



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

MARCELO ROCHA NASSER HISSA

Validação do uso do Sistema de monitorização contínuo de glicose flash
em paciente diabético com doença renal terminal durante o tratamento
dialítico

FORTALEZA
2021

MARCELO ROCHA NASSER HISSA

Validação do uso do Sistema de monitorização contínuo de glicose flash em paciente diabético com doença renal terminal durante o tratamento dialítico

Tese de Doutorado realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo e Estresse.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães

**FORTALEZA
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H579e Hissa, Marcelo Rocha Nasser.

Validação do uso do Sistema de monitorização contínuo de glicose flash em paciente diabético com
doença renal terminal durante o tratamento dialítico .2021

72 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães.

Coorientação: Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa.

1. Diabetes Mellitus. 2. Glicemia . 3. Insulina. I.Título

CDD 616.462

AGRADECIMENTOS

A minha esposa, médica PRISCILLA NOGUEIRA GOMES HISSA que me auxiliou desde a elaboração inicial do trabalho até a fase final de publicação, sem o qual esse trabalho não existiria.

Ao meu pai, Professor Doutor MIGUEL NASSER HISSA pela orientação e apoio científico.

Ao meu orientador Professor Doutor SÉRGIO BOTELHO GUIMARÃES, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela disponibilidade e orientação durante a realização e publicação da pesquisa.

A estudante de graduação de medicina ANA MARIA ARANHA GOMES pela participação determinante na coleta de dados e tabulação.

À professora Doutora ANA KARINA DE MELO BEZERRA SODRÉ pela presteza na ajuda para conclusão da dissertação.

Ao professor Doutor CARLOS ANTÔNIO BRUNO DA SILVA pela presteza na ajuda para conclusão da dissertação.

À professora Doutora LAURA DA SILVA GIRÃO LOPES pela presteza na ajuda para conclusão da dissertação.

Ao professor Doutor RICARDO PEREIRA SILVA pela presteza na ajuda para conclusão da dissertação.

A Sra. MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA, secretária do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Cirurgia, pela gentileza e apoio na execução do trabalho.

À toda equipe de secretárias, técnicas, enfermeira e médicos da clínica DAVITA TRATAMENTO RENAL – MEIRELES pela ajuda na realização da pesquisa.

RESUMO

A de nefropatia diabética é considerada a principal causa de doença renal terminal. O controle glicêmico de pacientes em diálise apresenta dificuldades pois tanto a uremia quanto a diálise afetam a secreção e a sensibilidade tissular à insulina. Estudos destacam a imprecisão de hemoglobina glicada (HbA1c), e sugerem uso de monitorização contínua de glicose (CGM) como alternativa. Dos CGMs, o Libre Flash® é o mais utilizado na prática diário no Brasil no ano de 2021, mas ainda carece de consenso sobre seu uso em diálise. Objetivou-se comparar as aferições glicêmicas por medida capilar das por medida intersticial em diabéticos dialíticos. Realizou-se um estudo prospectivo randomizado de 3 semanas com 12 pacientes para monitorização glicêmica digital isoladamente e 12 por punção digital associado ao sensor de medida intersticial. Comparou-se os resultados glicêmicos utilizando-se como parâmetro de comparação o índice de massa corpórea (IMC), a perda hídrica intradialítica e os valores de hemoglobina dos pacientes. Na análise da medida capilar com a intersticial em um mesmo paciente observaram-se valores semelhantes nas medidas capilar e intersticial do início de diálise na primeira semana ($184,1 \pm 69,5$ mg/dl e $173,1 \pm 78,9$ mg/dl respectivamente, $p=0,303$), nos pacientes com índice de massa corpórea menor que $24,9$ kg/m² ($214,2 \pm 72,2$ mg/dl e $201,3 \pm 77,0$ mg/dl respectivamente, $p=0,466$), perda hídrica dialítica menor que 2 litros ($185,5 \pm 82,6$ mg/dl e $183,1 \pm 94,0$ mg/dl respectivamente e $p=0,805$) e hemoglobina maior que 12g/dl ($152,0 \pm 35,5$ mg/dl e $129,5 \pm 47,4$ mg/dl respectivamente, $p=0,016$). Na correlação da medida capilar com o sensor intersticial observou-se que as proporções na Grade de erro Clarke da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 62,5%, 27,1%, 0,0%, 10,4% e 0,0%, respectivamente e na Grade de erro Parkes nas zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 80,6%, 9,7%, 9,7% 0,0% e 0,0%, respectivamente. Na comparação entre os grupos não houve diferença na glicemia plasmática inicial ($200,7 \pm 96,4$ mg/dl e $209,4 \pm 66,6$ mg/dl, respectivamente) e final ($200,5 \pm 78,6$ mg/dl e $204,5 \pm 65,2$ mg/dl respectivamente). Concluiu-se o sistema de medição de glicemia intersticial apresenta falhas, mas a tomada de decisão clínica baseada nos valores aferidos pode ser feita com boa margem de segurança.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Glicemia, insulina

ABSTRACT

The diabetic nephropathy is considered the main cause of end-stage renal disease. Glycemic control in dialysis patients presents difficulties because both uremia and dialysis affect tissue secretion and insulin sensitivity. Studies highlight the inaccuracy of glycated hemoglobin (HbA1c), and suggest the use of continuous glucose monitoring (CGM) as an alternative. Of the CGMs, Libre Flash is the most used in daily practice in Brazil in 2021, but still lacks consensus on its use in dialysis. The objective was to compare blood glucose measurements by capillary measurement to those by interstitial measurement in diabetic dialysis patients. A prospective randomized study of 3 weeks was carried out with 12 patients for digital glycemic monitoring alone and 12 for digital puncture associated with an interstitial measurement sensor. The glycemic results were compared using the body mass index (BMI), the intradialytic fluid loss and the hemoglobin values of the patients as a comparison parameter. Analyzing the capillary and interstitial measurements in the same patient, similar values were observed in the capillary and interstitial measurements at the beginning of dialysis in the first seven days ($184.1 \pm 69.5\text{mg/dl}$ and $173.1 \pm 78.9\text{mg/dl}$ respectively, $p=0.303$), similar as well in patients with body mass index less than 24.9 kg/m^2 ($214.2 \pm 72.2\text{mg/dl}$ and $201.3 \pm 77.0\text{mg/dl}$ respectively, $p=0.466$), in dialysis water loss less than 2 liters ($185.5 \pm 82.6\text{mg/dl}$ and $183.1 \pm 94.0\text{mg/dl}$ respectively and $p=0.805$) and in hemoglobin greater than 12g/dl ($152.0 \pm 35.5\text{mg/dl}$ and $129.5 \pm 47.4\text{mg/dl}$ respectively, $p=0.016$). In the correlation of the capillary measure with the interstitial sensor, it was observed that the proportions in the Clarke Error Grid of zone A, zone B, zone C, zone D and zone E were 62.5%, 27.1%, 0.0%, 10.4% and 0.0% respectively and in the Parkes Error Grid in zone A, zone B, zone C, zone D and zone E were 80.6%, 9.7%, 9.7%, 0.0% and 0.0%, respectively. When comparing the groups, there was no difference in the initial ($200.7 \pm 96.4\text{mg/dl}$ and $209.4 \pm 66.6\text{mg/dl}$, respectively) and final ($200.5 \pm 78.6\text{mg/dl}$ and $204 \pm 65.2\text{mg/dl}$ respectively). In conclusion the interstitial blood glucose measurement system is flawed, but clinical decision-making based on measured values can be done with a good safety margin.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Glycemy, Insuliny

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – SENSOR DO TIPO FLASH	19
FIGURA 2 – DETALHAMENTO DA ESTRUTURA DO ESTUDO.....	22
FIGURA 3 – GRADES DE ERRO.....	28
FIGURA 4 – DISPOSIÇÃO DOS PACIENTES	29
GRÁFICO 1 – GLICEMIA MÉDIA NA PRÉ-DIÁLISE	31
GRÁFICO 2 – GLICEMIA MÉDIA NA PÓS-DIÁLISE.....	32
GRÁFICO 3 – DIFERENÇA ENTRE MEDIDAS DE GLICEMIA CAPILAR E INTERSTICIAL PRÉ E PÓS-DIÁLISE INDIVIDUALIZADO	32
GRÁFICO 4 – DISPARIDADE ENTRE A GLICEMIA CAPILAR E A INTERSTICIAL NA PRÉ-DIÁLISE EM MG/DL.....	35
GRÁFICO 5 – DISPARIDADE ENTRE A GLICEMIA CAPILAR E A INTERSTICIAL EM PÓS-DIÁLISE EM MG/DL	36
GRÁFICO 6 – MARD DE CADA SESSÃO DIALÍTICA.....	37
GRÁFICO 7 – MARD TOTAL DE CADA SESSÃO DIALÍTICA.....	38
GRÁFICO 8 – GRADE DE ERRO CLARKE COM TODOS OS VALORES POR SESSÃO DIALÍTICA.....	39
GRÁFICO 9 – GRADE DE ERRO PARKES COM TODOS OS VALORES POR SESSÃO DIALÍTICA.....	40
GRÁFICO 10 – PESO SECO INICIAL E FINAL.....	41
GRÁFICO 11 – GLICEMIA PLASMÁTICA EM V-3 E V5.....	42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ZONAS DA GRADE DE ERRO DE CLARKE.....	27
TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS-LABORATORIAIS.....	30
TABELA 2 – MEDIDAS DE GLICEMIA MÉDIA PRÉ E PÓS-DIÁLISE	31
TABELA 4 – MEDIDAS GLICÊMICAS EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS PRÉ E PÓS-DIÁLISE.....	33
TABELA 5 – ANÁLISE DA DISPARIDADE DA MEDIDA DE GLICEMIA INICIAL ENTRE GLICOSÍMETRO CAPILAR E INTERSTICIAL.....	34
TABELA 6 – ANÁLISE DA DISPARIDADE DA MEDIDA DE GLICEMIA FINAL ENTRE GLICOSÍMETRO CAPILAR E INTERSTICIAL.....	35
TABELA 7 – MARD DE CADA SESSÃO DIALÍTICA.....	37
TABELA 8 – CORRELAÇÃO DO MARD COM VARIÁVEIS CLÍNICAS PRÉ E PÓS-DIÁLISE.....	38
TABELA 9 – PERCENTUAL DE PONTOS EM GRADE DE ERRO.....	40
TABELA 10 – COMPARAÇÃO DE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA	41
TABELA 11 – COMPARAÇÃO DE PACIENTES APRESENTARAM AUMENTO DE PESO INTEDIALÍTICO >5% POR SESSÃO.....	42
TABELA 12 – COMPARAÇÃO DE PESO E GLICEMIA INICIAIS E FINAIS.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	Associação Americana de endocrinologista Clínicos (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ADA	Associação Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
ARD	Diferenças Relativas Absolutas (<i>absolute relative difference</i>)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CGM	Monitorização contínua de glicose (<i>Continuous Glucose Monitoring</i>)
DM1	Diabetes Melitus Tipo 1
DM2	Diabetes Melitus Tipo 2
DRC	Doença renal crônica
DRT	Doença renal terminal
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corpórea
MARD	Diferença Relativa Absoluta Média (<i>mean absolute relative difference</i>)
TIR	Tempo no alvo (<i>time in range</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 DIABETES E O CONTEXTO ATUAL	11
1.2 DIABETES NO DOENTE RENAL TERMINAL	13
1.3 MONITORAMENTO GLICÊMICO DA DIABETES EM PACIENTES DIALÍTICOS	14
2 OBJETIVOS	20
2.1 GERAL.....	20
2.2 ESPECÍFICOS	20
3 MÉTODO	21
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	21
3.2 DESENHO DO ESTUDO	21
3.3 LOCAL	21
3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	21
3.5 UNIVERSO E AMOSTRA DO ESTUDO	22
3.6 PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO.....	24
3.6.1 ASPECTOS ÉTICOS	24
3.6.2 COLETA DE DADOS	24
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
3.8 VERIFICAÇÃO ANALÍTICA	25
3.8 VERIFICAÇÃO CLÍNICA.....	26
3.8.1 DIFERENÇA RELATIVA ABSOLUTA MÉDIA	26
3.8.2 GRADES DE ERRO.....	26
3.8.1 COMPARATIVO ENTRE GRUPOS.....	28
4 RESULTADOS	29
4.1 DETERMINAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	29
4.2. VERIFICAÇÃO ANALÍTICA	30
4.2.1 AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS DE GLICEMIA	30
4.2.2 AVALIAÇÃO GLICÊMICA EM SITUAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS	32
4.2.3 AVALIAÇÃO DAS DISPARIDADES NA LEITURA.....	34
4.3. VERIFICAÇÃO CLÍNICA.....	36
4.4. COMPARATIVO ENTRE GRUPOS.....	40
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICES	57
ANEXOS	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes mellitus e o contexto atual

Diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica definida pela persistência de altos níveis de glicose sanguínea resultando em um elevado risco de complicações metabólicas micro e macrovasculares (BAGG, FERRI, et al., 2001). O diabetes tipo 2 (DM2) tem como alteração fisiopatológica essencial a resistência à insulina. Tanto o fígado como os músculos são severamente resistentes à ação da insulina. O aumento da taxa de produção de glicose pelo fígado ocorre na presença de concentrações plasmáticas de insulina em jejum elevadas, indicando forte resistência ao efeito supressor da insulina na produção hepática de glicose. Além da tríade bem reconhecida de células beta, músculos e fígado, sistemas orgânicos específicos, incluindo o adipócito (lipólise acelerada), o trato gastrointestinal (deficiência de incretina / resistência à incretina), a célula pancreática (hiperglucagonemia), os rins (reabsorção aumentada de glicose) e o cérebro / sistema nervoso central (resistência à insulina), desempenham papéis importante no mecanismo perpetuador da hiperglicemia (DEFRONZO, 2010).

A diabetes tipo 1 (DM1) difere da DM2 por ser causada pela destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina. A reação auto-imune que desencadeia a DM1 ainda não está claramente definida, há evidências não apenas de forte predisposição genética, como também de fatores ambientais, levando à dependência completa de injeções diárias de insulina ou bomba de insulina e atendimento médico especializado (KHAWANDANAH, 2019).

O DM2 representa até 90% de todos os casos de diabetes e apresenta um crescimento da prevalência decorrente principalmente do envelhecimento, do rápido aumento da urbanização e ambientes obesogênicos. Um contribuidor adicional é a maior sobrevivência de pessoas com diabetes através da detecção precoce, melhor gerenciamento do diabetes e, conseqüentemente, redução na mortalidade prematura. Estima-se que a prevalência no Brasil seja 16,8 milhões de pessoa, o que representa 11,4% da população entre 20 e 79 anos. O valores estimados para o ano de 2045 serão de 700 milhões no mundo e 26 milhões no Brasil (quinta maior prevalência no mundo), um aumento estimado em 55%

(SAEEDI, PETERSOHN, *et al.*, 2019). Como agravante apenas 26% dos pacientes conseguem manter a hemoglobina glicada menor que 8% (VIANA, LEITÃO, *et al.*, 2013), dados esses ligeiramente inferiores aos de 2008 quando 27% mantinham um bom controle glicêmico (MENDES, FITTIPALDI, *et al.*, 2010).

A carga substancial imposta à sociedade pelo diabetes compreende os elevados custos médicos, a perda de produtividade, a morte prematura e a redução da qualidade de vida dos pacientes. Em 2012, os custos americanos com diabetes e suas complicações foram de US\$ 245 bilhões, incluindo US\$ 176 bilhões em custos médicos e US\$ 69 bilhões em produtividade reduzida. Alguns estudos projetam que até o ano de 2034 o número de pessoas acometidas seja o dobro do número atual, e que as despesas tripliquem, alcançando US\$ 336 bilhões (ZHUO, ZHANG e HOERGER, 2013). Já a *International Diabetes Federation* projeta gastos de até 702 milhões no ano de 2045 (SAEEDI, PETERSOHN, *et al.*, 2019). Dados do Brasil demonstraram que o país tem o terceiro mais alto custo com saúde do diabético no mundo, com gastos aproximados de US\$ 52,3 bilhões em 2019 (JULIAN, CAMPOS, *et al.*, 2020). Embora os cuidados primários sejam considerados essenciais para o controle do diabetes, geralmente há recursos limitados para apoiar o rastreamento eficaz do diabetes.

As evoluções tecnológicas proporcionaram avanços significativos no diagnóstico, monitoramento e tratamento da DM2. Ainda assim os pacientes permanecem com mortalidade e morbidade aumentada em comparação com a população geral. Mais da metade dos pacientes acometidos é incapaz de obter e manter níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) na meta glicêmica <7% após 3 anos apesar do tratamento medicamentoso (HAYWARD, REAVEN, *et al.*, 2015). O estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) em pacientes com DM tipo 2 estabeleceu uma forte associação entre os níveis observados de HbA1c e o risco de complicações macrovasculares e microvasculares. Nesse estudo a redução de 1% na HbA1c foi associado a um risco diminuído de 14% para infarto agudo do miocárdio (IAM) e uma redução de 37% de complicações microvasculares (MENON, KUMAR, *et al.*, 2020). O controle intensivo da diabetes reduz o risco de complicações micro e macrovasculares, mas ao mesmo tempo aumenta o risco de hipoglicemia.

1.2 Diabetes no doente renal terminal

A prevalência de doença renal crônica (DRC) tem aumentado constantemente ano após ano e, em todo o mundo, o diabetes hoje é considerado a principal causa de doença renal terminal (DRT), respondendo por até 89,7% dos casos de doença dialítica (SARAN, ROBINSON, et al., 2020). A nefropatia diabética é uma das complicações mais onerosas ao sistema de saúde porque os pacientes com essa condição frequentemente evoluem para a diálise, um tratamento dispendioso e que dificulta a inserção do paciente no mercado de trabalho. Dados americanos demonstraram que os gastos com a DRT ultrapassaram US\$ 120 bilhões em 2017. Como agravantes, a mortalidade cardiovascular cresce na proporção do decréscimo da função glomerular, e os diabéticos que iniciam o tratamento dialítico, menos de 20% sobrevivem após 5 anos (SARAN, ROBINSON, et al., 2020). Dentre os pacientes em hemodiálise, a mortalidade é maior naqueles com diabetes, logo, o controle do diabetes é de importância fundamental na prevenção da DRT (MATOBA, HAYASHI, et al., 2020). Apesar do crescente cuidado médico quanto ao surgimento das complicações da diabetes, a doença renal terminal foi a única que não apresentou declínio na incidência (GREGG, LI, et al., 2014).

O benefício do controle glicêmico rígido é controverso em pacientes diabéticos em diálise devido a um risco aumentado de hipoglicemia, pois pacientes dialíticos além da redução da metabolização e excreção de insulina, são incapazes de gerar glicose nos rins, tornando-os particularmente suscetíveis à hipoglicemia (SHURRAW, HEMMERLGARN, et al., 2011). Além disso ocorre perda de glicose pela membrana do dialisador, uma vez que ela não se liga às proteínas plasmáticas cruzando o filtro de diálise o que acarreta em equilíbrio de glicose negativo. O equilíbrio depende do gradiente de concentração através da membrana; como as soluções de dialisante não contêm glicose, ocorre perda de glicose no efluente de diálise. (JAVHERANI, PURANDARE, et al., 2018). A desnutrição, a perda de peso e a alta incidência de infecções podem também reduzir ainda mais o surgimento de glicose de fontes exógenas e endógenas, contribuindo para o desenvolvimento de hipoglicemia (GOSMANOV, GOSMANOV e KOVESDY, 2016).

Estudos em grande escala mostraram que mundialmente cerca de 20 mil pacientes DM2 são hospitalizados anualmente por hipoglicemia, com mortalidade média de 3,8%. A incidência estimada de hipoglicemia em pacientes foi de 2,1 episódios por 1000 pessoas ao ano e esteve associada a incidentes como acidentes de trânsito e quedas. (TSUJI, ISHIKAWA, et al., 2020). A hipoglicemia causada por um controle glicêmico muito rigoroso em pacientes diabéticos com doença renal crônica é considerada uma complicação importante que afeta tanto morbidade como mortalidade do paciente dialítico (HAYASHI, SHIMIZU, et al., 2021). A ocorrência dessa complicação está ligada ao aumento de acidente vascular cerebral (AVC), arritmias cardíacas, acidentes e mortalidade geral (CRYER, 2007, SEAQUIST, ANDERSON, *et al.*, 2013, GRAVER, ODELL, *et al.*, 2021 e YU, LIN, et al., 2014).

1.3 Monitoramento glicêmico do diabetes em pacientes dialíticos

O controle glicêmico de pacientes renais crônicos em diálise apresenta dificuldades adicionais porque tanto a uremia quanto a diálise podem afetar a secreção de insulina e sensibilidade tissular à insulina. Nesses pacientes, observa-se aumento da resistência insulínica, aumento da gliconeogênese hepática, deficiência do metabolismo de glicose intracelular, diminuição da depuração de insulina e diminuição da secreção de insulina, potencializado por acidose metabólica. Tais fatores contribuem para amplas flutuações nos níveis de glicose no sangue e necessidades exógenas de insulina, e que se tornam ainda mais prejudicadas pela alteração da farmacocinética da insulina exógena e dos agentes hipoglicemiantes e à uma predisposição à hipoglicemia assintomática (JOUBERT, FOURMY, et al., 2015).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é o indicador padrão-ouro estabelecido para avaliar o controle da glicose em longo prazo no diabetes. A HbA1c é um produto de uma ligação covalente e irreversível da glicose plasmática a moléculas de hemoglobina. A faixa normal de HbA1c e sua correlação com a glicemia média estimada foi determinada em pacientes que não apresentam doenças que interfiram na produção e destruição dos eritrócitos. Pacientes em tratamento

dialítico apresentam eritrócitos com vida útil reduzida e frequentemente fazem uso de agentes estimuladores da eritropoiese para tratar a anemia nefrogênica. Esses agentes, ao aumentarem a eritropoiese, elevam a proporção de eritrócitos jovens não glicosados, subestimando a glicemia média calculada (BOMHOLT, ADRIAN, et al., 2021). As mais recentes diretrizes da Kidney Disease Improving Global Outcomes destacam a imprecisão de HbA1c, e sugerem uso de dispositivos de monitorização contínua como alternativa (KDIGO EXECUTIVE COMMITTEE, 2020).

Outros marcadores de controle do diabetes como a frutossamina e albumina glicada podem evitar problemas relacionados a meia-vida da hemoglobina e fornecem alternativas para HbA1c (ZELNICK, BATAACCHI, et al., 2020). A limitação desses marcadores é a precisão prejudicada decorrente da influência dos níveis de albumina sérica, do ácido úrico e das bilirrubinas para sua determinação (JOUBERT, FOURMY, et al., 2015) e ainda necessitam evidências clínicas mais robustas para elucidar sua aplicabilidade em todos os estágios da DRC (DIVANI, GEORGIANOS, et al., 2018).

O teste de glicose no sangue por punção digital é o mais comum método de auto monitoramento da glicemia. Lançado no mercado na década de 70, mas generalizado apenas na de 80, o método substituiu a análise de glicose na urina. Apesar da glicemia capilar prevenir até 70% dos episódios hipoglicêmicos em relação ao exame de urina, o método está associado a uma única glicemia aleatória sem fornecer a tendência de glicose durante todo o dia. A American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) recomenda o teste de glicose no sangue pelo menos 2 vezes ao dia ou mais com base no tipo de diabetes e no controle de glicose no sangue (BAILEY, GRUNBERGER, et al., 2016) e o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) recomenda quatro a 10 medições por dia (LONDON: NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2020). No entanto, várias repetições diárias de glicemia capilar impõem uma grande carga psicológica e social para o paciente devido a dor da punção e a inconveniência do procedimento (LEELARATHNA e WILMOT, 2018).

Desde a primeira aprovação pelo FDA em 1999, novas gerações de sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM) entram no mercado a cada ano. O CGM é uma ferramenta de importância clínica fundamental para

tratamento e gerenciamento de diabetes. Um pequeno sensor de glicose é inserido sob a pele para quantificar glicose no fluido intersticial. Ele é conectado a um transmissor que envia as informações para o dispositivo de exibição. Medições neste compartimento diferem no tempo e magnitude dos valores de glicose correspondentes devido ao intervalo de tempo fisiológico e instrumental de aproximadamente 10 minutos entre o fluido intersticial e o monitoramento sanguíneo de glicose. A precisão do aparelho pode variar de acordo com algumas condições. A diferença na leitura entre o sangue e o fluido intersticial pode ser cerca de 10-20% maior no sangue, sendo mais pronunciado em níveis mais baixos de glicose (MIAN, HERMAYER e JENKINS, 2019).

Aparelhos que fazem monitoramento intersticial transcutâneo contínuo da glicose fornecem meios que facilitam o controle do diabetes, resultando em melhores níveis de HbA1c, menor variabilidade da glicose, episódios hipoglicêmicos menos frequentes, melhor qualidade de vida e mais flexibilidade no estilo de vida. Ensaios clínicos robustos demonstraram o benefício para controle do diabetes tipo 1 (BOLINDER, ANTUNA, et al., 2016) e tipo 2 (HAAK, HANAIRE, et al., 2017). Nesses estudos, observou-se uma redução significativa do tempo em hipoglicemia abaixo de 70 mg/dL e abaixo de 54 mg/dL em DM1 e DM2, respectivamente, além de reduzir a frequência de eventos hipoglicêmicos.

O CGM intersticial transcutâneo também pode indicar a taxa em que a glicose está mudando e alertar o usuário sobre qualquer hipoglicemia ou hiperglicemia. Vários ensaios clínicos mostraram reduções significativas nos níveis de HbA1c em pacientes em CGM, com redução de HbA1c variando entre 0,4 a 0,6% em pacientes diabéticos e redução nos episódios de hipoglicemia em pacientes com sensores de glicose que os usam em pelo menos 70% do tempo (MIAN, HERMAYER e JENKINS, 2019).

Apesar dos benefícios, os sensores de CGM tem o uso ainda bastante limitado, seja pelo custo, pelo não reembolso pelas operadoras de saúde, pela inércia médica, ou pela pequena quantidade de estudos atestando a precisão em situações específicas, como em pacientes em tratamento dialítico. Nesses pacientes o uso de CGM surge como uma ferramenta promissora para avaliação do controle glicêmico, permitindo o rastreamento da dinâmica fisiológica da

glicose com maiores detalhes tanto em relação às refeições como às sessões de hemodiálise (CHANTREL, SISSOKO, et al., 2014).

Alguns estudos intervencionais recentes mostram que o CGM é uma ferramenta útil para orientar o manejo da terapia com insulina nesta população. Em um deles a terapia com insulina adaptada por CGM resultou em redução dos níveis de HbA1c de 8,4% no início para 7,6% após 3 meses de acompanhamento; em outro, o manejo guiado por CGM foi associado a um maior número de alterações no regime de insulina, menos episódios de hipoglicemia sintomática e melhor controle glicêmico (DIVANI, GEORGIANOS, et al., 2018). Com melhorias contínuas na precisão, confiabilidade e conveniência, um número cada vez maior de pacientes está adotando monitoramento contínuo de glicose como parte da autogestão diária. Uma das limitações do uso de CGM intersticial transcutâneo é o atraso entre as mudanças de glicemia plasmática da glicemia intersticial, dificultando o uso em situações em que a glicose varia rapidamente (CHICO, AGUILERA, et al., 2020).

O Libre Flash (*Abbott Laboratories* ©) é um sistema de CGM que utiliza um sensor de glicose inserido na pele sobre o tríceps e um leitor de tela sensível ao toque portátil que é usado para escanear o dispositivo. Há ainda a opção de utilização com smartphones e depois instalar o aplicativo padrão. São exibidos as últimas 8 horas de leituras de glicose, isso significa que se houver período prolongado de intervalo entre as varreduras, apenas as últimas 8 horas de dados são relatadas (UNGER, KUSHNER e ANDERSON, 2020). O sensor mede automaticamente a glicose a cada minuto e as leituras são armazenadas em intervalos de 15 minutos.

A maioria dos sistemas de monitoramento contínuo de glicose disponíveis atualmente emprega sensores amperométricos enzimáticos que medem a glicose no tecido subcutâneo intersticial. O sensor do Libre Flash é um sistema enzimático de 3 eletrodos. Quando moléculas de glicose se difundem do tecido intersticial através da membrana externa para a matriz são oxidadas pela enzima glicose oxidase. Os elétrons resultantes são transferidos da enzima para as moléculas mediadoras e então transportados para o eletrodo usando moléculas mediadoras vizinhas. O sinal de medição é uma corrente elétrica sendo essa

corrente proporcional à concentração de glicose no local de medição. (HOSS e BUDIMAN, 2017)

Como já é calibrado na fábrica, não requer nem aceita medições de glicemia capilar para calibração durante o uso. Esse fator é vantajoso já que erros nos medidores de glicemia capilar podem levar a erros do sistema de monitoramento de glicose. Sensores que requerem calibração rotineira várias vezes ao dia podem ser afetados pela instabilidade da glicose, como observada em situações de pós-prandial. (BAILEY, BODE, et al., 2015). Cada sensor pode ser usado por até 14 dias. O sistema fornece ainda informações retrospectivas como hemoglobina glicosilada estimada, perfil agrupado mensal, variabilidade glicêmica, média de glicose, proporção de valores acima, abaixo e na meta (70-180 mg/dl), número e duração de eventos hipoglicêmicos, perfis diários e número de aferições. Algumas situações podem ocasionar diminuição da precisão do sistema como: nas primeiras 24 horas de uso, na hipoglicemia e hiperglicemia, e nas mudanças rápidas da glicose (período pós-prandial, exercício, etc). (CHICO, AGUILERA, et al., 2020).

Dos sistemas de CGM disponibilizados, o Libre Flash é o mais amplamente utilizado na prática diário no Brasil no ano de 2021 (FIGURA 1). Dados da literatura demonstraram que as reduções em uma variedade de métricas glicêmicas, incluindo HbA1c, seguem rapidamente a introdução do sistema Freestyle Libre como parte do tratamento do diabetes (ROSE, KLAUSMANN e SEIBOLD, 2021). Reduções significativas em HbA1c após o início do sistema Freestyle Libre entre 2 e 4 meses após seu uso foram observadas em uma meta-análise de 29 estudos clínicos. Parte da redução pode ser explicada pela melhora de tomada de decisão durante o autocuidado diário com diabetes pelos pacientes (EVANS, WELSH, et al., 2020). Observou-se ainda em estudo randomizado a redução no tempo e número de eventos hipoglicêmicos (HAAK, HANAIRE, et al., 2017). Em pesquisas de satisfação observou-se que os pacientes consideraram o dispositivo indolor, de fácil manuseio e gerador de dados de fácil interpretação (SHALOM, WAISNSTEIN, et al., 2016). O sistema Flash também é capaz de avaliar o tempo em que o paciente consegue se manter dentro do intervalo glicêmico, a esse dado denomina-se de tempo no alvo (TIR – *time in range*). Dados da literatura já sugerem superioridade do TIR em relação a hemoglobina

glicada quanto a avaliação do controle glicêmico (HU, PENG, et al., 2021). (FIGURA 1)

Figura 1 – Sensor do tipo Flash



Entre os efeitos colaterais pesquisados decorrentes do uso do sensor, observaram-se raros casos de reações dermatológicas sendo a principal dermatite e reação alérgica (BOLINDER, ANTUNA, et al., 2016). Como desvantagem do Freestyle há o risco de queda do sensor antes de completar os 14 dias de uso, a ausência de alarmes de hipoglicemia e a precisão inferior a glicemia capilar em situações de hipoglicemia, hipoglicemia iminente ou mudanças drásticas no nível de glicose.

Em pacientes dialíticos a aferição da glicemia pode ser afetada já que a hemodiálise causa rápida e acentuada mudanças no volume de fluido do corpo, incluindo o subcutâneo e tecido intersticial. A experiência com CGM em pacientes com DRC e a diálise é limitada tanto na pesquisa quanto na clínica (BOMHOLT, ADRIAN, et al., 2021). Atualmente não existe consenso sobre a melhor métrica para avaliar a precisão do monitoramento pelo Freestyle. Idealmente o sensor deve ser comparado a outros mecanismos já aprovados como o teste por punção digital.

A relevância do estudo decorre principalmente da ausência de outros estudos que detalhem o uso do sensor intersticial em pacientes submetidos a terapia dialítica. Justifica-se assim sua execução diante da possibilidade de podermos criar diretrizes mais pertinentes para o cuidado do diabético dialítico e que ajudem na prevenção dos desfechos mais graves dessa condição.

2. OBJETIVO

2.1 Geral

Comparar as aferições glicêmicas por medida capilar das por medida intersticial em diabéticos dialíticos.

2.2 Específicos

1. Comparar as mensurações pré e pós dialise por CGM e punção digital em cada visita
2. Analisar as mensurações pré e pós dialise em diferentes situações clínicas
3. Avaliar a diferença relativa absoluta média em cada sessão dialítica
4. Correlacionar a diferença relativa absoluta média em diferentes situações clínicas
5. Analisar correlação de medida intersticial com capilar
6. Comparar incidência de hipoglicemia sintomática, ganho de peso interdialítico e variabilidade de glicemia plasmática entre pacientes que controlaram glicemia com sensor intersticial e glicemia capilar

3. MÉTODO

3.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (COMPEPE) do Centro Universitário Christus - Unichritus e foi aprovado em 05/06/2019, protocolo N. 3.371.561 (Anexo 1).

Todos os métodos do estudo foram realizados de acordo com as diretrizes relevantes e as Diretrizes Éticas para Pesquisa Médica e em Saúde Envolvendo Seres Humanos no Japão e sob o Código de Ética da Declaração de Helsinque, 1964, e consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

3.2 Desenho do Estudo

Estudo de 3 semanas randomizado e prospectivo exploratório. A randomização foi realizada por meio do instrumento *Random Integer Generator*, encontrado no site <https://www.random.org>.

3.3 Local

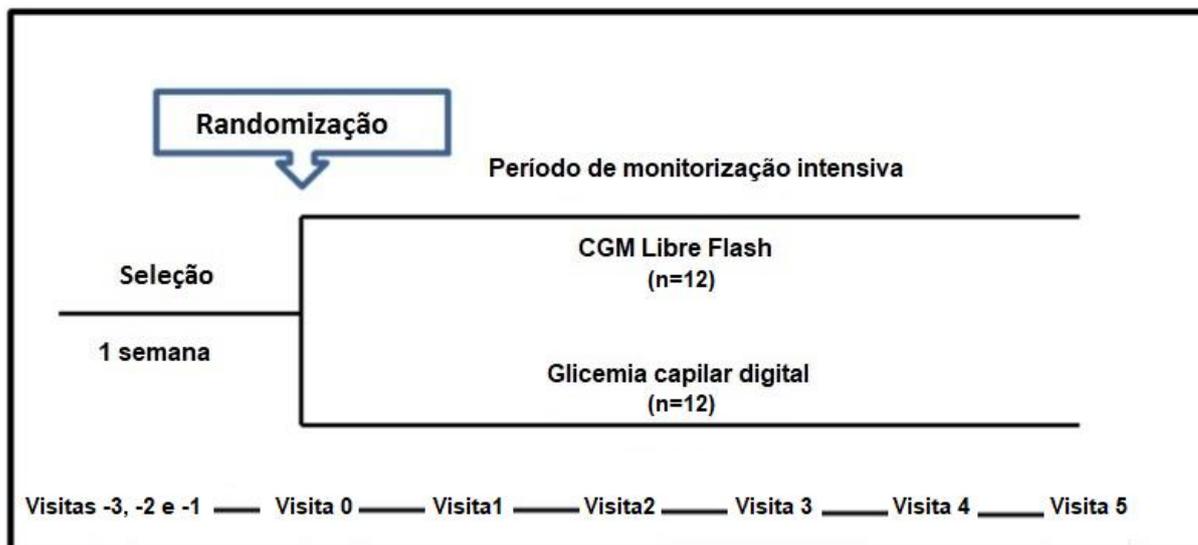
Realizado na clínica de Diálise Davita Meireles / Centro de Pesquisas de Diabetes / Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Brasil.

3.4 Delineamento do Estudo

O estudo consistiu de um período de três semanas, sendo uma semana de triagem com glicemia capilar e duas semanas de período de monitorização intensiva com CGM Libre flash ou com glicemia capilar. Na primeira semana foi realizado acompanhamento glicêmico em dias alternados (3 dias por semana) com medidas de glicemia capilar pré e pós-diálise. Nas duas semanas subsequentes manteve-se visitas em dias alternados (totalizando 9 visitas ao

todo), mas com medidas tanto de glicemia capilar como por sensor intersticial no grupo de CGM, e apenas capilar no grupo capilar digital. (FIGURA 2)

Figura 2 – Detalhamento da estrutura do estudo



3.5 Universo e amostra do estudo

Crítérios de Inclusão:

- Diabéticos tipo 2 com tempo de diagnóstico maior que 4 meses, em terapia dialítica há pelo menos 30 dias, na faixa etária de 18 a 80 anos, com índice de massa corporal de 22 a 40 kgm².

Crítérios de Exclusão:

Foram excluídos do estudo:

- Mulheres gestantes ou lactantes no período de seleção ou durante o seguimento da pesquisa
- Alergia conhecida ao adesivo do sensor
- Lesões de pele extensa ou cicatrizes que dificultem a aderência do sensor
- Infecção ou edema nos locais de aplicação do sensor.

- Uso de medicação que prejudicasse a medição de glicose pelo sensor
- Histórico ou evidência de:
 - Condições metabólicas agudas como cetoacidose e acidose láctica ou coma hiperosmolar nos últimos 6 meses.
 - AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses.
- Uso de substâncias ilícitas, abuso de álcool
- Diabetes tipo 1, diabetes monogênico, diabetes resultante de pancreatite, ou formas secundárias de diabetes (Síndrome de Cushing ou acromegalia).
- Doenças malignas que não carcinoma de células basais de pele, tratadas ou não tratadas nos últimos 5 anos independente da evidência ou não de metástases
- Hepatopatia definida como:
 - Doença hepática aguda ou crônica, evidência de hepatite, cirrose ou hipertensão portal
 - Histórico de anormalidades em exames de imagem que sugiram doença hepática (exceto esteatose hepática), como hipertensão portal e cirrose.
- Quaisquer dos achados laboratoriais anormais na Visita-1:
 - Alanine aminotransferasea (ALT) e/ou aspartate aminotransferasa (AST) > 2,5 x limite superior de anormalidade (ULN) na Visita 1, confirmado por uma nova medida em 3 dias úteis.
- Inabilidade em executar as tarefas do estudo.
- Absenteísmo superior há 2 sessões de diálise após a randomização

3.6 Protocolo de monitorização

3.6.1 Aspectos éticos

Todos os pacientes elegíveis foram contatados durante a sessão de diálise, quando os procedimentos da pesquisa foram esclarecidos. Diante da concordância com a participação foi fornecido o termo de consentimento esclarecido. Cada participante leu o termo ou ouviu a leitura por uma testemunha imparcial. Após um período indeterminado de tempo todas as dúvidas foram respondidas aos pacientes. Dessa forma o termo foi rubricado em cada página e assinado na última. Uma via ficou em posse do paciente outra ficou com o investigador responsável.

3.6.2 Coleta de dados

Na primeira semana os participantes tiveram a glicemia capilar medida no início e no fim das três sessões dialíticas semanais (segunda, quarta e sexta ou terça, quinta e sábado) com o glicosímetro Accu-Chek Guide e tiras para Controle de Glicemia Accu-Chek Active. Na semana dois os pacientes foram randomizados para receber o Freestyle libre ou permanecer apenas com medidas de glicemia capilar.

Nos pacientes do CGM Libre Flash foi colocado o sensor na parte superior-posterior do braço contralateral ao da fístula artério-venosa 60 minutos antes do início da sessão dialítica. Os pacientes foram instruídos a sempre trazerem o leitor para as sessões dialíticas e que aferissem no mínimo de 6 medidas esparsas ao longo do dia em cada período interdialíticos. Para medir os níveis de glicose no sangue capilar como referência, todos os participantes usaram Accu-Chek Guide. Os dados do leitor FreeStyle Libre foram baixados usando o programa de software FreeStyle Libre, versão 1.0 (Abbott Diabetes Care) e salvos em arquivos de registro como dados de texto.

Os sensores e monitores foram adquiridos pelo pesquisador através do auxílio financeiro fornecido pela bolsa de estudo fornecida para o programa de doutorado. Todos os sensores utilizados foram originados de um mesmo lote.

3.7 Análise Estatística

A fim de caracterizar a população de cada grupo e comparar algumas características, foi realizada a análise descritiva e as medições de frequência quando a variável foi qualitativa e média e suas variações quando a variável foi quantitativa. Na comparação das variáveis independentes qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson.

As variáveis quantitativas foram testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis independentes, na presença de normalidade, foi avaliada a homogeneidade da variância dos grupos utilizando o teste Levene`s. Dada a homogeneidade, a diferença entre os grupos foi testado por meio de teste t independente. Em caso de não comprovação da homogeneidade pelo teste Levene`s, as diferenças entre as variáveis independentes foram calculadas utilizando o teste de Welch. A distinção entre as variáveis quantitativas sem normalidade foi verificada pelo teste de Mann-Whitney. No caso de variáveis binárias os grupos foram analisadas pelo teste t pareado. O significado exato foi avaliado pelo teste bicaudal.

As análises estatísticas foram todas realizadas com o *software* SPSS Versão 21 e com o Excel 2019.

3.8 Verificação Analítica

A partir da quarta visita, 13 pacientes foram randomizados para receberem o sensor *Flash* de medida intersticial para verificação de glicemia por meio deste e da medida de glicemia capilar pelo glicosímetro *Accu-Chek Guide*. No início de cada sessão a glicemia capilar era medida e comparada com a medida intersticial com sensor *Flash* simultânea. As medidas de glicemia capilar e intersticial foram comparadas no pré e pós-diálise em cada visita individualmente e quanto ao uso específico do sensor na primeira e segunda semana. Também se analisou em situações delimitadas quanto a valores superiores e inferiores de índice de massa corpórea de $24,9\text{kg/m}^2$, de perdas hídricas de 2 litros por sessão dialítica, de idade de 65 anos, de tempo de tratamento dialítico de 4 anos, de hemoglobina de 12g/dl e de hemoglobina glicada de 7%.

Foram avaliadas ainda as diferenças de valores glicêmicos registrados no glicosímetro capilar e no sensor intersticial, e subsequentemente classificadas em quartis. A discrepância das medidas médias de glicemia capilar e intersticial após a colocação do sensor (visita 0) foi utilizada como parâmetro comparador para a disparidade de leitura das visitas subsequentes; foram comparadas tanto a mediana como a média.

3.8 Verificação Clínica

3.8.1 Diferença relativa absoluta média

A diferença relativa absoluta média (MARD) é usada amplamente na literatura para avaliar a precisão do sensor intersticial Freestyle libre. MARD foi calculado para as medidas aferidas antes e depois de cada sessão dialítica. O valor de MARD foi correlacionado especificamente com idade, tempo de diálise, IMC, perda hídrica do ultrafiltrado dialítico, hemoglobina e hemoglobina glicada.

3.8.2 Grades de erro

A Grade de Erro de Clarke foi criada por especialista da Universidade Virgínia no ano de 1987. Em consenso, cinco especialistas determinaram um intervalo de alvo entre 70 - 180 mg/dl em que os pacientes estão bem controlados. Abaixo ou acima desta faixa os pacientes têm que intervir com ações corretivas. As correções que resultassem em glicemia fora da faixa alvo foram consideradas inadequada bem como a falha em tratar um valor de glicemia fora da faixa. A partir do julgamento dos especialistas houve a criação da grade com cinco zonas diferentes nomeadas de zona de A, B, C, D e E. Em 1994, na reunião anual a American Diabetes Association (ADA), 100 médicos avaliaram novas fronteiras de risco de medidas de glicemia. Diante dos gráficos criados pelos médicos, criou-se uma nova grade denominada de Grade de Erro de Parkes ou Grade de Consenso de Erro. Essa grade tinha como diferencial dispor de modelos diferentes para diabéticos tipo 1 e tipo 2.

Foram utilizadas as grades de erro de *Clarke Error Grid* (Grade de Erro Clarke) e de *Parkes Error Grid* (Grade de Erro Parkes) para diabéticos tipo 2 associando os resultados emparelhados do medidor Freestyle com do glicosímetro

Accu-Chek Guide. Nas grades Clarke cada zonas representando grau de risco de resultado adverso devido ao erro nos valores de glicose medida. (TABELA 1 e FIGURA 03)

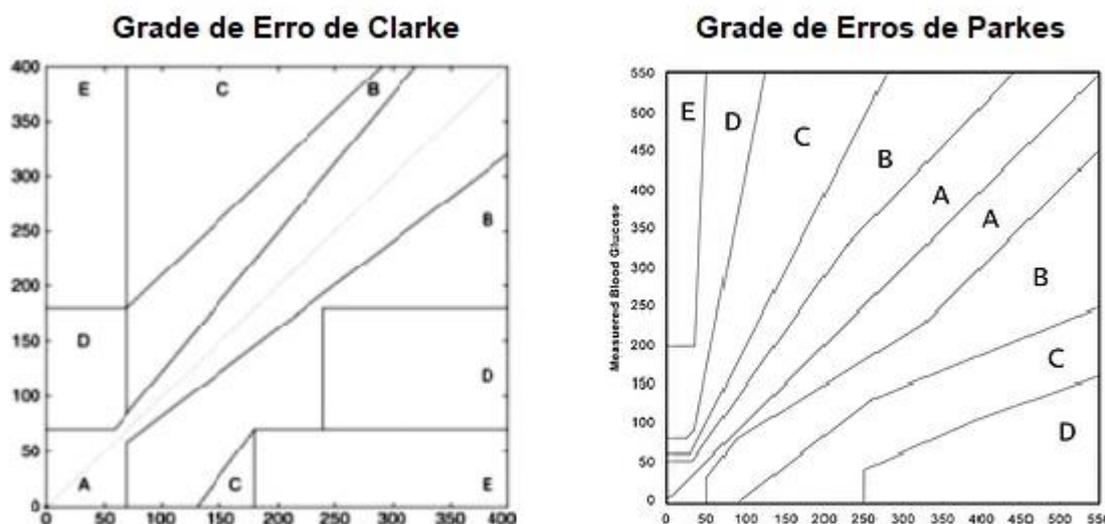
Tabela 1 – Zonas da Grade de Erro Clarke

Grade de Erro Clarke	
Zona A	É aquela que resulta do julgamento de que a diferença entre os valores do medidor de glicemia e os valores de glicemia de referência são de menos de 20%, assim como os valores estão na faixa hipoglicêmica (<70 mg / dl) leva a decisões clinicamente corretas pelo os usuários.
Zona B	Estão os valores cuja a diferença do método de referência e aquele testado mantém uma diferença maior que 20% acarretando em decisões clínicas não corretas, ainda que não críticas.
Zona C	Encontram-se valores da glicemia que levam a correções exageradas, seja com dose muito grande de insulina no C superior ou uma correção muito grande com glicose no C inferior.
Zona D	Encontram-se os valores que em há necessidade de correção glicêmica, mas o método testado não designa as correções (D inferior) ou o inverso, não há necessidade de correção, mas o testado o designa.
Zona E	É a de maior risco, pois o método testado pode indicar a decisão contrária da correta, piorando hipoglicemia ou aumentando hiperglicemia. A grade de erro Parkes difere por apresentar transições contínuas entre as zonas, uma faixa maior de até 550mg / dl e nenhuma zona inferior E.

Zonas do grau de risco devido ao erro nos valores de glicose medida

A grade de erro Parkes segue os mesmos princípios da de Clarke, porém difere por apresentar transições contínuas entre as zonas, uma faixa maior de até 550 mg/dl e nenhuma zona inferior E. (FIGURA 03)

FIGURA 03 – Grades de Erro



Adaptado de BENESCH, 2017; Disponível em: <http://blog.profil.com/blog/error-grid-analysis>

3.9 Comparativo entre grupos

Comparou-se entre os grupos a incidência de hipoglicemias sintomáticas, sendo estas definidas como eventos clínicos com manifestações sugestivas de baixo nível de glicose (independente com valores registrados) que se resolveram ou com a ingestão ou infusão de glicose. Comparou-se também o peso seco inicial e final dos pacientes dos dois grupos. O peso seco registrado no final da sessão dialítica antes da V-3 foi considerado o peso seco inicial e o final foi aquele registrado ao final de V5.

O ganho de peso interdialíticos calculado como o aumento de peso entre o peso de saída da última sessão em relação ao peso de chegada na sessão seguinte também foi confrontado entre os grupos. Esses valores foram apresentados em percentual no último peso seco.

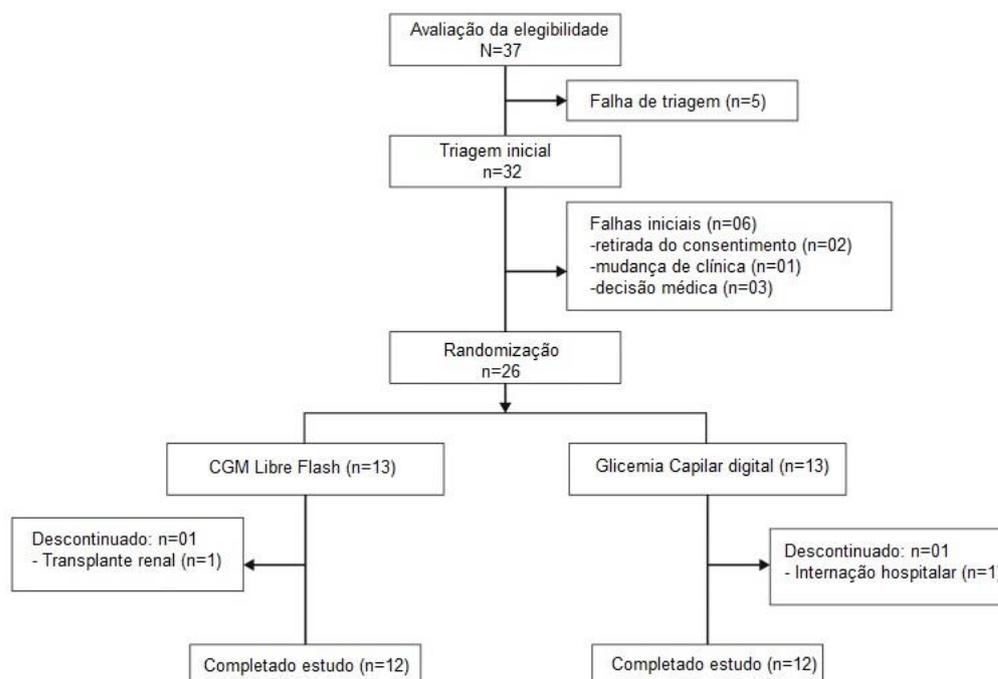
Por fim observou-se também as diferenças de glicemia plasmática inicial e final entre os grupos.

4. RESULTADOS

4.1 Determinação da população do estudo

Foram inicialmente avaliados 37 pacientes quanto a elegibilidade para o estudo. Inicialmente cinco pacientes foram considerados como falha e 32 foram admitidos na triagem inicial. Na primeira semana, antes da randomização, seis pacientes não conseguiram manter o seguimento na pesquisa, restando 26 pacientes para randomização. Treze pacientes foram randomizados para receber o CGM Libre Flash e 13 para terem a glicemia avaliadas através do glicosímetro Accu-Chek Guide. Um paciente do grupo Flash foi descontinuado por ter sido transplantado antes do término do seguimento e um do grupo da glicemia capilar por ter sido internado para tratar outras comorbidades por um tempo superior há uma semana, levando-o a faltar a três sessões. (FIGURA 04)

FIGURA 04 – Disposição dos pacientes



Participaram do estudo 24 pacientes, 12 randomizados para grupo para sensor de glicemia intersticial e 12 para a glicemia capilar. O grupo com sensor intersticial foi composto por 8 pacientes masculinos e 4 femininos, e o glicemia capilar por 9 masculinos e 3 femininos, não havendo diferenças na distribuição por

sexo ($p = 0,65$). A média de idade foi semelhante entre os grupos ($66,8 \pm 8,0$ anos para o grupo glicemia intersticial e $69,3 \pm 5,2$ anos para o grupo glicemia capilar), sem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,372$). O tempo de tratamento dialítico em anos também não teve diferenças significativas ($4,7 \pm 3,4$ anos no grupo glicemia intersticial e $2,6 \pm 2,9$ anos na glicemia capilar, $p=0,093$). O índice de massa corpórea (IMC) calculado com o peso seco da primeira sessão de diálise também foi semelhante entre os dois grupos ($25,5 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ e $25,7 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ para grupo glicemia intersticial e glicemia capilar respectivamente, com $p=0,881$). Não houve diferença ainda entre o grupo glicemia intersticial e glicemia capilar na perda de volume por sessão de diálise na primeira semana ($p=0,531$), no hematócrito basal ($p=0,151$), na hemoglobina basal ($p=0,148$), na glicemia de jejum plasmática inicial ($p=0,800$), na hemoglobina glicada inicial ($p=0,457$), na variância glicêmica durante as sessões de diálise da primeira semana ($p=0,967$) e não foi observado nenhum episódio de hipoglicemia. (TABELA 2)

Tabela 2 – Dados clínicos-laboratoriais dos grupos

	<i>Glicemia intersticial</i>	<i>Glicemia Capilar</i>	<i>p</i>
Distribuição de sexo (M:F)	(8:4)	(9:3)	0,653
Idade (anos)	$66,8 \pm 8,0$	$69,3 \pm 5,2$	0,372
Tempo de tratamento dialítico (anos)	$4,7 \pm 3,4$	$2,6 \pm 2,9$	0,093
IMC com peso seco em V-3 (kg/m^2)	$25,5 \pm 2,7$	$25,7 \pm 5,0$	0,881
Perda volume por sessão (litros)	$2,0 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6$	0,531
Hematócrito (%)	$36,7 \pm 7,3$	$32,8 \pm 5,4$	0,151
Hemoglobina (g/dl)	$11,9 \pm 2,2$	$10,6 \pm 1,7$	0,148
Glicemia de jejum inicial (mg/dl)	$209,4 \pm 66,6$	$200,7 \pm 96,4$	0,800
Hemoglobina glicada inicial (%)	$7,3 \pm 1,1$	$6,9 \pm 1,5$	0,457
Δ glicemia intradialítica (mg/dl)	$52,9 \pm 56,9$	$51,7 \pm 82,0$	0,967
Episódios de hipoglicemia na primeira semana	0	0	-

Dados apresentados em média com desvio padrão. P significativo quando $< 0,05$

4.2 Verificação Analítica

4.2.1 Avaliação das medidas de glicemia

Um paciente apenas perdeu seguimento em decorrência de internamento para tratamento da doença renal crônica com transplante. A glicemia capilar foi semelhante com a do sensor nas visitas 0, 1, 2, 3 e 5. Apenas na visita 4 houve

diferença estatística entre a medida capilar e a intersticial ($191,3 \pm 36,3$ e $150,5 \pm 50,6$ respectivamente, $p=0,033$).

A comparação das medidas de glicemia capilar com a intersticial no final da diálise demonstrou mais diferenças estatísticas significantes. As diferenças da capilar foram observadas nas visitas 1 ($149,6 \pm 28,1$ mg/dl e $121,1 \pm 31,0$ mg/dl respectivamente, $p=0,028$), 2 ($137,9 \pm 26,8$ mg/dl e $106,2 \pm 28,0$ mg/dl respectivamente, $p=0,010$) e 3 ($144,6 \pm 44,3$ mg/dl e $104,8 \pm 42,1$ mg/dl respectivamente, $p=0,010$). Houve diferenças também na média de todas as medidas da capilar inicial com a do sensor ($188,3 \pm 61,2$ mg/dl e $163,9 \pm 71,3$ mg/dl respectivamente, $p=0,029$) e com as medidas final ($148,8 \pm 34,0$ mg/dl e $123,0 \pm 46,0$ mg/dl respectivamente, $p=0,000$). (TABELA 3 e GRÁFICO 1 e 2)

Tabela 3 – Medidas de glicemia média pré e pós-diálise

Medida glicêmica						
	Glicemia capilar inicial (mg/dl)	Glicemia intersticial inicial (mg/dl)	p	Glicemia capilar final (mg/dL)	Glicemia intersticial final (mg/dl)	p
Visita 0	168,5 ± 55,5	155,2 ± 54,6	0,562	148,6 ± 36,1	128,3 ± 37,2	0,189
Visita 1	193,5 ± 80,31	191,0 ± 88,7	0,977	149,6 ± 28,1	121,1 ± 31,0	0,028
Visita 2	190,2 ± 73,9	173,1 ± 90,7	0,225	137,9 ± 26,8	106,2 ± 28,0	0,010
Visita 3	198,2 ± 65,8	159,0 ± 76,8	0,133	144,6 ± 44,3	104,8 ± 42,1	0,010
Visita 4	191,3 ± 36,3	150,5 ± 50,6	0,033	157,2 ± 37,9	122,0 ± 56,2	0,086
Visita 5	188,2 ± 54,2	155,8 ± 61,1	0,178	155,1 ± 31,5	111,5 ± 44,9	0,093
Todas	188,3 ± 61,2	163,9 ± 71,3	0,029	148,8 ± 34,0	123,0 ± 46,0	0,000

Dados apresentados em média com desvio padrão. P significativo quando < 0,05

Gráfico 1–Glicemia média na pré-diálise (* diferença estatística)

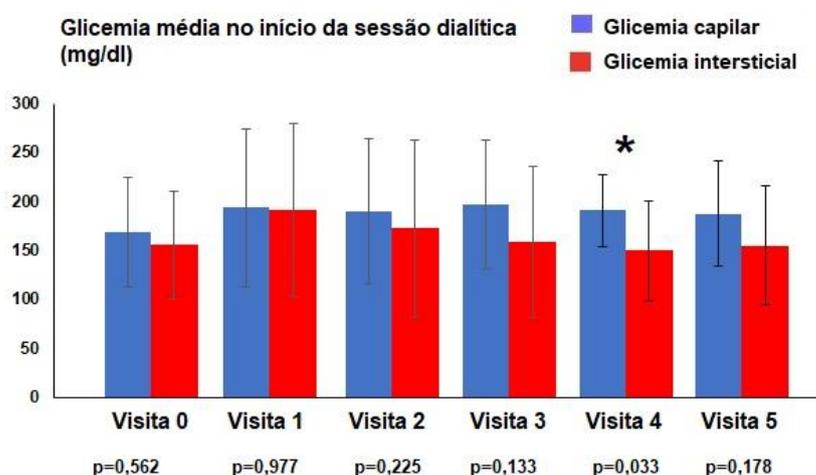
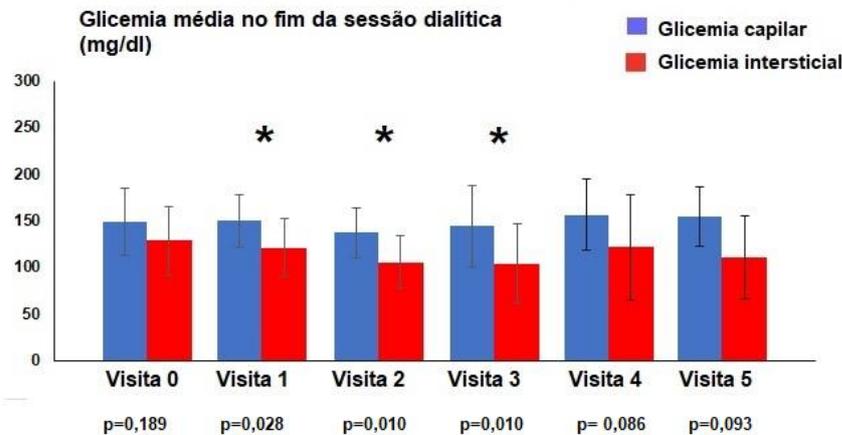
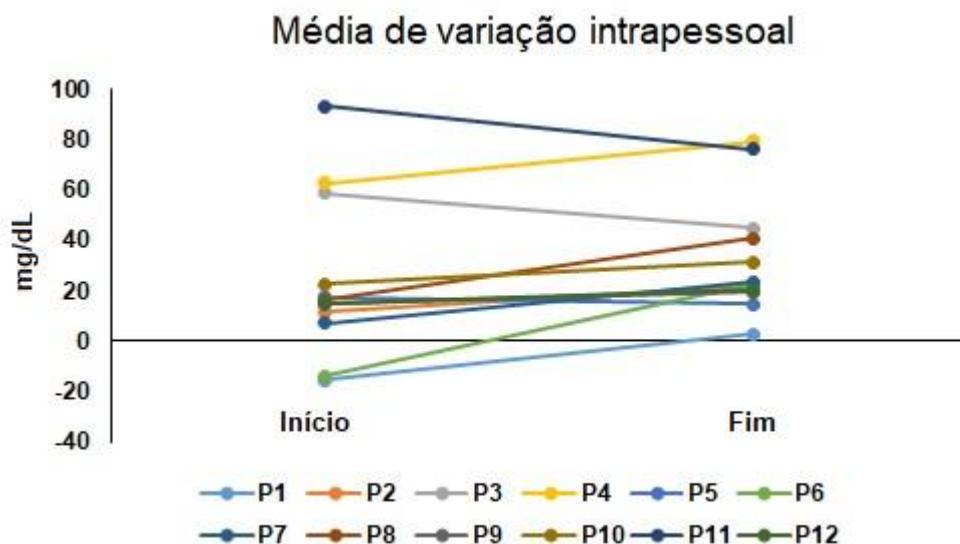


Gráfico 2–Glicemia média na pós-diálise (* diferença estatística)

Calculou-se a média da diferença das medidas de glicemia capilar e intersticial de cada paciente individualizado, tanto na pré como na pós-diálise. Apenas 3 pacientes apresentaram uma variabilidade menor na pós em relação a pré-diálise. (GRÁFICO 3)

Gráfico 3– Diferença entre as medidas de glicemia capilar e intersticial no pré e pós-diálise individualizado

4.2.2 Avaliação glicêmica em situações clínicas e laboratoriais

Alguns parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados para determinação em quais situações clínicas a medida do sensor se equipara com a medida da glicemia capilar. Nas medidas pré-dialíticas, a glicemia capilar mostrou discrepância

da intersticial durante a segunda semana de uso do sensor ($192,6 \pm 52,1$ mg/dl e $154,7 \pm 62,3$ mg/dl respectivamente, $p=0,007$), em paciente com IMC maior que $24,9\text{kg/m}^2$ ($162,4 \pm 31,7$ mg/dl e $126,6 \pm 38,7$ mg/dl respectivamente, $p=0,000$), em paciente que perdem em média mais de 2 litros no ultrafiltrado dialítico ($187,7 \pm 48,1$ mg/dl e $154,3 \pm 55,4$ mg/dl respectivamente, $p=0,002$) e em pacientes com hemoglobina ≤ 12 ($197,3 \pm 52,0$ mg/dl e $157,5 \pm 56,1$ mg/dl respectivamente, $p=0,006$) (TABELA 4)

Tabela 4 – Medidas glicêmicas em situações clínicas específicas pré e pós-diálise

	Medida inicial			Medida final		
	Glicemia capilar inicial (mg/dl)	Glicemia intersticial inicial (mg/dl)	p	Glicemia capilar final (mg/dl)	Glicemia intersticial final (mg/dl)	p
1ª semana (mg/dl) (n=36)	184,1 ± 69,5	173,1 ± 78,9	0,303	145,4 ± 30,25	118,58 ± 32,7	0,001
2ª semana (mg/dl) (n=36)	192,6 ± 52,1	154,7 ± 62,3	0,007	152,3 ± 37,6	127,5 ± 56,4	0,032
Índice de massa corpórea						
> 24,9kg/m ² (n=36)	162,4 ± 31,7	126,6 ± 38,7	0,000	152,9 ± 30,8	113,8 ± 38,9	0,000
≤ 24,9kg/m ² (n=36)	214,2 ± 72,2	201,3 ± 77,0	0,466	144,8 ± 37,0	132,3 ± 51,1	0,237
Perda hídrica (Ultrafiltrado)						
> 2 litros (n=48)	187,7 ± 48,1	154,3 ± 55,4	0,002	144,9 ± 33,5	112,6 ± 43,5	0,000
≤ 2 litros (n=24)	189,5 ± 82,6	183,1 ± 94,0	0,805	156,8 ± 34,3	143,8 ± 44,7	0,265
Idade						
> 65 anos (n=42)	205,9 ± 68,7	177,1 ± 82,6	0,086	144,3 ± 30,2	122,2 ± 48,1	0,014
≤ 65 anos (n=30)	163,7 ± 37,7	145,5 ± 46,8	0,104	155,2 ± 38,4	124,2 ± 43,6	0,005
Tempo em tratamento dialítico						
> 4 anos (n=36)	188,3 ± 56,6	164,9 ± 53,9	0,078	157,9 ± 39,6	131,7 ± 45,9	0,012
≤ 4 anos (n=36)	188,4 ± 66,2	162,9 ± 86,0	0,164	139,8 ± 24,7	114,3 ± 45,1	0,004
Hemoglobina						
>12 (g/dl) (n=42)	181,9 ± 66,9	168,6 ± 80,7	0,412	152,0 ± 35,5	129,5 ± 47,4	0,016
≤12 (g/dl) (n=30)	197,3 ± 52,0	157,5 ± 56,1	0,006	144,5 ± 31,9	113,9 ± 43,2	0,003
Hemoglobina glicada						
>7% (n=42)	202,6 ± 72,0	167,6 ± 88,3	0,050	152,3 ± 35,9	119,2 ± 52,7	0,001
≤7% (n=30)	168,3 ± 33,4	158,8 ± 37,0	0,303	144,1 ± 31,2	128,4 ± 34,7	0,072

Dados apresentados em média com desvio padrão. P significativo quando < 0,05

Em relação às medidas pós-dialíticas, as medidas de glicemia capilar foram divergentes da medida pelo sensor intersticial na primeira semana ($145,4 \pm 30,25$ mg/dl e $118,58 \pm 32,7$ mg/dl respectivamente, $p=0,001$) e na segunda de tratamento ($152,3 \pm 37,6$ mg/dl e $127,5 \pm 56,4$ mg/dl respectivamente, $p=0,032$), em paciente com IMC maior que $24,9\text{kg/m}^2$ ($152,9 \pm 30,8$ mg/dl e $113,8 \pm 38,9$ mg/dl respectivamente, $p=0,000$), em paciente que perdem no ultrafiltrado dialítico em média mais de 2 litros ($144,9 \pm 33,5$ mg/dl e $112,6 \pm 43,5$ mg/dl respectivamente, $p=0,000$), em pacientes maiores de 65 anos ($144,3 \pm 30,2$ mg/dl e $122,2 \pm 48,1$

mg/dl respectivamente, $p=0,014$) e menores de 65 ($155,2 \pm 38,4$ mg/dl e $124,2 \pm 43,6$ mg/dl respectivamente, $p=0,005$), em pacientes há mais de 4 anos de tratamento dialítico ($157,9 \pm 39,6$ mg/dl e $131,7 \pm 45,9$ mg/dl respectivamente, $p=0,012$) e há menos ($139,8 \pm 24,7$ mg/dl e $114,3 \pm 45,1$ mg/dl respectivamente, $p=0,004$), em paciente com hemoglobina maior que 12g/dl ($152,0 \pm 35,5$ mg/dl e $129,5 \pm 47,4$ mg/dl respectivamente, $p=0,016$) e menor ($144,5 \pm 31,9$ mg/dl e $113,9 \pm 43,2$ mg/dl respectivamente, $p=0,003$) e hemoglobina glicada maior que 7% ($152,3 \pm 35,9$ mg/dl e $119,2 \pm 52,7$ mg/dl respectivamente, $p=0,001$). (TABELA 4)

4.2.3 Avaliação das disparidades na leitura

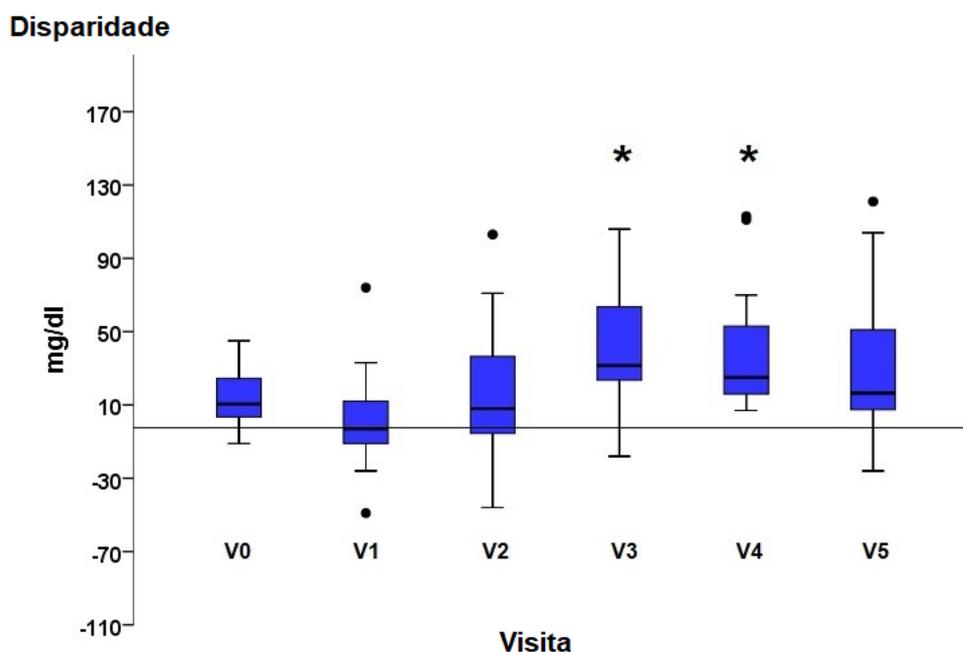
Na comparação das medidas pré-diálise da glicemia capilar com a intersticial, não foram observadas disparidades, em relação à visita 0, na mediana e média nas visitas 1 ($p=0,112$ e $p=0,291$ respectivamente), 2 ($p=0,729$ e $p=0,764$ respectivamente) e 5 ($p=0,285$ e $p=0,151$ respectivamente). Desigualdade estatística foram observadas quanto a mediana e média nas visitas 3 ($p=0,028$ e $p=0,049$ respectivamente) e 4 ($p=0,033$ e $p=0,031$ respectivamente). (TABELA 5 e GRÁFICO 4)

Tabela 5 – Análise da disparidade da medida de glicemia inicial entre glicosímetro capilar e intersticial

Percentis da disparidade de medida inicial de glicemia capilar para intersticial						
	Percentil 25 mg/dl (%)	Percentil 50 mg/dl (%)	Percentil 75 mg/dl (%)	p da mediana	Média mg/dl (%)	p da média
Visita 0	1,25 (-15,3)	10,50 (-7,0)	25,25 (-2,5)	-	13,2 ± 4,5 (7,9 ± 8,3)	-
Visita 1	-13,50 (-8,1)	-3,00 (18,5)	14,00 (57,2)	0,112	2,5 ± 8,8 (14,0 ± 17,3)	0,291
Visita 2	-7,25 (-16,5)	8,00 (-5,3)	42,25 (5,0)	0,729	17,0 ± 11,6 (9,7 ± 20,6)	0,764
Visita 3	21,25 (-27,9)	31,50 (-19,5)	76,75 (-11,3)	0,028	39,2 ± 11,2 (21,6 ± 19,8)	0,049
Visita 4	15,00 (-27,8)	25,00 (-15,1)	61,50 (-0,8)	0,033	40,8 ± 10,6 (21,6 ± 19,0)	0,031
Visita 5	6,75 (-28,9)	16,50 (-12,9)	52,00 (1,4)	0,285	33,4 ± 12,4 (15,9 ± 26,8)	0,151

Dados apresentados em quartis de mg/dl (porcentagem). P significativo quando $< 0,05$

Gráfico 4– Disparidade entre a glicemia capilar e a intersticial na pré-diálise em mg/dl (* diferença estatística em relação à média da medida referencial V0)



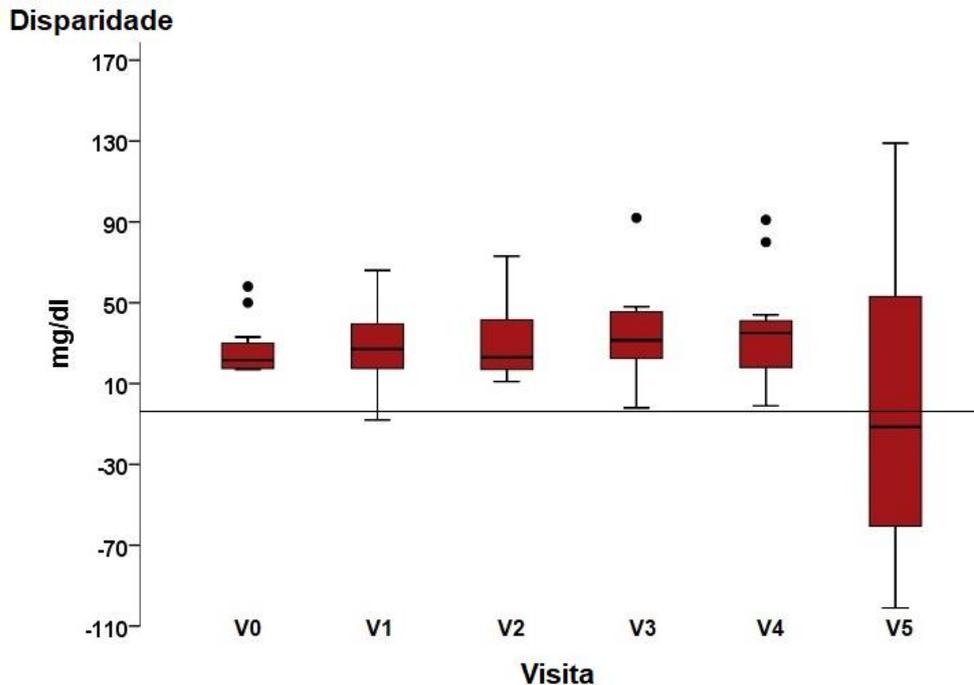
No comparativo das disparidade de medida capilar pós-dialítica com a medida pelo sensor intersticial, não se observou diferenças estatísticas em quaisquer visitas da mediana ou média (V1 $p=0,544$ e $p=0,436$, V2 $p=0,686$ e $p=0,298$, V3 $p=0,174$ e $p=0,153$, V4 $p=0,272$ e $p=0,214$ e V5 $p=0,225$ e $p=0,368$ respectivamente) (TABELA 6 e GRÁFICO 5)

Tabela 6 – Análise da disparidade da medida de glicemia final entre glicosímetro capilar e intersticial

Percentis da disparidade de medida final de glicemia capilar para intersticial simultânea						
	Percentil 25 mg/dl (%)	Percentil 50 mg/dl (%)	Percentil 75 mg/dl (%)	p da mediana	Média mg/dl (%)	p da média
Visita 0	17,25 (-21,1)	21,50 (-14,0)	31,50 (-11,0)	-	20,33 ± 8,56 (12,7 ± 27,8)	-
Visita 1	16,75 (-27,7)	27,00 (-19,1)	40,75 (-12,0)	0,544	28,50 ± 4,91 (-19,2 ± 12,8)	0,436
Visita 2	16,00 (-28,7)	26,00 (-16,2)	47,75 (-12,8)	0,686	31,67 ± 6,29 (-22,6 ± 14,8)	0,298
Visita 3	20,75 (-40,5)	31,50 (-22,3)	46,75 (-13,4)	0,174	39,83 ± 10,00 (-26,6 ± 19,14)	0,153
Visita 4	15,00 (-34,4)	35,00 (-21,1)	42,50 (-8,9)	0,272	35,25 ± 7,92 (-24,8 ± 19,3)	0,214
Visita 5	-62,75 (-47,5)	-11,50 (-20,4)	62,5 (-8,4)	0,225	-0,67 ± 20,94 (-27,7 ± 24,2)	0,368

Dados apresentados em quartis de mg/dl (porcentagem). P significativo quando < 0,05

Gráfico 5 – Disparidade entre a glicemia capilar e a intersticial na pós-diálise em mg/dl



4.3 Verificação Clínica

A diferença absoluta relativa média (MARD) foi calculada usando a medida de glicemia capilar como referencial. A MARD de cada visita foi comparada com a da visita V0 no início e no fim da sessão dialítica. Observou-se um aumento progressivo de MARD calculada de V0 com os valores no início de cada sessão dialítica com o transcorrer de cada visita, atingindo um pico estatisticamente significativo em V3 ($p=0,0013$) seguido de posterior descenso até V5 ($9,4 \pm 6,3\%$, $11,2 \pm 12,8\%$, $15,3 \pm 16,5\%$, $23,6 \pm 17,0\%$, $21,5 \pm 19,0\%$ e $21,1 \pm 21,8\%$ respectivamente).

As MARDs, calculadas com os valores de glicemia medidas ao final de cada sessão dialítica, apresentaram um maior valor na V0 com queda em V1 e posterior aumento progressivo, contudo sem diferenças estatisticamente significativas ao longo das visitas ($23,5 \pm 18,4\%$, $20,1 \pm 11,3\%$, $22,6 \pm 14,8\%$, $26,9 \pm 18,6\%$, $24,9 \pm 19,2\%$ e $36,4 \pm 22,9\%$ respectivamente). Na MARD que não havia distinção de medida inicial ou final, apenas distinção de visitas, a V5 foi a única que demonstrou

diferenças significante com V0 ($p=0,037$). O MARD com todos os valores reunidos foi de 21,4% ($\pm 17,8$) (TABELA 7 e GRÁFICO 6 e 7)

Tabela 7 – MARD de cada sessão dialítica

Diferença Relativa Absoluta Média (MARD) por visita em diálise							
	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Todas Visitas
MARD inicial (%)	9,4 \pm 6,3	11,2 \pm 12,8	15,3 \pm 16,5	23,6 \pm 17,0	21,5 \pm 19,0	21,1 \pm 21,8	17,08 \pm 16,6
p em relação a V0		0,686	0,644	0,013	0,056	0,099	
MARD final (%)	23,5 \pm 18,4	20,1 \pm 11,3	22,6 \pm 14,8	26,9 \pm 18,6	24,9 \pm 19,2	36,4 \pm 22,9	25,7 \pm 18,1
p em relação a V0		0,587	0,773	0,660	0,858	0,143	
MARD total (%)	16,5 \pm 15,2	15,6 \pm 12,6	19,0 \pm 15,8	25,3 \pm 17,5	23,2 \pm 18,8	28,8 \pm 23,2	21,4 \pm 17,8
p em relação a V0		0,838	0,583	0,071	0,179	0,037	

Dados apresentados em diferença relativa absoluta média com desvio padrão. P significante quando $< 0,05$

Gráfico 6 – MARD de cada sessão dialítica (*diferença estatística em relação a medida referencial V0)

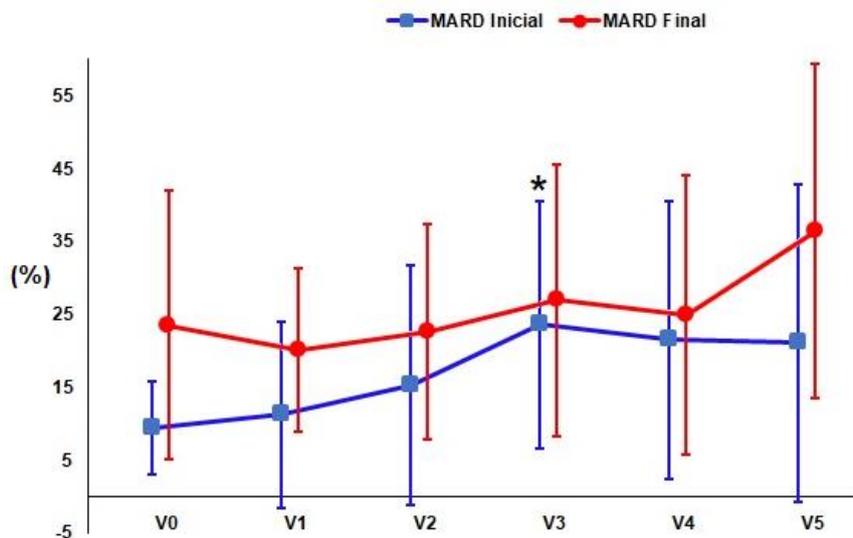
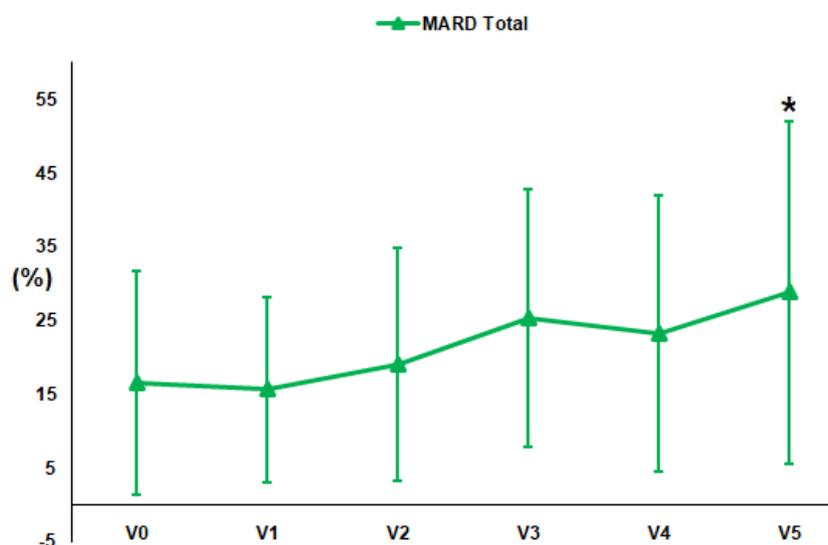


Gráfico 7 – MARD total de cada sessão dialítica (*diferença estatística em relação a medida referencial V0)



A MARD pré-dialítica se correlacionou positivamente com a idade, IMC, perda hídrica dialítica, tempo em tratamento dialítico e hemoglobina glicada. Apresentou correlação negativa com hemoglobina. Em relação ao MARD pós-dialítico, apresentou positiva correlação com idade, IMC e hemoglobina glicada. E relação negativa com perda hídrica dialítica, tempo em tratamento dialítico e hemoglobina glicada, sendo essa última a única com correlação estatisticamente significância ($p=0,032$). (TABELA 8)

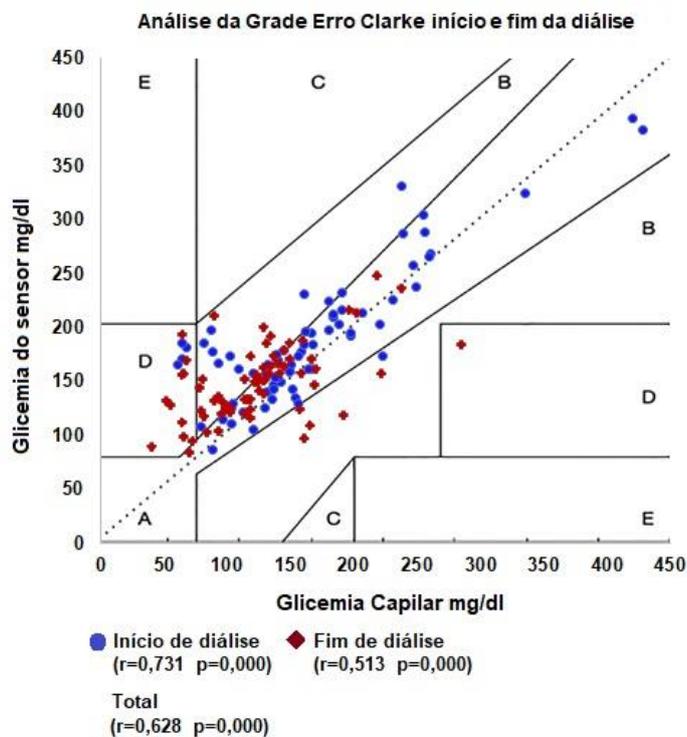
Tabela 8 – Correlação do MARD com variáveis clínicas na pré e pós-diálise

Correlação da Diferença Relativa Absoluta Média (MARD) com variáveis clínicas e laboratoriais				
	Antes da Diálise (r)		Depois da Diálise (r)	
	r	p	r	p
Idade	0,055	0,648	0,122	0,307
Índice de massa corpórea	0,194	0,103	0,032	0,790
Perda hídrica (Ultrafiltrado)	0,087	0,470	-0,152	0,202
Tempo em tratamento dialítico	0,026	0,830	-0,169	0,156
Hemoglobina	-0,130	0,276	-0,020	0,867
Hemoglobina glicada	0,183	0,124	0,253	0,032

Dados apresentados em diferença relativa absoluta média com desvio padrão. P significativo quando $< 0,05$

Em relação as Grades de erro Clarke, observou-se na correlação com medidas pré-diálise, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 72,2%, 22,2%, 0,0%, 5,6% e 0,0%, respectivamente. Na correlação com medidas ao pós-diálise, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 52,8%, 31,9%, 0,0%, 15,3% e 0,0%, respectivamente. Considerando-se todas as medidas, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 62,5%, 27,1%, 0,0%, 10,4% e 0,0%, respectivamente. (TABELA 9 e GRÁFICO 8)

Gráfico 8 – Grade de erro Clarke com todos os valores por sessão dialítica.

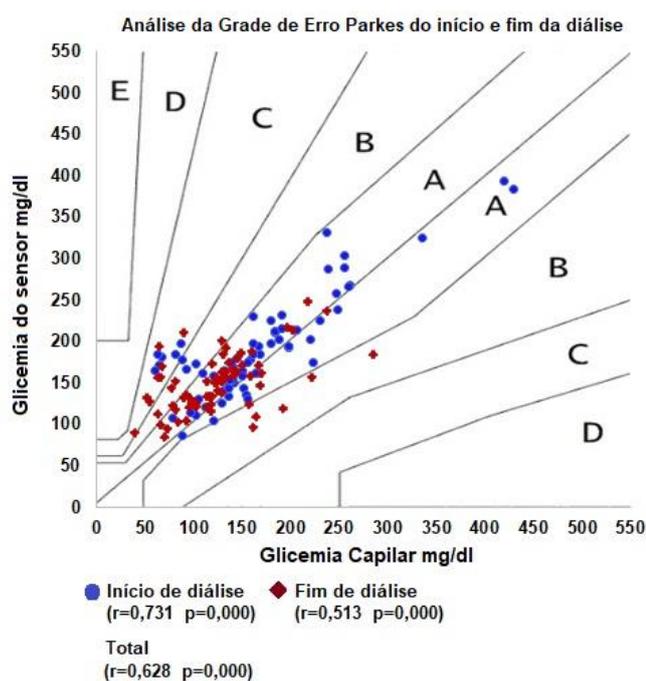


Na grade de erro Parkes medida no início da diálise, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 87,5%, 4,2%, 8,3% 0,0% e 0,0%, respectivamente e curva da grade 2 final, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 73,6%, 15,3%, 11,1% 0,0% e 0,0%, respectivamente. Na curva do total, as proporções da zona A, zona B, zona C, zona D e zona E foram de 80,6%, 9,7%, 9,7% 0,0% e 0,0%, respectivamente. (TABELA 9 e GRÁFICO 9)

Tabela 9 – Percentual de pontos em Grade de Erro

Percentual em Grade de Erro Clark e Parkes inicial, final e total					
	Zona A	Zona B	Zona C	Zona D	Zona E
Grade de Erro Clarke Inicial%	72,2	22,2	0	5,6	0
Grade de Erro Clarke Final (%)	52,8	31,9	0	15,3	0
Grade de Erro Clarke total (%)	62,5	27,1	0	10,4	0
Grade de Erro Parkes Inicial (%)	87,5	4,2	8,3	0	0
Grade de Erro Parkes Final (%)	73,6	15,3	11,1	0	0
Grade de Erro Parkes total (%)	80,6	9,7	9,7	0	0

Porcentual de pontos em cada zona específica do gráfico com as medidas pré, pós-dialítica e total

Gráfico 9 – Grade de erro Parkes com todos os valores por sessão dialítica.

4.4 Comparativo entre grupos

Não ocorreu evento adverso algum relacionado ao dispositivo. Houve apenas nove episódios de hipoglicemia sintomática durante o tempo de duração do estudo. Comparando-se o número de indivíduos que apresentaram, em algum momento das

visitas, episódios de hipoglicemia, observou-se que no grupo avaliado apenas com glicemia capilar, apenas um episódio (1,1%) foi confirmado, e 8 (11,1%) no grupo com o sensor. Essa diferença entre os grupos casos foi estatisticamente significativa ($p=0,003$). (TABELA 10)

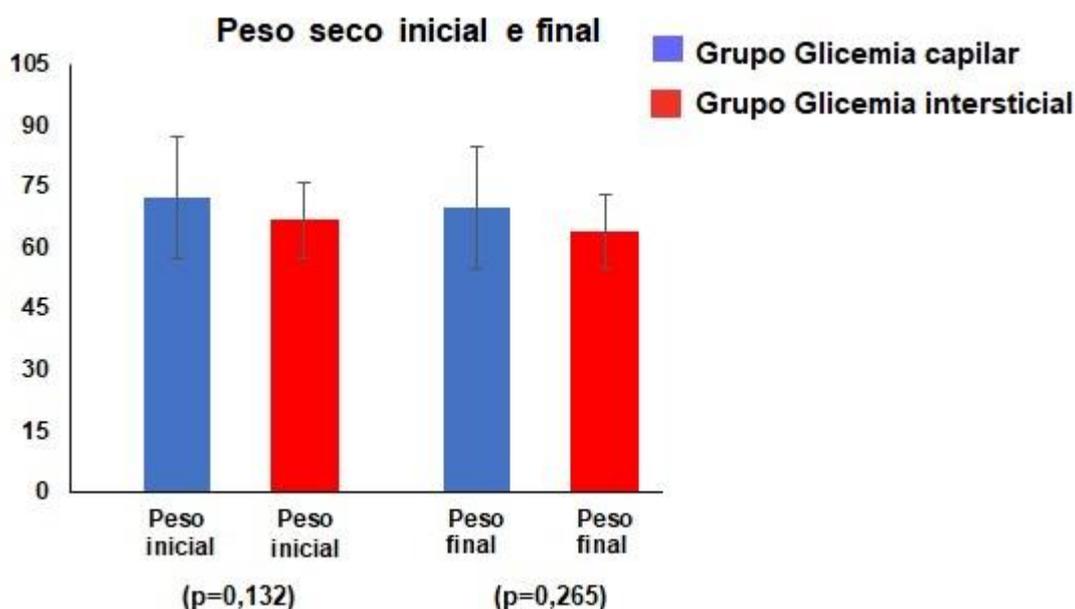
Tabela 10 – Comparação de episódios de hipoglicemia sintomática

Grupo	Hipoglicemia Sintomática V0-V5	
	Sim	Não
Glicemia Capilar (%)	1(1,1%)	71 (98,9%)
Glicemia Intersticial (%)	8 (11,1%)	64 (88,9%)

($p=0,003$)

A média no grupo da glicemia capilar foi de $72,1 \pm 15,1$ kgs e no grupo de glicemia intersticial de $66,5 \pm 9,3$ kgs, sem diferenças estatísticas ($p=0,132$). Também não houve diferença estatística quanto ao peso seco final entre os grupos ($p=0,265$) sendo $69,5 \pm 14,9$ kgs e $63,8 \pm 8,9$ kgs nos respectivos grupos. (GRÁFICO 10 e TABELA 11)

Gráfico 10 – Peso seco inicial e final



Quanto ao ganho de peso interdialítico, o número de indivíduos que aumentaram em mais de 5% o peso no grupo de glicemia capilar foi 4 (6,6%) e 2 (3,3%) no grupo do sensor. Contudo tal diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,194$). (TABELA 11)

Tabela 11 – Comparação de pacientes apresentaram aumento de peso interdialítico >5% por sessão.

Grupo	Aumento de Peso interdialíticos V0 - V5	
	>5%	<5%
Glicemia Capilar (%)	4 (6,6%)	56 (93,4%)
Glicemia Intersticial (%)	2 (3,3%)	58 (96,7%)

(p=0,194)

A glicemia plasmática periférica coletada ao no início da V-3 dos pacientes do grupo da glicemia capilar foi de $200,7 \pm 96,4$ mg/dl e no grupo da glicemia intersticial de $209,4 \pm 66,6$ mg/dl, sem diferenças estatisticamente significantes (p=0,800). A glicemia plasmática foi novamente coletada no início de V5 resultando em de $200,5 \pm 78,6$ mg/dl e de $204,5 \pm 65,2$ mg/dl nos grupos da glicemia capilar e glicemia intersticial respectivamente. Novamente não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,896). (GRÁFICO 11 e TABELA 12)

Gráfico 11 – Glicemia plasmática em V-3 e V5

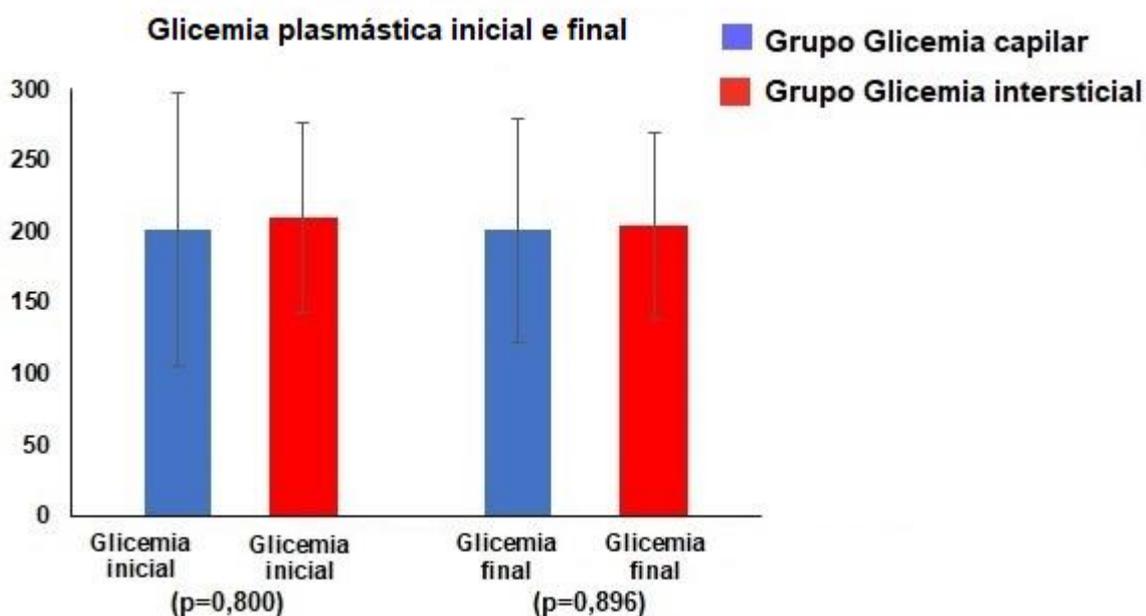


Tabela 12 – Comparação de peso e glicemia iniciais e finais

Comparativo de peso e glicemia entre grupos			
	Grupo Glicemia Capilar	Grupo Glicemia intersticial	p
Peso seco inicial (kg)	72,1 ± 15,1	66,5 ± 9,3	0,132
Peso seco Final (kg)	69,5 ± 14,9	63,8 ± 8,9	0,265
Glicemia plasmática inicial (mg/dl)	200,7 ± 96,4	209,4 ± 66,6	0,800
Glicemia plasmática final (mg/dl)	200,5 ± 78,6	204,5 ± 65,2	0,896

Dados apresentados em média com desvio padrão. P significante quando < 0,05

5. DISCUSSÃO

Numerosos são os estudos que demonstraram os benefícios do manejo glicêmico no paciente com doença renal crônica em tratamento dialítico. Contudo carece na literatura dados que designem a metodologia ideal para avaliar o controle da diabetes. Hemoglobina glicada, frutossamina, albumina glicada apresentam limitações em pacientes renais crônicos pois não refletem, com precisão, a variabilidade da glicose ou risco de hipoglicemia. A CGM desponta como uma promissora ferramenta para os pacientes que querem evitar grande variabilidade glicêmica na sessão dialítica (VIGERSKY e SHRIVASTAV, 2017). Alguns estudos já apontam para melhoria do manejo do DM2 que estão em hemodiálise com o CGM (KÉPÉNÉKIAN, SMAGALA, et al., 2014), porém ainda não é bem claro se o uso de CGM pode melhorar a glicemia e controlar ou reduzir o risco de hipoglicemia (BOMHOLT, ADRIAN, et al., 2021).

Nossos resultados ratificam achados semelhantes de outro estudo quanto a dificuldade de obter-se resultados precisos de glicemia intersticial em paciente submetidos ao tratamento dialítico (TOYODA, MURATA, et al., 2021). Ao início de cada sessão a diferença entre os valores da glicemia capilar e a glicemia obtida pelo sensor intersticial não foi significativa com exceção da visita 4. Esses resultados contrastam com os obtidos ao final da diálise quando em apenas metade das visitas o sensor demonstrou resultados equivalente a medida capilar. Ressalta-se ainda que a desigualdade não apresentou um padrão temporal, ou seja; as diferenças independeram da progressão de visitas. Uma possível explicação para o duplo padrão início e fim de diálise pode ser as alterações de volume do líquido extracelular associados a diálise, prejudicando a avaliação do interstício, como suposto por outros pesquisadores (MATOBA, HAYASHI, et al., 2020). Assim como um outro estudo que avaliou pacientes hospitalizados, as medidas da população avaliada em nossa pesquisa demonstram valores intersticiais inferiores às capilares (GALINDO, MIGDAL, et al., 2020).

Algumas situações clínicas específicas resultam em melhor acurácia do sensor. No início de cada sessão, os resultados são mais semelhantes entre a capilar e o sensor quando obtidos na primeira semana de uso, assim como quando obtidos em pacientes com IMC $<24,9\text{kg/m}^2$, em pacientes que perdem menos de 2

litros no ultrafiltrado, em ausência de anemia ($Hb \leq 12g/dl$) e independem da idade, do tempo de tratamento dialítico e da hemoglobina glicada. Nas aferições ocorridas ao pós-diálise apenas aquelas em pacientes com $IMC < 24,9kg/m^2$, naqueles com perda hídrica menos que dois litros e naqueles sem anemia é que mantiveram a equiparidade com a medida capilar.

Ao avaliarmos a disparidade entre a leitura do glicosímetro da glicemia capilar com o do monitor do sensor Flash, nossos resultados indicam que nas medidas pré-dialíticas das visitas 3 e 4 houve distorções de leitura significantes, tanto em relação a mediana, quanto a médias das leituras. Na V4, especificamente, a média foi muito superior a mediana decorrente de alguns pontos considerados fora da curva que podem ter distorcido a amostra.

Fortuitamente, a mediana e a média das disparidades observadas no final das sessões dialíticas entre a leitura da glicemia capilar e intersticial não foram diferentes estatisticamente apesar da grande variabilidade de valores na V5. Uma explicação possível é de que o prejuízo para aferição da glicemia ao final da sessão dialítica pode afetar igualmente os dois métodos testados.

Realizamos a verificação clínica do sensor Flash com o objetivo de fornecer dados que autorizem tomadas de decisão clínicas baseadas nos valores demonstrados no monitor do sensor. A métrica mais comumente usada com esse intuito é a diferença relativa absoluta média (MARD). Quanto mais baixo for a MARD melhor a precisão do sistema. Ainda são escassas as evidências da precisão dos sensores de glicemia intersticial no contexto de hemodiálise. Nossos resultados demonstram que a MARD do início de cada sessão dialítica tem os menores valores na V0 e apresentam ascensão até o ápice em V3 com modesto descenso posterior. Ao final das sessões todos as MARDs foram superiores aos do início da sessão, com maiores valores em V5.

Nossos resultados demonstraram valores de MARD entre 16,5% e 19,0% na primeira semana de uso, e na segunda semana os valores oscilaram entre 25,3% e 28,8%. Esses valores corroboram com outro estudo realizado em diabéticos submetidos a terapia dialítica cujo a MARD na primeira semana oscilou entre 13,8% até 21,0%, e que na segunda semana oscilou entre 24,5% e 36,1% (TOYODA, MURATA, et al., 2021). O aumento progressivo da MARD com o tempo de uso pode ser explicado em parte pela resposta inflamatória natural do corpo à inserção do

sensor, que demonstrou afetar a concentração de glicose no fluido intersticial (WARD, 2008).

A MARD total de nosso estudo sem distinção de medidas pré e pós-diálise foi de 21,4%, semelhante ao achado de estudo em pacientes também dialíticos que demonstrou uma MARD geral de 19,5% (YAJIMA, TAKAHASHI e YASUDA, 2020). O uso de Freestyle em paciente sem doença renal crônica dialítica, demonstrou um padrão estável de MARD ao longo dos dias que oscila, a depender do estudo avaliado; de 10% (JI, GUO, et al., 2017), de 11,4% (BAILEY, BODE, *et al.*, 2015) até de 16,8% a 17,8% (BOSCARI, GALASSO, et al., 2018).

Nossos resultados não demonstraram correlação estatisticamente significativa de MARD com idade, índice de massa corpórea, perda hídrica, tempo de tratamento dialítico ou níveis de hemoglobina, concordando com outros dados da literatura (JI, GUO, et al., 2017 e BAILEY, BODE, *et al.*, 2015).

Um grande estudo chinês com 6696 medidas em paciente sem doença renal crônica demonstrou porcentagem dos resultados de medida com sensor Flash quando comparados às leituras de glicemia capilar na zona A das grades de consenso e erro de Clarke e Parkes de 88,8% e 87,0%, respectivamente, e para zona A e B de 99,5% e 99,9% respectivamente (JI, GUO, et al., 2017). Outro estudo com mais de 25 mil medidas observou porcentagens de resultados na Zona A do Consenso e Grades de Erro de Clarke e Parkes de 85,5% e 86,7%, respectivamente e porcentagens dos resultados do sensor nas Zonas A e B foram 99,0% e 99,7% (BAILEY, BODE, *et al.*, 2015). Nossos resultados encontrados em relação a grade de erro de Clarke e Parkes diferem com os resultados observados na literatura que envolveram pacientes com doença renal crônica dialítica. Nossa amostra de 144 medidas resultou em 90,3% dos pacientes em Zona AB de Parkes e 89,6% de Clarke. Um outro estudo com menor amostra (104 medidas) demonstrou percentual de 100% nessa mesma zona de Parkes (YAJIMA, TAKAHASHI e YASUDA, 2020). Um estudo maior (n=2885 medidas) resultou em 99,7% em zona AB de Clarke e 99% de Parkes (TOYODA, MURATA, et al., 2021). Contudo nossos achados em zona A foram de 80,6% na grade de Parkes contra 39,8 no estudo de Toyoda *et al.* A menor frequência na zona AB de nosso estudo pode ser parcialmente atribuída ao fato de que como só utilizamos medidas feitas durante a diálise eliminamos o viés da glicemia interdialítica. Como durante a diálise há grande manipulação de volume

hídrico, há maiores probabilidades de encontrarmos discrepâncias entre a medida capilar e a intersticial. Em relação a outros estudos com pacientes diabéticos dialíticos nossos resultados demonstraram menor sensibilidade para identificar pacientes na zona AB, contudo foi mais específico para pacientes na zona A isoladamente (TABELA 12). As razões para essa menor sensibilidade e especificidade no paciente renal crônico ainda são obscuras, em estudos com pacientes renais crônicos, o ácido salicílico e o ácido ascórbico mostraram afetar a precisão do sensor, provavelmente reagindo com o eletrodo do sensor (HOSS e BUDIMAN, 2017; FELDMAN, BRAZG, et al., 2003). Podemos supor que deve haver influência da uremia, da inflamação crônica, da acidose ou de outros fatores não previstos, contudo mais estudos são necessários para perscrutar tais possibilidades.

Tabela 12 –Comparativo do percentual de pontos em Grade de Erro na literatura

Percentual em Grade de Erro Clark e Parkes		
<u>Grade de Erro Clarke total</u>	Zona AB (%)	Zona A (%)
Pacientes dialíticos nessa pesquisa(n=144)	90,3	62,5
Pacientes dialíticos (n=2885) (TOYODA, MURATA, et al., 2021)	99,7	41,8
Pacientes não-dialíticos (n=6696) (JI, GUO, et al., 2017)	99,5	88,8
Pacientes não-dialíticos (n>25.000) (BAILEY, BODE, et al., 2015)	99	85,5
<u>Grade de Erro Parkes Inicial</u>		
Pacientes dialíticos nessa pesquisa(n=144)	89,6	80,6
Pacientes dialíticos (n=2885) (TOYODA, MURATA, et al., 2021)	99	39,8
Pacientes dialíticos (n=104) (YAJIMA, TAKAHASHI e YASUDA, 2020)	100	93,3
Pacientes não-dialíticos (n=6696) (JI, GUO, et al., 2017)	99,9	87
Pacientes não-dialíticos (n>25.000) (BAILEY, BODE, et al., 2015)	99,7	86,7
Percentual de pacientes nas zonas AB e A isolada observados em diferentes estudos		

Quando comparamos o grupo da glicemia capilar com o da glicemia intersticial observamos em relação a hipoglicemia sintomática, apenas 1 episódio no

primeiro grupo (1,1%) e 8 (11,1%) episódios no segundo, tendo essa diferença sido estatisticamente significativa ($p=0,003$). Apesar do achado, não se observaram diferenças entre as glicemias plasmáticas no início e no fim do estudo entre aquele que utilizaram ou não o sensor. Uma possível explicação para hipoglicemia é de que o uso do sensor Flash induziu a um maior controle glicêmico nesse grupo pelos pacientes aumentando riscos de hipoglicemia. Ressalta-se ainda apesar da possibilidade dos pacientes se alimentarem durante a sessão dialítica, como nem todos o fazem, há uma maior probabilidade de evento hipoglicêmicos entre aqueles em jejum. Novos estudos podem investigar essa correlação pormenorizadamente, assim como sua relação com marcadores de controle glicêmico.

O alto ganho de peso interdialítico está associado com maior risco de morte por todas as causas e cardiovasculares além de aumentar morbidades como hipertrofia ventricular e eventos cardíacos e cerebrovasculares importantes (WONG, MCCULLOUGH, et al., 2017). Alguns estudos demonstraram maior risco quando há ganho maior que 6% (HARA, KIMACHI, et al., 2020), contudo as diretrizes recomendam manter um ganho menor que 4-4,5% do peso seco (HEMODIALYSIS ADEQUACY 2006 WORK GROUP, 2006). Nossos resultados demonstraram que em 4 (6,6%) medidas do grupo glicemia capilar observou-se ganho de peso maior que 5% e em 2 (3,3%) no grupo glicemia intersticial. Apesar da diferença essa não foi estatisticamente significativa ($p=0,194$). Deste resultado observa-se que o uso do sensor intersticial não causa maior aumento de peso interdialítico, dessa forma constata-se a segurança em relação ao ganho ponderal com seu uso.

Dentre as limitações de nosso estudo, podemos citar a reduzida amostra, a coleta de dados de apenas uma única clínica, a não comparação dos dados glicêmicos com outros marcadores de controle em pacientes dialíticos como a dosagem de frutamina e albumina glicosilada, o número limitado de lotes de sensores usados no estudo, a não medida de uma glicemia intermediária entre a inicial e a final da sessão dialítica e a ausência de uso em outros sítios do sensor. Trabalhos de maior seguimento são necessários para estabelecer definitivamente os achados aqui encontrados, podendo ser feito em pacientes com regime de 5 sessões por semana, eliminando parcialmente o viés dos dias sem diálise. Pesquisas adicionais também devem ser realizadas para avaliar o valor clínico do sistema, em termos de uso a longo prazo e melhoria dos resultados de saúde,

6. CONCLUSÃO

1. A utilização do sistema de medição de glicemia intersticial com sensor do tipo Flash apresenta diferenças quando comparadas com as medições capilares.
2. Uma maior acurácia do sistema pode ser obtida quando utilizadas nas seguintes situações: no início da sessão dialítica, na primeira semana de uso, em pacientes com peso normal, em pacientes com perda hídrica dialítica menor que 2 litros, em pacientes sem anemia.
3. A diferença relativa absoluta média variou em níveis semelhantes ao de outros estudo com pacientes dialíticos, mas inferior ao da população geral sem doença renal terminal.
4. A tomada de decisão clínica baseada nos valores aferidos pelo sistema pode ser feita com boa margem baseado na correlação de medida intersticial com capilar
5. O uso do sensor intersticial é seguro para controle glicêmico em diálise por não induzir a comportamento que levem a elevação da glicemia plasmática basal e nem a maior ganho de peso interdialítico durante a sua utilização.

7. REFERÊNCIAS

ASSOCIATION., American D. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. **Diabetes Care**, v. 41, n. 5, p. 917-928, Maio 2018. ISSN 10.2337/dci18-0007.

BAGG, Warwick et al. The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, Novembro 2001. 5491-5497.

BAILEY, Timothy S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. **Endocrine practice**, Fevereiro 2016. 231-261.

BENESCH, Carsten. Error Grid Analysis. **Profil Answers For Diabetes**, 2017. Disponível em: <<http://blog.profil.com/blog/error-grid-analysis>>. Acesso em: 01 Julho 2021.

BOLINDER, Jan et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. **Lancet**, Novembro 2016. 2254-2263.

BOMHOLT, Tobias et al. The Use of HbA1c, Glycated Albumin and Continuous Glucose Monitoring to Assess Glucose Control in the Chronic Kidney Disease Population Including Dialysis. **Nephron**, 2021. 14-19.

BOSCARI, Federico et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Disease**, Fevereiro 2018. 180-186.

CHANTREL, F et al. Influence of dialysis on the glucose profile in patients with diabetes: usefulness of continuous glucose monitoring. **Hormone and metabolic research**, Outubro 2014. 810-813.

CHICO, Ana et al. Clinical Approach to Flash Glucose Monitoring: An Expert Recommendation. **Journal of diabetes science and technology**, Janeiro 2020. 155-164.

CRYER, Philip. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. **The Journal of Clinical Investigation**, Abri 2007. 868-870.

DEFRONZO, Ralph A. Overview of Newer Agents: Where Treatment Is Going. **The American Journal of Medicine**, v. 123, n. 3, p. S38-S48, Março 2010. ISSN doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.008.

DIVANI, Maria et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. **American journal of nephrology**, 22 Dezembro 2018. 21-29.

EVANS, Mark et al. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. **Diabetes Therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, Janeiro 2020. 83-95.

FELDMAN, Ben et al. A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology -- results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**, 2003. 769-779.

GALINDO, Rodolfo et al. Comparison of the FreeStyle Libre Pro Flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) System and Point-of-Care Capillary Glucose Testing in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal-Bolus Insulin Regimen. **Diabetes Care**, Julho 2020. 2730-2735.

GOSMANOV, Aidar; GOSMANOV, Elvira; KOVESDY, Csaba. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Janeiro 2016. 8-15.

GRAVER, Alison et al. Dialysis and driving: An anonymous survey of patients receiving dialysis for end stage kidney disease. **Internal Medicine Journal**, Janeiro 2021.

GREGG, Edward W. et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. **New England Journal of Medicine**, Anril 2014. 1514-1523.

HAAK, Thomas et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. **Diabetes Therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, Fevereiro 2017. 55-73.

HAAK, Thomas et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. **Diabetes Therapy**, Fevereiro 2017. 55-73.

HARA, Takashi et al. Interdialytic Weight Gain Effects on Hemoglobin Concentration and Cardiovascular Events. **Kidney International Reports**, Julho 2020. 1670-1678.

HAYASHI, Akinori et al. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring: Glycemic Markers and Hypoglycemia. **Diabetes Care**, Maio 2021.

HAYWARD, Rodney A. et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, Junho 2015. 2197-206.

HEINEMANN, Lutz; FRECKMANN, Guido; KOSCHINSKY, Theodor. Considerations for an institution for evaluation of diabetes technology devices to improve their quality in the European Union. **Journal of Diabetes Science and Technology**, 1 Março 2013. 542-547.

HEMODIALYSIS ADEQUACY 2006 WORK GROUP. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. **American Journal of Kidney Disease**, Julho 2006. S2-90.

HOSS, Udo; BUDIMAN, Erwin S. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. **Diabetes Technology & Therapeutics**, Maio 2017. S44-S55.

HU, Keyan et al. Analysis of Glycemic Improvement in Hemodialysis Patients Based on Time in Range, Assessed by Flash Glucose Monitoring. **Blood Purification**, Março 2021. 1-8.

JAVHERANI, Rajesh et al. Flash Glucose Monitoring in Subjects with Diabetes on Hemodialysis: A Pilot Study. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Novembro 2018. 848-851. J

Jl, Linong et al. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Março 2017. 290-295.

JOUBERT, Michael et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. **Diabetes research and clinical practice**, Março 2015. 348-354.

JULIAN, Guilherme S. et al. Cost of macrovascular complications in people with diabetes from a public. **Journal of Medical Economics**, Setembro 2020. 985-993.

KDIGO EXECUTIVE COMMITTEE. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 98, n. 4S, p. S1-S115, Outubro 2020.

KÉPÉNÉKIAN, Lori et al. Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. **Clinical Nephrology**, Outubro 2014. 240-246.

KHAWANDANAH, Jomana. Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. **Nutrition & Diabetes**, v. 4, p. 9-33, Novembro 2019. ISSN doi: 10.1038/s41387-019-0101-1.

LEELARATHNA, Lalantha; WILMOT, Emma G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. **DIABETICMedicine**, Abril 2018. 472-482.

LONDON: NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. National Institute for Health and Care Excellence. **NICE guideline [NG17]**, 2020. ISSN PMID: 32017485. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>>. Acesso em: 17 Maio 2021.

MATOBA, Kenta et al. Comparison of accuracy between flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. **Journal of Diabetes and Its Complications**, Novembro 2020.

MENDES, Ana Beatriz V. et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetology**, Junho 2010. 137-145.

MENON, Venu et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. **Journal of the American Heart Association**, Janeiro 2020. e014328.

MIAN, Zainab; HERMAYER, Kathie L.; JENKINS, Alicia. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. **The American Journal of the medical sciences**, Novembro 2019. 332-339.

REITERER, Florian et al. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Janeiro 2017. 59-67.

ROSE, Ludger; KLAUSMANN, Gerhard; SEIBOLD, Alexander. Improving HbA1c Control in Type 1 or Type 2 Diabetes Using Flash Glucose Monitoring: A Retrospective Observational Analysis in Two German Centres. **Diabetes Therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, Janeiro 2021. 363-372.

SAEEDI, Pouya et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 1-10, Novembro 2019. ISSN 10.1016/j.diabres.2019.107843.

SARAN, Rajv et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **American journal of kidney diseases**, Janeiro 2020. A6-A7.

SEAQUIST, Elizabeth et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Maio 2013. 1845-1859.

SHALOM, Maya I. et al. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Novembro 2016. 1412-113.

SHURRAW, Sabin et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. **Archives of internal medicine**, 28 Novembro 2011. 1920-1927.

TOYODA, Masao et al. Assessment of the accuracy of an intermittent-scanning continuous glucose monitoring device in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis (AIDT2H) study. **Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy**, 2 Janeiro 2021. 1-9.

TSUJI, Shintaro et al. Cost-Effectiveness of a Continuous Glucose Monitoring Mobile App for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis Simulation. **Journal of Medical Internet Research**, 17 Setembro 2020. e16053.

UNGER, Jeff; KUSHNER, Pamela; ANDERSON, John E. Practical guidance for using the FreeStyle Libre flash continuous glucose monitoring in primary care. **Postgraduate Medicine**, Maio 2020. 305-313.

VIANA, Luciana et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ Open**, Setembro 2013.

VIGERSKY, Robert; SHRIVASTAV, Maneesh. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research. **Journal of Diabetes and Its Complications**, Janeiro 2017. 280-287.

WONG, Michelle et al. Interdialytic Weight Gain: Trends, Predictors, and Associated Outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **American Journal of Kidney Diseases**, Março 2017. 367-379.

YAJIMA, Takahiro; TAKAHASHI, Hiroshi; YASUDA, Keigo. Comparison of Interstitial Fluid Glucose Levels Obtained by Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Novembro 2020. 1088-1094.

YU, Tung-Min et al. Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia. **Neurology**, Agosto 2014. 686-694.

ZELNICK, Leila R. et al. Continuous Glucose Monitoring and Use of Alternative Markers To Assess Glycemia in Chronic Kidney Disease. **Diabetes Care**, Outubro 2020. 2379-2387.

ZHUO, Xiaohui; ZHANG, Ping; HOERGER, Thomas J. Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2. **American Journal of preventive medicine**, Setembro 2013. 253-61.

APÊNDICE A

Distribuição dos pacientes por idade, sexo e grupo de tratamento.

Quadro 1: Grupo Glicemia capilar					
Número	Idade	Sexo	Peso (Kgs)	Tempo de Diálise (anos)	Medicação Insulina / Anti-diabético oral (ADO)
1	65,4	M	81,5	6,08	Insulina
2	70,9	M	102,5	2,42	Insulina
3	76,1	M	59,5	1,83	Insulina
4	67,0	M	88,7	4,42	Insulina
5	71,2	M	63,0	1,75	Insulina
6	67,4	M	74,3	0,42	ADO
7	71,1	F	50,0	2,83	Insulina
8	67,6	F	60,0	0,17	ADO
9	71,5	M	64,4	0,33	Insulina
10	67,0	M	70,0	0,58	Insulina
11	58,5	F	58,5	10,42	Insulina
12	79,0	M	83,5	1,83	Insulina + ADO
Quadro 1: Grupo Glicemia intersticial					
Número	Idade	Sexo	Peso (Kgs)	Tempo de Diálise (anos)	Medicação Insulina / Anti-diabético oral (ADO)
1	63,3	M	76,0	6,92	Insulina
2	68,2	F	69,0	1,75	Insulina + ADO
3	75,4	M	57,0	5,92	Insulina
4	52,3	M	59,0	10,83	Insulina
5	69,8	M	70,0	8,42	Insulina
6	74,0	F	50,7	2,00	Insulina
7	59,6	F	58,0	9,75	Insulina
8	57,1	M	63,5	1,58	ADO
9	79,3	F	53,5	0,42	ADO
10	65,3	M	79,0	3,08	Insulina
11	73,2	M	63,0	2,75	Insulina + ADO

12	64,9	M	62,5	4.92	Insulina
-----------	-------------	----------	-------------	-------------	-----------------

APÊNDICE B**Dados Brutos (1)**

Grupo Libre Flash								
No.	Idade (anos)	Tempo Diálise (anos)	IMC inicial (kg/m²)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g/dl)	Glicemia de jejum (mg/dL)	Hemoglobina glicada (%)	Variabilidade glicêmica (mg/dL)
1	63,3	6,83	24,1	42,0	12,6	186	6,7	-18,3
2	68,2	1,67	29,2	45,7	15,1	133	6,2	19,3
3	75,4	5,75	23,8	28,8	10,1	329	9,1	149,3
4	52,3	10,75	25,0	39,9	13,4	278	8,2	-33,3
5	69,8	8,25	22,6	23,7	7,9	228	7,1	131,0
6	74,1	1,92	23,5	40,6	12,6	299	8,5	118,7
7	59,6	9,67	26,8	44,1	13,7	125	8,0	11,7
8	57,1	1,50	22,7	42,5	14,3	234	6,6	68,7
9	79,3	0,33	24,7	38,9	12,6	150	5,6	48,3
10	65,3	3,00	31,6	26,2	8,4	148	8,0	55,7
11	73,2	2,67	27,2	32,5	10,9	202	8,2	47,7
12	64,9	4,83	25,1	36,0	11,4	201	5,9	36,7

APÊNDICE B

Dados Brutos (2)

Grupo Glicemia Capilar								
No.	Idade (anos)	Tempo Diálise (anos)	IMC inicial (kg/m²)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g/dl)	Glicemia de jejum (mg/dL)	Hemoglobina glicada (%)	Variabilidade glicêmica (mg/dL)
1	65,4	6,00	28,2	34,6	11,6	241	6,4	-64,3
2	70,9	2,33	36,6	33,3	10,3	136	6,7	24,0
3	76,1	1,67	19,3	20,9	7,0	260	9,1	136,3
4	67,0	4,33	27,3	30,6	10,4	102	9,0	72,3
5	71,2	1,67	24,3	29,3	9,7	435	8,4	230,7
6	67,4	0,33	22,6	38,2	12,7	120	4,4	40,7
7	71,1	2,75	19,5	30,7	10,2	250	8,0	72,0
8	67,7	0,08	31,7	31,6	10,2	259	7,3	103,0
9	71,5	0,17	23,2	29,0	8,8	211	6,3	66,3
10	67,0	0,50	21,9	36,1	11,8	109	5,5	-1,3
11	58,5	10,33	27,0	37,4	11,8	164	7,1	-51,0
12	79,0	1,67	27,7	42,1	13,6	122	4,9	-7,7

APÊNDICE B

Dados Brutos (3)

Glicemias V-3 a V-1						
Grupo Libre Flash				Grupo Glicemia Capilar		
Glicemia pré / pós-diálise (mg/dl)				Glicemia pré / pós-diálise (mg/dl)		
No.	Glicemia Capilar V-3	Glicemia Capilar V-2	Glicemia Capilar V-1	Glicemia Capilar V-3	Glicemia Capilar V-2	Glicemia Capilar V-1
1	216/237	175/190	183/202	180/265	170/220	145/203
2	11998	95/97	172/133	150/159	166/115	132/102
3	363/162	283/140	283/179	289/116	252/122	244/138
4	171/204	110/185	144/136	146/79	142/116	222/98
5	248/105	241/100	245/136	266/133	382/135	468/156
6	107/109	320/138	329/153	139/75	125/93	123/97
7	202/161	87/151	161/103	199/128	217/133	212/151
8	179/155	205/155	220/88	247/98	348/197	130/121
9	195/122	159/129	156/114	161/118	166/90	176/96
10	173/103	174/112	168/133	132/120	112/121	111/118
11	180/120	190/143	171/135	170/210	223/352	201/185
12	219/111	174/153	128/147	121/132	111/131	112/104

APÉNDICE B

Datos Brutos (4)

Grupo Libre Flash								
Glicemia pré / pós-diálise (mg/dl)								
No.	Glicemia Capilar V0	Glicemia Libre V0	Glicemia Capilar V1	Glicemia Libre V1	Glicemia Capilar V2	Glicemia Libre V2	Glicemia Capilar V3	Glicemia Libre V3
1	238/217	249/196	174/162	223/170	143/84	152/70	203/116	221/118
2	161/167	167/140	192/141	198/125	140/134	131/119	178/150	159/122
3	210/192	184/134	289/186	256/149	287/153	239/124	332/136	238/93
4	111/151	103/129	133/132	136/90	173/152	102/81	178/211	88/90
5	258/158	247/141	195/95	198/73	214/104	207/93	212/103	184/84
6	147/164	137/145	394/188	420/160	383/152	429/130	325/99	336/66
7	87/133	88/116	105/185	121/131	162/157	164/133	108/248	79/218
8	115/90	97/40	226/127	231/101	156/121	131/102	179/112	145/64
9	126/97	103/161	121/164	113/134	135/173	154/119	165/150	132/124
10	150/156	142/123	142/133	135/114	162/126	150/99	158/131	121/97
11	225/125	180/99	167/144	93/78	185/128	82/55	171/156	65/64
12	195/134	167/116	184/139	168/129	143/171	137/150	170/124	140/118

APÊNDICE B

Dados Brutos (5)

Grupo Libre Flash				
Glicemia pré / pós-diálise (mg/dl)				
No.	Glicemia Capilar V4	Glicemia Libre V4	Glicemia Capilar V5	Glicemia Libre V5
1	197/171	162/167	130/147	156/169
2	153/120	140/96	232/119	191/192
3	231/123	161/79	304/157	255/222
4	198/157	87/66	165/194	61/65
5	184/237	161/238	203/109	188/165
6	268/126	261/102	266/184	260/285
7	198/214	180/202	174/158	156/159
8	216/152	191/114	159/124	150/157
9	175/163	139/129	153/179	138/145
10	130/118	105/82	162/120	109/114
11	181/132	68/52	185/170	64/68
12	165/174	151/137	126/201	130/129

APÊNDICE B

Dados Brutos (6)

Grupo Glicemia Capilar						
Glicemia pré / pós-diálise (mg/dl)						
No.	Glicemia Capilar V0	Glicemia Capilar V1	Glicemia Capilar V2	Glicemia Capilar V3	Glicemia Capilar V4	Glicemia Capilar V5
1	200/131	199/115	112/187	188/107	182/168	146/171
2	131/122	130/122	113/113	118/125	106/106	104/112
3	238/113	215/103	247/98	256/135	269/123	251/109
4	202/104	157/138	193/114	212/77	189/110	170/108
5	407/144	281/135	371/124	333/117	354/107	329/128
6	107/88	95/110	121/102	134/85	112/107	104/106
7	221/147	360/199	312/120	261/163	321/121	319/145
8	163/139	248/121	204/124	187/112	181/105	232/131
9	150/137	186/95	152/127	161/148	150/100	185/111
10	106/117	102/104	112/106	99/109	98/105	95/100
11	195/166	267/159	206/153	193/199	239/217	247/235
12	110/96	101/123	112/112	98/124	102/110	103/10

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do estudo: VALIDAÇÃO DO USO DO SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUO DE GLICOSE FLASH EM PACIENTE DIABÉTICOS COM DOENÇA RENAL TERMINAL DURANTE TRATAMENTO DIALÍTICO.

Nome do Investigador Principal: Marcelo Rocha Nasser Hissa

Instituição:

Centro de Pesquisa em Diabetes e Doenças Endócrino-metabólicas

Rua Monsenhor Furtado, 1438 - Rodolfo Teófilo. 60430-350, Fortaleza, CE

Prezado (a)

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Seu médico do estudo (o médico conduzindo o estudo) determinou que você atende aos requerimentos iniciais para ser considerado como participante do estudo. Antes que concorde em participar neste estudo de pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve a finalidade, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita quanto aos resultados do estudo. Leia esta informação com atenção. Tire todas as suas dúvidas. O pessoal do estudo explicará quaisquer palavras ou informações que você não tenha entendido.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

Diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença com grande prevalência mundial. Pacientes com Diabetes tem um risco muito aumentado para doença cardiovascular e AVC, sendo estas causadoras de 75% de todas as causas de mortalidade nesses pacientes. Evidências clínicas e experimentais têm sugerido que a inflamação e lesão dos vasos sanguíneos (estresse oxidativo) desempenham importantes papéis no surgimento das complicações do diabetes principalmente a doença renal que leva a hemodiálise. O diabetes também está associado a acúmulo de gorduras nos vasos (dislipidemia aterogênica). O controle do diabetes é fundamental para evitar a morte por doenças do coração, principalmente em pacientes que fazem diálise. Contudo o controle da glicose principalmente durante a sessão de diálise não é fácil e nem confortável pois exige medidas da glicose constantes através de glicosímetro capilar (teste do dedo). Existe atualmente um aparelho que pode ser colocado na pele e dispensa a retirada de sangue. Esse aparelho quando colocado na parte de trás do braço fornece por durante 15 dias, dezenas de medida diárias de glicemia através de um mecanismo de escaneamento a partir de medidas coletadas por meio de um micro cateter implantando no tecido embaixo da pele

Este estudo tem como objetivo avaliar a precisão desse aparelho de glicemia em pacientes que fazem diálise, e saber também se pacientes com esse aparelho conseguem manter a taxa de glicose em valores mais adequados sem causar hipoglicemia.

POR QUE FUI ESCOLHIDO? E QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Este estudo é direcionado aos pacientes com diabetes tipo 2 que são submetidos a tratamento de diálise. Após a realização inicial de alguns exames sanguíneos e caso você seja elegível para o estudo, você ou receberá gratuitamente um sensor que será instalado no seu braço pelo médico investigador da pesquisa para medir durante 15 dias a glicemia ou terá sua glicemia medida por meio do glicosímetro capilar três vezes por sessão de diálise.

Espera-se que sua participação voluntária neste estudo dure até 15 dias após o início da medição com

algum desses sensores

EU SOU OBRIGADO A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é estritamente voluntária. Você tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento. A recusa em participar ou descontinuar o estudo não resultará em penalidades, comprometimento de seu tratamento médico, ou perda de benefícios aos quais, de outro modo, você tem direito. Você será removido deste estudo sem consideração de seu consentimento:

- caso não atenda os procedimentos do estudo,
- caso, no parecer do médico do estudo, seja no melhor do seu interesse,
- caso o Investigador encerre o estudo por qualquer motivo.

O investigador principal deverá encaminhar uma justificativa de interrupção do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa para análise; entretanto, o estudo somente poderá ser encerrado, após a análise dos motivos da descontinuidade pelo Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo. Caso você interrompa o procedimento em estudo antes da conclusão da pesquisa, ou temporariamente por mais de 14 dias no total ou 7 dias consecutivos, você deve entrar em contato com o médico do estudo para sua própria segurança. Se a medição não for reiniciada, ele planejará uma última visita com uma avaliação completa conforme teoricamente planejado no final do período de tratamento de 15 dias.

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

Caso decida participar neste estudo, seguir as instruções e comparecer às sessões de diálise são importantes para garantir que os resultados do estudo sejam precisos. Caso seja uma mulher com potencial para engravidar, você deve utilizar método contraceptivo clinicamente aprovado, tal como contraceptivo oral, implante, injeções, dispositivo intrauterino (DIU) ou um método de barreira (diafragma, capa cervical ou preservativo) mais gel contraceptivo (ambos devem ser utilizados) durante todo o estudo. Se você engravidar enquanto estiver recebendo o utilizando o sensor em estudo, seu médico do estudo deve ser imediatamente informado.

Você será questionado, durante todo o estudo, sobre qualquer evento médico ou físico que você possa experimentar enquanto estiver recebendo o utilizando o sensor do estudo, bem como qualquer outro medicamento ou tratamento que você possa ter recebido.: Para quaisquer doenças ou lesões, você deve entrar em contato imediatamente com o médico do estudo, Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 99927-7364 (fora do horário comercial), ou em uma situação de emergência, procure atendimento adequado. A participação em um estudo clínico pode ser uma responsabilidade a mais em sua rotina. Considere os compromissos e responsabilidades do estudo como participante de estudo clínico ao decidir participar. É importante que você revele toda a história médica relevante ao médico e à equipe do estudo. É importante saber se você está tomando qualquer medicamento, seja prescrito ou não. Você deve seguir com atenção todas as instruções referentes ao estudo e cumprir com as mesmas.

Você deve informar seu médico do estudo sobre qualquer efeito colateral ou novo problema de saúde que venha se desenvolver durante sua participação neste estudo. Novos achados significativos em relação a sua segurança lhe serão informados.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Foram agendadas 3 medições de glicose em cada sessão de diálise por meio do sensor e 3 por

meio de glicemia capilar nas 2 semanas consecutivas que o sensor tiver instalado. Os exames laboratoriais realizados rotineiramente pela clínica de diálise serão utilizados para avaliar o grau de controle da diabetes no início do mês que o sensor for colocado.

Na visita final, seu médico do estudo decidirá qual é o melhor tratamento para que você mantenha nesse momento. Você não será cobrado pelos sensores pelo monitor de glicose, quaisquer medições de glicemia que foram realizadas (e todo o equipamento necessário), e pelas consultas e exames relacionados ao estudo. Alguns dados do prontuário também serão coletados pelo pesquisador do estudo e um exame de frutossamida ao início e ao fim do estudo será coletado por um laboratório externo.

O QUE ACONTECERÁ QUANDO A PESQUISA TERMINAR?

Caso seja necessário continuar o seu acompanhamento após o final do estudo, o médico do estudo irá garantir o seu retorno aos cuidados usuais praticados na instituição.

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO?

O principal benefício esperado é um controle melhor de seus níveis de glicose sanguínea e HbA1c e acompanhamento médico estrito. Você receberá o sensor da glicose no sangue durante todo o período de pesquisa. Você será então capaz de desempenhar um melhor controle glicêmico que previne o acesso ou progressão das complicações dessa doença. Você não precisa participar neste estudo para obter tratamento para seu diabetes. Caso tenha qualquer dúvida em relação às opções alternativas, pergunte ao seu médico do estudo. Você e seu médico do estudo podem decidir que tratamento é melhor para você.

O QUE ACONTECE SE NOVAS INFORMAÇÕES SE TORNAREM DISPONÍVEIS?

Você será informado pelo seu médico do estudo o quanto antes de toda nova informação relevante que se torne disponível no decorrer deste estudo e que possa afetar sua decisão em participar. Seu médico do estudo discutirá com você se você deseja ou não continuar no estudo. Se você decidir se retirar, seu médico do estudo tomará providências para que você continue recebendo os cuidados médicos necessários.

E COM RELAÇÃO À CONFIDENCIALIDADE?

A garantia de sigilo dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no centro de estudos. A forma de garantir este sigilo será identificá-lo(a) através de um código numérico, data de nascimento e as iniciais do seu nome. Somente a equipe do estudo será capaz de ligar o código numérico ao seu nome completo. Durante sua participação neste estudo clínico, seu médico do estudo irá coletar seus dados pessoais e os dados sobre sua saúde.

Você tem o direito de acessar seus dados junto ao médico do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos. Você também tem o direito de acessar seus registros médicos e os resultados dos seus exames a qualquer momento durante a sua participação neste estudo de pesquisa.

Caso você seja acompanhado por um médico pessoal, e caso você concorde com isso, o médico do estudo informará este médico sobre sua participação no estudo. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você concorda que as informações sobre sua saúde possam ser usadas e divulgadas durante este estudo de pesquisa. Além disto, seus dados codificados podem ser usados em publicações científicas.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

O Comitê de Ética em Pesquisa da Unichristus que revisa todos os estudos desenvolvidos no centro de pesquisa de seu do estudo, aprovou este documento, bem como o protocolo do estudo no qual você poderá estar participando.

COMO FICAM OS CUSTOS, OS RISCOS E MINHA SEGURANÇA?

O Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino metabólicas arcará com as despesas relacionadas a todos os exames requeridos pelo estudo. Portanto, sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. No entanto, sua participação neste estudo não será remunerada.

CONTATOS PARA MAIORES INFORMAÇÕES.

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é o Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 99927-7364 (fora do horário comercial). Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar sintomas inesperados e não habituais durante o estudo, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unichristus. R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-060, fone: 32658100. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O Comitê de Ética em Pesquisa da Unichristus é a instância da Unichristus responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

NÚMERO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Concordo em participar desse estudo. Concordo em cooperar totalmente com o médico do estudo e entrarei em contato com ele/ela imediatamente caso eu apresente quaisquer sintomas inesperados ou não usuais durante o estudo. Durante o período do estudo, eu informarei ao médico do estudo sobre quaisquer outros tratamentos médicos que eu possa vir a precisar.
3. Concordo em permitir que o pesquisador tenha acesso aos dados de meu prontuário e de outros exames que venha fazer durante o período do estudo. Concordo em coletar exames de sangue para análise por laboratório externo.
4. Informei ao médico do estudo sobre todas as minhas doenças e medicações que venho usando, além de informar sobre todas as minhas consultas médicas.
5. Informei também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.
6. Estou ciente de que se não cooperar com os pedidos e as orientações do médico do estudo, posso vir a me prejudicar ao participar deste estudo.
7. Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito
8. Representantes legais do patrocinador, Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades regulatórias nacionais e ou

internacionais poderão examinar e copiar meus registros médicos para verificar as informações neles coletadas.

Ao assinar este documento, autorizo este uso de meus registros.

9. Receberei uma segunda via assinada e rubricada em todas as páginas deste consentimento.

Nome do Paciente: _____

(a ser preenchido pelo paciente)

Assinatura do Paciente: _____

(ou nome e assinatura do representante legal, se aplicável)

Data: _____

Nome da Testemunha : _____

Assinatura da Testemunha _____

(se o paciente for deficiente visual ou analfabeto, se aplicável)

Data: _____

Investigador/Sub-investigador ou pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

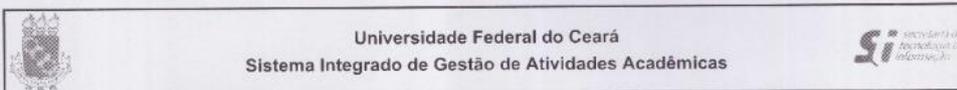
Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

ANEXO

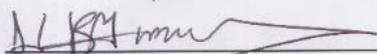


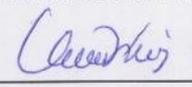
ATA DA SESSÃO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO
 UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
 PROGRAMA DE POS-GRADUACAO EM CIENCIAS MEDICO-CIRURGICAS

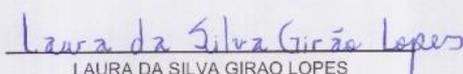
Como parte das exigências para concessão do grau de doutor, às 09:00 horas do dia 23 de Julho de 2021, realizou-se a sessão pública da defesa de tese de doutorado do aluno MARCELO ROCHA NASSER HISSA. O trabalho tinha como título: "Validacao do uso do sistema de monitorizacao continuo de glicose flash em paciente diabetico com doenca renal terminal durante o tratamento dialítico".

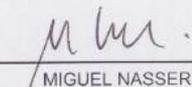
Compunham a banca examinadora os professores(as) doutores(as) SERGIO BOTELHO GUIMARAES, orientador, CARLOS ANTONIO BRUNO DA SILVA, LAURA DA SILVA GIRAO LOPES, MIGUEL NASSER HISSA e RICARDO PEREIRA SILVA. O candidato expôs oralmente a tese, em seguida os membros da banca procederam à arguição, e a sessão foi finalizada com a APROVAÇÃO, por parte da banca examinadora, do trabalho sem ressalvas.

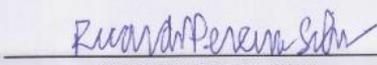
Foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da referida banca:


 SERGIO BOTELHO GUIMARAES
 Orientador


 CARLOS ANTONIO BRUNO DA SILVA
 Examinador Externo à Instituição


 LAURA DA SILVA GIRAO LOPES
 Examinadora Externa à Instituição


 MIGUEL NASSER HISSA
 Examinador Externo à Instituição


 RICARDO PEREIRA SILVA
 Examinador Externo ao Programa

Fortaleza, 23 de Julho de 2021

ANEXO

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Controle glicêmico do paciente diabético com doença renal terminal em diálise através do uso de sistema flash de monitoramento de glicose.

Pesquisador: MARCELO ROCHA NASSER HISSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13350119.6.0000.5049

Instituição Proponente: Instituto para o Desenvolvimento da Educação Ltda-IPADE/Faculdade

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.371.561

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado que avaliará um novo sistema de monitoramento de glicemia em pacientes diabéticos e nefropatas crônicos em tratamento dialítico.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o controle glicêmico do paciente diabético com doença renal terminal em diálise com o uso do sistema de monitoramento da glicose subcutânea instantânea. Comparar este método com a abordagem tradicional com glicosímetro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios do estudo são superiores aos potenciais riscos (quebra de sigilo durante acompanhamento dos pacientes, desconforto ao se implantar o dispositivo).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está muito bem estruturada e mostra relevância no contexto do acompanhamento de pacientes diabéticos com doença renal crônica em fase avançada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de forma correta, sem pendências.

Recomendações:

Descrever análise estatística na metodologia.

Endereço: Rua Joao Adolfo Gurgel, 133

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-060

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-6668

Fax: (85)3265-6668

E-mail: fc@fchristus.com.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 3.371.561

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não constam pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1340950.pdf	08/05/2019 16:57:06		Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	08/05/2019 16:56:39	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFreeUnichristus.doc	23/04/2019 01:11:21	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/04/2019 00:45:53	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	23/04/2019 00:44:32	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaraAutores.docx	23/04/2019 00:42:27	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraInstitui.docx	23/04/2019 00:41:48	MARCELO ROCHA NASSER HISSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 05 de Junho de 2019

Assinado por:
OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO
(Coordenador(a))