U.PORTO

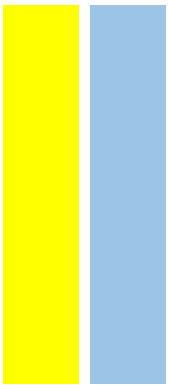
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# Monitorização contínua da glicose em grávidas com diabetes

Carolina Ferreira Gomes de Andrade

**M**

**2018**



# Monitorização contínua da glicose em grávidas com diabetes

Carolina Ferreira Gomes de Andrade
Endereço Eletrónico: carolinagomesandrade94@gmail.com
Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Jorge Manuel Dores
Universidade e Unidade Orgânica: Universidade do Porto
Unidade do SNS e Serviço: Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Endocrinologia
Endereço eletrónico: jorgedores@sapo.pt
Grau Académico ou título: Licenciado
Categoria Académica: Prof. Auxiliar Convidado
Categoria das carreiras médicas: Assistente Graduado
Categoria da carreira de investigação: Orientador

**Maio, 2018**

**Autora:** Carolina Ferreira Gomes de Andrade



**Orientador:** Dr. Jorge Manuel Dores



**Porto, 30 de maio de 2018**

# Dedicatória

À minha família, que foi o meu pilar ao longo deste percurso, por todas as palavras de consolo e motivação e por toda a confiança que sempre depositou em mim.

Ao Miguel, por toda a compreensão, apoio, partilha e companheirismo ao longo destes anos.

Aos meus colegas e amigos, por toda a amizade, auxílio, motivação e companheirismo.

# Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Jorge Dores, pela oportunidade que me deu e prontidão em aceitar o meu pedido, por toda a disponibilidade e auxílio prestados ao longo da elaboração desta dissertação e por todas as correções científicas, críticas construtivas e incentivo constante ao aperfeiçoamento da mesma.

# Lista de Abreviaturas

**AMGC** - automonitorização da glicemia capilar

**BGYR** - *bypass* gástrico em Y de *Roux*

**DG** - diabetes gestacional

**DM** - diabetes *mellitus*

**DRAM** - diferença relativa absoluta média

**EGA** - *Clarke error grid analysis*

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**GIG** - grande(s) para a idade gestacional

**GS** - glicose sanguínea

**IMC** - índice de massa corporal

**IISC** - infusão de insulina subcutânea contínua

**MCG** - monitorização contínua da glicose

**SAP** - *sensor-augmented insulin pump* (bombas de insulina potenciadas pela MCG)

# Resumo

**Introdução:** A prevalência da diabetes na gravidez tem vindo a aumentar, sendo a maioria dos casos de diabetes gestacional (DG), seguida da DM tipo 1 e da DM tipo 2. A hiperglicemia na gravidez está associada a um aumento da frequência de complicações maternas, fetais e neonatais. As grávidas diabéticas continuam a ser sujeitas a automonitorização invasiva e tratamento desprovido de meios completamente automáticos, obrigando a uma supervisão atenta e constante no seu quotidiano, o que afeta a sua qualidade de vida. Com o advento da monitorização contínua da glicose (MCG) tornou-se possível caracterizar os padrões diurnos de glicose, detetando anomalias, até então despercebidas, nomeadamente durante a noite, em ambulatório.

**Objetivo:** Revisão da MCG durante a gravidez, com destaque para o perfil de segurança e precisão, parâmetros de glicemia e resultados materno-fetais, bem como vantagens e limitações, abordando os dispositivos mais recentes.

**Métodos:** Foi efetuada uma revisão bibliográfica, recorrendo à análise de publicações científicas presentes na base de dados PUBMED e MEDSCAPE no período de 2000 a 2018. Foram incluídos apenas estudos clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas que englobassem uma população ou subpopulação de grávidas com diabetes. Para comparação com esta coorte, houve necessidade de se recorrer a artigos que descrevessem a MCG em grávidas não diabéticas.

**Resultados:** Os estudos têm demonstrado a obtenção de um melhor controlo glicémico e uma menor incidência de eventos hipoglicémicos com a utilização da MCG, comparativamente com a automonitorização da glicemia capilar (AMGC). No que diz respeito aos resultados materno-fetais, os estudos são controversos, apesar da maioria mostrar vantagens em relação à monitorização convencional. Relativamente à terapêutica com bomba de insulina, potenciada pela MCG, à monitorização remota e à monitorização *flash*, estas parecem vantajosas, sendo contudo necessários mais estudos para aferir a sua eficácia e segurança na gravidez. O «pâncreas artificial», ainda em investigação, parece ser a chave para mitigar as adversidades ainda existentes.

**Conclusões:** A MCG permite informar, educar, motivar e alertar pessoas com diabetes, com menor intervenção do utilizador e de forma menos invasiva. Embora a MCG esteja atualmente indicada como complemento da AMGC, esta tem mostrado uma precisão sobreponível aos dispositivos clássicos da glicemia capilar.



**Palavras-chave:** Monitorização contínua da glicose; monitorização *flash*; automonitorização da glicemia capilar; gravidez; diabetes gestacional; diabetes pré-gestacional; bomba de insulina potenciada pela monitorização contínua da glicose.

# Abstract

***Introduction:*** *The prevalence of diabetes in pregnancy has been increasing, with most cases of gestational diabetes (GD) followed by type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D). Hyperglycemia in pregnancy is associated with an increased frequency of maternal, fetal and neonatal complications. Diabetic pregnant women continue to be submitted to invasive self-monitoring and treatment without fully automatic means, requiring close and constant supervision in their daily routine, which affects their quality of life. With the advent of continuous glucose monitoring (CGM) it became possible to characterize diurnal glucose patterns, detecting previously unrecognized anomalies, including at night, in ambulatory.*

***Objective:*** *To review the CGM during pregnancy, in particular the safety and accuracy profile, blood glucose parameters and maternal-fetal outcomes, as well as advantages and limitations, addressing the most recent devices.*

***Methods:*** *A literature review was carried out, using the analysis of scientific publications in the PUBMED and MEDSCAPE database between 2000 and 2018. Only randomized clinical trials, meta-analyzes and systematic reviews were included that encompassed a population or subpopulation of pregnant women with diabetes. For comparison with this cohort, it was necessary to use articles describing CGM in non-diabetic pregnant women.*

***Results:*** *Studies have shown a better glycemic control and a lower incidence of hypoglycemic events with the use of MCG, compared with the self-monitoring of blood glucose (SMBG). Regarding maternal-fetal outcomes, the studies are controversial, although most show advantages over conventional monitoring. In respect of sensor-augmented pump, remote monitoring and flash monitoring, these seem advantageous, but further studies are needed to assess their efficacy and safety in pregnancy. The "artificial pancreas', is still under investigation, but it seems to be the key to mitigate most of the adversities that still exist.*

***Conclusions:*** *CGM allows to inform, educate, motivate and alert people with diabetes, with less intervention of the user and in a less invasive way. Although CGM is currently indicated for use in addition to the SMBG, it has shown a similar accuracy to conventional capillary glycemia devices.*



***Keywords:*** *Continuous glucose monitoring; flash glucose monitoring; blood glucose self-monitoring; pregnancy; gestational diabetes; pregestational diabetes; sensor-augmented pump*

# Índice

Dedicatória ..... i
Agradecimentos ..... ii
Lista de Abreviaturas ..... iii
Resumo ..... iv
Abstract ..... v
Índice de tabelas ..... vii
Índice de figuras ..... viii
Índice de gráficos ..... ix
Introdução ..... 1
Metodologia ..... 2
O conceito de euglicemia na gravidez ..... 3
O estado hiperglicémico ..... 4
A tendência para a hipoglicemia ..... 4
Recomendações dos níveis de glicemia ..... 5
Monitorização contínua da glicose na gravidez ..... 5
Padrão de reconhecimento da MCG na gravidez ..... 6
Eficácia, segurança e precisão da MCG ..... 7
Na gravidez ..... 7
A nova geração dos sistemas de MCG ..... 9
Resultados maternos e fetais do uso de MCG na gravidez ..... 9
Variáveis maternas ..... 10
Variáveis fetais/neonatais ..... 11
Terapêutica com bombas de insulina potenciadas pela MCG ..... 13
Perspetivas dos sistemas de ansa fechada na gravidez ..... 14
MCG durante o trabalho de parto ..... 15
Barreiras ao uso da MCG na gravidez ..... 15
Monitorização remota na gravidez ..... 17
MCG – sistema Flash ..... 18
Perspetivas futuras da MCG ..... 20
Bibliografia ..... 23

# Índice de tabelas

**Tabela I:** Valores alvo de glicemia na gravidez com DG e com diabetes pré-gestacional, segundo a *American Diabetes Association*.....i

# Índice de figuras

**Fig. 1:** Representação dos constituintes do Sistema de MCG (*Dexcom G4 Platinum*).....ii
**Fig. 2:** Características do sensor e do transmissor.....iii
**Fig. 3:** Características do recetor.....iv
**Fig. 4:** Resultados do questionário de aceitabilidade do utilizador (*FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System).*.....v

# Índice de gráficos

**Gráfico 1:** Relação entre a glicemia capilar e os valores de glicose do sensor de dados usados na calibração.....vi
**Gráfico 2:** Análise da EGA, comparando os resultados do sensor do *FreeStyle Libre* com os resultados da glicemia capilar.....vii

# Introdução

A diabetes na gravidez engloba tanto a diabetes pré-gestacional (DM tipo 1 e DM tipo 2) como a DG. A DG define-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado ou detetado pela primeira vez no decurso da gravidez.[1]

A prevalência da diabetes na gravidez tem vindo a aumentar, sendo a maioria dos casos de DG, seguida da DM tipo 1 e da DM tipo 2. O aumento da DG e da DM tipo 2 tem vindo a ocorrer em paralelo com o aumento da obesidade em todo o mundo, a que se associa também, no caso da DG, o aumento da incidência com a programação da gravidez para idades mais tardias nos países desenvolvidos. Estima-se que até 6-7% das gestações são complicadas pela diabetes e que, aproximadamente, 90% desses casos representam mulheres com DG.[2] Efetivamente, a hiperglicemia é uma das condições patológicas mais comummente encontradas durante a gravidez e a *International Diabetes Federation* estima que 1 em cada 6 nascimentos são de mulheres com alguma forma de hiperglicemia na gravidez.[3]

A hiperglicemia na gravidez está associada a um aumento da incidência de complicações maternas, fetais e neonatais. A morbilidade materna inclui perturbações hipertensivas da gravidez, nomeadamente pré-eclâmpsia, trauma no parto e futuro desenvolvimento de DM tipo 2. As morbilidades perinatais e neonatais também se encontram aumentadas. Dependendo do momento (embrionário/fetal) da exposição, diferentes eventos podem ocorrer: restrição de crescimento intrauterino e malformação de órgãos podem ocorrer no primeiro trimestre; durante o segundo trimestre, no momento de desenvolvimento e diferenciação cerebral, lesões psicológicas, intelectuais ou de comportamento; e, por fim, ao longo do terceiro trimestre, a proliferação anormal de adipócitos e células musculares fetais, juntamente com hiperplasia das células beta pancreáticas e das células neuroendócrinas, pode ser responsável pelo desenvolvimento de macrossomia e crianças grandes para a idade gestacional (GIG), o que poderá assumir consequências a longo prazo, como obesidade, DM tipo 2 e hipertensão. As complicações neonatais incluem também distocia de ombro, dificuldade respiratória, hipoglicemia, policitemia e hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, a diabetes na gravidez encontra-se associada a maior incidência de cesariana eletiva e parto pré-termo.[3]

A manutenção do controlo glicémico, tanto na gravidez normal como na gravidez com alteração metabólica, contribui significativamente para a redução dos resultados perinatais adversos.[4] É muito importante, particularmente para mulheres com DM pré-gestacional, o planeamento da gravidez, uma vez que um deficiente controlo glicémico durante o período de organogénese é conhecido como causador de malformações fetais, assim como de

abortamento. Durante os segundo e terceiro trimestres, um controlo glicémico apertado, previne o crescimento fetal em excesso e minimiza as anormalidades metabólicas ao nascimento, como a hipoglicemia neonatal.[5]

O maior obstáculo na obtenção de uma glicemia materna próxima do normal é o risco de hipoglicemia grave, definindo-se esta como a necessidade de assistência de outra pessoa para administrar hidratos de carbono *per os* ou injetar glucagon/glicose para restaurar os níveis de glicemia. Mulheres com uma história de hipoglicemia grave no ano anterior à conceção encontram-se sob um maior risco, sendo que uma grande parte irá vivenciar uma hipoglicemia grave na gravidez, particularmente na primeira metade desta.[6]

A AMGC faz parte integrante da monitorização da diabetes e tem mostrado melhorar o controlo glicémico. Contudo, muitas vezes este método não agrada às doentes, já que, estando associado a dor e sendo invasivo, pode tornar-se inconveniente e eminentemente disruptivo do seu quotidiano.[7]

Com o advento da monitorização contínua tornou-se possível caracterizar os padrões diários de glicose para detetar ligeiras anormalidades no metabolismo da glicose em ambulatório.[4]

Comparando com a AMGC, a MCG permite uma melhor visão sobre os níveis de glicemia ao longo do dia e fornece informação acerca da direção, magnitude, duração, frequência e causas de flutuações dos níveis de glicemia, podendo identificar e evitar períodos indesejáveis de hipoglicemia e hiperglicemia.[8] Efetivamente, a MCG fornece medições da glicose mais frequentes e mais informações das flutuações a curto e a médio prazo dos níveis de glicose comparativamente com a automonitorização ou a HbA1c.[9]

Tendo em conta a forte associação entre o controlo de glicemia materna e os resultados materno-fetais, existirão potenciais benefícios clínicos e de custo-efetividade do uso do sistema de MCG antes e durante a gravidez nas mulheres com diabetes. Este artigo de revisão visa a abordagem dos avanços científicos publicados sobre a MCG durante a gravidez, quando comparada com a AMGC, destacando o perfil de segurança e precisão, parâmetros de glicemia e resultados materno-fetais, assim como as suas vantagens, limitações e perspetivas futuras. Além disso, aborda questões mais recentes como a terapêutica com dispositivos de perfusão subcutânea de insulina, potenciados pela MCG, monitorização *flash*, monitorização remota e sistemas de ansa fechada (“pâncreas artificial”).

# Metodologia

Para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa da literatura na base de dados bibliográfica PUBMED e MEDSCAPE. A pesquisa bibliográfica

dos artigos científicos foi realizada entre os meses de julho de 2017 e maio de 2018. As palavras-chave utilizadas, em inglês, foram: monitorização contínua da glicose; monitorização *flash*; automonitorização da glicemia capilar; gravidez; diabetes gestacional; diabetes pré-gestacional; bomba de insulina potenciada pela monitorização contínua da glicose.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês e entre 2000-2018. A pesquisa inclui também artigos das referências bibliográficas de estudos selecionados. Para complementar a dissertação com recurso a definições, posições de sociedades científicas e perspetivas futuras da utilização destes dispositivos de monitorização contínua da glicose, houve necessidade de recorrer a artigos recentes de revisão teórica, Sociedades Científicas, editoriais e comentários.

# O conceito de euglicemia na gravidez

A gravidez pode estar associada a múltiplas alterações fisiológicas metabólicas, bioquímicas, hematológicas e imunológicas.[10]

Um estudo com o objetivo de definir o perfil glicémico normal em grávidas não diabéticas avaliou 57 grávidas não diabéticas com peso normal e obesas. Relativamente ao grupo de mulheres com peso normal, o nível médio de glicemia em jejum foi 75 ± 12 mg/dL; o pico pós-prandial médio foi 110 ± 16 mg/dL e o tempo necessário para alcançar o pico pós-prandial foi 70 ± 13 minutos. As mulheres obesas apresentaram um pico de glicose pós-prandial médio significativamente superior, aumento do intervalo de tempo para o pico de glicose e uma média de glicemia significativamente mais baixa durante a noite. Não foram encontradas diferenças na média da glicemia em jejum entre obesas e não obesas.[10]

Um estudo realizado por *Nielsen et al*, que incluiu mulheres não diabéticas não grávidas, mulheres no início da gravidez e mulheres no final da gravidez, demonstrou uma queda do nível superior de normalidade da HbA1c de 6,3% para 5,7% no início da gravidez e para 5,6% no terceiro trimestre de gravidez, indicando uma redução dos níveis de HbA1c durante a gravidez sem diabetes.[11] Estudos observacionais mostraram baixa taxa de complicações fetais com HbA1c materna < 6-6.5% no início da gestação. Nos 2º e 3º trimestres, a HbA1c materna < 6% apresenta o menor risco para crianças GIG enquanto que outros resultados adversos, nomeadamente, risco de parto pré-termo, pré-eclâmpsia e necessidade de infusão de glicose neonatal, aumentam com a HbA1c materna ≥ 6.5%.[12][13]

## O estado hiperglicémico

A gravidez está associada a uma resistência à ação da insulina, interferindo na captação e utilização de glicose. As mudanças na resistência à insulina ocorrem de forma a facilitar o transporte de glicose através da placenta, assegurando o normal crescimento e desenvolvimento fetal. Se a resistência à ação da insulina materna ultrapassar a sua capacidade de produção de insulina, por insuficiência absoluta (DM tipo 1) ou relativa (DM tipo 2 e DG), pelo pâncreas materno, ocorre hiperglicemia materna e, consequentemente, por passagem transplacentar, hiperglicemia fetal, causando hiperinsulinismo fetal, o que leva ao crescimento excessivo do feto.[14]

## A tendência para a hipoglicemia

A hipoglicemia tem sido detetada de forma mais prevalente na gestante comparando com a não gestante e ocorre em cerca de 36 a 71% das grávidas sob o uso de insulina.[15] A hipoglicemia durante a gravidez pode comprometer o bem estar materno e fetal, tendo sido proposta a ocorrência de potenciais efeitos adversos que conduzem a malformações fetais, crianças pequenas para a idade gestacional e deficiente desenvolvimento neuropsíquico.[16]

*Mazze et al* realizaram um estudo observacional prospetivo que comparou 82 mulheres grávidas, das quais 51 não apresentavam comorbilidades, 25 apresentavam DG e 6 diabetes pré-gestacional, com 21 mulheres não diabéticas e não grávidas. Concluíram que a percentagem de tempo em hipoglicemia (glicose no sangue (GS) < 60 mg/dL) foi significativamente superior ($p<0,0005$) em todos os grupos de grávidas e que os níveis de glicose pós-prandial foram inferiores quando comparados com a amostra de mulheres não grávidas com metabolismo normal da glicose. De facto, os níveis de glicemia durante a gravidez são quase 20% inferiores nas grávidas sem diabetes, na grávidas com DG e nas grávidas com diabetes pré-gestacional, quando comparados com mulheres não grávidas.[4]

Além disso, nas grávidas diabéticas, um controlo apertado da glicemia, principalmente com insulinoterapia, pode aumentar o risco de eventos de hipoglicemia grave. A hipoglicemia grave é três vezes mais frequente no início da gravidez do que no período anterior à conceção e a sua incidência é maior entre as 8ª e 16ª semanas de gestação, sendo mais baixa na segunda metade da gravidez.[6] Um estudo observacional prospetivo foi realizado com 108 grávidas com DM tipo 1 com o objetivo de avaliar a ocorrência de hipoglicemia ligeira e grave e analisar a influência de um controlo metabólico apertado na ocorrência de hipoglicemia grave. Concluiu-se que na gravidez com DM tipo 1, a incidência de hipoglicemia ligeira e grave foi maior no início da gravidez, embora o controlo metabólico tenha sido mais apertado no final desta. Os fatores preditores de

hipoglicemia grave foram a história prévia de hipoglicemia grave e alteração do estado de consciência. Além disso, 52% dos episódios de hipoglicemia grave ocorreram durante o sono, dos quais 37% durante a noite.[6]

### Recomendações dos níveis de glicemia

A monitorização em jejum e pós-prandial da glicemia está recomendada para aferir o controlo metabólico em mulheres grávidas com diabetes. Na tabela I (consultar lista de tabelas) estão representados os valores de glicemia alvo na gravidez com diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional, segundo a *American Diabetes Association*. Estes valores representam um ótimo controlo, podendo ser ajustados no caso de mulheres com história ou insensibilidade à hipoglicemia.[17]

Observando a tabela, concluímos que os valores alvo recomendados para grávidas com diabetes são superiores aos níveis de glicemia geralmente encontrados em grávidas não diabéticas, bem como ao valor a partir do qual se diagnostica diabetes gestacional (GS em jejum ≥ 92 mg/dL). Isto pode ser explicado pelo maior risco de eventos hipoglicémicos a que as grávidas com diabetes estão sujeitas, devido à maior variabilidade glicémica na diabetes, que poderá ser ultrapassada com a utilização da MCG.

## Monitorização contínua da glicose na gravidez

Um monitor contínuo de glicose consiste num sensor, num transmissor *wireless* e num recetor que permite ao utilizador acompanhar as medições da glicose intersticial em tempo real ou retrospetivamente. Na MCG, um sensor descartável é inserido no tecido subcutâneo (abdominal ou no braço, por exemplo) para medir a glicose no fluído intersticial e armazena valores numa faixa de 2,2-22,2 mmol/L (40-400 mg/dL). O sensor está conectado ao transmissor. Os níveis de glicose intersticial são transformados para refletir a correspondente concentração de glicemia. A maioria dos sensores necessita de ser calibrada, com dados obtidos da glicemia capilar, pelo menos 2 vezes por dia, de forma a permitir uma correlação suficientemente confiável entre os resultados da glicose intersticial e capilar. Cada sensor determina continuamente a glicose a cada 5-10 segundos, fornecendo um valor médio da glicose intersticial a cada 5 minutos e armazena estes dados na memória do monitor, sendo possível obter até 288 medições de glicemia (12x24) por dia. A substituição dos sensores ocorre a cada 3 a 6 dias, dependendo do fabricante. Os dispositivos estão equipados com alarmes que alertam o doente no caso da ocorrência de uma hipo ou hiperglicemia.[5][8][18] Nas figuras 1, 2 e 3 (consultar lista de figuras) encontram-

se a representação dos constituintes do sistema de MCG, as características do sensor e do transmissor e as características do recetor, respetivamente.

Atualmente, estão disponíveis dois tipos de MCG: intermitente (retrospetivo) e em tempo real (contínuo). O sistema intermitente determina as concentrações de glicose durante um certo período de tempo, permitindo armazenar a informação num monitor, podendo a descarga da mesma ser feita posteriormente e permitindo assim uma visão retrospetiva das flutuações glicémicas. Isto facilita a elaboração de um plano de dieta, de exercício e de ajustamento das doses dos antidiabéticos, caso necessário. O sistema em tempo real fornece continuamente as concentrações de glicose no momento, construindo uma sequência que pode facilitar a previsão de potenciais eventos hipoglicémicos.[8][18]

Alguns dos aparelhos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) incluem o CGMS® (Medtronic, Inc., Sylmar, CA), o Guardian® REAL-Time System (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), o SEVEN® system (DexCom™, San Diego, CA) e o FreeStyle Navigator® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA).[18]

## Padrão de reconhecimento da MCG na gravidez

Alguns estudos compararam os padrões glicémicos da MCG entre mulheres grávidas com um metabolismo da glicose anormal e mulheres grávidas e não grávidas com um metabolismo da glicose normal.

Os valores de glicose pós-prandial parecem ser a medida mais eficaz para determinar o risco de macrossomia e de outros resultados adversos na gravidez.[19] *Chen et al* realizaram um estudo com o objetivo de comparar o perfil glicémico diário refletido na MCG com o perfil glicémico diário obtido da AMGC em mulheres com DG e avaliar as potenciais diferenças nas estratégias de tratamento baseadas nos dois métodos de monitorização. Algumas mulheres foram tratadas com insulina e outras apenas com modificações na dieta. Foi efetuada uma alteração na dose de insulina de todas as mulheres sob MCG. Assim, a MCG mostrou-se útil no controlo da DG e no ajustamento da terapêutica da diabetes, podendo detetar, com precisão, os níveis de glicemia pós prandial e os episódios de hipoglicemia noturna que podem não ser reconhecidos pela AMGC.[20]

A MCG tem sido utilizada em situações especiais na gravidez, como na gravidez após *bypass* gástrico em Y de *Roux* (BGYR), nas gestações de obesas, na hipoglicemia assintomática e no exercício físico. De facto, um estudo realizado com 35 mulheres grávidas não diabéticas, após BGYR, mostrou que as características da MCG são semelhantes aquelas das doentes após BGYR não grávidas, nas quais são descritas mudanças rápidas e amplas na glicose intersticial e elevada exposição à hiperglicemia, no entanto o pico de glicose pós-prandial é mais precoce.[21] Um estudo realizado por *Harmon*

*et al* concluiu que mulheres obesas sem diabetes apresentam perfis de glicose noturna e diurna superiores aos de mulheres com peso normal, apesar de uma dieta controlada, tanto no início como no final da gestação.[22] Um estudo com MCG mostrou que tanto as mulheres grávidas euglicémicas, como as mulheres com DG sob insulinoterapia, apresentam episódios de hipoglicemia assintomática, concluindo-se que isto pode representar uma adaptação fisiológica da gravidez, sendo esta resposta exacerbada na presença de insulinoterapia.[16] Por fim, durante um período de realização de exercício físico seria particularmente útil a utilização de MCG, de forma a registar a variação da glicemia, contudo a precisão do sistema parece ser mais baixa neste contexto, uma vez que os níveis de glicose estão constantemente em mudança.[23]

## Eficácia, segurança e precisão da MCG

### Na gravidez

Os dispositivos de MCG têm-se tornado progressivamente mais precisos, discretos, pequenos, confortáveis e fáceis de usar. Os resultados de vários estudos sugerem que o uso de MCG como ferramenta educacional durante a gravidez está associado a uma melhoria do controlo glicémico materno, quer devido a uma diminuição do tempo em hiperglicemia, quer no que diz respeito a uma redução da frequência dos episódios de hipoglicemia. *Murphy et al* concluíram que, num grupo de grávidas com DM tipo 1 e DM tipo 2, entre as 32 e as 36 semanas, foi registada uma redução dos níveis de HbA1c mais acentuada no grupo sob MCG comparativamente com o grupo sob cuidados pré-natais *standard* (p=0.007). Neste estudo, observou-se que as melhorias nos perfis glicémicos foram obtidas gradualmente ao longo do período em estudo, em vez de imediatamente após uma consulta; isso enfatiza a importância de utilizar os dados da MCG como uma ferramenta para facilitar a educação da doente, preferencialmente no período de pré-conceção.[24] Um outro estudo concluiu que o sistema de MCG deteta uma proporção marcadamente mais elevada de grávidas com DG a necessitar de medicação antihiperglicémica comparado com a AMGC.[25] Adicionalmente, a MCG parece diagnosticar níveis elevados de glicose pós-prandial e eventos hipoglicémicos noturnos que não são habitualmente reconhecidos pela AMGC, podendo servir como base para determinar planos terapêuticos.[26]

Ao longo de vários estudos, refere-se a ocorrência ocasional de um ligeiro eritema e inflamação na região da inserção do sensor, não tendo sido, contudo, registada a ocorrência de infeção cutânea. Além disso, alguns utilizadores referem desconforto com o uso do aparelho e enfatizam as adversidades relacionados com o banho. No entanto, a MCG tem-se mostrado bem tolerada, apresentando, além das vantagens já mencionadas,

a capacidade de medir os níveis de glicose durante o dia e a noite sem interromper as atividades de vida diária.[9][24][27]

A adoção desta tecnologia tem ocorrido lentamente e o seu uso tem sido limitado, apesar do seu potencial benefício no controlo glicémico. Para este facto, pode ter contribuído o impacto negativo da baixa precisão, fiabilidade e utilidade dos sistemas de MCG, em tempo real, mais antigos.[28] Como resultado, os utilizadores apresentaram queixas e frustrações em relação a esta tecnologia. Na verdade, a satisfação ou insatisfação dos utilizadores com a precisão assume um grande impacto na sua confiança nos dispositivos, estando uma maior satisfação relacionada com melhor adesão, ajustes de insulina mais agressivos, melhoria na qualidade de vida, menor dependência da AMGC e menos desconforto percecionado com os alarmes.[29]

Os sistemas de MCG em tempo real atuais diferem consideravelmente dos aparelhos de gerações anteriores em termos de precisão, fiabilidade e utilidade, mas também no que diz respeito ao tamanho e forma do sensor, à sua duração de vida e necessidade de calibração.[30] A diferença relativa absoluta média (DRAM, em %) é definida como o desvio relativo dos valores de um sensor em relação ao valor de referência; quanto menor a diferença, mais próximos se encontram os valores de leitura do sensor dos valores de glicose de referência, o que confere uma melhor precisão ao aparelho. O primeiro sistema fabricado e aprovado pela FDA, em 2001, tinha um valor de DRAM de 22%.[30] Mais recentemente, os sistemas de MCG de 2ª e 3ª geração, aprovados pela FDA, em 2007 e 2009, apresentaram valores de DRAM de 16.7% e 15.9%, respetivamente.[31][32]

Apesar dos benefícios demonstrados nos estudos anteriores, algumas pesquisas têm mostrado que os níveis de glicose no fluído intersticial são 20-50% mais baixos que os níveis de glicemia, o que representa uma limitação. No entanto, a calibração da MCG com os níveis de glicemia capilar possibilita a correção desta diferença.[4] Um estudo, com o objetivo de avaliar a precisão do aparelho de MCG, recrutou 15 mulheres grávidas com DM tipo 1. Estas utilizaram o aparelho de MCG durante 3 dias e foi-lhes solicitado que determinassem pelo menos 7 medições de glicemia capilar por dia, das quais 4 seriam utilizadas para a calibração do aparelho, registando as restantes num bloco de notas. A precisão da MCG foi estudada por comparação dos valores de glicemia não utilizados para a calibração com os valores de glicose do sensor medidos simultaneamente, utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, a média da diferença absoluta e a *Clarke error grid analysis* (EGA). A EGA quantifica a precisão dos sistemas de medição de glicose em toda a faixa de valores de glicose. O coeficiente de correlação entre os valores de glicemia não calibrados e os valores de glicose do sensor foi 0.94 ($p<0.001$). Dos dados não utilizados para calibração, 93.8% encontraram-se na zona clinicamente aceitável (A e B) da EGA (consultar lista de gráficos - gráfico 1). Os resultados deste estudo mostraram que, em

mulheres grávidas com DM tipo 1, a MCG é precisa, quando comparada com as medições da glicemia capilar, desde que 93.8% dos dados se encontrem na zona clinicamente aceitável da EGA.[33]

### A nova geração dos sistemas de MCG

Um sistema de MCG de 4ª geração, o *Dexcom G4 Platinum* (DG4P), foi aprovado pela FDA em outubro de 2012 e tem potencial para resolver muitas das preocupações abordadas nos sistemas anteriores. *Christiansen et al* realizaram um estudo com o objetivo de comparar a precisão e a fiabilidade do novo sistema de MCG, DG4P, com um sistema de geração prévia, o *Dexcom SEVEN PLUS* (DSP). Este estudo demonstrou uma precisão superior do DG4P comparado com o DSP (DRAM de 13% vs 16% e percentagem superior na zona A de precisão clínica). Além disso, o sistema DG4P detetou hipoglicemia clínica (GS < 70 mg/dL) 88% do tempo, enquanto que este achado foi detetado em apenas 73% do tempo com o DSP.[34]

Mais recentemente, a FDA aprovou o sistema *Dexcom G5 Mobile*, o qual fornece leituras de glicose em tempo real, para doentes com DM tipo 1 ou tipo 2. Este sistema, além de englobar, tal como os anteriores, um sensor, um transmissor e um recetor, inclui também uma aplicação de telemóvel, que permite ao utilizador aceder aos dados de glicose remotamente em qualquer lugar e a qualquer momento. O recetor exibe os valores de glicose em tempo real (a cada 5 minutos) e as suas flutuações, alertando o utilizador quando os níveis de glicemia ultrapassam o limite (definido em fábrica – 55 mg/dL). A DRAM deste aparelho é 9% quando comparada com os valores YSI, sendo provavelmente o aparelho com maior precisão, na atualidade.[35][36]

Assim, a evolução na precisão e no desempenho dos aparelhos de MCG de última geração pode levar a uma maior aceitação pelo clínico e pelo doente, a um uso mais sustentado da tecnologia e a um controlo glicémico mais apertado. Além disso, as melhorias na precisão e fiabilidade dos sensores também podem ser importantes no que diz respeito a avanços no desenvolvimento dos sistemas de «pâncreas artificial». Apesar disso, estes dispositivos ainda não foram aprovados em mulheres grávidas, sendo necessários estudos nesta população.

## Resultados maternos e fetais do uso de MCG na gravidez

Embora a AMGC seja uma ferramenta fundamental para as doentes com DG em monitorização intensiva, esta não é suficiente para uma monitorização precisa da DG, uma vez que os episódios de hiperglicemia pós-prandial ou os episódios de hipoglicemia, especialmente hipoglicemia noturna, podem ser indetetáveis. Com o objetivo de superar

esta lacuna, começou a utilizar-se o sistema de MCG, para avaliar as flutuações de glicose em 24 horas. Efetivamente, o fator mais importante na gestão da diabetes na gravidez é o controlo glicémico, de forma a reduzir os efeitos adversos nestas gestações. O rastreio e o tratamento precoces da DG reduzem a morbilidade perinatal e melhoram os resultados pós-parto.[37][38] Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a utilização da MCG e variáveis maternas, como a variabilidade glicémica, a ocorrência de parto por cesariana, parto pré-termo, pré-eclâmpsia e o ganho de peso materno, assim como entre a MCG e variáveis fetais e neonatais, nomeadamente, a ocorrência de macrossomia, crianças GIG, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia.

## Variáveis maternas

### *Variabilidade glicémica*

A variabilidade glicémica é um parâmetro que tem sido estudado em vários ensaios. Num estudo coorte realizado com 340 mulheres com DG foi observado que o desvio padrão da glicemia, a amplitude média das flutuações glicémicas e a média dos valores diários de glicose foram significativamente mais baixos no grupo de MCG comparados com os valores obtidos no grupo de cuidados de rotina isolados ($p<0.001$).[38] Além disso, um outro estudo incluiu 21 grávidas, das quais 5 eram diabéticas (3 com DM tipo 1, 1 com DM tipo 2 e 1 com DG) e 16 não diabéticas, todas recrutadas para MCG por 3 dias associada a AMGC, pelo menos 3 vezes por dia, seguidas pelo rastreio de rotina da DG às 26-28 semanas de gestação. A magnitude e a duração das flutuações da glicemia foram medidas como «índice glicémico (IG)», que representa o produto do valor médio de glicemia acima do *cutoff* definido (130 mg/dL) pelo número de episódios de flutuação glicémica medidos em intervalos de 5 minutos num período de 24 horas. A maioria das participantes, quer diabéticas, quer não diabéticas, demonstraram episódios graves de flutuações de glicemia acima de 130 mg/dL. Foi observada uma correlação positiva entre o percentil de peso ao nascimento e o IG > 130 mg/dL ($p<0.03$). A magnitude das flutuações glicémicas foi mais facilmente quantificada usando a MCG e seria subestimada pela AMGC.[39]

### *Pré-eclâmpsia, parto por cesariana e parto pré-termo*

Além dos achados acerca da variabilidade glicémica, *Taslimi et al* verificaram também que o grupo de MCG se encontrava sob menor risco de pré-eclâmpsia e de parto por cesariana comparado com o grupo de cuidados de rotina ($p<0.05$).[39] Um outro estudo mostrou que a incidência de pré-eclâmpsia foi significativamente mais baixa nas mulheres com MCG do que nas mulheres com AMGC isolada, contudo não foi registada diferença na incidência de cesarianas entre os grupos. O mesmo estudo, mostrou que mais recém-

nascidos nasceram com uma idade gestacional inferior a 37 semanas no grupo de cuidados de rotina comparativamente com o grupo de MCG ($p<0.05$).[38] Por outro lado, estudos têm demonstrado a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao parto por cesariana e à ocorrência de pré-eclâmpsia [27][25], bem como em relação ao parto pré-termo.[40][41]

### *Ganho de peso materno*

Segundo o Consenso de Diabetes Gestacional, o ganho ponderal aconselhado durante a gravidez é influenciado pelo índice de massa corporal (IMC) prévio. De facto, enquanto o ganho ponderal total de uma mulher com IMC classificado como "baixo peso" se deve encontrar entre os 12,5 e os 18 Kg, o ganho ponderal total de uma mulher obesa, não deve ultrapassar os 9 Kg.[42] Um estudo prospetivo, observacional e randomizado incluiu 106 mulheres com DG, entre as 24 e as 28 semanas de gestação, e comparou a proporção de ganho de peso entre o grupo com MCG+AMGC e o grupo com AMGC isolada. As grávidas sob MCG foram alocadas, de forma randomizada, nos subgrupos precoce ou tardio, isto é, sob MCG entre as 24 e as 28 semanas (2º trimestre) ou entre as 28 e as 36 semanas (3º trimestre), respetivamente. Comparado com o grupo da AMGC, o grupo da MCG apresentou uma proporção menor de grávidas com excessivo ganho de peso gestacional e uma maior proporção de grávidas com ganho de peso apropriado ($p=0.039$). Além disso, as mulheres que iniciaram mais precocemente a MCG ganharam menos peso do que aquelas que iniciaram a MCG no 3º trimestre ($p=0.003$). Assim, uma implementação precoce da MCG parece reduzir o ganho de peso entre as mulheres com DG.[27]

## Variáveis fetais/neonatais

### *Grande para a idade gestacional*

Um estudo, no qual foram incluídas 117 mulheres, com DM tipo 1 e DM tipo 2, que usaram MCG ao longo de toda a gravidez, confirmou que uma proporção substancial de valores elevados da glicose durante a monitorização contínua de gestações diabéticas resulta em crianças GIG, mesmo quando estas gestações cursam com valores de HbA1c controlados. Na verdade, os níveis de HbA1c fornecem uma medição retrospetiva da média dos níveis de glicose e podem estar subestimados, uma vez que a gravidez está frequentemente associada à presença de anemia. Esta medida é menos capaz de detetar variações de curto prazo nos níveis de glicose, que podem ser relevantes no desenvolvimento de crianças GIG.[9] *Murphy et al* mostraram uma mediana de percentis de peso ao nascimento de 69 no grupo de intervenção (MCG + AMGC) comparado com 93

no grupo controlo (MCG isolada) (p=0.02).[24] Por outro lado, dois estudos mostraram não haver diferenças estatisticamente significativas para a variável GIG entre o grupo controlo e o grupo sob MCG [40][27], embora um destes estudos apresentasse uma amostra reduzida.[27]

### *Macrossomia*

*Murphy et al* mostraram que 35% das crianças do grupo sob MCG foram macrossómicas quando comparadas com 60% das crianças do grupo controlo (p=0.05).[24] No entanto, alguns estudos não verificaram diferenças estatisticamente significativas na macrossomia entre o grupo de controlo e o grupo sob MCG.[27][25]

### *Hipoglicemia neonatal*

A hipoglicemia ocorre com alguma frequência em filhos de mães diabéticas, mesmo após uma gravidez diabética bem controlada. A hipoglicemia neonatal, definida como o nível de glicemia < 30 mg/dL (1.65 mmol/L) nas primeiras 24h de vida ou < 45 mg/dL (2.5 mmol/L) após esse período, constitui um dos problemas metabólicos mais comuns nos recém-nascidos.[43] *Stenninger et al* apresentaram como um dos objetivos do seu estudo, a avaliação dos níveis de glicose materna em relação à adaptação da glicose do recém-nascido e a necessidade de tratamento com glicose endovenosa (ev). Foi utilizada MCG para medir o controlo da glicose durante o parto e para calcular a concentração de glicose média e a área abaixo da curva (AAC) nos últimos 120 minutos antes do parto. Todas as crianças foram transferidas para uma unidade de cuidados intensivos neonatais para alimentação oral precoce e medições da glicemia até às 14h após o parto, recebendo glicose ev no caso dos valores de glicemia se encontrarem persistentemente inferiores a 40 mg/dL. Tanto a AAC ao longo dos 120 minutos, como a concentração da glicose média antes do parto estavam significativamente associadas com a necessidade de administração de glicose ev nos recém-nascidos. Assim, sugere-se que a euglicemia materna durante o parto pode reduzir a ocorrência de hipoglicemia pós-natal e a necessidade de tratamento com glicose ev nos recém-nascidos.[44] Num outro estudo, menos recém-nascidos, no grupo de MCG, experimentaram hipoglicemia comparado com o grupo de cuidados de rotina (p<0.05).[38] Um estudo recente realizado por *Feig et al* concluiu que houve uma menor incidência de hipoglicemia neonatal a necessitar de glicose ev (p<0.0250) no grupo sob MCG além da AMGC comparativamente com o grupo sob AMGC isolada.[41] Outros estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os episódios de hipoglicemia neonatal no grupo sob MCG e no grupo controlo.[27][40][45]

### *Hiperbilirrubinemia*

Um estudo coorte prospetivo randomizou 340 mulheres grávidas com DG em dois grupos: grupo de cuidados de rotina e grupo de MCG, além dos cuidados de rotina. Este estudo concluiu que menos recém-nascidos no grupo de MCG tiveram hiperbilirrubinemia comparado com o grupo de cuidados de rotina ($p<0.05$).[38] Um outro estudo não demonstrou a presença de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.[25]

## Terapêutica com bombas de insulina potenciadas pela MCG

A terapêutica com bomba de insulina combinada com MCG, conhecida como terapêutica com *sensor-augmented pump* (SAP), tem mostrado melhorar o controlo metabólico e reduzir a taxa de hipoglicemia nos adultos com DM tipo 1, comparado com as injeções diárias múltiplas ou com o método *standard* de infusão de insulina subcutânea contínua (IISC).[46][47] Apesar de ser considerada o tratamento *gold standard* da DM tipo 1, os estudos sobre a eficácia e segurança da terapêutica com SAP na diabetes durante a gravidez são ainda limitados.

As bombas insulínicas promovem uma entrega de insulina programada que se assemelha mais com as necessidades fisiológicas, reduzem a variabilidade glicémica e melhoram o controlo metabólico, diminuem o risco de hipoglicemia grave, a necessidade de hospitalização e melhoram a qualidade de vida e a satisfação face ao tratamento. Uma cânula fina é inserida no tecido subcutâneo e conectada à bomba. Esta cânula é reimplantada a cada 2-3 dias num local diferente, geralmente na parede abdominal. O sistema de bomba de insulina potenciado pela MCG permite que, na deteção de uma queda do nível de glicose, o fornecimento de insulina seja imediata e temporariamente suspenso. Além disso, permite ao utilizador leituras em tempo real, o que melhora a capacidade de controlar a glicemia, especialmente durante as refeições e exercício físico. Uma vez inserido o teor de hidratos de carbono das refeições, a bomba é capaz de calcular a insulina necessária a ser administrada. A taxa de infusão basal corresponderá a 50-60% da dose de insulina diária total.[48][49]

Um estudo multicêntrico retrospetivo foi realizado com o objetivo de avaliar o impacto da IISC associada à MCG em comparação com a IISC isolada, durante o parto em grávidas com DM tipo 1. Ambos os grupos apresentaram valores de glicemia periparto estáveis, mas os níveis de glicemia capilar média foram significativamente inferiores no grupo de IISC associada à MCG, em tempo real, ao longo do trabalho de parto, comparado com o grupo da IISC isolada.[50] *Petrovski et al* realizaram um estudo com grávidas com DM tipo 1

divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo da bomba insulínica + MCG constante (12 participantes com sensor de glicose contínuo, 24h/dia) e grupo da bomba insulínica + MCG intermitente (13 participantes com sensor de glicose intermitente, 14 dias/mês) durante pelo menos 1 ano. Os resultados mostraram que no primeiro trimestre houve uma diminuição significativa dos níveis de HbA1c no grupo de MCG constante comparado com o grupo de MCG intermitente, no entanto, no final da gestação não se verificaram diferenças significativas.[51]

## Perspetivas dos sistemas de ansa fechada na gravidez

A terapêutica SAP é um avanço das bombas de insulina padrão, contudo ainda não aperfeiçoada ao ponto da insulina poder ser fornecida automaticamente com base na leitura dos níveis de glicose. Isso requer um algoritmo preciso que coordene a comunicação entre o sensor e a bomba e por isso vários estudos têm decorrido com o intuito de tornar comercializáveis os sistemas de ansa fechada, denominados de «pâncreas artificial». Os sistemas de ansa fechada usam um algoritmo computadorizado para ajustar o fornecimento da bomba de insulina, em resposta às medições da glicose obtidas através dos monitores contínuos. Estes sistemas têm demonstrado melhorar o controlo glicémico sem aumentar o risco de hipoglicemia. Alguns estudos sugerem que os sistemas em ansa fechada podem manter os níveis de glicose próximo do normal e minimizar o risco de hipoglicemia noturna nas mulheres grávidas com DM tipo 1.[52][53]

Um estudo realizado com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do fornecimento de insulina em ansa fechada, incluiu mulheres grávidas com DM tipo 1 sob tratamento com IISC. Foi comparado o tempo com glicemia na faixa de valores alvo entre o grupo submetido a terapêutica em ansa fechada e o grupo submetido a IISC isolada. A hipoglicemia foi registada durante menos tempo no grupo com fornecimento de insulina em sistema de ansa fechada (p=0.04). Assim, o fornecimento de insulina em ansa fechada foi tão efetivo quanto a IISC convencional, mas potencialmente mais seguro, uma vez que reduziu a duração da hipoglicemia.[52] *Stewart et al* realizaram um estudo com grávidas com DM tipo 1 que comparou a terapêutica em ansa fechada (intervenção) com a terapêutica SAP (controlo) durante a noite, seguidas por uma fase contínua na qual o sistema em ansa fechada foi utilizado durante o dia e durante a noite. A percentagem de tempo em que os níveis de glicose noturnos se encontraram na faixa alvo foi maior durante a terapêutica de intervenção comparando com a terapêutica de controlo (p=0.002). O nível médio de glicose durante a noite foi mais baixo durante a terapêutica em ansa fechada do que durante a terapêutica controlo (p=0.009), no entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de tempo durante a qual os níveis de

glicose se encontraram abaixo da faixa alvo (p=0.28). Em suma, os estudos mostram que o sistema de ansa fechada pode ser tão seguro quanto a terapêutica com SAP, associando-se o primeiro a um melhor controlo glicémico, durante a noite.[53]

## MCG durante o trabalho de parto

A MCG em tempo real é uma ferramenta muito útil para os obstetras e endocrinologistas durante o seguimento de uma grávida com diabetes. O sensor é útil, uma vez que permite uma observação mais próxima da flutuação dos níveis de glicemia. Na verdade, seria impraticável medir a glicemia capilar nos mesmos intervalos de frequência, principalmente devido ao desconforto das punções repetidas. *Iafusco et al* realizaram um estudo em grávidas com DM tipo 1, utilizando MCG durante 72 horas, com o objetivo de enfatizar a importância da redução da glicemia durante o trabalho de parto. O valor da glicemia média dos recém-nascidos, imediatamente após o nascimento, foi 84 ± 16 mg/dL e não houve episódios hipoglicémicos registados durante as primeiras 72h após o nascimento.[54] *Stenninger et al* avaliaram o uso de MCG em 15 mulheres insulinotratadas (DM tipo 1, tipo 2 ou DG) durante o trabalho de parto, de forma a investigar a relação entre as concentrações de glicose intraparto 2h antes do parto e a adaptação à glicemia neonatal. Assim, reportaram que a MCG foi bem tolerada e encontraram uma correlação significativa entre a glicemia materna e os níveis de insulina no cordão, sugerindo que a MCG em tempo real poderia ser usada para otimizar o controlo da glicose materna e reduzir a hipoglicemia neonatal.[44] Por outro lado, um estudo utilizou grávidas com DM tipo 1 e comparou os níveis de glicemia neonatal de recém-nascidos de mulheres sob MCG em tempo real com recém-nascidos de mulheres sob AMGC isolada. A diferença entre os grupos, no que diz respeito à hipoglicemia neonatal, não foi estatisticamente significativa.[45]

## Barreiras ao uso da MCG na gravidez

Embora a MCG esteja atualmente indicada para utilização complementar da AMGC, esta tem mostrado uma precisão paralela ou superior à da AMGC. Ainda assim, muitas limitações são inerentes a estes aparelhos, persistindo algumas barreiras à sua utilização. As barreiras ao uso bem sucedido da MCG incluem desconforto, alguma falta de precisão do sensor, interferências farmacológicas com as leituras, falta de tempo e de treino dos profissionais de saúde e os custos implicados.[55][56]

Alguns dos problemas que levam à descontinuação da MCG ao longo da gravidez incluem erros técnicos, imprecisão nos resultados da MCG, o facto de não dispensar a

AMGC, inconveniência dos alarmes excessivos, visibilidade em público da doença e irritação cutânea (prurido, alergia, eritema ou dor no local de inserção).[57] Os alarmes, de hiper ou hipoglicemia, podem ser programados a disparar quando os limites máximos ou mínimos de glicose são ultrapassados. O problema assenta no facto de um indivíduo, que experimente alarmes frequentes, poder silenciar o alarme, alterar os parâmetros em favor de valores de glicose mais altos e mais baixos, ou ainda, ignorá-los inteiramente.[58]

As medições da glicose no fluído intersticial, embora precisas e confiáveis, não são o mesmo que as medições no sangue, verificando-se um tempo de atraso na distribuição da glicose do sangue para o fluído intersticial.[4] A precisão da MCG, até há bem pouco tempo, encontrava-se muito inferior aquela das medições da glicemia capilar, embora tenha vindo a aumentar rapidamente.[59][60] O tempo de atraso, anteriormente de aproximadamente 10-15 minutos, foi reduzido a apenas alguns minutos para vários sistemas de MCG, devido a melhorias nos algoritmos para calcular a glicose a partir do sinal elétrico do sensor. Este tempo de atraso é maior durante os períodos de rápida alteração dos níveis de glicemia e pode afetar a calibração e a precisão a longo prazo da MCG.[61] A necessidade de calibração, usando medições da glicemia capilar, envolve custos, desconforto e inconveniência, aumento do número de dispositivos e complexidade, podendo conduzir a uma sobrecarga psicológica.[56]

Embora os novos sistemas de MCG estejam a adquirir melhor desempenho do que os de gerações prévias, as melhorias recentes na precisão e fiabilidade dos sistemas podem permanecer comprometidas pelas interferências farmacológicas exógenas. De facto, medicamentos de uso comum, como paracetamol, aspirina e vitamina C, parecem falsear as leituras de glicose no sensor.[62] Um estudo examinou a resposta de diferentes sistemas de MCG, aprovados e comercializados pela FDA, ao paracetamol oral em indivíduos sem diabetes e concluiu que, embora as concentrações de glicemia permaneçam constantes nos 90 mg/dL ao longo do estudo, as medições de glicose pela MCG variam, aproximadamente, entre 85 e 400 mg/dL devido à interferência deste fármaco.[63]

O médico é, por vezes, considerado uma das maiores barreiras à implementação das novas tecnologias na diabetes. Na verdade, a introdução de qualquer modalidade terapêutica requer iniciativa e tempo e nem sempre as exigências do tempo médico são possíveis de cumprir durante as consultas clínicas extremamente breves.[59][60]

O próprio utilizador pode ser um obstáculo. Este deve ser instruído para que entenda os benefícios e potenciais inconvenientes do uso de MCG; isto inclui a aprendizagem sobre a mecânica de inserção e remoção do sensor, uso do transmissor, recetor, dispositivos auxiliares (*smartphones, internet,* computador*, software*) e como agir no caso de mau funcionamento do dispositivo. As grávidas necessitam de estar treinadas para se tornarem

confiantes na capacidade de traduzir a informação obtida do aparelho de MCG e devem ser seguidas, de forma a verificar se estão a obter benefícios da tecnologia.[60]

Por fim, o kit inicial do *Dexcom G4 Platinum* custa 1378 € (recetor + transmissor + 4 sensores). Uma vez que, por mês, são necessários, no mínimo 4 sensores, acresce-se ao kit inicial o valor de 339€ mensais (caixa de 4 sensores/mês). Estes valores deixam clara a razão pela qual as companhias de seguros de saúde estão tão relutantes em promover o uso generalizado deste dispositivo, tendo em conta que a MCG não é uma intervenção *lifesaving*.[64]

## Monitorização remota na gravidez

Estudos realizados em adultos (não gestantes) com diabetes têm mostrado que os sistemas de monitorização por telemedicina podem ajudar a diminuir a HbA1c e os níveis de glicemia.[65][66] Pequenos estudos de telemedicina avaliaram mulheres grávidas com diabetes e também mostraram melhoria ou resultados comparáveis do controlo da glicemia materna.[67][68]

A MCG remota é uma tecnologia recente que permite a transmissão dos dados de MCG para um telemóvel, o qual depois transmite os dados, por *wireless* ou por uma rede com fios, para um servidor que, por sua vez encaminha os dados para um dispositivo de monitorização remota, como um computador, um *tablet* ou um outro telemóvel, permitindo a visualização por um profissional de saúde.[69] O utilizador tem acesso a um espaço na *internet*, no qual poderá consultar todos os seus dados, obter instruções, informações sobre a medicação, expôr dúvidas ao seu médico e obter indicações para ajuste terapêutico.[70][71]

Estudos realizados em crianças e adultos de ambos os géneros, com DM tipo 1, mostraram que a MCG remota pode ser tão efetiva quanto a monitorização *standard*, sendo potencialmente benéfica na diminuição dos episódios noturnos de hipoglicemia e no aumento da adesão à terapêutica.[69][72] Por outro lado, alguns estudos examinaram a eficácia da monitorização remota da glicose em mulheres grávidas com DG. *Hirst et al* desenvolveram um sistema interativo de monitorização da glicemia, baseado em *smartphones* (*GDm-health*), e utilizaram-no em grávidas com DG com o objetivo de determinar a satisfação com o uso deste sistema na gestão da diabetes. A glicemia foi monitorizada usando *GDm-health* desde o diagnóstico até ao parto. Após o nascimento, as mulheres completaram um questionário estruturado avaliando a satisfação geral, problemas no equipamento e a relação com a equipa de profissionais de saúde. As participantes consideraram a gestão da glicemia remota, associada ao uso do sistema interativo de *smartphone*, conveniente e confiável, tendo avaliado a tecnologia como um

adjuvante útil no controlo da diabetes.[73] Um outro estudo concluiu que o sistema de telemedicina reduziu significativamente a necessidade de consultas médicas e adquiriu resultados semelhantes na gravidez, no parto e em relação aos recém-nascidos, comparativamente com o grupo controlo, no qual a monitorização foi baseada apenas em consultas médicas.[68] *Homko et al*, na comparação de um grupo de grávidas com DG randomizadas para monitorização remota pela *internet* com um grupo de grávidas com DG randomizadas para monitorização *standard*, não constataram diferenças entre os dois grupos no que diz respeito aos valores de glicemia em jejum ou pós-prandial e aos resultados da gravidez e neonatais.[70]

Apesar da maioria dos estudos mostrar que a monitorização remota apresenta resultados melhores ou comparáveis aos da monitorização *standard*, mais estudos são necessários para esclarecer a forma como esta afeta o controlo da glicose e os resultados da gestação.

## MCG – sistema Flash

Recentemente, uma diferente variedade de MCG foi introduzida na Europa. Este dispositivo é compacto e leve e tem um período de uso de 14 dias, não necessitando de calibração pelo utilizador, uma vez que é calibrado em fábrica. Este sistema de monitorização da glicose em *flash* mede a glicose intersticial através de um sensor subcutâneo e eletrónico descartável, com uma estrutura em forma de botão, que adere firmemente à pele, permitindo que o sensor inserido permaneça no local. O sensor é aplicado na face posterior do braço por um aplicador de uso único. Este sensor, depois de devidamente aplicado, fica com um pequeno filamento flexível no tecido subcutâneo que mede automaticamente a glicose, a cada minuto, até 14 dias. A ativação do sensor é efetuada pela passagem de um dispositivo leitor junto ao sensor que mostra de imediato o valor da glicose no momento e recupera as medidas de glicose, até 8 horas de leituras anteriores, a cada 15 minutos.[74] *Haak et al* realizaram um estudo controlado e randomizado, em adultos com DM tipo 2 sob insulinoterapia intensiva, utilizando monitorização *flash* num período de 12 meses. Verificou-se uma redução sustentada na hipoglicemia, tendo este aparelho substituído de forma segura e efetiva a AMGC.[75] Um estudo realizado em adultos com DM tipo 1 mostrou que o o uso do sistema *FreeStyle Libre* está associado a uma redução de 38% do tempo em hipoglicemia (< 70 mg/dL), sem alteração na dose de insulina diária total.[76] *Boscari et al* estudaram 21 adultos com DM tipo 1 e compararam a precisão dos sensores de MCG *FreeStyle Libre* e *Dexcom G4 Platinum*. Estes apresentaram resultados semelhantes, contudo em ambos os sensores a DRAM aumentou durante a hipoglicemia e diminuiu durante a hiperglicemia, apesar de o

*Libre* se mostrar mais preciso durante as variações glicémicas.[77] Contudo, este sistema tem algumas desvantagens, incluindo o desfasamento entre as leituras do sensor de glicose e os níveis de AMGC, devido ao tempo de atraso da glicose do compartimento intravascular ao intersticial, e este efeito é particularmente pronunciado quando os níveis de glicose variam rapidamente (aumentando ou diminuindo), particularmente durante a hipoglicemia.[78] Vários estudos estão a ser desenvolvidos para avaliar a utilização da MCG em *flash* na gravidez, tendo os primeiros resultados sido publicados recentemente. O estudo FLIPS (*FreeStyle Libre In Pregnancy Study*), um estudo multicêntrico e prospetivo, em desenvolvimento desde 2015, é a primeira avaliação do dispositivo na gravidez. Apresenta como principal objetivo, demonstrar a precisão do sistema na medição da glicemia, quando usado no domicílio, por mulheres grávidas com diabetes, bem como avaliar a segurança e a satisfação do seu uso. Foram incluídas no estudo 83 grávidas, com DM tipo 1, DM tipo 2 ou DG, com pelo menos 12 semanas de uma gestação única; foi-lhes solicitado que automonitorizassem os níveis de glicemia capilar pelo menos 2 vezes por dia e que realizassem pelo menos 4 leituras diárias do sensor e medições da glicemia capilar simultaneamente. Contudo, 9 participantes retiraram-se do estudo antes da aplicação do sensor, 5 participantes optaram por desistir do estudo e 4 participantes foram retiradas pelo investigador por várias razões (por exemplo, pelo diagnóstico de pré-eclâmpsia), não tendo sido nenhuma das exclusões associada a complicações do uso do dispositivo. Os questionários de satisfação mostraram uma avaliação favorável pela maioria das participantes após a aplicação, utilização e desgaste do sensor, em comparação com a AMGC (consultar lista de figuras – fig. 4). A precisão não foi afetada pelo tipo de diabetes (DM tipo 1, DM tipo 2 e DG), uso ou não de insulina, estádio da gravidez, idade ou IMC das participantes, tornando o sistema adequado para mulheres com diabetes durante a gravidez. Relativamente aos resultados, a DRAM foi 11.8% e 99.8% dos resultados foram registados nas zonas A e B da EGA, clinicamente aceitáveis, (consultar lista de gráficos – gráfico 2), comparativamente com a referência da glicemia, o que mostra uma elevada precisão deste sistema. Os resultados mostraram consistência entre os valores do sensor e a glicemia capilar para mulheres grávidas com diabetes, indicando que o aparelho é seguro e preciso para ser usado nesta população. Além disso, a redução da dor e da sobrecarga para as utilizadoras (já que a calibração não é necessária) e a ausência de alarmes podem suportar o uso mais extensivo do sensor de glicose, uma vez que essas foram duas das barreiras do uso de MCG relatadas em estudos anteriores.[79]

O sistema de MCG em *flash* permite um melhor controlo glicémico, uma vez que diminui os eventos hipoglicémicos e facilita uma monitorização mais frequente dos valores de glicemia, apresentando várias características que o distinguem dos restantes

dispositivos de MCG. O sistema de MCG em *flash* é fácil de usar e é calibrado em fábrica, não necessitando de calibração com valores da glicemia capilar durante os 14 dias; isto constitui uma enorme vantagem, na medida em que elimina uma importante fonte de erro e aumenta a facilidade do uso do sistema. Este sistema apresenta as tendências de níveis de glicose e alertas no leitor, não tendo, contudo, alarmes em tempo real, o que pode consistir numa boa opção no caso de doentes que se queixam do desconforto provocado pelos alarmes. Contudo, a ausência de alarmes pode ser uma desvantagem, uma vez que, ao longo dos anos, os doentes com DM tipo 1 vão perdendo a sensibilidade à hipoglicemia, isto é, a perceção dos sintomas de hipoglicemia vai diminuindo; a ausência destes alarmes, não permite a deteção de um evento hipo ou hiperglicémico, o que pode ser particularmente perigoso durante a noite, período no qual os utilizadores não fazem a leitura dos valores do sensor. Por fim, devido à sua maior longevidade, os custos são mais baixos comparando com os dos sistemas de MCG disponíveis. Ainda assim, o *kit* inicial (um leitor e dois sensores) do aparelho *Freestyle Libre* custava 169,90€, durando cerca de um mês, já que os sensores têm duração de até 14 dias. Cada sensor custava depois, aproximadamente, 60€.[80] A partir de 2018, este dispositivo passou a ser comparticipado em 85% pelo Estado, tendo um custo máximo de 53€ e de 7,95€ com a comparticipação, sendo dada prioridade a crianças com DM tipo 1 e idade ≥ 4 anos, adultos com DM tipo 1, grávidas com indicação para insulinoterapia e adultos com diabetes mellitus tipo 2 que façam injeções múltiplas diárias ou IISC.[81]

Assim, muitos estudos sobre a monitorização *flash* na gravidez terão ainda de ser desenvolvidos, de forma a comprovar a precisão e segurança, a investigar o melhor controlo glicémico, os benefícios nos resultados materno-fetais e a avaliar o custo-benefício deste sistema inovador na gravidez.

## Perspetivas futuras da MCG

A MCG permite informar, educar, motivar e alertar pessoas com diabetes. Esta está principalmente indicada para doentes com hipoglicemias frequentes, graves ou noturnas, bem como na presença de hipoglicemias assintomáticas.

Atualmente, não está disponível nenhum programa universal de instrução e treino da MCG, embora a capacidade de interpretação dos dados seja muito importante para o uso correto deste sistema. Com toda a informação conhecida sobre os utilizadores e a utilização da MCG, espera-se o desenvolvimento destes programas num futuro próximo.[82]

A precisão da MCG é limitada durante descidas rápidas na glicemia, o que ocorre frequentemente durante o exercício, e a longevidade do sensor é limitada pelo potencial desenvolvimento de reação de corpo estranho. A MCG implantável é uma área de pesquisa

ativa, mas a maior limitação é a resposta ao corpo estranho, a qual é também relevante para sensores subcutâneos. De forma a aumentar a precisão e o tempo de vida dos sensores e diminuir a necessidade de calibrações, devem ser implementadas técnicas para minimizar a resposta imunológica local. Estudos recentes investigaram modificações passivas e ativas do sensor. As estratégias passivas para tornar o implante mais nativo incluem o uso de fosfolípidos, polímeros sintéticos e hidrogéis; enquanto que nas estratégias ativas, em vez de se disfarçar o implante, libertam-se mediadores químicos que atuam no sistema imunológico para diminuir o encapsulamento e melhorar a vascularização.[83]

Abordagens inovadoras trouxeram novos produtos interessantes, como os sistemas de MCG implantáveis suprarreferidos e a monitorização da glicose em *flash*. Esta última, tendo sido recentemente aprovada para comparticipação em 85% do seu custo, parece ser a aposta de monitorização nos próximos tempos, contudo mais estudos são necessários para a comprovação do seu custo-benefício nas grávidas com diabetes.[84]

Por fim, perspetivam-se, num futuro próximo, o desenvolvimento do sistema de ansa fechada, «pâncreas artificial», bem como de mais ensaios que comprovem a eficácia custo-benefício, potenciando o seu uso em larga escala. Efetivamente, a automatização da administração de insulina assume a promessa de reduzir a interferência constante do utilizador, reduzindo acentuadamente a falha na adesão por parte do doente, levando ao atingimento da euglicemia com maior segurança (sem hipoglicemias).[83]

# Conclusão

O controlo glicémico rígido na diabetes durante a gravidez é de extrema importância na aquisição de melhores resultados maternos e fetais.

Alguns doentes são maus candidatos ao uso de MCG, devido à falta de adesão, de motivação ou de compreensão da gestão das novas tecnologias de monitorização, tratamento e complicações, como a hipoglicemia. Além disso, outros problemas práticos podem interferir com o uso da MCG, nomeadamente o erro associado ao atraso relativamente à glicemia o que leva ao inconveniente das várias pesquisas de glicemia capilar diárias para calibração, os «falsos alarmes», bem como o custo associado.

Apesar dos benefícios já demonstrados, a adoção da MCG tem ocorrido lentamente e o seu uso tem sido limitado comparado com o potencial benefício no controlo glicémico. Os estudos têm demonstrado que a MCG parece ser segura e efetiva nas gestações complicadas pela diabetes. A MCG ajuda a identificar padrões glicémicos na gravidez, a obter e manter os alvos glicémicos e a reduzir as hipoglicemias, apresentando, os dispositivos mais recentes, uma precisão semelhante à da AMGC. Relativamente aos

resultados materno-fetais, os estudos são controversos, apesar da maioria mostrar um efeito benéfico em todas as variáveis.

A monitorização com SAP, a monitorização remota e a monitorização *flash* parecem melhorar potencialmente os resultados da diabetes na gravidez. O sistema *FreeStyle Libre* (monitorização *flash*) trouxe inúmeras vantagens, permitindo uma avaliação *on-demand* dos dados de glicose, sem necessidade de calibração e com substituição do sensor apenas de 14 em 14 dias. A autovigilância glicémica das grávidas com diabetes requer a realização de pelo menos 4 determinações de glicemia capilar/dia, em jejum e 1h após cada refeição, adversidade que pode ser superada com a monitorização *flash*. Apesar disso, ainda são necessários mais estudos em grávidas para garantir a segurança e precisão deste sistema em situações de rápida variação da glicemia. A comercialização em larga escala de sistemas automatizados, como o «pâncreas artificial» é o objetivo do futuro, sendo este potencialmente promissor na resolução de todas as adversidades ainda existentes. Na verdade, só uma MCG em tempo real pode permitir o desenvolvimento de um sistema em ansa fechada, dados que não são obtidos com a monitorização flash (*on-demand*). Isto reforça a importância de comparticipar os sistemas clássicos de MCG.

Os doentes, os clínicos, legisladores, companhias de seguros e outros interessados devem trabalhar em conjunto para superar as barreiras atuais à adoção da MCG, incluindo as relacionadas com a comparticipação, treino dos doentes e clínicos, facilidade do uso e interpretação. A MCG está associada a inúmeras vantagens quer na pré-conceção, quer durante a gestação e parto, quer nos resultados fetais e neonatais. Apesar dos gastos associados com os *kits*, este sistema pode reduzir os custos associados com eventos hipo e hiperglicémicos graves, com o número de hospitalizações e com complicações crónicas da diabetes, sendo potencialmente benéfico em termos custo-efetividade a longo prazo. Assim, a expansão da cobertura e do uso da MCG tem um papel importante na melhoria da saúde das grávidas com diabetes e possivelmente dos resultados fetais e neonatais.

# Bibliografia


1. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013;1–63.
2. Wier LM, Witt E, Burgess J. Hospitalizations Related to Diabetes in Pregnancy. Healthcare cost and utilization project. 2010; 1-4.
3. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynecol Obstet. 2015;131:S173–211.
4. Mazze R, Yogev Y, Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. J Matern Neonatal Med. 2012;25(7):1171–5.
5. Tonoike M, Kishimoto M, Yamamoto M, Yano T, Noda M. Continuous Glucose Monitoring in Patients with Abnormal Glucose Tolerance during Pregnancy : A Case Series. Jpn Clin Med. 2016;7:1–8.
6. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen E. Hypoglycemia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2008;31(1):9–14.
7. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: A randomized controlled trial. Diabetes Care. 2006;29(1):44–50.
8. Voormolen DN, DeVries JH, Franx A, Mol BW, Evers IM. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2012;12(1):164.
9. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, et al. Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: Distinct temporal patterns of glucose associated with large-for-gestational-age infants. Diabetes Care. 2015;38(7):1319–25.
10. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):949–53.
11. Nielsen RL, Ekbom P, Damm P, et al. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. Diabetes Care. 2004;27(5):1200–201.
12. Jensen MD, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(6):1046–48.
13. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al. Glycemic targets in the second and

third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):34–42.

14. Sonagra AM, Biradar SM, Murthy J, Dattatreya K. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. J Clin Diagn Res. 2014;8(11):1-3.
15. Persson M, Norma M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. Diabetes Care. 2009;32(11):2005–9.
16. Naik D, Hesarghatta Shyamasynder A, Doddabelavangala Mruthyunjaya M, et al. Masked hypoglycemia in Pregnancy. J Diabetes. 2017;9(8):778-86
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(Supplement 1):S1–106.
18. Health Quality Ontario. Continuous glucose monitoring for patients with diabetes: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2011;11(4):1–29.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Gestational Diabetes Mellitus. Gynecol Obstet. 2013;122(2):406–16.
20. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2003;101(4):633–38.
21. Bonis C, Lorenzini F, Bertrand M, et al. Glucose Profiles in Pregnant Women After a Gastric Bypass: Findings from Continuous Glucose Monitoring. Obes Surg. 2016;26(9):2150–5.
22. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: Metabolic determinants of fetal growth. Diabetes Care. 2011;34(10):2198–204.
23. Kavita Kumareswaran, Daniela Elleri, Janet M. Allen, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring During Exercise in Type 1 Diabetes Pregnancy. Diabetes Technol Ther. 2013;15(1):46–9.
24. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ. 2008;337(2):a1680-88.
25. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Elsevier. 2007;77(2):174–79.
26. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. Elsevier. 2003;101(4):633–38.
27. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized

Controlled Trial. Sci Rep. 2016;6:19920.

28. Beck RW, Tamborlane W V, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA. The T1D exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4383–89.
29. Polonsky WH, Hessler D. Perceived accuracy in continuous glucose monitoring: Understanding the impact on patients. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(2):339–41.
30. The diabetes research in children network (direcnet) study group. The Accuracy of the GlucoWatch ® G2 ™ Biographer in Children with Type 1 Diabetes: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Accuracy Study. Diabetes Technol Ther. 2003;5(5):791–800.
31. Zisser HC, Bailey TS, Schwartz S, Ratner RE, Wise J. Accuracy of the SEVEN continuous glucose monitoring system: comparison with frequently sampled venous glucose measurements. J Diabetes Sci Technol. 2009;3(5):1146–54.
32. Bailey T, Zisser H, A. Chang. New features and performance of a next generation SEVEN day continuous glucose monitoring system with apparent short lag time. Diabetes Technol Ther. 2009;11(12).
33. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment. Diabetes Technol Ther. 2004;6(5):645–51.
34. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, et al. A New-Generation Continuous Glucose Monitoring System: Improved Accuracy and Reliability Compared with a Previous-Generation System. Diabetes Technol Ther. 2013;15(10):881–8.
35. FDA. Summary of safety and effectiveness data (Dexcom G5 Mobile CGM). Advisory Committee Briefing Materials. 2016.
36. Laffel L. Improved Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus: Results from Two Studies. Diabetes Technol Ther. 2016;18(S2): S223-33.
37. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2012;35(4):780–6.
38. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4674–82.
39. Taslimi MM, Navabi K, Acosta R, Helmer A, El-Sayed YY. Concealed maternal blood glucose excursions correlate with birth weight centile. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(3):456–60.
40. Secher A, Ringholm L, Andersen H, Damm P, Mathiesen E. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes. Diabetes Care.

2013;36(7):1877-83
41. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017; 390(10110):2347-59
42. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consenso “Diabetes Gestacional” - Atualização 2016. Direção Geral de Saúde. 2016;24.
43. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. Pediatr Rev. 2017;38(4):147–57.
44. Stenninger E, Lindqvist A, Åman J, Östlund I, Schvarcz E. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring System in diabetic mothers during labour and postnatal glucose adaptation of their infants. Diabet Med. 2008;25(4):450–4.
45. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with Type 1 diabetes - observations from a randomized controlled trial. Diabet Med. 2013;30(11):1374–81.
46. Murphy HR, Mroland J, Skinner TC, et al. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2010;363(4):311–20.
47. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Treatment Sensor-augmented pump therapy lowers HbA 1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2011;(10):1158–67.
48. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(4):1014–24.
49. McAdams B, Rizvi A. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. J Clin Med. 2016;5(1):5.
50. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnant Women with Type 1 Diabetes During Delivery from Four Italian Centers: A Retrospective. Diabetes Technol Ther. 2013;15(4):328–34.
51. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is There a Difference in Pregnancy and Glycemic Outcome in Patients with Type 1 Diabetes on Insulin Pump with Constant or Intermittent Glucose Monitoring? A Pilot Study. Diabetes Technol Ther. 2011;13(11):1109–13.
52. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomised crossover case series. Diabetes Care. 2011;34(12):2527–9.
53. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(7):644–54.
54. Iafusco D, Stoppoloni F, Salvia G, et al. Use of real time continuous glucose

monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. BMC Pregnancy Childbirth. 2008;8(1):23.

55. Anhalt H. Limitations of Continuous Glucose Monitor Usage. Diabetes Technol Ther. 2016;18(3):115–17.
56. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. Diabetes Technol Ther. 2016;18(S2):S3-S13.
57. Secher AL, Madsen AB, Ringholm L, et al. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes. Diabet Med. 2012;29(2):272–77.
58. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. "Turn It Off!": Diabetes Device Alarm Fatigue Considerations for the Present and the Future. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(3):789–94.
59. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ. A Comparative Effectiveness Analysis of Three Continuous Glucose Monitors: The Navigator, G4 Platinum, and Enlite. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(4):699–708.
60. Nakamura K, Balo A. The Accuracy and Efficacy of the Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(5):1021–26.
61. Stout, P.J, Peled, N., Erickson, B.J., Hilgers, M.E., Racchini, J.R., Hoegh TB. Comparison of Glucose Levels in Dermal Interstitial Fluid and Finger Capillary Blood. Diabetes Technol Ther. 2001;3(1):81–90.
62. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(4):577–82.
63. Basu A, Veettil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. Diabetes Technol Ther. 2016;18(S2):S43-S47.
64. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al. Continuous Glucose Monitoring: a Consensus Conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Endocr Pract. 2016;22(8):1008–21.
65. Bellazzi R, Larizza C, Montani S, et al. A telemedicine support for diabetes management: The T-IDDM project. Elsevier. 2002;69(2):147–61.
66. McMahon GT, Gomes HE, Hohne SH, Hu TM-J, Levine BA, Conlin PR. Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes mellitus. Diabetes Care. 2005;28(7):1624–29.
67. Wojcicki JM, Ladyzynski P, Krzymien J, et al. What We Can Really Expect from Telemedicine in Intensive Diabetes Treatment: Results from 3-Year Study on Type

1 Pregnant Diabetic Women. Diabetes Technol Ther. 2001;3(4):581–89.

68. Calle-Pascual AL, Pérez-Ferre N, Galindo M, et al. The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits. Int J Endocrinol. 2010:386941
69. DeSalvo DJ, Keith-Hynes P, Peyser T, et al. Remote Glucose Monitoring in Camp Setting Reduces the Risk of Prolonged Nocturnal Hypoglycemia. Diabetes Technol Ther. 2014;16(1):1–7.
70. Homko CJ, Santamore WP, Whiteman V, et al. Use of an Internet-Based Telemedicine System to Manage Underserved Women with Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Technol Ther. 2007;9(3):297–306.
71. Kim HS, Choi W, Baek EK, et al. Efficacy of the smartphone-based glucose management application stratified by user satisfaction. Diabetes Metab J. 2014;38(3):204–10.
72. Jeong JY, Jeon J-H, Bae K-H, et al. Smart Care Based on Telemonitoring and Telemedicine for Type 2 Diabetes Care: Multi-center Randomized Controlled Trial. Telemed J E Health. 2018;24(8).
73. Hirst JE, Mackillop L, Loerup L, et al. Acceptability and User Satisfaction of a Smartphone-Based, Interactive Blood Glucose Management System in Women With Gestational Diabetes Mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(1):111–15.
74. Bailey TS, Alva S, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2016;18(5):336–37.
75. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):573–86.
76. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10057):2254–63.
77. Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 28(2):180-86
78. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017; 19(7):1051-55.
79. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by

Pregnant Women with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018; 20(3):180-88.

80. Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000320.
81. Comercial N, Libre F. Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de dispositivo médico. 2018;1–6.
82. Pettus J, Price DA, Edelman S V. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. 2015;21(6):613–20.
83. Walker TC, Yucha CB. Continuous Glucose Monitors: current status and future developments. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(3):488–93.
84. Kropff J, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. Diabetes Technol Ther. 2016;18(S2):S53-S63.

# Lista de Tabelas

**Tabela I:** Valores alvo de glicemia na gravidez com DG e com diabetes pré-gestacional, segundo a *American Diabetes Association*.

| | Alvos glicémicos | |
|---|---|---|
| Variável | **Diabetes gestacional** | **Diabetes pré-gestacional** |
| Hemoglobina glicada (HbA1c) | < 6 - 6.5% | < 6 - 6.5% |
| Glicemia em jejum | ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) | ≤ 90 mg/dL (5.0 mmol/L) |
| Glicemia pós-prandial | **1h:** ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)<br>**2h:** ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L) | **1h:** ≤ 130-140 mg/dL (7.2-7.8 mmol/L)<br>**2h:** ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L) |

# Lista de Figuras

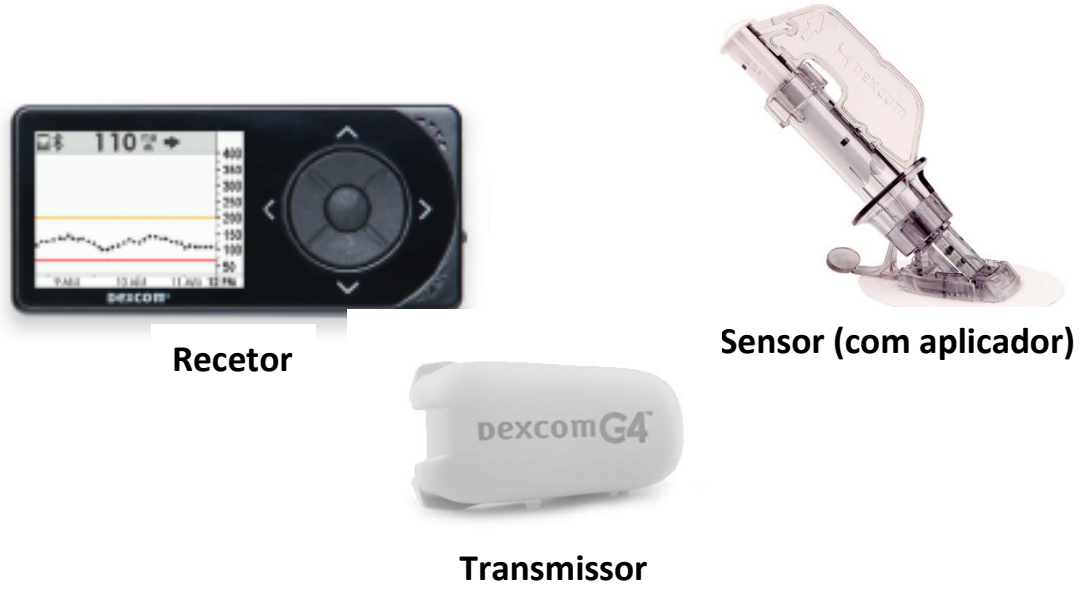



**Fig. 1: Representação dos constituintes do sistema de MCG (*Dexcom G4 Platinum*).**

Adaptado de *Dexcom Continuous Glucose Monitoring*. Disponível em: http://www.dexcom.com (04/02/2018).

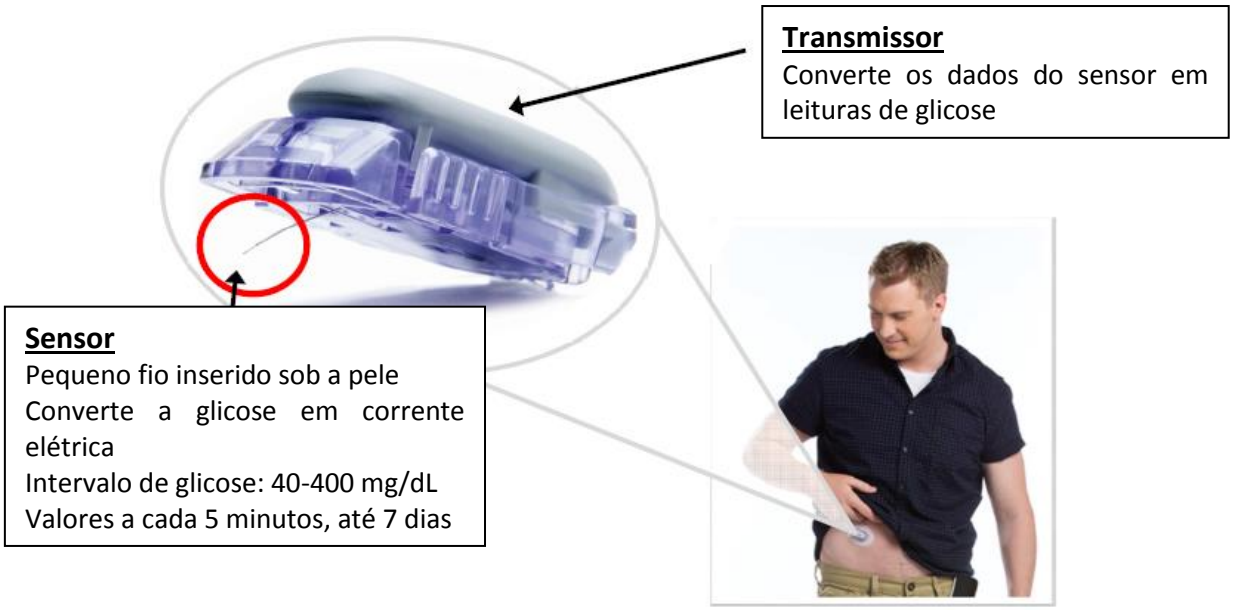



**Fig. 2: Características do sensor e do transmissor.**

Adaptado de *Dexcom Continuous Glucose Monitoring*. Disponível em: http://www.dexcom.com (04/02/2018).




**Fig. 3: Características do recetor.**

Adaptado de *Dexcom Continuous Glucose Monitoring*. Disponível em: http://www.dexcom.com (04/02/2018).

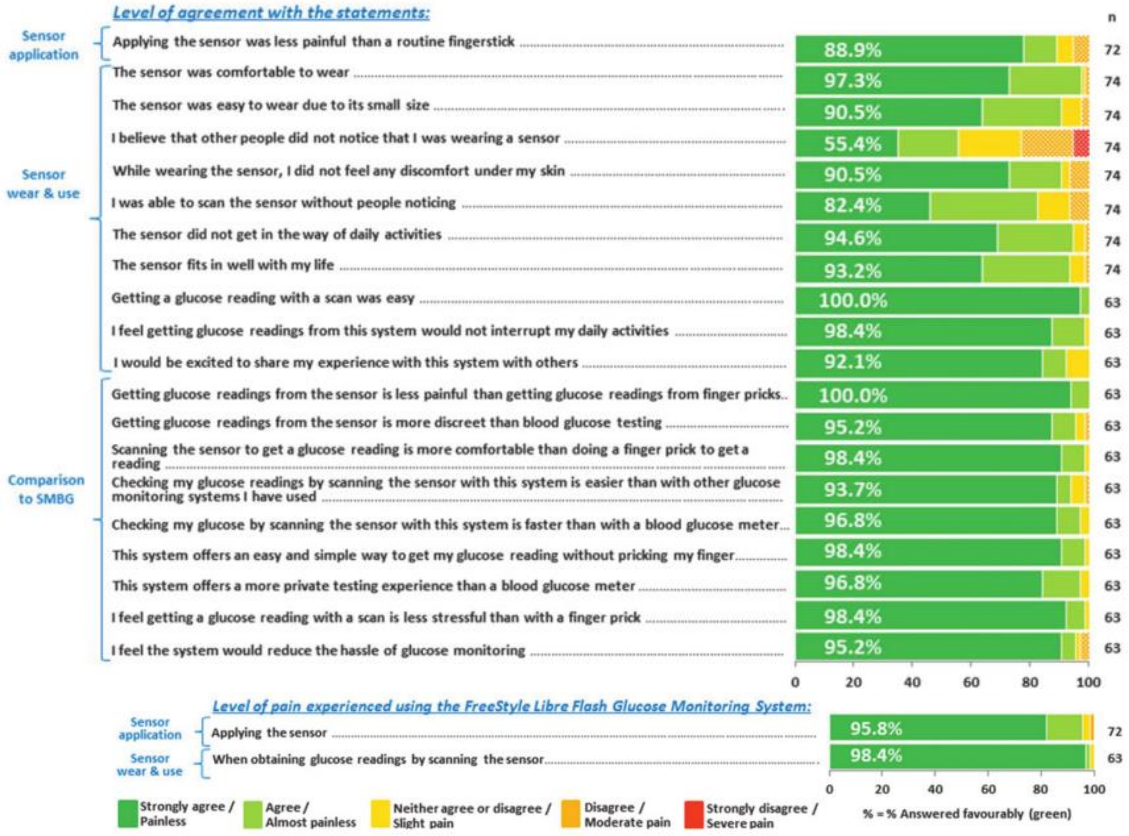



**Fig. 4: Resultados do questionário de aceitabilidade do utilizador (*FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System).***

Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018; 20(3):180-88.

# Lista de Gráficos

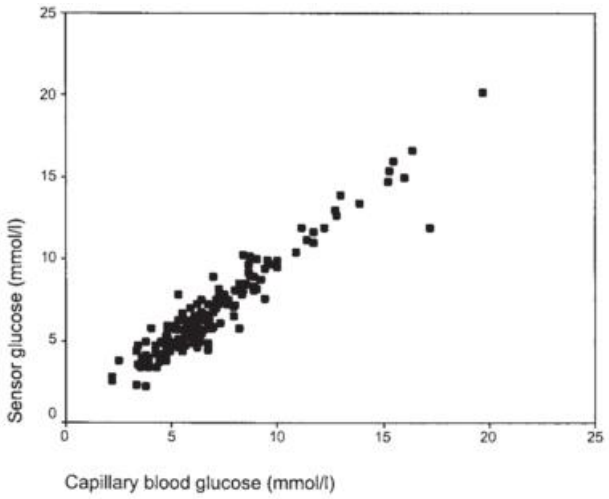



**Gráfico 1 - Relação entre a glicemia capilar e os valores de glicose do sensor de dados usados na calibração.**

Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment. Diabetes Technol Ther. 2004;6(5):645–51.

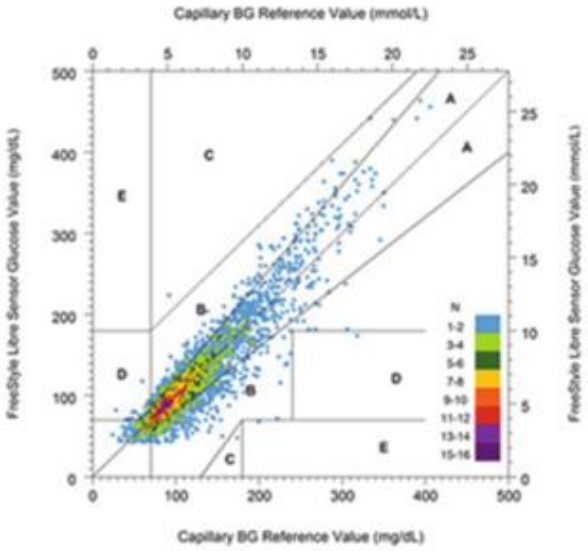



**Gráfico 2 - Análise da EGA, comparando os resultados do sensor do *FreeStyle Libre* com os resultados da glicemia capilar.**

Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018; 20(3):180-88.

# Monitorização contínua da glicose em grávidas com diabetes

Carolina Gomes de Andrade