos tipo II. Apesar de ambas as técnicas possuem interferências, verificou-se uma tendência por parte do glicosímetro para determinar valores mais elevados de glicémia dos pacientes.

**keywords**

Blood glucose, hyperglycemia, *Diabetes Mellitus*, diagnosis, hexokinase glucose II, *FreeStyle Precision* glucometer.

**abstract**

The levels of blood glucose may vary according to nourishment, exercise, stress among other facts. However, whenever the blood glucose levels arise in a continuous basis, that's when we verify one of the most common causes of hyperglycemia, the *Diabetes Mellitus* (DM). The DM is a metabolic disorder that results from the absolute absence or partial deficiency of insulin secretion. Early diagnosis and control are essential to moderate disease progression. The goal of this study was to compare the blood glucose of 260 participants using two different methodologies: The hexokinase glucose II and by using the *FreeStyle Precision* glucometer. After performing several statistical tests, they showed that there were significant differences, which were more evident in female, subjects aged  $\geq 65$  years and people with diabetes type II. While both techniques have interferences, we verified a tendency for the glucometer to raise the blood glucose levels of patients.

## Índice

Capítulo I – Introdução .....	2
I.1 – Metabolismo da glicose .....	2
I.2 – <i>Diabetes Mellitus</i> .....	5
I.3 – Classificação da <i>Diabetes Mellitus</i> .....	5
I.3.1 – <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo I (DMI) .....	6
I.3.2 – <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo II (DMII) .....	7
I.3.3 – <i>Diabetes Mellitus</i> Gestacional .....	7
I.4 – Diagnóstico da <i>Diabetes Mellitus</i> .....	8
I.5 – Metodologias aplicadas para determinação da glicémia .....	10
I.5.1 – Método Hexoquinase Glucose II .....	12
I.5.2 – Glicosímetro <i>FreeStyle Precision</i> .....	13
I.6 – Interferentes na determinação da glicémia .....	14
I.7 – Prevenção e tratamento .....	15
I.8 – Objectivos .....	16
I.9 – Hipótese do estudo .....	16
Capítulo II – Materiais e Métodos .....	17
II.1 – Metodologia utilizada para a determinação da glicémia por punção capilar .....	17
II.2 – Metodologia utilizada para a determinação da glicémia por punção venosa .....	18
II.3 – Análise sociodemográfica .....	19
II.4 – Análise estatística .....	19
Capítulo III – Resultados .....	20
III.1 – Descrição da amostra .....	20
III.2 – Descrição estatística dos resultados obtidos .....	22
III.2.1 – Resultados obtidos em função do “sexo” .....	23
III.2.2 – Resultados obtidos em função da “idade” .....	24
III.2.3 – Resultados obtidos em função da condição “jejum” .....	25
III.2.4 – Resultados obtidos em função da condição “diabetes” .....	26

III.3 – Teste <i>t-Student</i> .....	27
III. 4 – Teste de <i>Wilcoxon</i> .....	29
III.4.1 – Sexo Feminino .....	29
III.4.2 – Sexo Masculino .....	29
III.4.3 – Idade $\leq$ 40 anos .....	30
III.4.4 – Idade entre 40 e 65 anos .....	30
III.4.5 – Idade $\geq$ 65 anos .....	31
III.4.6 – Jejum .....	31
III.4.7 – Não jejum .....	32
III.4.8 – Diabético Tipo I .....	32
III.4.9 – Diabético Tipo II .....	33
III.4.10 – Não diabético .....	33
III.5 – Teste de <i>Mann-Whitney</i> .....	34
III.5.1 – Variável “sexo” .....	34
III.5.2 – Variável “jejum” .....	34
III.6 – Teste de <i>Kruskal-Wallis</i> .....	35
III.6.1 – Variável “idade” .....	35
III.6.2 – Variável “diabetes” .....	35
III.7 – Representação gráfica da variável “diferença” .....	36
Capítulo IV – Discussão .....	37
Capítulo V – Conclusão .....	47
Capítulo VI – Referências bibliográficas .....	49

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Valores de referência para a determinação da glicémia em jejum .....	8
Tabela 2 – Valores de referência para a PTGO.....	9
Tabela 3 – Valores de referência para a determinação da glicémia em jejum, em grávidas .....	9
Tabela 4 – Valores de referência para a PTGO em grávidas .....	10
Tabela 5 – Descrição estatística dos resultados obtidos	22
Tabela 6 – Resultados de glicémia apurados .....	22
Tabela 7 – Relação entre a variável “sexo” e a variável “diabetes” .....	23
Tabela 8 – Relação entre a variável “sexo” e os resultados de glicémia obtidos .....	23
Tabela 9 – Relação entre a variável “idade” e a variável “diabetes” .....	24
Tabela 10 – Relação entre a variável “idade” e os resultados de glicémia obtidos .....	24
Tabela 11 – Relação entre a variável “jejum” e a variável “diabetes” .....	25
Tabela 12 – Relação entre a variável “jejum” e os resultados de glicémia obtidos .....	25
Tabela 13 – Relação entre a variável “diabetes” e a variável “diabetes”...	26
Tabela 14 – Teste de <i>Kolmogorov-Smirnov</i> .....	27
Tabela 15 – Teste <i>t-Student</i> .....	28
Tabela 16 – Teste de <i>Wilcoxon</i> para o sexo feminino .....	29
Tabela 17 – Teste de <i>Wilcoxon</i> para o sexo masculino .....	29
Tabela 18 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para idade $\leq$ 40 anos .....	30
Tabela 19 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para idade entre 40 e 65 anos .....	30
Tabela 20 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para idade $\geq$ 65 anos .....	31
Tabela 21 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para a condição “jejum” .....	31
Tabela 22 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para a condição “não jejum” .....	32
Tabela 23 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para a condição “diabético tipo I” .....	32
Tabela 24 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para a condição “diabético tipo II” .....	33

Tabela 25 - Teste de <i>Wilcoxon</i> para a condição “não diabético” .....	33
Tabela 26 - Teste de <i>Mann-Whitney</i> para a variável “sexo” .....	34
Tabela 27 - Teste de <i>Mann-Whitney</i> para a variável “jejum” .....	34
Tabela 28 - Teste de <i>Kruskal-Wallis</i> para a variável “idade” .....	35
Tabela 29 - Teste de <i>Kruskal-Wallis</i> para a variável “diabetes” .....	35

## Índice de Figuras

Figura 1 – Glicosímetro <i>FreeStyle Precision</i> .....	17
Figura 2 – <i>Advia 1800</i> da <i>Siemens</i> .....	18
Figura 3 – Diagrama de extremos e quartis .....	27
Figura 4 – Representação gráfica dos intervalos de confiança .....	28
Figura 5 – Relação entre o valor da glicémia medida pelo glicosímetro e a diferença existente entre a média das glicémias .....	36
Gráfico 1 – Descrição da variável “sexo” .....	20
Gráfico 2 – Descrição da variável “idade” .....	20
Gráfico 1 – Descrição da variável “jejum” .....	21
Gráfico 1 – Descrição da variável “diabetes” .....	21

## Lista de Abreviaturas

- ADA** – American Diabetes Association;
- ATP** – Adenosina trifosfato;
- DM** – *Diabetes Mellitus*;
- DMG** – *Diabetes Mellitus* gestacional;
- DMI** – *Diabetes Mellitus* tipo I;
- DMII** – *Diabetes Mellitus* tipo II;
- G-6-P** – Glicose-6-fosfato;
- G-6-fosfatase** – Glicose-6-fosfatase;
- GLUH** – Hexoquinase glucose II;
- HbA1c** – Hemoglobina glicosilada;
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** – Peróxido de oxigênio;
- NIST** – Nacional institute of Standards and Technology;
- OMS** – Organização Mundial de Saúde;
- PTGO** – Prova de tolerância oral à glucose;
- p** – Statistical significance;
- r** – Correlação de *Pearson*;
- R1** – Reagente 1;
- R2** – Reagente 2;

Este documento não foi redigido segundo o novo acordo ortográfico

*“We must become the change  
We want to see”*

**Mahatma Gandhi**

## Capítulo I – Introdução

### I.1 - Metabolismo da glicose

Os hidratos de carbono são as fontes mais importantes de obtenção de energia para o corpo Humano, sendo substâncias que após serem hidrolisadas originam diversos compostos como monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos. A absorção dos polissacarídeos feita no intestino delgado é essencial para que ocorra o seu desdobramento, mediado por reacções enzimáticas, em compostos de menor peso molecular. Os principais monossacarídeos obtidos por hidrólise são a glicose, frutose e galactose. Estes são absorvidos e transportados até ao fígado pelo sistema porta <sup>[1]</sup>.

A glicose possuiu um elevado potencial energético pela sua possibilidade de armazenamento celular em formas polimétricas, de elevado peso molecular, como o glicogénio. Em situação de elevado gasto energético, a glicose liberta-se dessas formas polimétricas ficando disponível para ser utilizada em reacções de oxidação e conseqüentemente extracção de ATP (adenosina trifosfato).

O glicogénio é por isso de extrema importância no nosso organismo, na medida em que o sistema nervoso utiliza a glicose como principal fonte de energia. Na sua completa ausência o cérebro deixaria de funcionar e ocorreria, muito provavelmente, morte celular. A nível muscular este actua como reserva energética para a síntese de ATP durante a contracção muscular e a nível hepático mantêm as concentrações normais de glicose no sangue, especialmente durante o jejum ou durante um regime alimentar de restricção <sup>[2]</sup>. As reservas de glicogénio estão localizadas essencialmente no fígado e no tecido muscular esquelético, juntamente com a generalidade das enzimas necessárias ao seu metabolismo.

No que diz respeito ao metabolismo do glicogénio, existem os processos de glicogenólise (catabólico) que visa a obtenção de glicose-6-fosfato (G-6-P) a partir do glicogénio e o processo (anabólico) de glicogénese, que designa a síntese de moléculas de glicogénio a partir de glicose.

No tecido muscular esquelético o glicogénio é para consumo local e a G-6-P obtida entra directamente na glicólise, processo de conversão da glicose e de outras hexoses em lactato ou piruvato, que conduzirá à produção de energia necessária à contracção muscular.

No fígado o objectivo é a libertação de glicose para o sangue, nomeadamente nos períodos onde a glicémia tende a baixar, para restabelecer os níveis desta. A enzima glicose-6-fosfatase (G-6-fosfatase) existe apenas no fígado e é uma proteína integrante da membrana do retículo endoplasmático, tendo o seu centro activo na face interna dessa mesma membrana <sup>[3]</sup>. Tal facto implica a existência de transportadores específicos para mover a G-6-P para o interior do retículo e para conduzir os produtos da sua hidrólise, glicose e fosfato inorgânico, de volta ao citosol. A glicose é então encaminhada à corrente sanguínea por outro transportador (GLUT2) <sup>[4]</sup>. Quando se verifica uma elevada glicémia, ou em períodos de repouso, no músculo, todo este processo é cessado e tem início a glicogénese.

A formação de glicose a partir de outras fontes que não os hidratos de carbono, como aminoácidos ou glicerol, é um processo que se designa de gliconeogénese. A glicose pode ainda ser oxidada em dióxido de carbono e água através do ciclo de *Krebs* e da via da pentose fosfato, de modo a participar em diversas reacções metabólicas do organismo, sendo o principal substrato para garantir uma actividade normal do funcionamento do organismo <sup>[2]</sup>.

O conjunto destas reacções e de transformação de energia, incluindo a síntese (anabolismo) e a degradação (catabolismo) designa o metabolismo da glicose. Em condições normais a concentração da glicose sanguínea, glicémia, é mantida em níveis apropriados ao bom funcionamento do organismo, garantindo assim que parte da glicose absorvida durante as refeições é armazenada para ser utilizada como combustível durante o período de escassa ingestão de hidratos de carbono.

A par deste mecanismo, o pâncreas é também um órgão fundamental na regulação da glicémia uma vez que as hormonas por si produzidas e a sua actividade endócrina são os principais agentes na homeostase da glicose sanguínea.

A insulina é uma hormona de natureza proteica, produzida pelas células *beta*-pancreáticas, que favorece a utilização de glicose por parte dos tecidos periféricos. A nível hepático, a insulina promove a síntese de glicogénio e inibe a glicogenólise e a gliconeogénese [2]. Após absorção intestinal da glicose a secreção de insulina diminui drasticamente, enquanto se verifica um aumento da secreção de glucagon. Esta hormona, produzida pelas células *alfa*-pancreáticas, de efeito contrário ao da insulina, promove a degradação do glicogénio armazenado no fígado e proporciona a saída de glicose para a corrente sanguínea, favorecendo um aumento da glicémia (efeito hiperglicemiante). O glucagon age ainda sob as células *beta*-pancreáticas estimulando a produção de insulina.

A glicémia e a secreção de insulina promovem um controlo mútuo, ou seja, quando os valores de glicémia se elevam, as células *beta*-pancreáticas são estimuladas, através de receptores específicos, libertando para o sangue insulina, o que origina uma diminuição da glicémia (efeito hipoglicemiante). Contrariamente, quando a glicémia desce bruscamente a produção de insulina cessa levando a um aumento da glicémia, de modo a garantir um controlo eficaz para que a glicémia não ultrapasse determinados níveis [5].

Os níveis de glicémia variam consoante a alimentação, exercício físico, stress, entre outros factores, podendo estar aumentados temporariamente. Contudo quando se verifica elevação dos níveis de glicémia de um modo prolongado poderá estar instalada a causa mais frequente de hiperglicemia, a *Diabetes Mellitus*.

## I.2 - Diabetes Mellitus

A *Diabetes Mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico resultante da inexistência absoluta ou deficiência parcial da secreção de insulina. É uma doença crónica que se caracteriza pelo aumento indevido da glicémia, quer em jejum, quer após a ingestão de alimentos.

A DM é uma das doenças, não transmissíveis, mais comuns em todo o mundo e está frequentemente associada a um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares. Segundo a OMS (organização mundial de saúde) 347 milhões de pessoas têm diabetes e prevê-se que em 2030 seja a sétima causa de morte mais comum [6].

Portugal posiciona-se entre os países Europeus onde se regista uma das maiores taxas de prevalência e estima-se que 11,7% da população tenha a doença, mas apenas 7,2% tenha o diagnóstico efectuado [7]. Em 2011, 4,6 milhões de pessoas morreram por DM ou por causas relacionadas com a doença [8]. Apesar dos avanços terapêuticos dos últimos anos a mortalidade e morbilidade continuam a aumentar estando longe de se alcançar os resultados desejados.

## I.3 - Classificação da Diabetes Mellitus

A etiologia da DM é diversificada e pode ser classificada como *Diabetes Mellitus* tipo I ou insulino-dependente (DMI), *Diabetes Mellitus* tipo II (DMII) ou não insulino-dependente e *Diabetes Mellitus* gestacional (DMG), quando surge durante a gravidez.

Sabe-se actualmente que existem outras formas da doença, designadas por *Diabetes Mellitus* idiopática, cuja causa e sintomatologia é em tudo semelhante à DMI sem envolvimento auto-imune e o subtipo *Mody* caracterizada por manifestações precoces [9].

Defeitos genéticos das células *beta*-pancreáticas, endocrinopatias, patologias do pâncreas exócrino e o uso abusivo de alguns fármacos também podem estar na origem da DM.

### I.3.1 - *Diabetes Mellitus* Tipo I (DMI)

O DMI é uma síndrome auto-imune de natureza metabólica, provocada pela destruição massiva das células *beta*-pancreáticas, sendo os pacientes dependentes de insulino-terapia <sup>[10]</sup>. Este tipo de diabetes tem uma forte componente genética, especialmente associada ao complexo HLA, e manifesta-se maioritariamente na infância ou puberdade, estando o risco de desenvolver a doença aumentado em caso de antecedentes familiares. Pensa-se que, similarmente aos factores genéticos, factores ambientais (mecanismo pouco esclarecidos), vírus e algumas substâncias tóxicas possam iniciar a destruição auto-imune das células responsáveis pela produção de insulina. Esta síndrome é responsável pelas complicações mais agudas da DM como a cetoacidose diabética, a síndrome hiperosmolar não cetótica e crises hipoglicémicas <sup>[11]</sup>.

A DMI é uma doença de evolução progressiva e, a longo prazo, sendo uma patologia sistémica os pacientes podem apresentar lesões em vários órgãos. Também o sistema nervoso pode ser afectado, sendo a neuropatia diabética, comumente designado de “pé diabético”, uma manifestação frequente nos pacientes com DM. Além disso, a diminuição da glicose intracelular resulta da produção de corpos cetónicos o que agrava o quadro hiperglicémico do diabético.

### 1.3.2 - *Diabetes Mellitus* Tipo II (DMII)

Apesar de também existir uma componente genética na DMII, nomeadamente um passado obstétrico sugestivo, esta síndrome está fortemente associada à hipertensão arterial, maus hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo, obesidade - especialmente a nível da região abdominal – e com o aumento da idade <sup>[12]</sup>. A DMII desenvolve-se de forma gradual e nos estágios iniciais da doença a sintomatologia é fraca ou mesmo inexistente. Na maioria dos casos o diagnóstico é feito em exames de rotina, ou tardiamente após surgimento dos sintomas característicos da doença como a poliúria, polifagia, polidipsia e emagrecimento <sup>[13]</sup>.

A DMII encontra-se em larga expansão, facto que está correlacionado com a mudança verificada no comportamento social. Lesões oculares, retinopatia diabética, compromisso da função renal e vascular são algumas das complicações associadas à doença. As primeiras medidas a adoptar após o diagnóstico da doença são a perda de peso e manutenção do mesmo através de uma dieta hipocalórica equilibrada, bem como a prática de exercício físico. Quando aplicadas com sucesso estas medidas podem travar a evolução da doença e contribuir para um controlo mais eficaz.

### 1.3.3 *Diabetes Mellitus* Gestacional (DMG)

A DMG é definida pela intolerância à glicose detectada pela primeira vez durante a gestação <sup>[14]</sup>. O seu aparecimento é mais frequente em mulheres com antecedentes de DM na família e/ou historial de abortos espontâneos ou anomalias fetais. As gestantes que desenvolvem DMG têm um risco acrescido de desenvolver DM num período de 5 a 10 anos após o parto <sup>[15]</sup>.

#### 1.4 – Diagnóstico da *Diabetes Mellitus*

A DM é uma doença cuja taxa de letalidade se encontra em elevado crescimento, sendo um factor de risco para as principais causas de morte conhecidas do nosso País, nomeadamente as doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e insuficiência renal crónica <sup>[16]</sup>. Esta doença silenciosa pode provocar um elevado grau de incapacidade e diminuição da capacidade de funcionalidade no individuo, quando surgem situações graves como a cegueira e a amputação, resultando em elevados custos com a saúde, tanto a nível pessoal como para o sistema nacional de saúde.

A prevenção através da avaliação de risco dos utentes e orientação para um estilo de vida saudável contribui para um diagnóstico precoce da doença e reduz consideravelmente os custos e as complicações associadas.

O diagnóstico é efectuado com recurso a exames laboratoriais, executados muitas vezes por rotina ou após manifestação de sintomatologia característica. A medição da glicémia em jejum (8-12horas) constitui a primeira etapa para verificação do estabelecimento da DM. A *American Diabetes Association* (ADA) estabelece os critérios de determinação <sup>[17]</sup>:

	Não Diabético	Pré-Diabético	Diabético
≤ 100mg/dL	X		
>100mg/dL e < 125mg/dL		X	
≥ 125mg/dL			X

Tabela 1 – Valores de referência para determinação da glicémia em jejum <sup>[17]</sup>;

Contudo, a presente norma estabelece que um resultado isolado de glicémia elevado não estabelece o diagnóstico da doença. Para o confirmar deve ser repetida a medição num período curto, normalmente até uma semana após a primeira medição.

Dois resultados elevados, medidos consecutivamente, elevam as suspeitas, sendo necessário realizar a prova de tolerância oral a glucose (PTGO) para confirmar o diagnóstico. A prova de tolerância oral à glucose é determinada com a medição da glicémia em jejum (0 minutos) e 120 minutos após a ingestão de 75gr de glucose oral. Os valores de referência para a PTGO, estabelecidos pela ADA, são os seguintes:

	Não Diabético	Pré-Diabético	Diabético
≤ 140mg/dL	X		
>141mg/dL e <199mg/dL		X	
≥ 200mg/dL			X

Tabela 2 – Valores de referência para PTGO;

O diagnóstico da DMG envolve duas fases distintas, a determinação da glicémia em jejum na primeira consulta pré natal e a realização da PTGO entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação. Os critérios de avaliação nas grávidas são estabelecidos pela direcção geral de saúde <sup>[18]</sup>:

<92mg/dL	Normal
≥ 92mg/dL e < 126mg/dL	Diabetes Gestacional
≥ 126mg/dL	Considerar como provável DM prévia

Tabela 3 – Valores de referência para a determinação da glicémia em jejum em grávidas <sup>[18]</sup>;

A PTGO deve ser feita por todas as grávidas, excluindo aquelas a quem tenha sido previamente diagnosticado DMG ou provável DM prévia. É realizada através de três medições distintas, em jejum (0 minutos), de pelo menos 8 horas mas nunca superior a 14 horas, aos 60 minutos e 120 minutos após a ingestão de 75gr de glucose oral.

	0 minutos	120 minutos
Normal	< 110 mg/dL	< 140mg/dL
Tolerância diminuída à glicose	≥ 110 e < 126mg/dL	≥ 140mg/dL e < 200mg/dL
<i>Diabetes Mellitus</i>	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Tabela 4 – Valores de referência para a PTGO em grávidas;

A par dos parâmetros analíticos aqui mencionados, a determinação da HbA1c (Hemoglobina Glicosilada) também pode contribuir para o diagnóstico da DM. Contudo a sua quantificação está primordialmente relacionado com a avaliação do grau do controlo glicémico e é realizado por rotina, pelo menos semestralmente, por todas as pessoas com DM.

### 1.5 – Metodologias aplicadas para determinação da glicémia

A monitorização da glicémia com recurso à utilização de glicosímetros contribui para um melhor controlo da DM por parte do doente, especialmente o diabético insulino dependente. Através das várias medições feitas ao longo do dia o utente consegue ter uma percepção dos seus níveis de glicémia, sendo esta a única forma que lhe permite tentar ajustar a dose de insulina ao valor real que o organismo necessita <sup>[19]</sup>. A grande maioria destes dispositivos utiliza a fotometria para determinar a concentração de glucose no sangue. Nestes sistemas existe uma alteração de cor interpretada pelo aparelho, cuja leitura é feita apenas em um comprimento de onda.

Existem também outros aparelhos que se baseiam na actividade electroquímica produzida pela actividade enzimática, quantificando a corrente eléctrica que é produzida quando a glucose presente na amostra é oxidada. Os fabricantes desta tecnologia de detecção rápida têm que assegurar que os seus aparelhos cumprem os requisitos impostos pela norma reguladora [20].

Contudo os glicosímetros não são plausíveis para efeitos de diagnóstico, e não substituem, de forma alguma, o controlo analítico a que os diabéticos estão sujeitos. Esse controlo, realizado usualmente a cada três meses, é cumprido através da determinação analítica da glicémia e HbA1c.

Os métodos laboratoriais podem variar de acordo com o método de referência adoptado por cada instituição devidamente certificada e acreditada para realizar esses exames. Os mais comuns são o método da glucose oxidase e da hexoquinase glucose II. O método da glucose oxidase é um método colorimétrico que cataliza a oxidação da glucose em ácido glicónico, com formação de peróxido de oxigénio ( $H_2O_2$ ). Este reage com o fenol e 4-aminofenazona, na presença da enzima peroxidase, formando um composto vermelho-violeta, a quinoneimina. A intensidade da coloração é proporcional à quantidade de glucose presente na solução.

Existem ainda outros métodos enzimáticos semi-quantitativos (ex: *Combur*), não utilizados na prática clínica para amostras de sangue, que permitem detectar a presença de glucose. São testes realizados por comparação visual do resultado entre a tira onde é aplicada a amostra e a tira padrão. Este teste semi-enzimático rápido, contendo a glucose-oxidase e peroxidases, estima a concentração da glucose por comparação com uma escala de cores.

### 1.5.1 Método Hexoquinase Glucose II

O procedimento operacional padrão aplicado no laboratório clínico, onde foram feitas as determinações de glicemia apresentadas neste estudo, é o método colorimétrico Hexoquinase Glucose II (GLUH). Este método é utilizado para realizar o diagnóstico *in vitro* da determinação quantitativa da glucose e pode ser aplicado a soro, plasma, urina ou outro líquido biológico. As determinações são aplicadas quer no diagnóstico quer no tratamento de doenças do metabolismo dos hidratos de carbono, nas quais se incluiu a DM [21].

É um método enzimático que utiliza as enzimas hexoquinase e glucose-6-fosfato desidrogenase. A glucose é fosforilada pela ATP na presença da hexoquinase. A glucose-6-P é oxidada na presença da glucose-6-fosfato desidrogenase, originando a redução de NAD a NADH, cuja absorvância é medida. O GLUH aplicado aos sistemas bioquímicos da Advia é um reagente contendo dois componentes, o reagente 1 (R1) e o reagente 2 (R2). A amostra de sangue é adicionada ao R1, que contém tampão, ATP e NAD. As leituras de absorvância da amostra no R1 são obtidas e utilizadas para corrigir as substâncias interferentes da amostra. É então adicionado o R2, que inicia a conversão da glucose e o desenvolvimento da absorvância a 340/410nm. A diferença entre a absorvância no R1 e no R2 é proporcional à concentração da glucose.

O aparelho é sujeito a uma calibração quando se inserem novas embalagens de reagentes, quando o lote é alterado, quando existe substituição de componentes físicos do aparelho e a par destas situações é sujeito ainda a uma calibração mensal. A manutenção e limpeza do aparelho e o controlo de qualidade são realizadas diariamente, sem excepção. No caso dos controlos aplicados podem mesmo ser executados várias vezes ao dia, consoante o volume de serviço, se for feita uma calibração ou sempre que se utilize um novo lote de reagentes.

O método Advia GLUH é rastreável de acordo com a referência do NIST (*Nacional Institute of Standards and Technology*) encontrando-se o laboratório clínico em questão devidamente certificado e acreditado.

### 1.5.2 Glicosímetro *FreeStyle Precision*

A determinação da glicémia foi obtida com recurso ao dispositivo automático de medição *FreeStyle Precision*. As tiras testes do aparelho foram concebidas para medir quantitativamente a glicose em sangue total capilar recém-colhido. Estas tiras foram concebidas para o diagnóstico *in vitro* podendo ser aplicado como auto-teste, devido à sua simplicidade de execução, ou por profissionais de saúde, constituindo um meio auxiliar na monitorização da DM. Este método electroquímico baseia-se na corrente eléctrica que é produzida quando a amostra é aplicada à tira teste.

A glicose presente na amostra reage com produtos químicos contidos na tira teste, a glicose desidrogenase, NAD<sup>+</sup>, fenantrolina quinona e ingredientes não reactivos, sendo a magnitude da corrente proporcional à concentração de glicose. Esta concentração é calculada e convertida por um leitor, contido no interior do glicosímetro, de forma a apresentar o valor obtido no monitor <sup>[22]</sup>.

As tiras teste encontram-se calibradas de origem, sendo necessário verificar a cada mudança de lote se o seu número de identificação aparece no visor. O controlo do aparelho é feito com recurso a soluções de glicose e corpos cetónicos (MediSense) cujos resultados são conhecidos e previamente estipulados, o que permite averiguar se o dispositivo está a funcionar correctamente.

## 1.6 – Interferentes na determinação da glicémia

Adjacentes à determinação da glicémia, pelo método laboratorial, existem interferências conhecidas e descritas que podem interferir com a concentração da glicose medida no sangue, tais como <sup>[21]</sup>.

- Hemólise no sangue;
- Não refrigeração da amostra;
- Não centrifugação ou incorrecta centrifugação;
- Lipémia (concentração superior a 625mg/dL);
- Níveis elevados de bilirrubina conjugada e não conjugada (concentração superior a 25mg/dL).

Referente ao método rápido, as interferências conhecidas e descritas são <sup>[22]</sup>:

- Níveis elevados de paracetamol (concentração superior a 25mg/dL);
- Desidratação;
- Hipotensão;
- Níveis elevados de ácido úrico (concentração superior a 24mg/dL);
- Ácido ascórbico (concentração superior a 4mg/dL);
- Bilirrubina não conjugada (concentração superior a 40mg/dL);
- Colesterol (concentração superior a 500mg/dL);
- Triglicéridos (concentração superior a 1500mg/dL).

### 1.7 – Prevenção e tratamento

O combate ao sedentarismo e à obesidade pela implementação de um estilo de vida mais saudável são fortes aliados para a prevenção da doença. A realização de exames laboratoriais de rotina é fundamental sendo a sua frequência dependente dos factores de risco de cada indivíduo, muito embora as linhas orientadoras apontem para um controlo trimestral. Um programa eficaz de rastreio nacional também podia ser muito útil para prevenir a doença.

Contudo, após instalação da doença a terapêutica torna-se indispensável, sendo que nos pacientes diagnosticados com DMI esta passa sempre pela administração de insulina.

As preparações de insulina disponíveis diferem nas suas características farmacocinéticas e variam consoante a sua duração de acção e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. Podem ser classificadas em insulinas de acção ultracurta ou ultra-rápida, rápida ou de curta duração, de acção intermédia ou de longa duração, ou de acção lenta ou ultra-lenta [23]. A variabilidade inter e intraindividual é responsável por esta classificação tão variada. A administração desta substância e os seus análogos reduzem os níveis de glicémia, estimulando a captação de glicose periférica e inibindo a sua produção hepática.

Os antidiabéticos orais são frequentemente a medicação administrada aos pacientes com DMII, embora também possa ser necessária, por vezes, a administração de insulina. Existem vários fármacos disponíveis no mercado como as sulfonilureias, meglitinidas ou glinidas, inibidores da dipeptidil-peptídase 4, biguanidas, tiazolipinedionas ou glitazonas e inibidores da alfa-glucosídase metformina [24].

A escolha da medicação adequada ao paciente é exclusivamente da responsabilidade do médico que acompanha o utente e depende da sintomatologia do paciente e do seu próprio metabolismo.

## 1.8 – Objectivos

O diagnóstico precoce da DM e o seu controlo eficaz são imprescindíveis para moderar a evolução da doença e contribuir para o aumento de qualidade de vida do paciente diabético, evitando o agravamento da sintomatologia associada. Neste contexto surge a pertinência do tema proposto e desenvolvido neste trabalho que tem como objectivos fundamentais:

- Comparar os resultados de glicémia, obtidos do mesmo indivíduo, através de duas metodologias distintas;
- Avaliar se existem diferenças significativas entre os resultados e compreender quais os factores que podem estar na origem dessas desigualdades;
- Compreender quais as causas que interferem com a fidelidade dos resultados de ambas metodologias e o impacto que isso pode originar nos pacientes diabéticos.

## 1.9 – Hipótese do estudo

$H_0$ : Média da Glicémia Venosa = Média da Glicémia Capilar

## Capítulo II - Materiais e Métodos

### II.1 - Metodologia utilizada para a determinação da glicémia, por punção capilar:

Para obtenção de uma amostra de sangue capilar desinfectou-se cuidadosamente o local de colheita escolhido, preferencialmente na ponta do dedo, com recurso a algodão e álcool etílico a 70%. A amostra também pode ser colhida, caso seja necessário, na base do polegar.

De seguida retirou-se a tira teste *FreeStyle Precision* da embalagem de folha de alumínio e inseriu-se na barra de contacto, existente na extremidade da tira teste, na porta de teste do dispositivo *FreeStyle Precision* (Fig. 1). O dispositivo ligou-se automaticamente. Inseriu-se a lanceta descartável no dispositivo de punção e punccionou-se de forma a obter uma gota de sangue, aplicando-se de imediato na tira teste. Visualizou-se a absorção do sangue para o interior da tira, iniciando-se a contagem decrescente, esperada, pelo aparelho e registou-se o resultado obtido. O resultado foi comunicado ao paciente e registado num boletim criado para o efeito contendo a identificação do paciente.

Colocou-se um penso hipoalergénico no local puncionado e descartou-se a lanceta para o contentor de resíduos corto-perfurantes.



Figura 1 – Glicosímetro *FreeStyle Precision*;

## II.2 - Metodologia utilizada para a determinação da glicémia, por punção venosa:

Para obtenção de uma amostra de sangue total, colocou-se o garrote de modo a seleccionar a melhor zona de punção. Desinfectou-se o local escolhido com recurso a algodão e álcool etílico a 70%. Enroscou-se a agulha *vacuette* 21G no adaptador para sistema de vácuo, retirando-se o invólucro da mesma, de modo a puncionar a veia. Colheu-se 5mL de sangue total para um tubo de soro contendo uma barreira de gel no fundo do tubo (*serum sep clot activator*). O garrote foi mantido no braço do paciente o tempo ínfimo necessário, tendo sido retirado durante a extracção do sangue. Descartou-se a agulha para um contentor de resíduos corto-perfurantes e colocou-se um penso hipoalergénico no local puncionado.

A amostra colhida foi deixada em repouso, aproximadamente 10 minutos, e posteriormente centrifugada, numa centrifugadora *MixtaseI*, durante 15 minutos a 3500 r.p.m. (rotações por minuto). Após centrifugação, a amostra foi mantida refrigerada (2-8°C) até chegar ao laboratório onde foi feita a recepção e triagem da amostra.

Colocou-se o tubo de soro no equipamento apropriado, o *Advia 1800 Siemens* (Fig. 2), e iniciou-se o ensaio analítico, recorrendo ao método Hexoquinase glucose II. O resultado foi entregue ao paciente, visualizado e registado no boletim criado para o efeito contendo a identificação do paciente.



Figura 2 – *Advia 1800 da Siemens;*

### II.3 - Análise sociodemográfica

Os dados considerados neste estudo foram recolhidos entre Junho de 2012 e Fevereiro de 2013. As variáveis consideradas (sexo, idade, jejum, diabetes) foram explicitamente indicadas pelo utente. Todos os participantes englobados neste estudo aceitaram colaborar de livre vontade, dispendo-se a assinar um termo de autorização e confidencialidade. Foram submetidos simultaneamente a ambos os testes, tendo sido garantidas as mesmas condições durante a sua realização, de modo a minimizar a ocorrência de interferências externas.

### II.4 - Análise estatística

Para analisar estatisticamente os dados obtidos recorreu-se ao *Spss* (*Statistical Package for the Social Sciences, version 19, property of SPSS, Inc., and IMB Company*).

O teste *t-Student* foi utilizado para avaliar se existiam diferenças significativas entre as variáveis e o teste não paramétrico de *Wilcoxon* foi utilizado para analisar as amostras emparelhadas.

O teste de *Mann-Whitney* e o teste de *Kruskal-Wallis* foram utilizados para analisar as amostras independentes, de modo a avaliar isoladamente cada grupo de cada variável.

## Capítulo III – Resultados

### III.1 - Descrição da amostra

Para a realização deste estudo foram considerados 260 utentes, tendo sido excluído apenas um, durante a recolha dos dados, por impossibilidade de obter o seu resultado de glicémia, por punção capilar. As variáveis consideradas no estudo foram:

→ O sexo dos participantes;

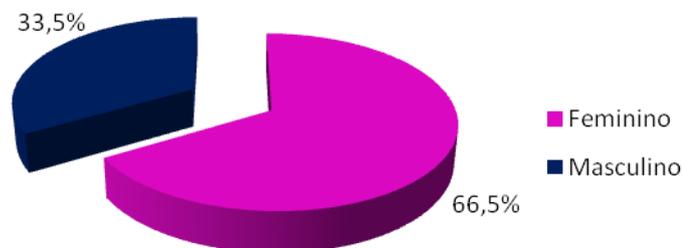


Gráfico 1 – Descrição da variável "sexo";

→ A idade dos participantes;

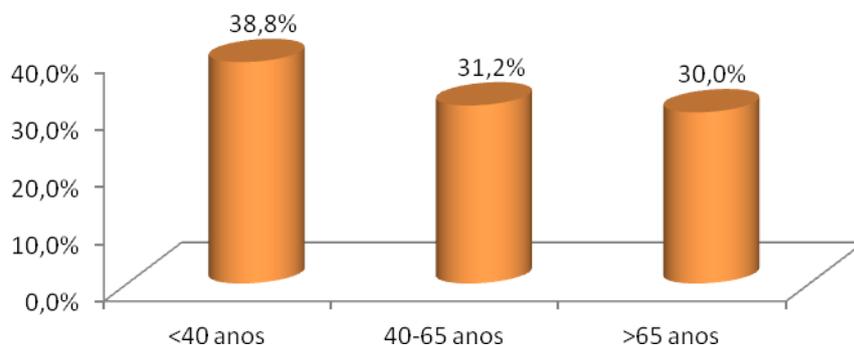


Gráfico 2 – Descrição da variável "idade";

→ A condição “jejum”;

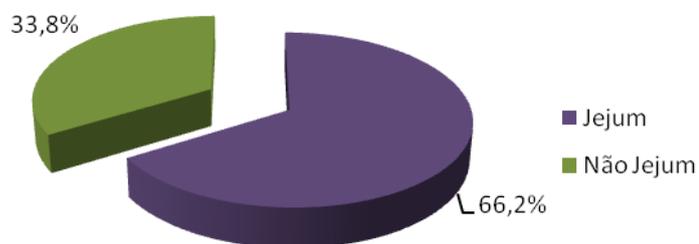


Gráfico 3 – Descrição da variável “jejum”;

→ Se sofriam de “Diabetes Mellitus”;

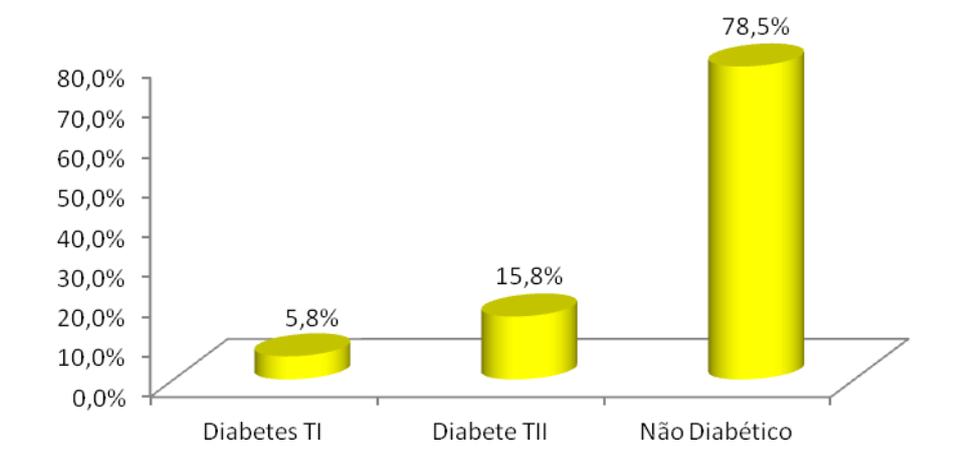


Gráfico 4 – Descrição da variável “diabetes”;

### III. 2 – Descrição estatística dos resultados obtidos

	Glicose Venosa	Glicose Capilar
Média	99,17 mg/dL	109,83 mg/dL
Mediana	92,00 mg/dL	98,00 mg/dL
Mínimo	65,00 mg/dL	58,00 mg/dL
Máximo	255,00 mg/dL	327,00 mg/dL
Desvio padrão	25,85 mg/dL	39,80 mg/dL

Tabela 5 – Descrição estatística dos resultados obtidos;

	Glicose venosa	Glicose capilar
≤ 100 mg/dL	63,8%	53,1%
> 100 e < 125 mg/dL	25,4%	26,5%
≥ 125 mg/dL	10,8%	20,4%
Total	100%	100%

Tabela 6 – Resultados de glicemia apurados;

### III.2.1 - Resultados obtidos em função do “sexo”

	Diabético tipo I	Diabético tipo II	Não diabético	Total
Feminino	6,4%	13,9%	79,8%	100%
Masculino	4,6%	19,5%	75,9%	100%

Tabela 7 – Relação entre a variável “sexo” e a variável “diabetes”;

	$\leq 100$ mg/dL	$> 100$ e $< 125$ mg/dL	$\geq 125$ mg/dL	Total
Feminino (Glicose Venosa)	114	39	20	173
Feminino (Glicose Capilar)	87	52	34	173
Masculino (Glicose Venosa)	52	27	8	87
Masculino (Glicose Capilar)	51	17	19	87

Tabela 8 – Relação entre o sexo e os resultados de glicemia obtidos;

### III.2.2 - Resultados obtidos em função da “idade”

	Diabético tipo I	Diabético tipo II	Não diabético	Total
Inferior ou igual a 40 anos	2,0%	2,0%	96,0%	100%
Entre 40 a 65 anos	3,7%	14,8%	81,5%	100%
Superior ou igual a 65 anos	12,8%	34,6%	52,6%	100%

Tabela 9 – Relação entre a variável “Idade” e a variável “diabetes”;

	≤ 100 mg/dL	> 100 e < 125 mg/dL	≥ 125 mg/dL	Total
Inferior ou igual a 40 anos (Glicose Venosa)	77	21	3	101
Inferior ou igual a 40 anos (Glicose Capilar)	78	18	5	101
Entre 40 a 65 anos (Glicose Venosa)	55	17	9	81
Entre 40 a 65 anos (Glicose Capilar)	40	29	12	81
Superior ou igual a 65 anos (Glicose Venosa)	34	28	16	78
Superior ou igual a 65 anos (Glicose Capilar)	20	22	36	78

Tabela 10 – Relação entre a idade e os resultados de glicemia obtidos;

### III.2.3 - Resultados obtidos em função da condição “jejum”

	Diabético tipo I	Diabético tipo II	Não diabético	Total
Jejum	7,6%	20,9%	71,5%	100%
Não Jejum	2,3%	5,7%	92,0%	100%

Tabela 11 – Relação entre a variável “jejum” e a variável “diabetes”;

	≤ 100 mg/dL	> 100 e < 125 mg/dL	≥ 125 mg/dL	Total
Jejum (Glicose Venosa)	111	40	21	172
Jejum (Glicose Capilar)	70	56	46	172
Não Jejum (Glicose Venosa)	55	26	7	88
Não Jejum (Glicose Capilar)	68	13	7	88

Tabela 12 – Relação entre a variável “jejum” e os resultados de glicemia obtidos;

III.2.4 - Resultados obtidos em função da condição “diabetes”

	≤ 100 mg/dL	> 100 e < 125 mg/dL	≥ 125 mg/dL	Total
Diabético tipo I (Glicose Venosa)	0	9	6	15
Diabético tipo I (Glicose Capilar)	0	5	10	15
Diabético tipo II (Glicose Venosa)	0	19	22	41
Diabético tipo II (Glicose Capilar)	0	5	36	41
Não diabético (Glicose Venosa)	166	38	0	204
Não diabético (Glicose Capilar)	138	59	7	204

Tabela 13 – Relação entre a variável “diabetes” e os resultados de glicemia obtidos;

### III. 3 - Teste t-Student

Este teste foi utilizado para avaliar se a amostra possuía uma distribuição normal e para verificar se existiam diferenças significativas entre os resultados de glicemia apurados.

	n	Sig.
Glicose venosa	260	0,000
Glicose capilar	260	0,000

Tabela 14 – Teste Kolmogorov-Smirnov;

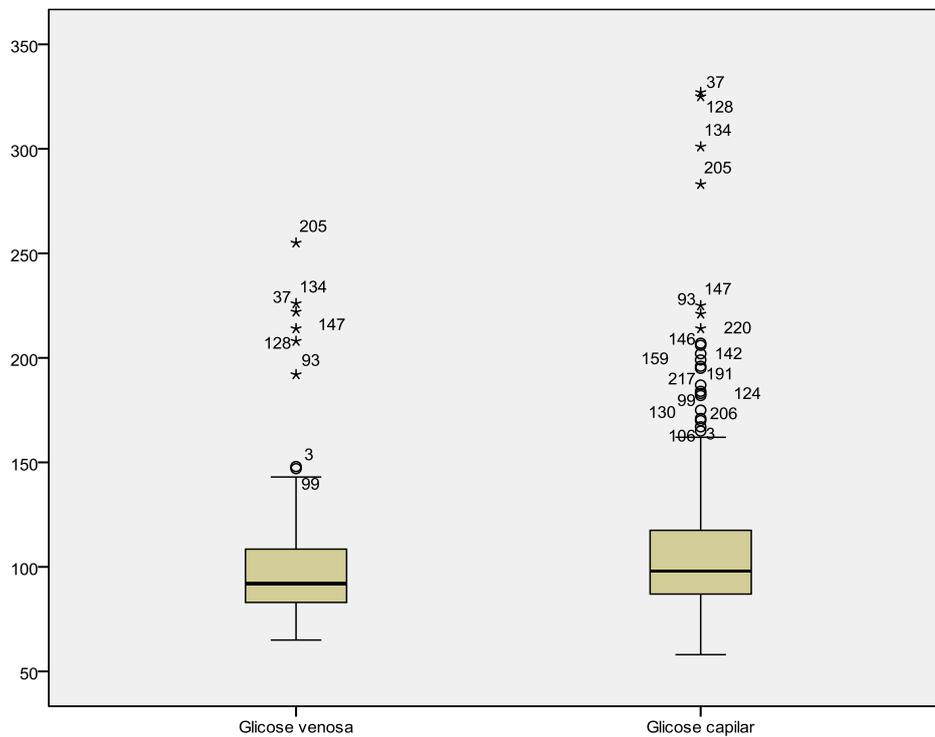


Figura 3 – Diagrama de extremos e quartis;

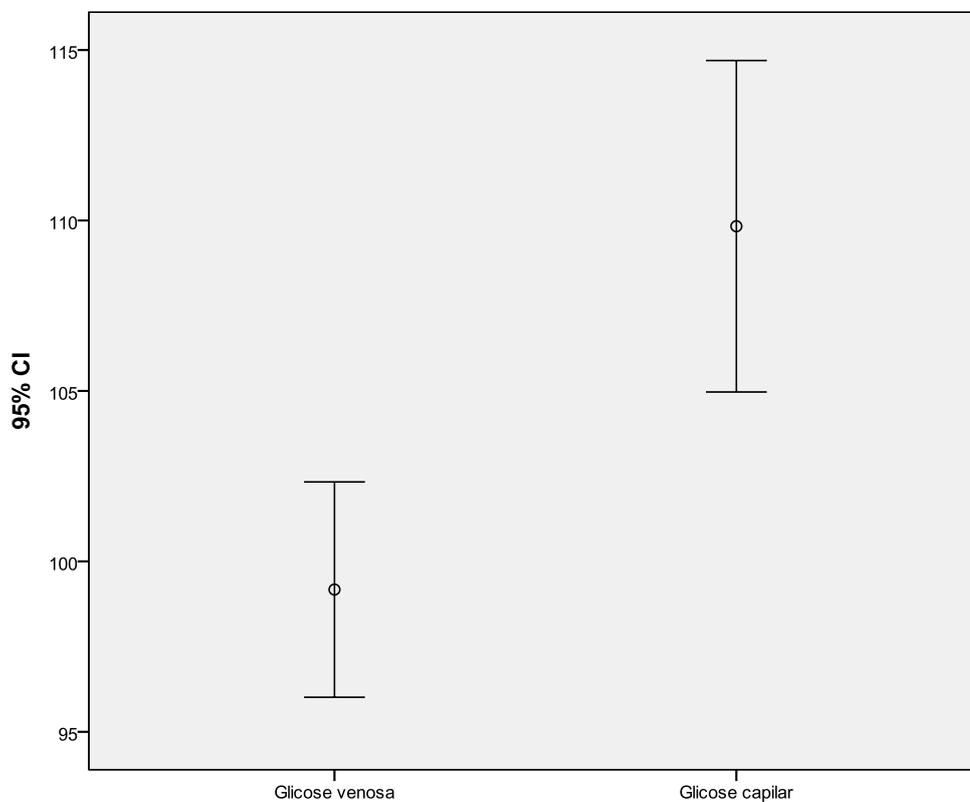


Figura 4 - Representação gráfica dos intervalos de confiança;

	Correlação de Pearson	Sig.
Glicose venosa & Glicose Capilar	0,872	0,000

Tabela 15 – Teste *t-Student*;

### III.4 – Teste de Wilcoxon

O teste de *Wilcoxon* foi utilizado para avaliar se existiam diferenças significativas entre os valores de glicemia em cada conjunto, dentro da variável considerada

#### III.4.1 - Sexo Feminino

	N
Glicose capilar < Glicose venosa	46
Glicose capilar > Glicose venosa	124
Glicose capilar = Glicose venosa	3
Total	173

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 16 – Teste de *Wilcoxon* para o sexo Feminino;

#### III.4.2 - Sexo Masculino

	N
Glicose capilar < Glicose venosa	36
Glicose capilar > Glicose venosa	51
Glicose capilar = Glicose venosa	0
Total	87

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 17 – Teste de *Wilcoxon* para o sexo Masculino;

III.4.3 - Idade ≤ 40 anos

	n
Glicose capilar < Glicose venosa	53
Glicose capilar > Glicose venosa	48
Glicose capilar = Glicose venosa	0
Total	101

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,935

Tabela 18 – Teste de *Wilcoxon* para idade ≤ 40 anos;

III.4.4 - Idade entre 40 e 65 anos

	N
Glicose capilar < Glicose venosa	22
Glicose capilar > Glicose venosa	57
Glicose capilar = Glicose venosa	2
Total	81

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 19 – Teste de *Wilcoxon* para idade entre 40 e 65 anos;

III.4.5 - Idade ≥ 65 anos

	n
Glicose capilar < Glicose venosa	7
Glicose capilar > Glicose venosa	70
Glicose capilar = Glicose venosa	1
Total	78

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 20 – Teste de *Wilcoxon* para idade ≥ 65 anos;

III.4.6 - Jejum

	N
Glicose capilar < Glicose venosa	16
Glicose capilar > Glicose venosa	153
Glicose capilar = Glicose venosa	3
Total	172

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 21 – Teste de *Wilcoxon* para a condição “jejum”;

III.4.7 - Não Jejum

	n
Glicose capilar < Glicose venosa	66
Glicose capilar > Glicose venosa	22
Glicose capilar = Glicose venosa	0
Total	88

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 22 – Teste de *Wilcoxon* para a condição “não jejum”;

III.4.8 - Diabético Tipo I

	N
Glicose capilar < Glicose venosa	1
Glicose capilar > Glicose venosa	14
Glicose capilar = Glicose venosa	0
Total	15

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,003

Tabela 23 – Teste de *Wilcoxon* para a condição “Diabético tipo I”;

III.4.9 - Diabético Tipo II

	n
Glicose capilar < Glicose venosa	3
Glicose capilar > Glicose venosa	38
Glicose capilar = Glicose venosa	0
Total	41

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 24 – Teste de *Wilcoxon* para a condição “Diabético tipo II”;

III.4.10 - Não diabético

	n
Glicose capilar < Glicose venosa	78
Glicose capilar > Glicose venosa	123
Glicose capilar = Glicose venosa	3
Total	204

	Glicose capilar – Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 25 – Teste de *Wilcoxon* para a condição “Não diabético”;

### III.5 - Teste de *Mann-Whitney*

O teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para avaliar em que conjunto ( $n \leq 2$ ), de cada variável, a “Diferença” entre as glicémias é mais significativa.

#### III.5.1 - Variável “sexo”

	n	Média	Desvio padrão
Feminino	173	12,10	20,737
Masculino	87	7,79	22,469

	Glicose capilar - Glicose venosa
Sig.	0,038

Tabela 26 – Teste de *Mann-Whitney* para a variável “Sexo”;

#### III.5.2 - Variável “jejum”

	N	Média	Desvio padrão
Jejum	172	18,22	21,237
Não Jejum	88	-4,13	11,870

	Glicose capilar - Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 27 – Teste de *Mann-Whitney* para a variável “jejum”;

### III.6 - Teste de *Kruskal-Wallis*

O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para avaliar em que conjunto ( $n \geq 2$ ), de cada variável, a “Diferença” entre as glicémias é mais significativa.

#### III.6.1 - Variável “idade”

	N	Média	Desvio padrão
Inferior ou igual a 40anos	101	0,95	14,550
Entre 40 a 65 anos	81	9,93	17,139
Superior ou igual a 65 anos	78	23,99	25,575

	Glicose capilar - Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 28 – Teste de *Kruskal-Wallis* para a variável “idade”;

#### III.6.2 - Variável “diabetes”

	n	Média	Desvio padrão
Diabetes tipo I	15	26,53	25,923
Diabetes tipo II	41	33,78	29,120
Não diabético	204	4,84	14,474

	Glicose capilar - Glicose venosa
Sig.	0,000

Tabela 29 – Teste de *Kruskal-Wallis* para a variável “Diabetes”

### III.7 – Representação gráfica da variável “diferença”

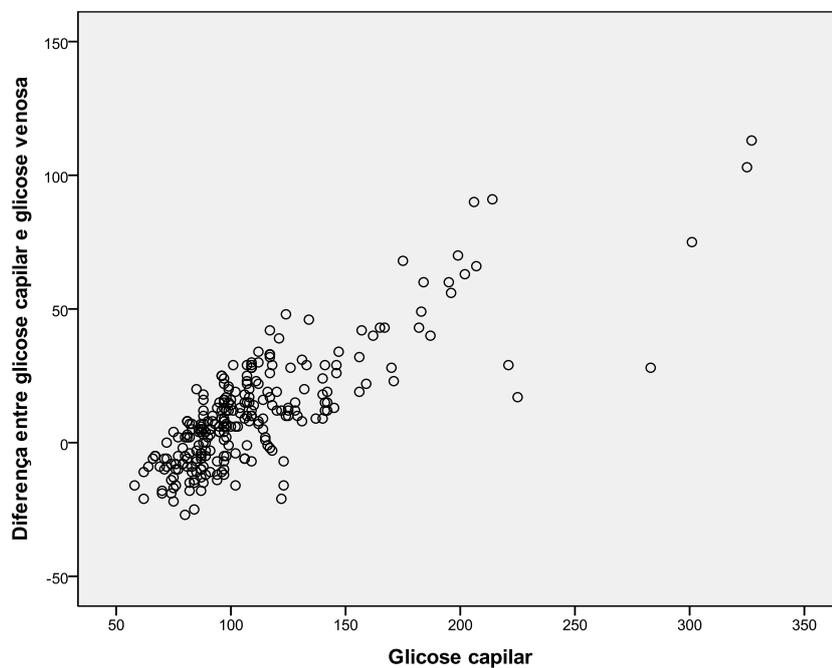


Figura 5 – Relação entre o valor da glicemia medida pelo glicosímetro e a diferença existente entre a média das glicémias;

## Capítulo IV – Discussão

A determinação da glicémia de uma forma exacta e precisa é crucial para um controlo mais eficaz do paciente diabético, permitindo ainda estabelecer precocemente o diagnóstico da doença minimizando os seus efeitos sistémicos. Desta forma o objectivo primordial deste trabalho foi determinar o resultado da glicémia, no mesmo indivíduo, recorrendo a duas metodologias distintas e compreender se existem diferenças significativas entre elas e as possíveis causas que podem estar na sua origem.

O local escolhido para a realização do estudo foi um posto de colheitas situado na cidade do Sabugal - Concelho Sabugal, Distrito da Guarda - onde, tradicionalmente, os utentes se dirigem para realizar análises clínicas (incluindo o público alvo do estudo – diabéticos). Tal situação possibilitou a participação de um número considerável e representativo de diabéticos na amostra.

À semelhança de um estudo <sup>[25]</sup> realizado em 2009 verificou-se que existem diferenças significativas entre as médias das glicémias determinadas, sendo a média da glicémia obtida por punção capilar, 109,83mg/dL, substancialmente superior à média dos resultados de glicémia obtidos por punção venosa, 99,17mg/dL. Este aumento pode contribuir para um desajuste da terapêutica administrada face às necessidades reais do paciente podendo resultar em graves complicações, nomeadamente a descida nos níveis de glicémia para valores considerados perigosos. A hipoglicemia, frequente em indivíduos insulíndependentes, é uma das complicações mais graves da doença. Dependendo do nível de hipoglicemia que apresentem e do tempo de duração o paciente pode sentir ou não sintomas. Nos casos mais alarmantes, quando se verificam valores demasiado baixos de glicémia, o diabético pode mesmo entrar em coma e se permanecer assim durante algum tempo podem ocorrer graves alterações com repercussões futuras.

As causas de hipoglicemia relacionam-se com a alimentação inadequada e actividade física mas sobretudo com a administração errada da dose de insulina. O uso de dispositivos de monitorização é uma prática comum em unidades hospitalares, lares e outras unidades prestadoras de cuidados de saúde <sup>[26]</sup>. Nos hospitais poderia em alternativa recorrer-se aos métodos laboratoriais de que frequentemente estas unidades dispõem. Apesar de apresentarem um custo acrescido quando comparadas com os glicosímetros, as análises clínicas poderiam minimizar gastos posteriores com o internamento prolongado.

Contudo há que ter sempre presente que em ambas as técnicas existem factores externos à colheita e à técnica que podem influenciar, de forma não controlada, os resultados obtidos.

Com vista a minimizar essas interferências, os factores “físicos” directamente relacionados com a colheita que poderiam provocar alterações expectáveis em ambos os resultados foram salvaguardados. Ambas as punções foram efectuadas no mesmo dia, hora e local físico, garantindo assim a mesma temperatura ambiente e a inexistência de esforço físico por parte do utente. Outra circunstância a ter em conta foi o impedimento de obter informações sobre o historial dos participantes, relativamente a outras patologias e parâmetros analíticos que pudessem existir e/ou estar alterados. Ou seja, contrariamente ao que sucedeu noutro estudo <sup>[27]</sup> o utente não foi questionado sobre se possuía diversas patologias, bem como outras substâncias doseadas no sangue total que ao existirem no caso da primeira condição, ou a estarem alteradas no caso da segunda, podem conseqüentemente alterar resultados de glicémia, tratando-se de hiper ou hipoglicémias secundárias à *Diabetes Mellitus*. Sabe-se que em casos de hipertiroidismo, cirrose hepática, após um tratamento diurético, uma fraca ingestão de glícidos ou tratamento com recurso a certos medicamentos podem verificar-se um ligeiro aumento do valor da glicémia, geralmente pouco acentuado. Por oposição, uma gastrectomia, insuficiência renal ou hipofisária, a existência de um tumor, nomeadamente tumor mesenquimatoso torácico ou abdominal, bem como metástases múltiplas, podem originar decréscimo do valor de glicémia <sup>[28]</sup>.

Em oposição ao que um outro estudo determinou <sup>[29]</sup>, o valor do desvio padrão, 39,80mg/dL, no caso dos resultados de glicémia obtidos por punção capilar é superior ao desvio padrão da glicémia obtida por punção venosa, de 25,85mg/dL, evidenciando, à partida, uma maior dispersão dos valores obtidos da glicémia capilar, tendo em conta a média. Esta discordância pode estar relacionada com a amostragem reduzida aplicada naquele ensaio (n=36).

Curiosamente, nesta investigação o valor mínimo e máximo de glicémia obtidos foram determinados pela metodologia rápida. Porém este achado em nada se relaciona com os limites de detecção de ambas as técnicas, sendo conhecido que existe um valor máximo de detecção por parte do glicosímetro FreeStyle Precision de 500mg/dL e de 1190mg/dL por parte do Advia 1800 Siemens. Inclusive um dos pacientes abordados para cooperar neste estudo, de 65 anos, do sexo feminino, não foi integrado por impossibilidade de obter o seu resultado de glicémia, por punção capilar – erro de leitura do dispositivo – tendo apresentado um valor de 485mg/dL de glicémia, correspondente ao método analítico. Desta forma valores elevados de glicémia podem não ser determinados pelos glicosímetros não alertando alguns pacientes do estado grave em que se encontram. Quando determinados, esses valores tendem a apresentar uma precisão duvidosa. Recentemente a marca LifeScan anunciou a recolha voluntária dos seus equipamentos por apurar falhas na detecção de níveis de glicémia muito elevados <sup>[30]</sup>.

Relativamente ao sexo, considerando a informação facultada pelo utente, podemos afirmar que, dos pacientes contemplados no estudo, existem mais diabéticos do sexo masculino (24,1%) do que do sexo feminino (20,3%). Contudo, através dos resultados determinados em ambas as técnicas verificamos que os pacientes que apresentam níveis mais elevados de glicémia são os pacientes do sexo feminino, especialmente quando considerados os resultados relativos à punção capilar. Esta desigualdade não significa que a informação facultada pelo utente não seja verídica ou que os resultados apurados não sejam fidedignos.

É possível que existissem utentes diagnosticados com *Diabetes Mellitus* que quando cooperaram no estudo usufruísem de um nível de glicémia perfeitamente controlado, com recurso a medicação apropriada e tenham sido considerados pelos seus valores de glicémia em outras classes, que não a classe cujos níveis de glicémia foram  $\geq 125\text{mg/dL}$  e que estão normalmente associados à patologia. De igual modo podem existir pacientes que afirmaram não serem diabéticos, ou que desconheçam possuir a doença, podem ter manifestado um valor de glicémia superior ao que seria de esperar, não tendo sido contemplados na classe  $\leq 100\text{mg/dL}$ .

No que diz respeito à idade dos participantes é importante referir que a escolha da divisão das faixas etárias foi feita tendo em conta que, estatisticamente, há tendência para criar intervalos de igual amplitude, de modo a contribuir para a fiabilidade das conclusões retiradas. Tendo sido a idade mínima considerada neste estudo de 15 anos e a máxima de 90 anos, considerou-se intervalos cuja amplitude fosse idêntica, neste caso de 25 anos. A classe que apresenta maior número de indivíduos diabéticos é a classe dos indivíduos cuja idade é igual ou superior a 65 anos (47,7%), como seria de esperar. Contrariamente a camada mais jovem apresenta o menor número de indivíduos diabéticos (4%). São evidentes as diferenças dos resultados de glicémia entre todos os pacientes com idade superior a 40 anos especialmente entre os participantes com idade igual ou superior a 65 anos. As discrepâncias entre os resultados pode ser minimizada se tivermos em conta que a rugosidade e elasticidade da pele aumenta com a idade e a circulação sanguínea torna-se menos eficaz, factores que podem influenciar sobretudo o resultado determinado pela punção capilar.

Relativamente ao jejum e tendo em conta que a glicémia preferencialmente é medida em jejum (8-12horas), foi solicitado a alguns participantes que ingerissem alimentos, como habitualmente fazem na sua dieta e realizassem ambas as punções, de modo a criar um grupo de comparação nesta variável. Considerada a informação facultada pelo utente, os diabéticos encontravam-se maioritariamente em jejum (28,5%) e apenas 8% da população diabética ingeriu alimentos propositadamente de modo a participar no estudo.

O grupo que estava em jejum apresentou resultados consideravelmente diferentes de glicémia quando determinados pelas duas técnicas. Contrariamente o grupo que não se encontrava em jejum apresentou resultados similares de glicémia considerando ambas as metodologias, embora a ingestão de alimentos, não sendo a mesma dieta praticada por todos os elementos, pudesse contribuir para uma maior diferença de resultados. Tendo sido realizado o estudo num meio notavelmente rural, onde predomina a actividade agrícola como sustento da população, os longos períodos de jejum praticados podem ter contribuído, de alguma forma, para a discrepância obtida entre os resultados de glicémia e interferido sobretudo com o resultado da glicémia obtida por punção capilar.

A classificação de cada utente dentro das categorias “Diabetes tipo I”, “Diabetes tipo II” e “Não diabético” foi, como já referido, baseada na informação prestada pelo utente. Todos os indivíduos que referiram ser diabéticos (quer do tipo I, quer do tipo II) apresentaram valores de glicémia  $\geq 100\text{mg/dL}$ . Estes resultados, determinados por ambas as metodologias, apresentaram a maior coerência aferida ao longo do estudo entre as técnicas utilizadas. Os indivíduos não diabéticos apresentaram valores expectáveis quando analisados pelo método laboratorial ou seja, todos, sem excepção, apresentaram valores  $\leq 125\text{mg/dL}$ . Analisando os resultados obtidos pelo teste rápido, verificou-se que sete pessoas, não diabéticas, ou que desconhecem ter diabetes, apresentaram valores elevados de glicémia para a sua condição evidenciando, mais uma vez, uma tendência dos glicosímetros para elevarem os resultados de glicémia.

De uma forma geral os resultados obtidos apontam para a existência de disparidades entre as metodologias e um aumento significativo dos valores de glicémia dos pacientes quando analisados pelo dispositivo de leitura automática. Assim sendo, para avaliar se os resultados obtidos de glicémia medidos por punção venosa diferem dos resultados de glicémia medidos por punção capilar, e se essa diferença é estatisticamente significativa, recorreu-se ao teste *t-Student*, para amostras emparelhadas.

Este teste utiliza-se quando se pretende comparar duas amostras emparelhadas, relativamente a uma variável dependente e a sua aplicação deste teste tem como requisito que as duas amostras tenham sido obtidas aleatoriamente e as variáveis dependentes possuam distribuição normal, característica que foi testada com o teste de *Kolmogorov-Smirnov* [31]. Para que as variáveis possuíssem uma distribuição normal,  $p$  (*statistical significance*) teria que ser superior a 0,05. Após aplicação do teste é possível afirmar que a amostra não possuiu uma distribuição normal uma vez que  $p < 0,05$ .

A distribuição dos resultados pode ser observada no diagrama de Extremos e Quartis (Fig. 3), tendo sido identificado diversos *outliers* - valores cuja amplitude é 1,5x superior à amplitude do 3º quartil - que foram analisados em detalhe e, não sendo conhecida nenhuma razão que os levasse a serem excluídos, foram considerados no estudo. Estando os dados ordenados de forma crescente, o 1º e o 3º quartil acumulam entre si 25% e 75% dos dados, respectivamente. Isto significa que o âmbito interquartil abrange as observações centrais, que correspondem a 50% das observações totais, não estando por isso incluídas 25% das menores, nem 25% das maiores observações.

No caso da glicémia obtida por punção venosa é possível apurar que 50% dos valores estão compreendidos entre 65mg/dL (mínimo obtido) e 147mg/dL, enquanto no caso da glicémia obtida por punção capilar, os resultados se situam entre 58mg/dL (mínimo obtido) e 170mg/dL.

Os restantes valores apresentados são valores superiores ao 3º quartil, sendo que os pacientes que apresentaram valores mais elevados de glicémia estão representados na figura como “\*205” no caso da glicémia obtida por punção venosa e “\*37” no caso da glicémia, obtida por punção capilar. Ambos os valores correspondem respectivamente aos valores máximos obtidos de 255mg/dL e 327mg/dL obtidos neste estudo.

Apesar de as variáveis analisadas não possuírem distribuição normal, mas dada a dimensão da amostra ( $n > 30$ ) prosseguiu-se com a aplicação do teste. Tal é possível pois “o teste *t-Student* é robusto à violação do pressuposto da normalidade, desde que as distribuições não sejam extremamente enviesadas ou achatadas, e que as dimensões da amostra não sejam pequenas” [32].

Após aplicação do teste, considerando um nível de significância de 5%, rejeitou-se  $H_0$  ( $p < 0,05$ ). Ou seja, as médias das glicémias são diferentes, observando-se um aumento, estatisticamente significativo, do valor da média da glicémia capilar de 10,65mg/dL.

Contrariamente, a Correlação de *Pearson* ( $r$ ), variável que mede a correlação entre duas variáveis é elevada e estatisticamente significativa (se  $r > 0,7$  e  $< 0,9$ ), como seria de esperar, tendo em conta que ambas as glicémias dizem respeito ao mesmo utente.

O gráfico de “barras de erro” (Fig. 4) tem representado os intervalos de confiança de 95% dos valores de glicémia. Esta representação avalia a variabilidade dos dados quando aplicados a uma população. Os intervalos de confiança obtidos definem os limites superiores e inferiores de um conjunto de valores de glicémia que têm certa probabilidade de conter, no seu interior, o valor verdadeiro do efeito da intervenção do estudo. No caso dos valores de glicémia obtidos por punção venosa esses limites são 102,33 e 96,02, enquanto que nos valores de glicémia, obtidos por punção capilar, os limites são 114,69 e 104,97.

Para avaliar se os resultados de glicémia obtidos por punção venosa são diferentes dos resultados de glicémia obtidos por punção capilar nos diferentes níveis de cada variável, recorreu-se ao teste de *Wilcoxon*. Contrariamente ao que sucedeu quando avaliamos de forma integral a amostra, ao analisar individualmente cada nível reduzimos consideravelmente a dimensão da amostra ( $n \neq 260$ ), havendo necessidade de recorrer outro teste. Este teste não paramétrico é a alternativa considerada ao teste *t-Student* para amostras emparelhadas, não apresentando premissas para a sua utilização.

Após aplicação do teste no sexo feminino concluiu-se que, considerando um nível de significância de 5%, se rejeita  $H_0$  ( $p = 0,000$ ), existindo por isso diferenças significativas nos valores de glicémia, sendo os mais elevados os obtidos por punção capilar. A mesma conclusão é aplicável ao sexo masculino.

Relativamente à variável “idade”, após aplicação do teste nos indivíduos cuja idade é igual ou inferior a 40 anos, considerando um nível de significância de 5%, não se rejeita  $H_0$  ( $p = 0,935$ ), não havendo, por isso, diferenças significativas entre os resultados de glicémia apurados. Nos restantes níveis da variável idade, considerando um nível de significância de 5%, rejeita-se  $H_0$  ( $p = 0,000$ ), sendo, em ambos os níveis os valores de glicémia obtidos por punção capilar mais elevados do que os valores obtidos por punção venosa.

Na variável “jejum”, em ambos os níveis considerados e após aplicação do teste, considerando um nível de significância de 5%, rejeita-se  $H_0$ . Contudo, enquanto nos pacientes que se encontravam em jejum os resultados de glicémia por punção capilar foram mais elevados, nos indivíduos que não se encontravam em jejum, os valores mais elevados foram os de glicémia obtidos por punção venosa.

Na variável “Diabetes”, em todos os níveis considerados, os valores de glicémia obtidos por punção capilar foram superiores, rejeitando-se em todos os níveis  $H_0$ .

Praticamente todos os grupos considerados de entre as diversas variáveis tiveram resultados semelhantes após a aplicação do teste de *Wilcoxon*, ou seja, verificou-se que existiam diferenças estatísticas significativas, com excepção a classe cuja idade é inferior a 40 anos e onde na maioria dos casos, os valores de glicémia obtidos por punção capilar eram superiores aos de glicémia, com excepção dos indivíduos que não se encontravam em jejum.

Assim sendo, no decurso dos resultados encontrados, foi criada uma variável, designada por “Diferença”. Esta variável quantifica a diferença existente entre a média dos resultados de glicémia determinados pelo teste rápido ( $\mu_1$ ) e a média dos resultados de glicémia obtidos pelo método analítico ( $\mu_2$ ). Deste modo, com a variável “Diferença” ( $\mu_1 - \mu_2$ ) foi possível averiguar em que subgrupo essa diferença é mais acentuada.

O teste de *Mann-Whitney* não paramétrico é aplicável a amostras independentes sempre que  $n \leq 2$  <sup>[33]</sup>, tendo sido aplicado no estudo à variável “sexo” e “jejum”. Com a aplicação deste teste nos diferentes níveis da variável “sexo” obteve-se um  $p = 0,038$ , o que indica que a diferença entre as médias difere significativamente entre as categorias da variável “sexo”, sendo maior a diferença verificada no sexo feminino.

Quanto à variável “jejum” obteve-se um  $p = 0,000$ , logo é possível verificar que a diferença entre as médias difere significativamente entre ambos os níveis. Contudo e tendo em conta que a variável “Diferença” foi criada visando a diferença da média dos resultados da glicémia medidos por punção capilar com a média dos resultados de glicémia medida por punção venosa, e não o contrário, uma diferença de médias negativa confirma o resultado anteriormente verificado. Ou seja, no grupo de “não jejum” os pacientes apresentam níveis de glicémia obtidos por punção venosa mais altos do que de glicémia obtidos por punção capilar. Não sendo por isso possível aplicar o teste à variável “jejum” no sentido que se pretendia.

O teste de *Kruskal-Wallis* é um teste não paramétrico, aplicável a amostras independentes, se  $n \geq 2$  <sup>[33]</sup>. Este teste foi aplicado a cada nível da variável “Idade” e “Diabetes”.

No caso da variável “idade” obteve-se um  $p = 0,000$ , o que indica que a diferença das médias das glicémias diferem significativamente entre as categorias, sendo a maior diferença nos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Relativamente à variável “Diabetes”, quando aplicado o teste a cada nível da variável, obteve-se um  $p = 0,000$  o que indica que a diferença das médias difere significativamente entre as categorias, sendo a diferença maior nos pacientes que têm diabetes, em especial, diabetes tipo II.

A variável “Diferença” foi representada graficamente (Fig. 5) através da sua análise por uma regressão linear e contrariamente ao que aconteceria caso não existisse diferença entre as médias, apresentou um crescimento exponencial e não proporcional.

Tal significa que a diferença entre as médias da glicémia é tanto maior quanto maior o resultado de glicémia obtido por punção capilar. Ou seja, a diferença existente não é proporcional ao aumento do valor de glicémia, pelo contrário, quase duplica à medida que aumenta o valor de glicémia, determinado pelo dispositivo automático, verificando-se uma tendência por parte do dispositivo automático de medição para elevar os valores de glicémia.

Os ensaios realizados acerca desta temática são controversos, não existindo um consenso acerca da semelhança entre os resultados obtidos com recurso a glicosímetros e os resultados obtidos laboratorialmente. A variedade de equipamentos actualmente disponível no mercado <sup>[34]</sup> e uma amostra reduzida em algumas pesquisas poderão estar na origem destas divergências.

Com o advento tecnológico vários estudos demonstram que o recurso a sensores cutâneos pode minimizar as interferências dos glicosímetros <sup>[35]</sup>, sobretudo se os pacientes forem sensibilizados e aconselhados para o seu manuseamento <sup>[36]</sup>. Apesar de algumas limitações <sup>[37]</sup>, tratando-se de uma tecnologia bastante recente poderá no futuro revelar-se uma mais-valia, pois não só permite uma monitorização em tempo real como evita as dolorosas e contínuas punções.

## Capítulo V – Conclusão

Após a realização deste trabalho é possível concluir que existem diferenças perceptíveis entre as metodologias aplicadas. A avaliação individual de cada variável demonstrou haver diferenças estatísticas significativas em todos os grupos analisados, com excepção dos indivíduos cuja idade era igual ou inferior a 40 anos, onde os resultados de glicémia foram semelhantes. As diferenças mais acentuadas verificaram-se no sexo feminino, nos participantes cuja idade era igual ou superior a 65 anos e nos utentes com DMII.

Apesar de ambas as técnicas possuem interferências conhecidas, verificou-se uma tendência por parte do glicosímetro para determinar valores mais elevados de glicémia. Esse aumento considerável reflete-se na dificuldade de controlar uma das complicações mais graves da doença, a hipoglicemia. Ao administrar uma quantidade de insulina superior às necessidades reais do organismo o paciente diabético vai experimentar uma descida abrupta dos níveis de glicémia. Uma medição não fidedigna deste dispositivo, apesar de ser a única forma viável para o utente avaliar várias vezes ao longo do dia os seus níveis de glicémia, pode comprometer seriamente a sua condição.

Contrariamente ao que acontece com o método laboratorial, os glicosímetros são utilizados de forma directa pelos pacientes diabéticos para auto-monitorização, muitas vezes feita sem vigilância nem instrução por parte de profissionais de saúde. Tendo os pacientes diferentes faixas etárias e possuindo diferentes níveis de conhecimento, a manutenção destes aparelhos pode ser comprometida sendo que a sua imprecisão pode também estar associada a uma incorrecta utilização por parte do utente.

Cabe aos fabricantes destes dispositivos e à autoridade responsável pela sua liberação e comercialização unir esforços com vista a minimizar as possíveis interferências de forma a garantir um controlo mais adequado.

Como perspectiva futura, mensurar algumas substâncias no sangue dos pacientes que apresentaram maiores diferenças entre ambos os resultados de glicémia, tais como a concentração do colesterol total, bilirrubinas (conjugada e não conjugada), triglicéridos, entre outras e comparar com os resultados obtidos, poderia ser um grande passo para compreender o que origina estas alterações. Estas substâncias podem alterar a turvação e densidade da amostra e interferirem com a leitura da concentração de glicose no sangue, de tal forma que quantificar essas interferências poderia ser útil para compreender de forma mais evidente a amplitude da sua intercessão.

Similarmente seria interessante avaliar se parâmetros do foro hematológico, bem como a ingestão de água e o jejum prolongado (superior ao recomendado), intervêm com os resultados. Estes factores, apesar de não serem relatados como interferência, podem contribuir para disparidade existente de resultados entre ambas as técnicas, uma vez que podem afectar o processo de circulação sanguínea e promover uma alteração da quantidade de glicose na amostra.

Em suma, a avaliação da glicémia através da utilização de dispositivos automáticos de medição, pela rapidez e baixo custo que têm associados, representam um factor positivo e uma grande contribuição na vida dos indivíduos diabéticos. Para efeitos de monitorização os glicosímetros são uma ferramenta chave que contribuiu para o aumento da qualidade de vida dos indivíduos diabéticos, contudo serão necessários avanços tecnológicos para aumentar a sua sensibilidade e especificidade.

Não obstante, as análises laboratoriais revelam-se insubstituíveis no diagnóstico e controlo da doença, não devendo jamais ser negligenciadas face à utilização da metodologia que os testes rápidos representam.

## Capítulo VI – Referências bibliográficas

- 1 – Motta T. Bioquímica clínica: Princípios e interpretação. 5ªed. Lisboa. Medbook. 2009.
- 2 – Halpern J. Bioquímica. 9ª ed. Lisboa. Lidel. 1997.
- 3 – Sing S, et al. Regulation and properties of glucose-6-phosphate dehydrogenase: A review. *Internecional Journal of Plant Physiology and Biochemistry*. 2012. Vol. 4(1):1-19.
- 4 – Herman A, et al. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony; *The journal of clinical Investigation*. 2006. Vol. 116(7):1767 – 1775.
- 5 – Aronoff L, et al. Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*. 2004. Vol. 17(3): 183 – 190.
- 6 – World Health Organization. Diabetes - Ficha nº 312. [www.who.int](http://www.who.int) Última revisão em Outubro 2013. Consultado em 2013-2-10. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- 7 – Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes, Factos e números: Relatório do Observatório Nacional de Diabetes. Lisboa. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Última revisão em 2012. Consultado em 2013-9-17. Disponível em: <http://www.ulsm.min saude.pt/ResourcesUser/Documents/i018361.pdf>.
- 8- Internacional Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5ª ed. Última revisão 2012. Consultado em 10-09-13. Disponível em: [http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf)
- 9 – American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Vol. 35(1): 564 – 571. 2012.
- 10 – Eisenbarth G. Update in type 1 diabetes. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 92(7): 2403 – 2407. 2007.
- 11 – Harrison L. Pancreatic B-cell function and Immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to Humans at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 27(10): 2348 – 2355. 2004.
- 12 – Thévenod F. Pathophysiology of Diabetes Mellitus type 2: Roles of obesity, Insulin resistance and B-cell Disfunction. *Diabetes and cancer*. Vol. 19:1-18. 2008.
- 13 – Lin Y, et al. Review: Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*. Vol. 204: 1-11. 2010.

14 – The Hapo study cooperative research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New Journal of Medicine*. Vol. 358: 1991-2002. 2008.

15 – Internacional Association of Diabetes and Pregnancy study groups. Internacional Association of Diabetes and Pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. Vol. 33(3): 676 – 682. 2010.

16 - Diário da República. 2ª série. Despacho nº 3052/2013. Fevereiro 2013.

17 - American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 28(1). 2005.

18 – Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Ministério da Saúde. Norma 007/2001.

19 – Barry G, et al. Factors affecting blood glucose monitoring: Sources of errors in measurement. *Journal of diabetes science and technology*. Vol. 3(4): 903 – 913. 2009.

20 – Internacional Organization for Standardization (ISO) 15197:2003.

21 – Advia Chemistry Systems. Glucose Hexoquinase II (GLUH). 04154353 Rev B. 2007.

22– Abbott Diabetes Care. FreeStyle Precision. ART22243 Rev A. 2010.

23– Hahr A, Molitch M, et al. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient. *American Journal of Therapeutics*. Vol. 15(6): 543-550. 2008.

24 – Infarmed. *Prontuário Terapêutico*. 7ª ed. Infarmed. Lisboa. 2010.

25 – Cordova C, et al. Determinação das glicemias capilar e venosa com glicosímetros versus dosagem laboratorial da glicose plasmática. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Vol. 45(5): 379-384. 2009.

26 – Wahl H, et al. How accurately do we measure blood glucose levels in intensive care unit (ICU) patients?. *Best Practice & Clinical Anaesthesiology*. Vol. 23: 387 – 400. 2009.

27- Cosson E, et al. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous sub-cutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes & Metabolism*. Vol. 35: 312 – 318. 2009.

28 - Caquet R. *Guia prático de Análises Clínicas*. 1ª ed. Lisboa. Climepsi. 2004.

29 – Vandresen L, et al. Níveis glicémicos de pacientes diabéticos segundo estudo comparativo entre duas técnicas. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. Vol. 30(1): 111-113. 2009.

30 – LifeScan. A LifeScan Anuncia a Recolha Voluntária de determinados Medidores de Glicose no Sangue OneTouch Verio. Barcarena. Última revisão: Março 2013. Consultado em: 13-08-16. Disponível em:

<http://www.apdp.pt/Upload/Media/Press%20Release%20Portugal%20FINAL.pdf>

31 – Guimarães R, Cabral J. Estatística. 1ª ed. Lisboa. McGraw-Hill. 1997.

32 – Pestana M, Gageiro J. Análise de dados para ciências sociais – a compatibilidade do SPSS. 2ª ed. Lisboa. Sílabo. 2008.

33 – Maroco J. Análise estatística com utilização do SPSS. 5ª ed. Lisboa. Sílabo. 2011.

34- Vidal M, et al. Monitorización glucémica y educación terapêutica en la diabetes. Avances en Diabetología. Vol. 26(1): 15 – 18. 2010.

35 – Gazagnes A, et al. Emergent applied to diabetes: What do we need to integrate continuous glucose monitoring into daily practice?. Diabetes & Metabolism. Vol. 37: 65-70. 2011.

36 – Thielen A, et al. Attempt to improve glucose control in type 2 diabetic patients by education about real-time glucose monitoring. Diabetes & Metabolism. Vol. 36: 240-243. 2010.

37 – Radermecker R, et al. Accuracy assessment of online glucose monitoring by a subcutaneous enzymatic glucose sensor during exercise in patients with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes & Metabolism. Vol. 39: 258 – 262. 2013.

