

Gerenciamento eletrônico do diabetes: usando a tecnologia para melhor controle metabólico do diabetes

INTRODUÇÃO

A partir do final do século XX, aconteceram grandes avanços tecnológicos no tratamento do diabetes. Esses avanços permitiram que milhares de pacientes pudessem ter melhora nos resultados do tratamento da doença, facilitaram o seu manejo e possibilitaram um entendimento mais profundo das variações glicêmicas e de como manejá-las.

Neste artigo, citaremos os mais importantes desses avanços que possibilitaram o gerenciamento eletrônico do diabetes, permitindo a melhora dos controles glicêmicos, a diminuição dos episódios de hipo e a hiperglicemia e facilidade de cálculos e manejo do diabetes, pela equipe de saúde e pelo paciente e sua família. Os avanços são:

- A bomba de infusão de insulina, que, embora tenha sido desenvolvida e seu uso difundido nos Estados Unidos a partir de 1970, no Brasil chegou há cerca de 15 anos e só agora começa a ser mais conhecida e prescrita.
- Os sensores de glicose: desde os de uso médico até os novos sensores de tempo real de uso individual.
- Os *softwares*, que, mediante o seu acesso, seja pela internet, seja pelo celular, permitem um gerenciamento mais eficaz do diabetes e das excursões glicêmicas pelo paciente, por seus familiares e pela equipe de saúde.

BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

O objetivo da terapêutica com o sistema de infusão contínua (SIC) de insulina, mais comumente chamado de bomba de infusão de insulina, é simular o que ocorre no organismo da pessoa sem diabetes, mantendo a liberação de insulina durante 24 horas para tentar obter níveis normais de glicose entre as refeições e liberar insulina nos horários de alimentação.

Dessa forma, em vez de receberem múltiplas doses de injeções subcutâneas de insulina de curta a longa duração, os pacientes, em uso da bomba, passam a receber uma infusão subcutânea contínua de análogos ultrarrápidos em forma de doses basais ao longo do dia e *bolus* antes das refeições.¹

A bomba de infusão de insulina é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*, pesando cerca de 80 g a 100 g. Colocada externamente ao corpo, presa na cintura, pendurada por dentro da roupa ou no pescoço, a bomba de infusão deve ser usada ao longo das 24 horas do dia. Na maioria dos sistemas de infusão de insulina, a bomba é ligada a um tubo plástico fino, que tem uma cânula flexível de teflon, com uma agulha-guia, que é inserida sob a pele, geralmente no abdome, e, por ela, envia insulina ao tecido subcutâneo do paciente continuamente em microdoses, de acordo

com a dosagem previamente definida pelo médico. Outros locais de aplicação da cânula que podem ser usados, mas que geralmente têm uma menor absorção de insulina são a região lombar, as coxas e até mesmo os membros superiores.² Áreas com lipodistrofia, cicatrizes ou quaisquer outras alterações na pele devem ser evitadas.³ As bombas de insulina são muito precisas. A liberação de insulina durante as 24 horas é automática e feita por meio de uma programação prévia, podendo ser constante ou variável. Podem-se programar doses tão pequenas quanto 0,05 U/h, ou nenhuma insulina por algumas horas, adaptando-se às diferentes necessidades de cada período do dia.

Por não ser à prova d'água, ela deve ser desconectada da cânula (por período máximo de até 2 horas) quando o paciente quiser nadar ou tomar banho.

Os implementos da bomba de infusão de insulina são:

- Reservatório da insulina.
- Conjunto de infusão (cateter e cânula).
- Baterias.

Algumas bombas de infusão já são equipadas também com um controle remoto eletrônico para sua operação por tecnologia *Bluetooth*[®].

O reservatório de insulina contém de 176 a 315 unidades de insulina, dependendo do tipo de bomba utilizado.³ Existem diversos tipos de conjuntos de

infusão, com diferentes tipos de cateteres. São utilizados os seguintes tipos:

- De 6 mm, para pessoas com tecido subcutâneo normal ou pouco espesso.
- De 9 mm, para pessoas com tecido subcutâneo mais espesso, aplicado em 90° (Quick-set®, Ultraflex® e FlexLink®).
- De 17 mm, para uso geral, aplicado em 45° (Silhouette®, Tender®, Comfort® e Tenderlink®), ou menos, dependendo da quantidade de tecido celular subcutâneo.

Todos os conjuntos de infusão utilizam adesivos na pele para a fixação da cânula e a escolha do tipo dos conjuntos de infusão, após o período inicial de adaptação, é feita pelo paciente com base em critérios de preço e conforto. A cânula é um cateter fino e flexível de teflon. Todas as cânulas têm agulhas-guia, que são retiradas após a sua aplicação. Elas podem ser colocadas manualmente ou por intermédio de um aplicador.

O *kit* de infusão (cânula e extensão) deve ser trocado frequentemente: a cânula a cada 3 dias e todo o conjunto de infusão (cânula e cateter) a cada 6 dias. O uso do mesmo *kit* de infusão por > 3 dias está associado à deterioração no controle glicêmico e maior risco de infecções no local de implantação do cateter. Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte ou glulisina) são as insulinas preferencialmente usadas na bomba, uma vez que causam menos hipoglicemias do que a insulina rápida (R), além de produzirem melhores valores de glicemia pós-prandiais.⁴

O paciente deve ser alertado para carregar, nas suas viagens, frascos extras de insulina, acessórios para as bombas e seringas e/ou canetas contendo análogos sem pico e ultrarrápido, para o caso de acontecer algum

problema com o equipamento, com a bomba ou com o *kit* de infusão.

Já existem bombas sem fio (ainda não disponíveis no Brasil), nas quais a cânula é integrada à bomba e um controle remoto manual é usado para ajustar as doses e programar a liberação de insulina.³ Outras bombas (como a Medtronic Paradigm® Veo™), também não disponíveis no Brasil, possuem um mecanismo de suspensão automática da infusão de insulina (“low glucose suspend” ou “suspensão por hipó”). Elas são conectadas a um aparelho de monitorização contínua de glicose (MCG) e previnem hipoglicemias severas, suspendendo a infusão de insulina por 2 horas quando os níveis de glicose atingem valores muito baixos.^{5,6}

Mais recentemente, os estudos relacionados ao sistema chamado de “pâncreas artificial” vem ganhando cada vez mais destaque e são um grande desafio. Ainda em fase de testes, é uma tecnologia que busca combinar a monitorização contínua de glicose (MCG) com a bomba de infusão de insulina. Tem como objetivo melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, o sistema utiliza as informações vindas da MCG (leitura da glicemia em tempo real) para, por meio de complexos algoritmos – cálculos realizados por um *software* em um computador externo –, ajustar e liberar automaticamente a quantidade ideal de insulina necessária sem a necessidade de intervenção do paciente, como acontece nas bombas atualmente existentes.^{7,8}

INFUSÃO BASAL DE INSULINA

Cálculo da dose basal de insulina

A infusão basal geralmente representa 40% a 60% da dose total de insulina/

dia e seu objetivo é suprimir a produção de glicose entre as refeições, bem como durante a noite. Pode-se programar as bombas de infusão para liberar doses constantes ou variáveis a cada hora, durante as 24 horas, assim adaptando-se às necessidades variáveis dos diferentes períodos do dia, como, p. ex., o de maior resistência à ação da insulina, que ocorre nos períodos do alvorecer e do entardecer.⁹ A infusão de cada hora pode ser mais bem programada após realização de monitoramento contínuo de glicose, estabelecendo, assim, quais os horários de maior necessidade de insulina de cada paciente.¹⁰ Além disso, a dose da infusão basal pode ser mudada a qualquer momento durante as 24 horas do dia.

Dependendo do modelo, as bombas de infusão de insulina podem liberar taxas basais de 0,05 a 50 unidades/h (em gradações de 0,05 a 0,1 unidade) e podem ser programadas para até 48 diferentes taxas basais em 24 horas.⁷ Em alguns casos, sobretudo em crianças, podem-se usar doses tão pequenas quanto 0,1 unidade por hora, e até sustar a infusão de insulina por algumas horas. A dose basal total é calculada segundo a fórmula apresentada a seguir no Quadro 1.

QUADRO 1 Cálculo da dose basal de insulina

a) Soma da insulina total/dia (N, L, glargina ou detemir) + (R, lispro ou asparte)*

b) Redução de 10% a 20% da dose prévia se o paciente estiver bem controlado (hemoglobina glicada [HbA1c] < 6,5%) ou manutenção da dose total diária se o paciente não estiver controlado

c) Divisão do total obtido por 2

* Dose previamente utilizada.

Pode-se dividir a dose basal encontrada após o cálculo demonstrado no Quadro 1 pelo período de 24 horas para se encontrar a relação inicial de insulina basal por hora (normalmente entre 0,5 a 1,0 U/h). Essa taxa pode ser depois ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, de modo a liberar mais ou menos insulina em determinadas horas do dia, baseado na monitorização de glicose.³

BOLUS DE REFEIÇÃO

O *bolus* alimentar ou de refeição é liberado no momento das refeições, pelo paciente, de acordo com a quantidade de carboidratos que será ingerida, sendo a contagem de carboidratos muito utilizada para esse fim. Em média, usamos uma unidade de insulina para cada 15 g de carboidrato ingerido em adultos e uma unidade de insulina para 20 g a 30 g de carboidrato em crianças e adultos magros mais sensíveis à insulina. Podemos calcular essa relação usando a fórmula descrita a seguir.

$$\frac{550}{\text{DTID}} = \text{gramas de carboidrato por cada unidade de insulina}$$

DTID = dose total de insulina diária no início da terapia com bomba de infusão

Bolus adicionais de insulina podem ser liberados durante as refeições ou após seu término, o que é muito vantajoso quando se trata de crianças, de pacientes com gastroparesia ou após o consumo de alimentos com grande quantidade de gordura, como pizza ou massas com queijo (D).¹¹

As bombas mais modernas em uso no Brasil permitem alterar o modo e a duração do *bolus* que é usado para as refeições, utilizando esquemas de

“onda quadrada” ou “onda dupla” para se adequar à quantidade e aos tipos de alimentos ingeridos. No esquema de *bolus* estendido (ou quadrado), uma dose constante de insulina é liberada durante algumas horas, segundo uma programação prévia, enquanto no esquema de *bolus* bifásico (ou de onda dupla) primeiro libera-se uma dose de insulina imediatamente após a refeição e, a seguir, o restante da dose. O *bolus* estendido pode ser usado durante uma festa ou um churrasco. O *bolus* bifásico é utilizado após refeição rica em gorduras e em carboidrato, como pizza ou lasanha, quando há necessidade de efeito mais prolongado da insulina.

Fator de sensibilidade e *bolus* corretivo

O fator de sensibilidade determina, aproximadamente, qual é o efeito de uma unidade de insulina nos níveis de glicemia do paciente. Ele é calculado por meio da regra de 1.800, quando se divide esse valor pela quantidade total de insulina utilizada por dia.

$$\frac{1.800}{\text{DTID}} = \frac{\text{diminuição de glicemia}}{\text{mg\%/unidade de insulina}}$$

DTID = dose total de insulina/dia no início da terapia com bomba de infusão

Esse fator também pode ser calculado para valores de glicemia em milimol/litro da seguinte forma: $11/\text{DTID} = \text{diminuição da glicemia em milimol/l}$.³

O *bolus* corretivo (BC) é usado para corrigir a hiperglicemia e leva em conta a sensibilidade à insulina, que é individual. Muitos pacientes já utilizam calculadoras de *bolus* para estimar a dose de insulina que devem utilizar. Algumas bombas de infusão também já vêm com essa opção.

$$\text{Bolus de correção} = \frac{\text{valor de glicemia} - \text{meta glicêmica}}{\text{fator de sensibilidade}}$$

Exemplo: $520 - 120 \text{ mg\%} = 400/\text{fator de sensibilidade} = 400/50 = 8$ unidades de Novo-Rapid®

Sensibilidade à insulina e ajustes de doses

Ela varia em diferentes períodos, podendo ser menor no período pré-menstrual, em situações de doenças infecciosas, estresse, depressão, quando o paciente ganha peso ou até mesmo em diferentes horários do dia, quando é preciso lidar com níveis glicêmicos muito elevados, quando existe o efeito glicotóxico com diminuição da sensibilidade à insulina. A sensibilidade também pode ser estimada em 50 mg/dl para adultos e 75 a 100 mg/dl para crianças e adultos magros com boa sensibilidade à insulina.

Sempre que o paciente medir a glicemia, ele deve usar esse fator para calcular quanta insulina é necessária para reduzi-la ao valor desejado. Para todos os pacientes, deve-se fixar uma meta glicêmica a ser alcançada. No caso de crianças, p. ex., é melhor fixar o valor da meta glicêmica de 100 a 120 mg/% durante o dia e de 150 mg/% antes de deitar e, a partir daí, calcular a correção. Ajustes na terapêutica podem ser feitos em situações especiais, tanto nas taxas basais quanto na relação dos *bolus* em diferentes situações, como exercício, doença, menstruação e estresse.

Algumas das bombas de insulina mais modernas têm *softwares* que a capacitam para calcular a dose da insulina a ser injetada na forma de *bolus*, considerando não só o consumo de carboidratos calculado pelo paciente e introduzido na bomba, mas, também, os resultados da glicemia medidos no momento da aplicação. A possibilidade

de inclusão de diferentes coeficientes de relação insulina/carboidrato, de fatores de correção variáveis de acordo com diferentes horários do dia e o cálculo da insulina residual e a correção automática da dose de insulina do *bolus* a ser liberado são outras características positivas dessas novas bombas.

INDICAÇÕES PARA A PRESCRIÇÃO DA BOMBA DE INSULINA

Além das indicações médicas que serão listadas a seguir, é importante observar que o paciente candidato à utilização da bomba de insulina deve ser motivado e ter capacidade de lidar com a bomba, responder a seus alarmes, monitorar a glicose de quatro a oito vezes por dia e calcular seu *bolus* refeição de acordo com a quantidade de carboidratos. As bombas de insulina não são apropriadas para pacientes que não atendam a esses critérios e não devem ser utilizadas para substituir uma pobre educação em diabetes e precária habilidade de automonitoramento.¹²

Indicações:

- Pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado (D).¹¹
- Quando houver controle inadequado da glicemia ou ocorrerem grandes oscilações glicêmicas.
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) com níveis de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dℓ.
- Ocorrência do fenômeno do entardecer.
- Ocorrência de hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática (B).¹³⁻¹⁵

- Em pessoas com grandes variações das rotinas diárias ou com necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida.¹⁶
- Cetoacidoses recorrentes.
- Gastroparesia.
- Portadoras de diabetes grávidas ou com intenção de engravidar.
- Todas as pessoas motivadas que desejem ter autocontrole (A).¹⁷

VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

As principais vantagens da terapia com bomba de insulina são:

- Eliminar a necessidade de múltiplas aplicações de insulina.
- Tornar mais fácil o controle do diabetes, permitindo ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada e liberar doses necessárias com mais exatidão do que com as injeções.
- Na maioria dos casos, podemos obter menores variações dos níveis de glicemia, melhorando a qualidade de vida e os níveis de HbA1c.
- Reduzir significativamente os episódios de hipoglicemias graves e assintomáticas (C).¹⁷
- Eliminar os efeitos imprevisíveis das insulinas de ação intermediária ou prolongada.
- Permitir a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos.

A vantagem da infusão contínua de insulina subcutânea (CSII) sobre a terapia de múltiplas doses de insulina (MDI) é, primariamente, o resultado de uma melhor cinética da insulina. Somente a insulina ultrarrápida é usada atualmente no tratamento com CSII e seu percentual de variabilidade na absorção é menor do que a das insulinas neutral protamine Hagedorn (NPH) e

glargina, resultando em maior reprodutibilidade dos níveis glicêmicos.

Outro fator que contribui para uma absorção mais constante da insulina é a utilização de um só local de aplicação a cada 2 a 3 dias por meio do uso de um cateter, trocado após este período de tempo, o que não ocorre quando é feito o rodízio dos locais de aplicação no esquema de MDI. Além disso, esse sistema elimina a maioria dos depósitos de insulina subcutânea que existem quando se usam doses maiores de insulina NPH ou as de ação mais prolongada. O controle glicêmico noturno é melhorado com as bombas de insulina, minimizando o aumento da glicemia anterior ao café da manhã (o fenômeno do alvorecer), observado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) tratados com injeções de insulina.¹⁸

Por outro lado, o uso da bomba de insulina pode levar ao aumento de peso, desencadear cetoacidose diabética (CAD) por obstrução de cateter e tem custo mais elevado entre todas as opções disponíveis de insulinoterapia, além de ser desconfortável para alguns pacientes.

USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA NA GRAVIDEZ

O rígido controle glicêmico traz benefícios indiscutíveis tanto para a gestante diabética como para o feto e o recém-nascido. Esse controle pode ser atingido com estratégias terapêuticas que utilizam múltiplas injeções diárias de insulina ou bomba de insulina. Nas grávidas com diabetes, a terapêutica com a bomba de infusão de insulina permite diminuir as excursões glicêmicas, principalmente as glicemias pré-prandiais, melhorar o manejo do enjoo matinal e um reequilíbrio pós-parto mais facilitado. Por outro lado, alguns estudos relatam que a cetoacidose durante a gestação (que pode ocorrer durante

uma falha da bomba, por exemplo) tem consequências que podem ser preocupantes e que deve ser avaliada na indicação da terapia.³

Embora exista uma tendência a julgar superior o tratamento com bomba de insulina em mulheres com diabetes durante a gravidez em relação aos esquemas de múltiplas injeções diárias, a superioridade desse tipo de tratamento não foi confirmada por outros estudos.¹⁹

USO DE BOMBA DE INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nas crianças com diabetes, uma das grandes dificuldades do tratamento é seguir uma dieta fixada em horários, quantidades e qualidade das refeições, além das variações da atividade física que ocorrem diariamente. Esses fatores podem resultar em grandes oscilações glicêmicas ao longo do dia. O uso do sistema de infusão de insulina permite diminuir as restrições dietéticas e melhorar o controle glicêmico nessa população, diminuindo o risco de hipoglicemia e melhorando a sua qualidade de vida, tornando-se uma opção terapêutica importante para esse grupo de pacientes.

Assim, todas as crianças portadoras de diabetes, independente da idade, podem ser potencialmente elegíveis para a terapia com bomba de insulina, desde que tenham pais motivados e aceitem realizar de seis a nove testes diários de glicemia, além de concordar em usar o aparelho.^{20,21}

Em crianças, o índice de hiperglicemias graves/cetoacidose ocorre devido ao maior número de episódios de dobra de cateter com obstrução. Esse risco pode ser diminuído com a troca de cateter de 2 em 2 dias e com monitoramento frequente.

No caso de adolescentes, algumas variáveis que tornam o tratamento mais difícil, como não adesão, ativida-

des variadas durante o dia e alterações do padrão de sono são melhor administradas com a terapia de infusão contínua de insulina.³

FATORES QUE PREVEEM SUCESSO NA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Entre os fatores preditivos de sucesso no uso de bomba de infusão de insulina, podemos citar: a seleção adequada de pacientes, a frequência das medidas diárias de glicose no dia e a presença de uma equipe entrosada.

Os resultados de HbA1c são tão melhores quanto maior é o número de medidas de glicemias no dia, além de quanto mais vezes forem feitas correções de glicemias ao longo do dia, já que a maioria dos pacientes que mede a glicemia capilar cinco ou mais vezes por dia tem HbA1c médias < 7%.²² Além disso, embora essa terapêutica possibilite uma vida sem qualquer tipo de restrições alimentares, aqueles pacientes que preferem seguir uma dieta mais regrada, com horários e estilo de alimentação mais normal, contando corretamente os carboidratos e ingerindo dietas com menor teor de gorduras, costumam ter melhores resultados.

É fundamental também, para que o resultado do tratamento com bomba de infusão de insulina seja bom, que se meçam as glicemias capilares, no mínimo três vezes por dia antes das refeições. O ideal é que sejam medidas seis a oito vezes por dia nas pré-refeições e 2 horas após, além da hora de se deitar e duas vezes por semana, entre 3 e 4 horas da manhã. Só assim é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hiperglicemia, menos hipoglicemia assintomática e consequente melhora da qualidade de vida.⁹

COMPLICAÇÕES RESULTANTES DO USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Vários trabalhos mostram aumento das complicações em pacientes em uso de terapia com bomba de infusão de insulina quando em comparação com terapia com MDI e convencional, como infecção dos locais de aplicação, cetoacidose e coma hipoglicêmico.^{23,24} No entanto, é importante salientar que muitos desses trabalhos são anteriores à década de 1990, quando as bombas de infusão eram menos sofisticadas, com mecanismos de controle inferiores e menor tecnologia agregada do que os aparelhos atuais. Mesmo assim, ainda nos dias de hoje, existem complicações no uso dessa terapêutica, as quais serão descritas adiante.

Hiperglicemia/cetoacidose

Aumentos importantes das taxas de glicemia podem ocorrer sempre que houver interrupção do fluxo de insulina por causa do uso das bombas de infusão de insulina ultrarrápida, resultando em CAD, que pode ser prevenida, se a pessoa que usa a bomba fizer medições frequentes da glicemia e corrigir as alterações glicêmicas sempre que elas se manifestarem. A cetoacidose ocorre com a mesma frequência em pessoas com MDI e em pacientes com diabetes instável. Ademais, a frequência de cetoacidose é igual à dos pacientes em outras terapias, embora pareça haver leve vantagem a favor do uso da bomba de infusão de insulina.¹⁸

Como não é rara essa ocorrência, sobretudo no início da terapia, o paciente deve saber que hiperglicemias inexplicáveis e mantidas a despeito de correções são uma indicação de que está havendo interrupção da liberação de insulina, mesmo que não tenha havido a mensagem de obstrução (*no de-*

livery) na bomba, e que, por isso, o conjunto de infusão deve ser trocado e a insulina ultrarrápida aplicada com caneta ou seringa no mesmo momento da troca do conjunto.

Infecções de pele

Infecções de pele, embora raras, podem ocorrer no local da colocação do cateter em virtude da falta de cuidados na assepsia do local de aplicação ou de limpeza das mãos. Pode aparecer desde uma pequena ferida infeccionada a grandes abscessos, dependendo da extensão da contaminação e do estado de saúde do paciente.² Geralmente antibióticos sistêmicos resolvem e com pouca frequência é necessário associar drenagens nestes casos.

Falhas das bombas

São muito raras, uma vez que elas têm inúmeros mecanismos de autocontrole e alarmes que detectam as falhas assim que ocorrem.

Hipoglicemia

Embora ocorra, é muito menos frequente do que durante a terapia intensiva (MDI).¹⁷ Seus riscos podem ser diminuídos com medidas frequentes da glicemia, sobretudo antes das refeições, de madrugada e antes de dirigir. Erros de dose de *bolus* de refeição e de correção são causas frequentes de hipoglicemias. Pacientes com hipoglicemia assintomática parecem se beneficiar da terapêutica com bomba de infusão, tendo menos episódios dessa complicação após o início de seu uso. Além disso, pode-se interromper ou reduzir a infusão de insulina durante episódios de hipoglicemia.

Outras complicações

Vazamento do cateter, que pode ser percebido pelo aumento das taxas de glicemia, ou porque a pessoa notou que sua roupa ficou molhada ou, ainda, por sentir o cheiro de insulina.

Falha da bateria, acusada pelos sensores da bomba, não é muito frequente e pode ser facilmente resolvida.

CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

As únicas contraindicações para o uso da bomba de infusão de insulina são:

- Pessoas com baixa capacidade de entendimento ou que não tenham suporte familiar ou apoio de enfermagem para as determinações do basal, *bolus* e troca dos conjuntos de infusão, reservatórios de insulina e baterias.
- Pessoas que não estejam dispostas a medir a glicemia capilar no mínimo três vezes por dia.
- Pessoas que tenham problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

ABANDONO E DESCONTINUIDADE DO USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são: inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar em adolescentes, custo do tratamento ou distorção de imagem corporal.²³ Infecções de pele, problemas psiquiátricos, aumento da frequência e/ou severidade de hipoglicemias ou outras emergências são algumas indicações para descontinuidade do uso da bomba.³

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DE BOMBA DE INSULINA

Principais vantagens da utilização da bomba de insulina:

- Elimina a necessidade de várias aplicações de insulina durante o dia.
 - Libera as doses necessárias com mais exatidão do que as injeções.
 - Frequentemente melhora os níveis de HbA1c.
 - Em geral, resulta em variações menores na oscilação habitual dos níveis de glicemia.
 - Torna mais fácil o controle do diabetes e possibilita um ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada.
 - Com frequência, melhora a qualidade de vida.
 - Reduz significativamente os episódios de hipoglicemia grave.
 - Possibilita a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos.
- Principais desvantagens da utilização de bomba de insulina:
- Pode promover aumento de peso.
 - Pode desencadear CAD, se o cateter for desconectado ou obstruído por tempo prolongado.
 - Custo mais elevado entre as opções disponíveis de insulino terapia.
 - Para alguns pacientes, carregar uma bomba de insulina permanentemente pode ser desconfortável.
 - Requer treinamento especializado.

ASPECTOS EMOCIONAIS E QUALIDADE DE VIDA

A terapia de infusão contínua com bomba de insulina proporciona ao usuário maior flexibilidade com parcial liberação da dieta, melhora o controle com exercício físico e promove maior

facilidade com turnos de trabalho e viagens. Atua incisivamente no controle metabólico com menor frequência e gravidade dos episódios de hipoglicemia, melhor controle glicêmico e menores excursões glicêmicas, além de ter benefício sobre o controle de peso. Emocionalmente, diminui a ansiedade e aumenta a confiança no tratamento por parte do paciente e da família. Traz ao usuário maior independência e aceitação da doença, além de ter um índice de desistência baixo.²⁵



Figura 1 Paradigm®.



Figura 2 ACCU-CHEK®Spirit.

MONITORAMENTO CONTÍNUO DE GLICOSE (MCG) E SENSORES DE GLICOSE

As medidas de glicemia capilar vêm cada vez mais ganhando espaço como ferramentas importantes no controle das pessoas com diabetes, embora ainda tenham limitações importantes, como:

- Adesão do paciente.
- Dados incompletos com poucos valores medidos durante o dia.
- Esquecimento pelo paciente e/ou familiar do diário glicêmico na consulta.

Devido a esses fatores, começou-se a desenvolver sistemas mais confortáveis e precisos para a avaliação contínua de glicemia. Assim, hoje, um grande número de equipamentos foi desenvolvido e testado: desde relógios de pulso que medem a glicose intersticial, lentes de contato que mudam de cor de acordo com os níveis de glicose da lágrima até sensores implantados e testados no tecido celular subcutâneo. Nesse caminho, muitos equipamentos foram abandonados depois dos primeiros testes, outros foram lançados comercialmente e abandonados após algum tempo e outros se firmaram como instrumentos importantes no controle das pessoas com diabetes.²⁶

No momento, no Brasil e nas Américas, o sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGMS) é o único sensor médico em uso. O CGMS é um tipo de *holter* de glicose para uso pelo médico ou pelo laboratório.²⁷ Ele mede e registra os níveis de glicose no tecido celular subcutâneo e tem o tamanho de uma bomba de infusão de insulina. O sensor mede a glicose no fluido intersticial (que se correlaciona bem com a glicose plasmática), por meio de uma pequena cânula inserida sob a pele, semelhante ao *set* de infusão da bomba de insulina.²⁸

Ele é conectado, com um pequeno cabo elétrico, a um aparelho eletrônico (monitor) que pode se levar preso no cinto ou dentro do bolso.

A leitura dos valores de glicose por meio do sensor é feita mediante uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase, que converte a glicose intersticial em sinais eletrônicos, que são enviados continuamente através de um cabo para o monitor. O monitor capta os sinais a cada 10 segundos e registra a média dos sinais a cada 5 minutos, totalizando 288 medidas ao dia, durante 3 dias. A amplitude de variação das medidas é de 40 mg/dℓ a 400 mg/dℓ.

As leituras não são mostradas pelo visor durante os 3 dias de uso do equipamento. Para o seu funcionamento adequado, é fundamental que os usuários insiram, no mínimo, três medidas de glicemia capilar por dia na memória do monitor para permitir a calibração, além de registrarem todas as vezes que se alimentam, exercitam, injetam insulina e quando têm hipoglicemias. Além disso, os pacientes devem manter um registro de todas estas variáveis mais os horários, as quantidades e a qualidade das refeições. Esses dados são usados para melhor avaliação dos fatores que interferem no controle glicêmico.

Após as medidas, as informações do paciente armazenadas no monitor são transferidas para um computador pessoal (é feito um *download*) por um *software*, utilizando uma base fixa de transmissão de dados (*Comstation*). Após o *download* dos registros, as informações ficam disponíveis para análise e interpretação por meio de gráficos, relatórios estatísticos, tabelas e relatório geral e são analisadas pelo médico.

As medidas apresentadas como gráficos ou tabelas tornam possíveis a identificação de padrões e tendências de glicose que ocorrem durante as 24

horas do dia. O efeito das refeições nos níveis de glicemias das aplicações de insulina ultrarrápidas ou rápidas, das reações à hipoglicemia e ao exercício físico também pode ser percebido, além da hipoglicemia da madrugada, quando presente, facilitando, assim, mudanças e ajustes no tratamento tanto dos pacientes com DM1, como daqueles com DM2 e controle insatisfatório do diabetes.

Todos os pacientes com DM1, em insulinação intensiva ou não, grávidas com DM, com hipoglicemias frequentes, com DM2 e controle insatisfatório, ou mesmo aqueles com HbA1c normal, mas com muitos episódios de hipoglicemias, têm indicação, ao menos uma vez ao ano, de usar este instrumento de propedêutica (D).

O uso do CGMS possibilita o ajuste das glicemias das pessoas com DM, ajudando a melhorar o controle glicêmico, detectando e reduzindo o risco de eventos hipoglicêmicos e, assim, permitindo melhorar os esquemas de insulinação intensiva, com maior ajuste do basal e dos *bolus* de refeição

e correção. O Quadro 2 mostra as principais indicações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a realização do MCG, com base nas recomendações de Klonoff (A).²⁶

SENSORES DE USO PESSOAL E DE MEDIDA EM TEMPO REAL

São mais uma promessa de melhora no manejo do diabetes, tanto para pacientes com DM1 quanto com DM2 e aqueles que estão em esquemas de insulinação intensiva. Vários desses equipamentos já estão em uso. Outros estão em fase final de registro e de experimento clínico. A maioria é implantada no tecido celular subcutâneo (TCSC), apresentando a possibilidade de leituras de glicose em tempo real e de disparar alarmes de hipoglicemia e hiperglicemias.

Entre as vantagens apresentadas por esses sistemas, podemos citar: melhora nas excursões glicêmicas, redução na duração e gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1

(B).^{29,30} Esse sucesso está relacionado com aderência ao uso dos sensores.²⁸

Esses equipamentos já estão sendo usados no Brasil de maneira contínua, pela maior parte dos pacientes, ou por alguns dias. Eles são portáteis, do tamanho de uma bomba de insulina ou pouco menores. Constam de três partes: um sensor, um transmissor e um receptor.

O sensor é introduzido no TCSC. Trata-se de um tubo pequeno, com uma agulha-guia, revestido internamente de glicose oxidase. A glicose medida tem seu valor transformado em impulsos elétricos, que são enviados pelo transmissor por meio de comunicação sem fio (radiofrequência) para o monitor. O monitor mostra em seu visor as medidas em tempo real.

As medidas de glicose, efetuadas pelo sensor a cada 1 a 5 minutos, são mostradas na tela do receptor, assim como gráficos dos resultados do monitoramento, dependendo do modelo, podendo armazenar os resultados para serem transferidos para um sistema de gerenciamento de dados via internet. É necessário calibra-

QUADRO 2 Principais indicações reconhecidas pela SBD para o monitoramento contínuo da glicose

A indicação mais importante do MCG é facilitar os ajustes na conduta terapêutica, com o objetivo de melhorar o controle glicêmico

Os referidos ajustes incluem:

- Substituição da insulina rápida pelo análogo de insulina ultrarrápida ou adição de aplicações adicionais de insulina de ação rápida ou de análogo de insulina de ação ultrarrápida
- Substituição da insulina NPH por um análogo de insulina de longa duração ou adição de aplicações adicionais de insulina NPH
- Ajustes de doses de insulinas basal e prandial
- Alterações na composição de carboidratos da dieta
- Alterações nas metas desejáveis para glicemia pré ou pós-prandial
- Quantificação da resposta a um agente antidiabético

Avaliação do impacto de modificações do estilo de vida sobre o controle glicêmico

Monitoramento das condições nas quais um controle glicêmico intensivo é desejado (diabetes gestacional, diabetes em crianças e pacientes em UTI)

Diagnóstico e prevenção das hipoglicemias assintomática e noturna

Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial

ção do aparelho com a inserção de resultados da glicose plasmática medidas pelo paciente em diferentes horas do dia.^{28,31} Por enquanto, um dos dois equipamentos em uso no Brasil é o Guardian Real-Time® (Figura 3), um monitor contínuo de glicose que mostra a cada 5 minutos as medições da glicose lidas do subcutâneo em tempo real mediante um sensor. Ele disponibiliza no *display* do monitor: gráficos de 3, 6, 12 e 24 horas de monitoramento, setas de velocidade de oscilação das glicoses, alerta e dispara um alarme em condições limitrofes, previamente programadas para cada paciente, além do *status* do monitor e do sensor.

O outro sistema é o Paradigm REAL-Time 722 com Minilink® (Medtronic Comercial Ltda.) (Figura 4), que integra, em um só equipamento, a bomba de insulina e o monitor de glicose



Figura 3 Guardian Real-Time®.

descrito anteriormente. Em breve, pelo menos mais um equipamento, o Navigator® (Lab Abbott) (Figura 5), deve estar disponível no Brasil.³⁰

Alguns equipamentos, inclusive os atualmente em uso no Brasil, mostram no visor um gráfico com as oscilações registradas a cada 5 minutos, além de sugerir com setas apontadas para cima ou para baixo a tendência de queda ou subida. Essas setas, que permitem saber e calcular a velocidade de mudança da variação da glicose (de 1 a 2 mg/dl/min), podem ser programadas para emitir alarmes sonoros de hipo e hiperglicemia.

As medidas glicêmicas podem ser vistas nos receptores ou descarregadas



Figura 5 Navigator®.

diretamente em um computador, desde que se possuam o *software* e o cabo de conexão (Dexcom®), ou vistas nos aparelhos receptores e armazenadas na internet para, posteriormente, serem vistas pela equipe de saúde. Isto é possível quando o paciente ou um membro da equipe de saúde faz um *upload* dos dados armazenados no receptor mediante um cabo ou espécie de *pen drive* especial que se conecta ao computador (Guardian® e Paradigm 722® com ComLink). O descarregamento destes dados é feito na *home page* do fabricante, que depois pode ser acessada pelo paciente, seu médico ou pela equipe de saúde, desde que seja usada a senha autorizada pelo paciente.



Figura 6 Conjunto Dexcom® com aplicador.



Figura 4 Paradigm REAL-Time 722 com Minilink®.

QUADRO 3 Características dos sensores de tempo real

	GUARDIAN® PARADIGM 722 COM MINILINK®	NAVIGATOR®	DEXCOM®
Área de alcance (wireless)	1,8 m	3 m	1,8 m
Alarmes	Sim	Sim	Não
Setas de tendências	Sim	Sim	Não
Resistente à água	Sim (90 cm por 30 min)*	Sim (90 cm por 30 min)	Não
Número mínimo de calibração/dia	Dois vezes/dia	Uma vez/dia	Dois vezes/dia
Frequência de medida de glicose	A cada 5 minutos	A cada 1 minuto	A cada 5 minutos

*Bomba não resistente à água.

OUTROS SISTEMAS E FERRAMENTAS: SOFTWARES, ACESSOS POR TELEMETRIA E TELEFONES CELULARES

Além dos equipamentos já citados, alguns sistemas utilizando telefones celulares ou glicosímetros acoplados a transmissores também estão entrando no mercado brasileiro e prometem auxiliar o controle do diabetes, enviando os dados obtidos de glicemia e de outros registros feitos pelo paciente por celular, internet ou telemetria.

GlicOnline® é um desses programas que já está disponível e que pode auxiliar o paciente, seus familiares e cuidadores e os profissionais da saúde a manejarem melhor o diabetes, já que possibilita, por meio de um *software* especialmente desenvolvido e utilizado por telefone celular, orientar o paciente em relação à dose de insulina tipo *bolus* adequada para a quantidade de carboidrato que está sendo ingerida e a glicemia do momento.³²

A utilização deste sistema só é possível após a prescrição eletrônica do paciente pelo seu médico, que deverá inserir no sistema, via internet, os parâmetros a serem utilizados para o cálculo da dose de insulina a ser administrada para cobrir a refeição e corrigir a glicemia. O uso do sistema também faz com que os pacientes não tenham a necessidade de registrar diariamente as suas glicemias capilares, a quantidade de carboidratos ingeridos e as doses de insulina aplicadas, visto que os dados ficam armazenados no servidor e podem ser acessados a qualquer momento. Esse sistema foi desenvolvido por um grupo com larga experiência em tratamento intensivo de pessoas com diabetes e já foi testado no HC de São Paulo.

Outro sistema (este já comercial) que também promete facilitar o gerenciamento do diabetes por meio de pági-

na na internet é um programa desenvolvido nos Estados Unidos chamado de Nutrihand®, que já está traduzido para o português e disponível na internet.³³

Sistemas de gerenciamento do controle glicêmico de grande número de pacientes, mediante o envio das medidas de glicemia capilar obtidas por glicosímetros por telemetria para centros regionais com *softwares* aplicados, possibilitam gerenciar o controle glicêmico de um grande número de pacientes. Um desses sistemas, concebido e utilizado no Brasil é o Yara Telemedicine System (YTS).³⁴⁻³⁶

O In-Car Glucose Sensing – sensor usado no carro – grava os últimos níveis de glicose enquanto o paciente está dirigindo e avisa sobre hipoglicemia antes que atinja níveis perigosos.

Os dispositivos BGStar® e iBGStarTM utilizam uma tecnologia que garante leituras de glicemia precisas e confiáveis, sem necessitar codificação. O BGStar® está também equipado com diversas funcionalidades, como alertas, programador de alarmes e notas para explicar os resultados. Ultracompacto, o iBGStarTM pode ser ligado a um iPhone® ou iPod touch® e permite a visualização dos resultados dos valores da glicose no sangue em uma tela tátil em cores. Pode também ser utilizado separadamente para fazer uma medição da glicose no sangue em qualquer altura. A aplicação do iBGStarTM Diabetes Manager foi especificamente concebida para tornar possível uma gestão fácil dos dados, bem como a sua transmissão aos profissionais da saúde.³⁷

Por fim, existem diversos aplicativos para *smartphones* criados com o intuito de ajudar o paciente diabético no registro das glicemias e controle das medicações utilizadas, permitindo, por meio de alarmes, maior atenção do paciente ao tratamento. Alguns desses aplicativos também confeccionam gráficos para análise das glicemias. São

exemplos destes aplicativos: Glucose Tracker, Glucose Buddy, Glucose Charter, entre outros.³⁸

CONCLUSÃO

A terapia com bomba de infusão de insulina é tão segura quanto a MDI e tem vantagens sobre ela, sobretudo em pacientes com hipoglicemias frequentes, com um fenômeno do alvorecer importante, com gastroparesia na gravidez, em crianças e em pacientes com DM1 e com um estilo de vida errático. A terapia com bomba de infusão de insulina possibilita maior probabilidade de se alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemia, hipoglicemias assintomáticas e melhor qualidade de vida.^{18,24}

A segurança e a eficácia do uso da bomba de insulina são altamente dependentes da seleção adequada do paciente, de seu nível de educação em diabetes, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multiprofissional responsável por seu atendimento (D).¹⁵

As bombas de infusão de insulina existentes no mercado nacional até 2007 eram Disetronic HPlus® e Medtronic 508®, produzidas respectivamente pelos maiores produtores mundiais de bombas de infusão de insulina, Lab Roche e Lab Medtronic, as quais são de boa qualidade e atendem às necessidades fundamentais da terapêutica intensiva com o uso de bomba de infusão de insulina. As bombas de insulina mais modernas, como a ACCU-CHEK®Spirit e ACCU-CHEK®Combo (Lab Roche) e a Paradigm®715 e Paradigm®722 (Lab Medtronic), já existentes no mercado nacional e que vêm substituindo os modelos anteriores, possibilitam obter melhores resultados desta terapêutica, desde que seus recursos sejam adequadamente utilizados.

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A bomba de insulina está indicada a todos os pacientes motivados que desejem ter autocontrole	A
A segurança e a eficácia do uso da bomba de insulina são altamente dependentes da seleção adequada do paciente, de seu nível de educação em diabetes, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multiprofissional responsável por seu atendimento	D
A bomba de insulina está indicada a pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando estes esquemas, ainda não consigam controle adequado	D
A bomba de insulina está indicada a pacientes que apresentam hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática	B
O MCG está indicado em situações que exigem informações detalhadas sobre as flutuações da glicemia, que somente poderão ser detectadas mediante monitoramento eletrônico da glicose intersticial	A
Os sistemas de sensores de mensuração da glicemia melhoram as excursões glicêmicas, reduzem a duração e a gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhoram o controle glicêmico em pacientes com DM1	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

REFERÊNCIAS

- Diabetes Devices Michael J. Fowler, MD.
- Minicucci WJ. Diabetes: Uso de bomba de infusão contínua e sensores de glicose. In: Lyra R, Cavalcanti N, organizadores. Diabetes mellitus. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006.
- Pickup JC, Phil D. Insulin-Pump Therapy for Type 1. Diabetes Mellitus.
- Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-44.
- Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and Effectiveness of the Low Glucose Suspend Feature of the Medtronic Paradigm Veo Insulin Pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 September; 5(5):1137-41.
- Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JAM, Pickup JC, Amiel SA. Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension in Response to Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2001 sept;34.
- Hovorka R, Nodale M, Haidar A, Wilinska ME. Assessing Performance of Closed-Loop Insulin Delivery Systems by Continuous Glucose Monitoring: Drawbacks and Way Forward. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013;15(1).
- Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for Outpatient Closed Loop Studies: How to Assess Efficacy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013;15(1).
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22 (11):1779-84.
- Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):439-44.
- ADA. Insulin infusion pump therapy. In: Klingensmith GJ, editor. Intensive diabetes management. 3rd ed. American Diabetes Association. 2003. p.102-20.
- Silvio E. Diabetes Facts and Guidelines. Inzucchi, M.D.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19: 324-7.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabet Nutr Metab*. 1991; 4:41.
- Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, Pimazoni-Netto A. O papel da bomba de insulina nas estra-

- tégias de tratamento do diabetes. Posicionamento Oficial SBD 2007 nº 6. Rev Bras Med. 2007; Suppl 6.
16. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lo-maglio J, Seshadri R. Insulina pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079-87.
 17. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes (review). *Diabetes Care*. 2002;25:593-8.
 18. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century: Strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes (review). *Postgrad Med*. 2002;111:69-77.
 19. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3.
 20. Phillip M et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric agegroup: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.
 21. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. View 2: Insulin therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2001;14(2).
 22. Bode B. Insulina pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes melito and related disorders*. 4th ed. American Diabetes Association;2004. p. 224-31.
 23. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press; 2000.
 24. Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2).
 25. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765.
 26. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005; 28:1231-9.
 27. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000;2(1):S19-26.
 28. Standards of Medical Care in Diabetes. 2012. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full.pdf+html>.
 29. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose monitor. *Diabetes Care*. 2006;29(1):44-50.
 30. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using realtime continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
 31. Jay S. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion — An Historical Perspective. Sklyer, M.D., M.A.C.P.
 32. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Suler G, for the STAR 1 Clinical Trial Investigators. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2008;10(5).
 33. Disponível em: tylenavigator.com/ab_nav/. Acesso em: 16 ago 2008.
 34. Disponível em: conline.com.br. Acesso em: 10 ago 2008.
 35. Disponível em: trihand.com.br/. Acesso em: 16 ago 2008.
 36. Disponível em: <http://www.yaratelemedicine.com>. Acesso em: 16 ago 2008.
 37. Disponível em: fi-aventis.com.br. Acesso em: 28 nov 2010.
 38. Disponível em: <http://www.apple.com.br>. Acesso em: 20 nov 2010.