

TÂNIA FILIPA MIGUEL ANTUNES

**MONITORIZAÇÃO DA GLICÉMIA ATRAVÉS DE
GLUCÓMETROS EM CANÍDEOS. COMPARAÇÃO E
IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS QUE POSSAM
INFLUENCIAR A SUA MEDIÇÃO**

Orientador: Doutor Nuno Cardoso

Co-Orientador: Doutor. António Martinho

Responsável Externo: Dr. Luís Montenegro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2014**

TÂNIA FILIPA MIGUEL ANTUNES

**MONITORIZAÇÃO DA GLICÉMIA ATRAVÉS DE
GLUCÓMETROS EM CANÍDEOS. COMPARAÇÃO E
IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS QUE POSSAM
INFLUENCIAR A SUA MEDIÇÃO**

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador: Doutor Nuno Cardoso
Co-orientador: Doutor. António Martinho
Responsável Técnico: Dr. Luís Montenegro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2014**

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais ao meu co-orientador António Martinho pela disponibilidade, espírito optimista, imensa paciência, ajuda e apoio na realização da presente dissertação de mestrado (um grande bem haja a este senhor).

A todos os professores e principalmente ao Dr. Mauro Bragança pelo enorme apoio e dedicação à realização da estatística do estudo, que sem ela, nada seria possível. Ao Dr. Nuno Cardoso, meu orientador, pela atenção, disponibilidade e voto de confiança.

Ao Dr. Luís Montenegro e a toda a sua equipa, pelo maravilhoso estágio no Hospital Veterinário Montenegro e pela possibilidade de recolha de dados para a realização do estudo.

O meu sincero agradecimento aos meus amigos mais próximos, nomeadamente ao Vasco Machado, Joana Leonardo, Carla Santos, a minha prima Vanessa Mota e à Linag Zhu, que tanto me auxiliaram nesta fase, e me proporcionaram momentos maravilhosos ao longo da minha vida académica.

Por fim, mas não menos importante, um inigualável agradecimento aos meus pais, por me proporcionarem a realização deste sonho e, principalmente à minha irmã, Andreia Antunes bem como ao meu namorado Flávio Piro, pela ajuda indispensável, apoio e tempo despendido para a conclusão deste estudo.

“O Homem é do tamanho do seu sonho.”

Fernando Pessoa

RESUMO

A medição da glicémia na prática clínica permite auxiliar no diagnóstico e terapêutica de determinadas condições patológicas.

Objectivo: Comparar os valores da concentração de glucose sanguínea, entre amostras da veia jugular externa e cefálica em cães, utilizando 2 glucómetros portáteis para humanos; comparar e avaliar a diferença entre valores de glicémia registados para cada local de colheita; aludir aos factores que podem induzir erros na precisão dos resultados.

Material e Métodos: Na realização deste estudo utilizaram-se dois glucómetros, para medição da glicémia, *OneTouch® Verio™ Pro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) (máquina1) e *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) (máquina2). A amostra populacional compreende uma amostra de 99 cães, de idades, peso e raças diversificadas, assistidos no Hospital Veterinário Montenegro no Porto e dividida num grupo controlo/saudáveis (49 canídeos) e num grupo de estudo/doentes (50 canídeos).

Resultados: Efectuou-se a estatística descritiva da população e de cada grupo, para cada veia em ambos os glucómetros. Procedeu-se à estatística inferencial: para a população e grupo de estudo, verificaram-se diferenças significativas ($p > 0,05$) entre valores das duas veias na máquina 1 e 2; no grupo controlo, não houve discrepância de valores entre veias na máquina 2 ($p = 0,685$). Compararam-se os registos glicémicos entre glucómetros, para cada local de colheita e confirmou-se a sua similaridade na veia cefálica, para a população e nos dois grupos ($p > 0,05$). Na veia jugular, o mesmo não se concretizou apenas para o grupo controlo ($p < 0,05$).

Discussão/conclusão: A máquina 1 e 2 registaram valores médios de glicémia superiores na veia jugular, que conduziram a leituras significativamente diferentes entre as veias. As leituras da glicémia da máquina 2 revelaram-se maioritariamente superiores às da máquina1, mas ambos apresentaram, estatisticamente, registos relativamente próximos entre si. No entanto, concluiu-se que a escolha do local de colheita e do glucómetro bem como todas as variáveis que podem interferir com a precisão dos resultados, devem ser equacionadas e controladas. Sugere-se a padronização no procedimento quanto à escolha do local de colheita sanguínea e quanto à do glucómetro. Se obtidos níveis duvidosos, deve repetir-se a leitura ou recorrer a um método de referência.

Palavras-chave: Glicémia, Glucómetros, Veia jugular, Veia cefálica, Canídeos

ABSTRACT

The measure of the glycaemia in the clinical practice allows to support on the diagnosis and therapeutic of certain pathological conditions.

Objective: Compare the values of blood glucose concentration between samples of the external jugular and cephalic veins in dogs, using two portable glucometers for humans; compare and evaluate the difference between the glycaemia values recorded in each sample site; and mention the factors that can lead to errors in the accuracy of the results.

Material and Methods: In this study, two glucometers were used for measurement of glucose levels, *OneTouch[®] VerioTMPro* (LifeScan, Johnson & Johnson, Lda.. (machine1) and *Accu-Chek[®] Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) (machine2). The population sample comprises a sample of 99 dogs, of several ages, weights and breeds, assisted in the Montenegro Veterinary Hospital in Porto and divided into a control/healthy group (49 canids) and a group of sick animals (50 canids).

Results: The descriptive statistic of the population and of each group was made, for each vein in both glucometers. In concern to the inferential statistic: there were significant differences for the population and study group ($p>0.05$) between values of the two veins on machine 1 and 2; in the control group, there wasn't discrepancy of values between veins on machine 2 ($p=0.685$). After comparison of glycemic records between glucometers, for each sample site, it was confirmed the similarity in the cephalic vein, for both population and study groups ($p>0.05$). In the jugular vein, the same didn't happen only for the control group ($p<0.05$).

Discussion/conclusion: Machine 1 and 2 recorded higher average blood glucose values in the jugular vein, which led to significantly different readings between the veins. The glycaemia readings of machine 2 proved to be largely superior to the machine 1, but both presented, statistically, records relatively close together. However, it was found that the choice of the sample site and the glucometer as well as all the variables which can interfere with the accuracy of the results, should be equated and controlled. It is suggested the standardization of the procedure when it concerns to the choice of the blood sample site and to the glucometer. If obtained dubious levels, the reading must be repeated or it must use a reference method.

Keywords: Glycaemia; Glucometers; Jugular vein; Cephalic vein; Canids.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

=	Igual
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HC	Hidratos de carbono
GD	Glucose-1-desidrogenase
GO	Glucose oxidase
µl	Microlitros
β-D-glucose	Beta glucose desidrogenase
%	Porcentagem
Ht	Hematócrito
dL	Decilitro
mg/dl	Miligramma/Decilitro
C	Carbono
O ₂	Oxigénio
H	Hidrogénio
D	Devogira
L	Levogira
G-6-P	Glucose-6-fosfato
SLGT	Co-transportadores de glucose sódio-dependentes
GLUT	Co-transportadores de glucose sódio-independentes
ATP	Trifosfato de adenosina
Acetil-CoA	Acetil-Coenzima A
ADP	Adenosina difosfato
NAD ⁺	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
FADH	Dinucleótido de flavina e adenina
NADP ⁺	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
FFA	Ácidos gordos livres

pH	Potencial de hidrogénio
YSI	<i>Yellow springs instrument</i>
±	Mais ou menos
mmol/Litro	Milimol/Litro
mL	Mililitro
NaCl	Cloreto de sódio
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
pO ₂	Pressão de oxigénio
>	Maior que
mmHg	Milímetros de mercúrio
<	Menor que
≤	Menor ou igual
°C	Graus
ISO	International organization for standardization
FDA	Food and drug administration
ADA	American diabetes association
Máquina 1	<i>OneTouch[®] VerioTMPro (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.)</i>
Máquina 2	<i>Accu-Chek[®] Aviva (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.)</i>
SPSS	Statistical package for social science
n	Número da amostra
<i>p-value</i>	Nível descritivo
<i>p</i>	<i>p-Value</i>
Kg	Kilogramas
IC	Índice de conversão

ÍNDICE GERAL

I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	11
1. FISIOLOGIA E METABOLISMO DA GLUCOSE.....	17
1.1. Estrutura, Origem e Absorção da Glucose.....	17
1.1.1. Mecanismos de transporte membranar	19
1.1.2. Vias metabólicas.....	21
1.1.3. Conversões metabólicas	23
2. REGULAÇÃO HORMONAL DA GLICÉMIA	24
2.1. Insulina e Glucagon: Efeitos Metabólicos	24
2.2. Glucocorticóides e Catecolaminas: Efeitos Metabólicos.....	26
2.3. Influência do Stress sob os Níveis de Glucose Sanguínea.....	27
3. AFECÇÕES QUE PODEM LEVAR À ALTERAÇÃO DA GLICÉMIA.....	28
4. FACTORES QUE INTERFEREM COM A PRECISÃO DOS RESULTADOS REGISTADOS NO GLUCÓMETRO	29
4.1. Factores Operacionais.....	30
4.2. Factores Fisiopatológicos	34
4.3. Factores Físicos.....	36
4.4. Factores Medicamentosos.....	37
4.5. Padrões de Comparação.....	38
5. OBJECTIVOS.....	39
II – MATERIAL E MÉTODOS.....	40
1. LOCAL DE ESTUDO.....	40
2. POPULAÇÃO	40
2.1. Critérios de Inclusão	40
3. GLUCÓMETROS UTILIZADOS NO ESTUDO.....	41
4. PROCEDIMENTO.....	43
5. TRATAMENTO DE DADOS	47
III – RESULTADOS	49
1. ESTATÍSTICA DESCRITIVA.....	49
1.1. População.....	49

1.2.	Grupo de Controlo	49
1.3.	Grupo em Estudo	50
1.3.1.	<i>Divisão da amostra segundo áreas clínicas de diagnóstico</i>	<i>51</i>
2.	RESULTADOS DE GLICÉMIA	51
2.1.	Resultados de Glicémia para a População	51
2.2.	Resultados de Glicémia para o Grupo Controlo	51
2.3.	Resultados de Glicémia para o Grupo em Estudo	52
3.	TESTES ESTATÍSTICOS	52
3.1.	Idade.....	52
3.2.	Peso	52
3.3.	População.....	52
3.3.1.	<i>Comparação de valores entre locais de colheita.....</i>	<i>52</i>
3.3.2.	<i>Comparação de valores entre os dois glucómetros</i>	<i>53</i>
		54
3.4.	Grupo Controlo	54
3.4.1.	<i>Comparação de valores entre locais de colheita.....</i>	<i>54</i>
3.4.2.	<i>Comparação de valores entre os dois glucómetros</i>	<i>54</i>
3.4.3.	<i>Associação do estado prandial aos valores de glicémia</i>	<i>56</i>
3.5.	Grupo em Estudo	56
3.5.1.	<i>Comparação de valores entre locais de colheita.....</i>	<i>56</i>
3.5.2.	<i>Comparação de valores entre os dois glucómetros</i>	<i>56</i>
3.5.3.	<i>Associação do estado prandial aos valores de glicémia</i>	<i>58</i>
IV – DISCUSSÃO		59
V – CONCLUSÃO.....		69
BIBLIOGRAFIA		71
ANEXOS E APÊNDICES.....		I

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Mecanismos de acção dos reguladores metabólicos da glucose sanguínea	24
Tabela 2. Factores interferentes com os resultados obtidos pelos glucómetros portáteis	30
Tabela 3. Substâncias que interferem com a glicémia e o efeito que estas induzem sobre os valores registados, quando na presença de cada enzima	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Segunda versão do primeiro glucómetro, o Eyetone, dos laboratórios Miles, pertencentes à Ames Company	12
Figura 2. Digestão de HC na fase luminal e na fase de membrana. Existem enzimas específicas para cada hidrato de carbono	19
Figura 3. Entrada da glucose no Ciclo do Ácido Cítrico através da via glucolítica e conversão em acetil-CoA pelo complexo piruvato desidrogenase.....	22
Figura 4. Glucómetro <i>OneTouch® Verio™ Pro</i> (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) com o equipamento associado: estojo, dispositivo de punção capilar, lancetas estéreis e respectivas tiras reactivas.....	42
Figura 5. Glucómetro <i>Accu-Chek® Aviva</i> (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) com o dispositivo de punção capilar e respectivas tiras reactivas	42
Figura 6. Glucómetros e respectivas tiras de teste preparadas para recepção da amostra sanguínea.....	43
Figura 7. Tiras de teste <i>Accu-Chek® Aviva</i> (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) com o chip de código do lote de tiras	44
Figura 8. Aplicação da amostra de sangue venoso total da veia jugular, na curva de conforto da tira de teste	44
Figura 9. Animal internado cateterizado e sujeito a fluidoterapia.....	45
Figura 10. Recolha de sangue residual alojado no cateter para posterior eliminação	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Diagrama de caixa e bigodes da variável idade nos dois grupos de animais	48
Gráfico 2. Diagrama <i>Box splot</i> da variável peso nos dois grupos	49
Gráfico 3. Diagramas <i>Box splot</i> dos valores de glicémia nos dois locais de colheita registados na máquina 1	52
Gráfico 4. Diagramas <i>Box splot</i> dos valores de glicémia nos dois locais de colheita registados na máquina 2	53
Gráfico 5. Diagrama <i>Box splot</i> para a variável glucómetro e respectivos valores de glicémia da veia cefálica no grupo controlo	54
Gráfico 6. Diagrama <i>Box splot</i> para a variável glucómetro e respectivos valores médios de glicémia obtidos da veia jugular	54
Gráfico 7. Diagrama <i>Box splot</i> para a variável glucómetro e respectivos valores de glicémia da veia cefálica.....	56
Gráfico 8. Diagrama <i>Box splot</i> para a variável glucómetro e respectivos valores médios de glicémia obtidos da veia jugular	56

I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A glucose é a principal fonte de energia para o organismo dos seres humanos e animais, o que leva a que o controlo da sua concentração na circulação sanguínea seja muito importante para garantir o estado de saúde dos mesmos.

A integração na prática clínica diária da medição da glicemia, quer em humanos quer em animais, é vital para o diagnóstico e controlo de várias afecções que conduzam a situações de hiperglicemia ou hipoglicémia e que podem colocar em risco a vida do paciente (Nelson & Couto, 2006).

São várias as situações clínicas que predispõem ao controlo ou medição da glicémia em pacientes caninos. Em raças predispostas ou que se encontrem na idade propensa à *Diabetes Mellitus* (DM) (pico de prevalência ocorre entre os 7 e 9 anos), bem como animais sujeitos a traumas ou outras condições agudas que requerem cuidados intensivos, a glicémia deve ser controlada regularmente (Nelson & Couto, 2006). O mesmo acontece quando outros distúrbios orgânicos estão presentes: insuficiência renal; insuficiência hepática; quando apresentam sinais sugestivos de afecções endócrinas tais como hiperadrenocorticism, entre outras; quando os animais são submetidos a terapia com determinados fármacos, nomeadamente: glucocorticóides, progestagénios, entre outros; em intoxicações medicamentosas; septicémia; neoplasias com afecção endócrina (Nelson & Couto, 2006; Tonyushkina & Nichols, 2009). Como se pode constatar, a monitorização da glicémia desempenha um papel crucial na prática clínica.

Com o decorrer do tempo, foram desenvolvidos vários equipamentos ou instrumentos de medição da glucose sanguínea, fazendo-se referência actualmente aos equipamentos laboratoriais automatizados, considerados os métodos de referência e aos medidores portáteis de glicémia, nomeadamente os glucómetros, dado serem os mais utilizados na prática clínica (Roadbard, 2011).

Inicialmente começaram por desenvolver as tiras de urina *Clinistix* que consistiam numa reacção química colorimétrica visualmente detectada, entre a glucose oxidase (GO), peroxidase e a amostra. Mais tarde (1964), criaram as tiras *Destrostix*, compostas pelas mesmas enzimas e por um cromogénio, permitindo obter uma cor azul, sempre que ocorria uma reacção química entre os reagentes e a glucose solúvel, que era filtrada por uma membrana semipermeável. A intensidade da cor produzida nas tiras deste teste dependia da concentração de glucose na amostra (Tonyushkina & Nichols, 2009)..

Devido à dificuldade de avaliação visual subjectiva da cor produzida nas tiras de urina, por volta de 1969 desenvolveram-se novos instrumentos, tais como os reflectómetros, capazes de medir a cor produzida. Também desenvolveram medidores de absorvância como o HemoCuB, que permitia medir a absorvância da luz num comprimento de onda específico (Tonyushkina & Nichols, 2009).

Desta forma, em 1970 surgiu um novo método de medição da glicémia, o glucómetro portátil, designado por *Ames Reflectance Meter*, pertencente à *Ames Company*, que segundo Tonyushkina e Nichols (2009), foi desenvolvido por *Anton H. Clemens*. Todos os glucómetros posteriormente desenvolvidos tiveram-no como protótipo, inclusive a segunda versão deste glucómetro, o *Eyetone*, como se pode observar na Figura 1 (Mendosa, 2006; Tonyushkina & Nichols, 2009). A evolução tecnológica permitiu, de uma forma mais rápida, económica e de fácil manuseamento, obter os valores da concentração da glucose sanguínea, tornando-se um dos métodos mais utilizados hoje em dia na prática clínica diária (Cohn, Maccaw, Tate & Johnson, 2000; Wess & Reusch, 2000).



Figura 1. Segunda versão do primeiro glucómetro, o Eyetone, dos laboratórios Miles, pertencentes à *Ames Company* (Adaptado de Vaz, 2011)

Em 1980 surgiram os biossensores de glucose sanguínea, sendo que o primeiro denominou-se por ExactTech (MediSense). A maioria dos sistemas utiliza um sensor de glucose e um eléctrodo sensor de tiras de teste, sobre o qual é depositada uma enzima (no 1º sensor foi a glucose oxidase, GO) para catalisar a degradação da glucose com um mediador envolvido na fase de oxidação-redução da reacção. Desta forma os biossensores medem um sinal electrónico gerado pela reacção química entre a glucose do sangue e uma determinada enzima (Tonyushkina & Nichols, 2009).

Com a evolução dos tempos todos os equipamentos laboratoriais e medidores portáteis de glucose foram aperfeiçoados. É desta forma que estes sistemas, quer os laboratoriais quer os portáteis, integram um dos dois métodos de medição da glucose sanguínea: o método químico e o enzimático. Os métodos químicos são mais trabalhosos e não são específicos da glucose, pois também conseguem medir outros hidratos de carbono (HC). Os métodos enzimáticos são mais específicos e interferem menos com a medição de outros HC. Para obter os níveis de glucose sanguínea é necessária a existência e integração no sistema de uma de três enzimas: a via hexoquinase (frequentemente associada a métodos laboratoriais automatizados), a glucose-1-desidrogenase (GD) e a glucose-oxidase (GO), considerada a metodologia clássica para os dispositivos portáteis (Johnson, Fry, Flatland & Kirk, 2009).

A concentração de glucose pode também ser obtida por métodos fotométricos, por reacções de oxidação-redução ou por técnicas de medição de eléctrodos, contudo, estes métodos são pouco utilizados (Johnson *et al.*, 2009).

O método ideal para a medição da glicémia requer acessibilidade na utilização, resultados rápidos e precisos, um mínimo manuseamento e tempo do operador, reagentes estáveis, uma pequena quantidade de amostra de sangue (mínimo requisitado varia entre 3-5µl), manutenção e reparação acessível, difícil danificação e de preferência de baixo custo (Tevdten, 2004).

As análises químicas automatizadas ou métodos de análise de referência preenchem alguns dos requisitos necessários para constituírem a análise ideal. Comparativamente aos medidores portáteis de glucose, são mais fiáveis em termos de precisão dos resultados, dado que permitem obter a concentração de glucose sérica ou plasmática. Tornando-as actualmente como métodos de referência, para avaliar a precisão dos resultados de qualquer medidor portátil de glucose (Tevdten, 2004). Isto porque, os glucómetros apenas analisam sangue total e a glucose em sangue total é mais instável, podendo ocorrer mais facilmente erros de precisão (Tonyushkina & Nichols, 2009).

Devido a estes erros de precisão foram aparecendo vários métodos como o *Yellow Springs Instrument (YSI)* que é um método analítico de laboratório que permite analisar sangue total ou soro/plasma e é muito utilizado para determinar os factores de calibração dos reagentes dos medidores de glicémia, durante o seu fabrico. Anteriormente, este instrumento, era utilizado para a comparação da precisão dos resultados dos glucómetros. No entanto, foi substituído em laboratórios clínicos pelos instrumentos de múltiplas análises automatizados,

permanecendo poucos em uso para comparação da precisão de glucómetros (Tonyushkina & Nichols, 2009).

Um equipamento laboratorial muito utilizado em estabelecimentos clínicos e hospitalares veterinários, que fornecem múltiplas análises e nas quais está incluída a medição da glicémia, é a análise bioquímica de sangue. Na prática diária, o painel bioquímico sanguíneo geral é requisitado com frequência para controlo analítico dos órgãos vitais dos animais, e este inclui o parâmetro glucose, para avaliação da glicémia (Tevdten, 2004).

Este método analítico necessita de aproximadamente 10-20 minutos para processar a amostra e é necessário proceder à centrifugação da amostra sanguínea, até um intervalo de 30 minutos após colheita, para separar o soro dos eritrócitos e glóbulos brancos, de forma a minimizar o consumo da glucose pelas células. Isto porque, as enzimas glucolíticas presentes nos eritrócitos continuam a degradar a glucose no sangue, mesmo após a colheita. É importante referir que este procedimento deve ser efectuado rapidamente, dado que à temperatura ambiente, os níveis de glucose diminuem aproximadamente 5-7%, cada 30 a 60 minutos, podendo este processo ocorrer mais rápido se a concentração de células metabolicamente activas, estiverem presentes (Tevdten, 2004; Tonyushkina & Nichols, 2009).

Contudo os equipamentos laboratoriais automatizados, ao contrário de alguns requisitos pretendidos para a análise ideal, requerem um grande volume de amostra de sangue, tempo para obter os resultados e apresentam disponibilidade limitada bem como custos elevados (Stein & Greco, 2002; Tevdten, 2004).

Actualmente, existe uma grande variedade de glucómetros portáteis disponíveis para o uso humano. Estes dispositivos são compostos por uma porção enzimática e um mecanismo de transdução e detecção da glucose sanguínea que é classificado como o princípio do teste (Cohn *et al.*, 2000; Vaddiraju, Burgess, Tomazos, Jain & Papadimitrakopoulos, 2010). Os mecanismos de detecção podem apoiar-se em métodos colorimétricos, normalmente adaptados para a enzima GO, ou amperométricos, disponível para glucómetros portáteis baseados em GO ou GD (Dungan, Chapman, Braithwaite & Buse, 2007), como acontece com os medidores do estudo. Os métodos amperométricos, quantificam a glucose através de reacções electroquímicas, em que é gerado um impulso eléctrico resultante da reacção enzimática que ocorre entre a glucose presente no sangue e a enzima disponível na tira de teste. A GD é específica para β -D-glucose enquanto a GO é responsável por catalisar a oxidação da glucose em peróxido de hidrogénio e ácido glucónico (Dungan *et al.*, 2007).

São várias as vantagens deste instrumento, o que levou a que a sua utilização fosse também garantida pelos médicos veterinários, em cães e gatos, no entanto, com algumas particularidades. Estes instrumentos portáteis foram inicialmente desenhados para detectar a concentração de glucose de sangue capilar e não de sangue venoso, como a maioria dos veterinários institui. No entanto, hoje em dia, grande parte destes medidores são fabricados para analisar os níveis de glucose tanto em sangue capilar como em sangue venoso (Cohn *et al.*, 2000; Wess & Reusch, 2000). Actualmente já estão disponíveis no mercado, glucómetros desenhados e validados no mercado para uso em cães. Contudo a diferença de precisão dos resultados não é significativa comparativamente aos glucómetros específicos para humanos (Johnson *et al.*, 2009).

O uso deste aparelho portátil na prática clínica diária, tornou-se muito frequente, pois para além de permitir decisões de diagnóstico e terapêuticas de forma mais rápida, são menos dispendiosos e necessitam de uma pequena quantidade de amostra (Cohn *et al.*, 2000; Stein & Greco, 2002).

O intervalo de referência da glicemia, sofre variações de autor para autor. No entanto, o valor basal aceite para a concentração de glucose sanguínea em cães e gatos, definido por Tevdten (2004), varia entre 62 a 120 mg/dl.

Para determinar a viabilidade de utilização dos glucómetros utilizados em medicina humana na prática clínica veterinária, tem sido desenvolvidos vários estudos. O estudo realizado por Johnson *et al.* (2009) teve como objectivo comparar os valores de concentração de glucose sanguínea entre dois glucómetros portáteis em cães, um apto para humanos e outro validado para cães, comparando sempre os valores a uma análise química automatizada de referência. Pelo que se concluiu que em nenhum dos glucómetros portáteis foram obtidos resultados exactamente iguais aos da análise química de referência. No entanto, a discrepância dos valores registados não foram estatisticamente significativos, revelando-se como clinicamente aceitável a utilização de ambos os medidores de glucose em cães (Johnson *et al.*, 2009).

Como este estudo, outros foram também efectuados, de forma a avaliar e comparar a precisão dos resultados da glicémia, entre diferentes marcas comerciais de glucómetros, destinados a uso humano ou a cães e gatos, com um método laboratorial de referência (Stein & Greco, 2002; Cohen, Nelson, Kass, Christopher & Feldman, 2009).

Embora o glucómetro portátil seja um dos métodos mais utilizados actualmente para medição rápida da glicémia, existem alguns factores que podem interferir com a quantificação

da mesma e que devem ser considerados quando os resultados são inesperados (Stein & Greco, 2002). Esses factores podem estar associados à administração de medicamentos (como a dopamina), ao estado fisiológico do paciente, hematócrito (Ht), estado prandial, o próprio *stress* do animal, bem como a variáveis externas operacionais e ambientais (calibração do glucómetro, técnica do operador, ambiente de colheita, fonte e manuseamento da amostra, entre outros) (Wess & Reusch, 2000; Stein & Greco, 2002).

Em medicina humana têm sido desenvolvidos novos métodos de medição rápida da glicémia, principalmente para uso em pacientes diabéticos ou com suspeita. A realização massiva de punções sanguíneas necessárias para o controlo diário da glicémia em pacientes diabéticos, pelo método convencional, torna-se dolorosa e desconfortável. Por esse facto foram desenvolvidos os medidores de terceira geração que têm como objectivo, obter amostras com a mínima ou nenhuma interacção directa com os tecidos humanos.

Existem vários tipos de tecnologia de detecção e tradução de sensores de glucómetros de monitorização contínua, nomeadamente a electroquímica, a óptica, a combinação de ambos, entre outras (Anexo I) (Vaddiraju *et al.*, 2010).

Tal como em medicina humana, também em medicina veterinária, têm sido estudados e implementado o uso de sistemas de monitorização contínua da glucose para animais diabéticos (Wiedmeyer, Johnson, Cohn & Meadows, 2003). Davison, Slater, Herrtage, Ristic & Catchpole (2003) avaliaram a eficácia e precisão dos resultados obtidos por um sistema de monitorização contínua em cães diabéticos, que consiste na medição da glicémia através do fluido intersticial. Refere algumas desvantagens e pontos críticos, contudo as vantagens deste tipo de sistema são um grande benefício para o bem-estar do animal e exigem menor manipulação. No entanto, o autor refere que ainda são sistemas que necessitam de um protocolo óptimo para uso em pacientes caninos.

Para realizar a medição e monitorização de glicémia da forma mais correcta possível, é necessário compreender o funcionamento geral da molécula de glucose, a sua fisiologia e metabolismo, o que toma importante relevância na sua quantificação e interpretação do seu doseamento.

Podem ser várias as razões que levam o clínico a optar pela punção venosa para obter os níveis de glicémia. Por exemplo, caso exista dificuldade em obter-se uma amostra suficiente de sangue capilar em alguns cães, ou o comportamento do animal quando contido ou colocado em ambientes estranhos ou traumas, não favoreça a punção capilar, também a

técnica e experiência do profissional clínico pode favorecer a escolha da punção venosa (Cohn *et al.*, 2000).

1. FISIOLOGIA E METABOLISMO DA GLUCOSE

1.1. Estrutura, Origem e Absorção da Glucose

Os HC, também conhecidos por glúcidos ou açúcares, são considerados a principal fonte de energia para as células e proporcionam a energia química necessária para as funções corporais, exercício muscular, manutenção da temperatura, digestão e assimilação de nutrientes, entre outras (Pond, Church & Schoknecht, 2005). A constituição dos glúcidos é formada por átomos de carbono (C), oxigénio (O₂) e hidrogénio (H). Os glúcidos organizam-se em grupos, dos quais os mais importantes são os monossacáridos, os oligossacáridos e os polissacáridos. Os monossacáridos são as unidades estruturais dos glúcidos e classificam-se pelo número de carbonos que possuem, podendo ser designados por trioses (3C), tetroses (4C), pentoses (5C), hexoses (6C), e assim sucessivamente. As pentoses, como a ribose e desoxirribose, e as hexoses como a glucose, galactose e frutose, destacam-se pela sua importância biológica (Pond *et al.*, 2005). Os oligossacáridos são constituídos por 2 a 9 unidades de monossacáridos. Assim um dissacárido é composto por duas unidades de monossacáridos, unidos por uma ligação glicosídica, aos quais pertencem a sacarose, maltose e lactose. Os polissacáridos são HC complexos, constituídos por mais de nove unidades de monossacáridos, dos quais destacam-se a celulose, o amido e o glucogénio (Thatcher & Roudebush, 2000).

A maioria dos monossacarídeos absorvidos no trato digestivo resulta da hidrólise enzimática de HC complexos (Thatcher & Roudebush, 2000; Cunningham, 2004).

A glucose ou dextrose é considerada a hexose mais importante de todas as hexoses (Thatcher & Roudebush, 2000; Pond *et al.*, 2005). Esta apresenta na sua composição dois isómeros de posição, nomeadamente Levogira (L) e Devogira (D). A D-glucose é o principal produto da digestão dos HC bem como é o principal glúcido circulante na corrente sanguínea (Correia, 1977; Reece, 2004).

O amido, um dos principais polissacáridos existe sob a forma de amilose, amilopectina, (amido vegetal) e glucogénio (amido animal). Os polissacáridos resistentes à digestão enzimática mas submetidos à fermentação pela microflora intestinal, designam-se por fibras (Thatcher & Roudebush, 2000; Pond *et al.*, 2005).

Processos mecânicos, enzimáticos e microbianos são necessários para que ocorra a digestão dos HC e amidos simples no trato digestivo (Thatcher & Roudebush, 2000; Pond *et al.*, 2005).

A glucose pode ser sintetizada a partir do glicerol, lactato e aminoácidos glucogénicos, contudo a maior fonte desta é o propionato (cerca de 90% deste é utilizado para a síntese de glucose) (Mcdonald, Edwards, Greenhalgh & Morgan, 2002).

Segundo Pond *et al.* (2005), apenas monossacáridos podem ser absorvidos pelo trato gastrointestinal excepto em animais recém-nascidos. A sua digestão e absorção ocorrem maioritariamente no intestino delgado, uma vez que os cães e gatos não apresentam α -amílase salivar na boca e o estômago e intestino grosso não desempenham um papel muito importante nesta função para os HC e amidos simples (Thatcher & Roudebush, 2000; Pond *et al.*, 2005).

A digestão dos HC é composta pela fase luminal e pela fase de membrana, das quais resultam os produtos absorvidos para a corrente sanguínea. Na fase luminal ocorre a digestão do amido pela amílase em maltose, isomaltose e maltotriose. Em seguida na fase de membrana, estas oses bem como a lactose e a sacarose são digeridas em glucose, galactose e frutose pelas respectivas enzimas existentes na bordadura em escova, nomeadamente a maltase, isomaltase, maltase, lactase e sacarase (Figura 2). Os enterócitos podem utilizar os monossacárideos absorvidos como fonte de energia ou libertá-los para a veia porta, através da qual chegam ao fígado ou outros tecidos (Thatcher & Roudebush, 2000). Para possibilitar o transporte da glucose do sangue para as células é necessário que ocorra uma reacção catalisada pela enzima hexoquinase e seja produzida glucose-6-fosfato (G-6-P). No parênquima hepático e ao nível das ilhotas pancreáticas, a glucose é fosforilada pela enzima glucocinase, formando-se a G-6-P numa relação de concentração-dependente. Apenas a glucose não fosforolizada pode sair da célula mas em contrapartida, esta G-6-P pode ser convertida em glucogénio celular por diversas vias (Correia, 1977; Reece, 2004).

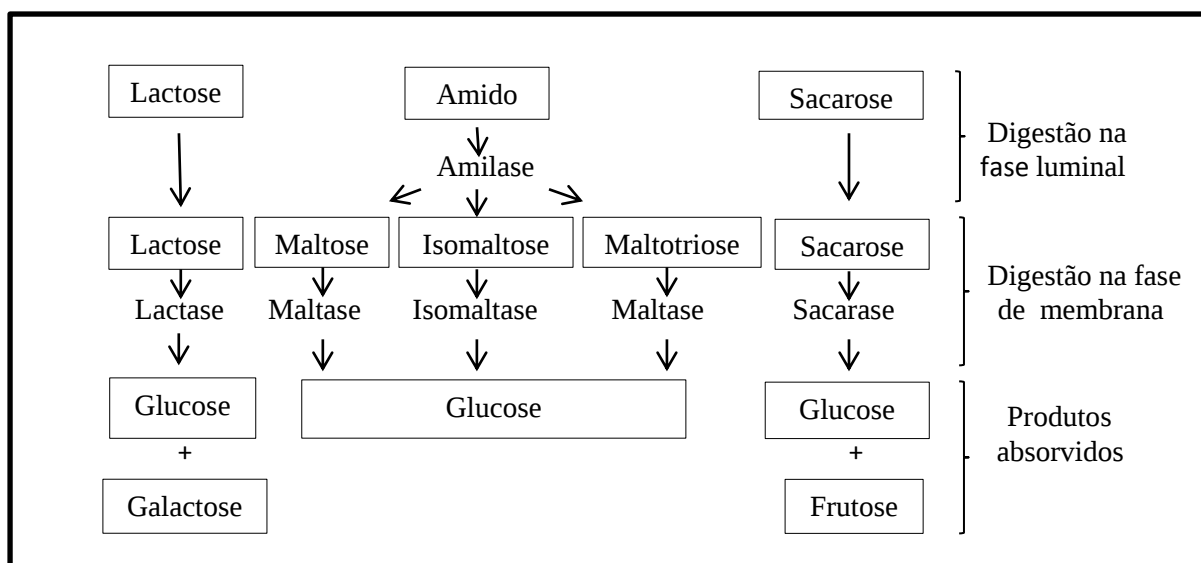


Figura 2. Digestão de HC na fase luminal e na fase de membrana. Existem enzimas específicas para cada hidrato de carbono (Adaptado de Cunningham, 2004).

1.1.1. Mecanismos de transporte membranar

Existem pelo menos dois importantes mecanismos de transporte da glucose, os co-transportadores de glucose sódio-dependentes (SGLT1 ao SGLT6) e os co-transportadores de glucose sódio-independentes (GLUT1 ao GLUT12), associados respectivamente ao co-transporte de sódio-glucose e transporte por difusão facilitada. Estes dois mecanismos de transporte envolvem a actividade de proteínas que estão na matriz das membranas celulares e integram-se na via de transporte para a passagem de iões e moléculas orgânicas através da membrana plasmática das células (Cunningham, 2004; Pond *et al.*, 2005).

A passagem da glucose através da membrana celular ocorre a favor do gradiente de concentração, ou seja através do mecanismo de difusão facilitada, mediado por 13 tipos de proteínas transportadoras (GLUT1 à GLUT 12 e Hexakis-mio-inositol) (Cunningham, 2004; Pond *et al.*, 2005). Estes transportadores diferem relativamente a propriedades cinéticas e afinidade para a glucose. Encontram-se amplamente distribuídos pelos tecidos, em proporções variáveis consoante a sua necessidade em glucose. As isoformas GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4 e GLUT-7 transportam a D-glucose (Zierler, 1999).

O GLUT-1 é a isoforma maioritariamente distribuída pelas células, e é responsável pelo nível basal de glucose celular. Apresenta uma elevada capacidade de transporte e afinidade para a glucose e, desta forma, os níveis de glucose intracelular são repostos rapidamente. Tem como funções: o transporte de glucose nos eritrócitos e em associação com os GLUT-3 (proporciona o transporte do astrócito ao neurónio), transportam glucose ao

cérebro, não sendo necessária a acção da insulina. Em caso de hipoglicémia, há um aumento da expressão dos GLUT-1, para garantir o aporte de energia ao cérebro (Zierler, 1999; Fernandes, 2008). Os transportadores de glucose presentes nos eritrócitos estão activos mesmo em condições de baixa concentração de glucose sanguínea e não são responsivos à insulina (Reece, 2004).

De acordo com Silva (2005), o transportador de glucose tipo 2 possui a maior cinética entre os GLUT e está presente nos hepatócitos, células β pancreáticas, mucosa intestinal e rins (Citado por Fernandes, 2005). Apresenta elevada afinidade com a glucose e modulação pela insulina, o que promove o transporte de glucose proporcional à glucose sanguínea (Zierler, 1999). O GLUT-2 transporta glucose quando as concentrações da molécula encontram-se elevadas na corrente sanguínea, o que normalmente ocorre após as refeições (Pond *et al.*, 2005).

Silva (2005) menciona que defeitos na estimulação de insulina em animais diabéticos, pode ser em parte explicada por alterações que ocorram na expressão do transportador GLUT-2 (Citado por Fernandes, 2005).

Os GLUT-4 estão disponíveis em grandes quantidades nas membranas celulares do músculo-esquelético, cardíaco e no tecido adiposo. Estes são intensamente modulados pela insulina, apesar de serem os transportadores de glucose com menor cinética (Zierler, 1999; Reece, 2004). Consideráveis concentrações de insulina no sangue desencadeiam a translocação deste transportador das microvesículas das células para a membrana plasmática dos tecidos cuja glucose está a ser utilizada (Pond *et al.*, 2005).

O transportador de glucose tipo 7 foi localizado no retículo endoplasmático dos hepatócitos e pensa-se que este serve de transporte da glucose recentemente produzida, entre o lúmen do retículo e o citoplasma, atingindo a corrente sanguínea através do GLUT-2 (Zierler, 1999).

O co-transporte de sódio-glucose é um mecanismo de transporte que permite transportar moléculas de glucose contra o gradiente de concentração relativamente ao sódio, mediado pela bomba Sódio-Potássio ATPase. Este movimento de moléculas de glucose é mediado por seis proteínas transportadoras Na-dependentes designadas de SGLT, sendo que a SGLT1 apresenta elevada afinidade para a glucose estando presente no epitélio intestinal e renal (Zierler, 1999; Cunningham, 2004; Pond *et al.*, 2005).

Segundo Silva (2005) o transporte de glucose associado às SGLT é independente da insulina, o que permite uma captação autónoma da glucose da dieta e evita a perda deste composto por excreção renal (citado por Fernandes, 2008).

1.1.2. Vias metabólicas

Após a conversão da glucose livre, que está disponível no sangue e nas células, em G-6-P, esta pode ser metabolizada de acordo com as necessidades energéticas do organismo. A metabolização da glucose pode seguir as vias catabólicas, que são determinadas por reacções de oxidação, sendo as mais importantes a via glicolítica e a via das pentoses, ou as vias anabólicas que consistem em vias de armazenamento (Correia, 1977).

A glucólise (via catabólica) consiste em 12 reacções químicas sucessivas, cujo agente oxidante é o dinucleótido nicotinamida-adenina (NAD^+), podendo ocorrer em condições de aeróbiose ou anaeróbiose, resultando na formação de duas moléculas de piruvato a partir da glucose, acompanhado pela formação de 2 ATP (McDonald *et al.*, 2002).

Em condições aeróbias, o piruvato produzido no final da glicólise é transportado para o interior das mitocôndrias, é convertido em acetil-Coenzima A (acetil-CoA) e em seguida é oxidado a dióxido de carbono e água através do ciclo do ácido tricarboxílico/Ciclo de Krebs (Figura 3) (McDonald *et al.*, 2002).

Em condições anaeróbias, apela-se a um sistema distinto para obtenção de energia, necessária à degradação anaeróbia da glucose em piruvato ou lactato, devido à ausência de oxigénio nos tecidos. Nestes casos o piruvato é convertido em lactato pela enzima lactato desidrogenase e ao acumular-se no organismo, difunde-se para a corrente sanguínea atingindo órgãos com necessidades aeróbias extremas, como o coração e o fígado (McDonald *et al.*, 2002).

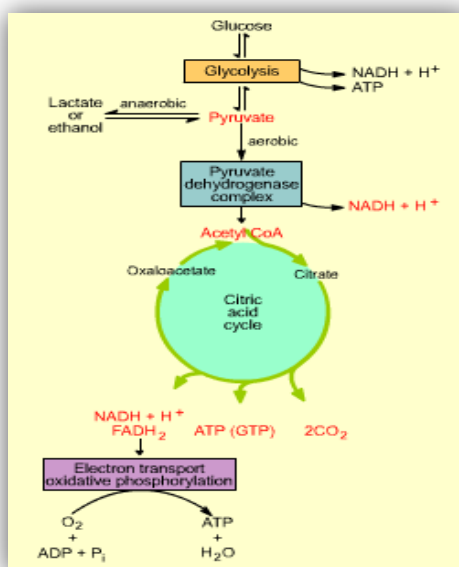


Figura 3. Entrada da glucose no ciclo do ácido cítrico através da via glucolítica e catabolismo dos HC (Interactive concepts in Biochemistry – Interactive animations, Wiley, n.d.).

Segundo Feldman, Zinkl & Jain (2000), os eritrócitos são células que utilizam a glicólise anaeróbia como fonte primária de energia, uma vez que não possuem mitocôndrias (citado por Fernandes, 2008).

As reacções de oxidação que ocorrem em todas estas etapas, incluindo as do piruvato e ciclo de *Krebs*, contribuem para a formação de ATP a partir do ADP e do fosfato inorgânico, sendo a presença destes dois metabolitos que regulam a velocidade de utilização da glucose (Correia, 1977).

Embora as principais vias de metabolização da glucose estejam redireccionadas para a via glicolítica e para o ciclo do ácido tricarboxílico, a via das pentoses-fosfato, também designada por via oxidativa fosfogluconato, pode ser vista como um processo alternativo ou complementar à glicólise na oxidação da glucose (Correia, 1977; McDonald *et al.*, 2002).

Esta via é relativamente importante para o citoplasma das células do fígado, para o tecido adiposo e glândulas mamárias. Nesta via, o agente oxidante não é o NAD⁺ (como na glicólise) mas sim o fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADP⁺) (McDonald *et al.*, 2002).

Feldman, Zinkl & Jain (2000), mencionam que nos eritrócitos apenas 5 a 13% da glucose metabolizada segue para a via das pentoses-fosfato (citado por Fernandes, 2008).

1.1.3. Conversões metabólicas

O aporte de glucose que excede as necessidades imediatas de energia é armazenada sob a forma de glucogénio no fígado e tecido muscular (Thatcher & Roudebush, 2000). O armazenamento deste no fígado pode atingir 2-8% de peso líquido do fígado, sofrendo alterações conforme o estado nutricional do animal (Thatcher & Roudebush, 2000).

Os níveis normais de glucose sanguínea são mantidos por vários processos metabólicos que incidem sobre a conversão de glucose em glucogénio (glucogénese) ou sobre a reconversão de glucogénio hepático em resíduos de glucose (glucogenólise), quando os níveis sanguíneos desta estão diminuídos. No tecido muscular esquelético, a glucogenólise favorece a formação de ATP necessário para a contração muscular, através da oxidação da glucose (Reece, 2004; Pond *et al.*, 2005).

A glucose pode ser formada por um processo denominado de neoglucogénese, que se processa primariamente no fígado e em menor extensão, nos rins (Pond *et al.*, 2005). Este processo consiste na formação de glucose a partir de lípidos e aminoácidos, de produtos resultantes da glicólise, tais como o lactato, piruvato, o glicerol e os aminoácidos (Pond *et al.*, 2005).

Um mecanismo alternativo para a remoção de glucose do sangue, para além da formação de glucogénio, é a síntese de ácidos gordos. É importante referir, que a conversão de glucose em ácidos gordos é um processo irreversível, não sendo possível converter a gordura para HC (Cunningham, 2004, Reece, 2004).

Quando os níveis de glucose no organismo estão aquém da capacidade de mobilização das reservas, é tomada outra via para suprimento energético dos tecidos, nomeadamente, a formação de corpos cetónicos (cetogénese) (Cunningham, 2004; Reece, 2004). Os três principais corpos cetónicos sintetizados são a acetona, o acetoacetato e o β -hidroxibutirato e são constituídos como uma importante fonte de energia para a maioria dos tecidos, incluindo para o tecido nervoso central, durante períodos prolongados de deficiência em glucose (Reece, 2004).

2. REGULAÇÃO HORMONAL DA GLICÉMIA

A regulação do metabolismo dos HC é efectuada por diversas hormonas, sendo que a insulina e o glucagon são as que demonstram maior importância sobre este processo. As catecolaminas e os glucocorticoides também participam de forma importante neste metabolismo, atribuindo-se pequenas funções neste processo a hormonas como a oxitocina e opióides endógenos (endorfinas e encefalinas) (Reece, 2004).

A adaptação a condições adversas do meio ambiente, nomeadamente, a situações de *stress*, é o único factor interferente comum a ambos os grupos de hormonas (Cunningham, 2004). A Tabela 1 indica a acção que cada hormona, que participa na regulação da glucose sanguínea, tem sobre a glucose.

Devido à interferência de diversos órgãos e hormonas sobre o metabolismo da glucose, quando ocorrem alterações patológicas sobre esses órgãos e sobre a produção dessas hormonas, podem ocorrer distúrbios na homeostase da glicémia, os quais estão identificados Anexo II.

Tabela 1. Mecanismos de acção dos reguladores metabólicos da glucose sanguínea (adaptado de Shrayyef & Gerich, 2010).

	Produção de glucose	Utilização de glucose	Lipólise
Insulina	↓	↑	↓
Glucagon	↑	↓	↑
Epinefrina	↑	↓	↑
Cortisol	↑	↓	↑
Hormona de crescimento	↑	↓	↑
Ácidos gordos livres (FFA)	↑	↓	↑

2.1. Insulina e Glucagon: Efeitos Metabólicos

A insulina é solicitada para transportar a glucose através das membranas celulares de todas as células do organismo, excepto das células do cérebro, eritrócitos, hepatócitos e células do córtex renal (Reece, 2004).

De acordo com a concentração de glucose no sangue, os indivíduos podem ser classificados como hipoglicémicos, euglicémicos ou hiperglicémicos se as concentrações estão, respectivamente, abaixo, dentro ou acima do intervalo de referência normal. Quando os níveis de glucose sanguínea aumentam para valores superiores a 80mg/dl, um mecanismo de *feedback* negativo, leva a que as células β do pâncreas detectem esse aumento e libertem na

corrente sanguínea a insulina necessária para actuar (Reece, 2004). A única hormona com capacidades significativas de causar hipoglicémia é a insulina (Cunningham, 2004; Reece, 2004).

A principal função da insulina consiste em diminuir as concentrações sanguíneas de glucose, ácidos gordos, e aminoácidos e promover a conversão intracelular destes compostos nas suas formas de armazenamento, nomeadamente glucogénio, triglicerídeos e proteínas. Isto é, estimula a utilização da glucose pelo fígado, músculo e tecido adiposo, diminuindo, por sua vez, a sua concentração a nível sanguíneo (Cunningham, 2004; Pond *et al.*, 2005).

Esta hormona facilita, portanto, a glicólise e promove a glucogénese no fígado, tecido adiposo e músculo-esquelético (Cunningham, 2004).

Tal como foi referido anteriormente, existem co-transportadores de glucose que operam de acordo com o gradiente de concentração da glucose, excepto aqueles que apresentam uma elevada afinidade para a molécula, transportando-a para o interior das células mesmo quando a concentração de glucose sanguínea está diminuída (Pond *et al.*, 2005).

Quando as concentrações de glucose sanguínea estão diminuídas, as células α pancreáticas produzem e libertam glucagon, que conduz ao aumento da concentração de glucose. De forma geral, as acções fisiológicas desta hormona, são opostas às da insulina e centram-se principalmente sobre o fígado (Cunningham, 2004; Pond *et al.*, 2005).

Quando o intervalo entre ingestões de alimento é alargado, os níveis de glicémia diminuem e é nesta altura que é secretado glucagon para o fluxo sanguíneo, permitindo a mobilização da energia armazenada para manter a homeostase da glucose e evitar hipoglicemia pós-prandial (Cunningham, 2004)

Em oposição à acção da insulina, o glucagon, bem como a hormona de crescimento, o cortisol e as catecolaminas são hormonas que podem desenvolver quadros hiperglicémicos, quando ocorrem alterações patológicas sobre a produção e libertação destas hormonas (Reece, 2004).

É importante mencionar que a regulação do glucagon funciona em associação à regulação da insulina, isto é, atuam de forma antagónica mas de forma a manter a homeostasia da glucose no organismo (Jiang & Zhang, 2003; Cunningham, 2004).

O glucagon quando secretado para a corrente sanguínea, promove a glucogenólise e inibe a síntese de glucogénio pelo fígado. Da mesma forma que atua sobre o metabolismo do glucogénio, também interfere com o metabolismo da glucose, na medida em que favorece a neoglucogénese e inibe a glicólise (Jiang & Zhang, 2003; Reece, 2004).

Em determinadas situações, tais como quando é ingerida uma refeição rica em proteínas e pobre em HC, são secretadas para o sangue as duas hormonas, insulina e glucagon. O glucagon estimula a conversão de alguns aminoácidos absorvidos em glucose e a insulina promove o armazenamento de glucogénio e glucose, bem como o seu uso pelos tecidos (Pond *et al.*, 2005).

Alterações no mecanismo de regulação da insulina e glucagon podem causar distúrbios sobre os níveis de glucose sanguíneos normais.

2.2. Glucocorticóides e Catecolaminas: Efeitos Metabólicos

A medula das glândulas adrenais, é responsável pela produção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), o córtex das mesmas, é responsável pela produção de hormonas esteróides, nomeadamente, mineralocorticóides (aldosterona), glucocorticóides (cortisol e corticosterona) e esteróides sexuais (Cunningham, 2004; Reece, 2004).

Os glucocorticóides têm efeitos importantes sobre o metabolismo dos HC (Mcmahon, Gerich & Rizza, 1988). O cortisol é considerado o glucocorticóide dominante e quando este atinge níveis basais sanguíneos, tem como principal função manter a glicémia em níveis considerados normais e prevenir a hipotensão arterial (Bamberger, Schulte & Chrousos, 1996).

Estas hormonas estimulam a neoglucogénese hepática, conduzindo ao aumento de glucogénio hepático e consequentemente da glucose sanguínea. Os glucocorticóides, na presença de insulina, promovem a glucogenólise e na presença de glucagon, a neoglucogénese (Cunningham, 2004). Em oposição à insulina, estes inibem a captação de glucose e o metabolismo nos tecidos periféricos, principalmente no músculo e tecido adiposo, podendo conduzir a uma síndrome designada de diabetes induzida por esteróides provocada, quando os glucocorticóides são administrados cronicamente (Bamberger *et al.*, 1996; Cunningham, 2004). Desta forma, na presença de hipoglicémia, pode ocorrer aumento do cortisol circulante, o qual conduz ao aumento dos níveis de glucose sanguínea e exibe um efeito anti-insulina, diminuindo a afinidade dos receptores de insulina (Cunningham, 2004).

Um factor determinante para a alteração das concentrações de glucocorticóides é o *stress*. Ocorre um aumento imediato do cortisol circulante, que pode por vezes ultrapassar os valores considerados normais e consequentemente conduzir ao aumento dos níveis de glucose sanguínea. A resposta destas hormonas é proporcional à gravidade do *stress* (Bamberger *et al.*, 1996; Cunningham, 2004).

Desta forma, qualquer alteração que ocorra sobre a glândula adrenal ou sobre a glândula hipofisária e consequentemente sobre a regulação destas hormonas, pode induzir distúrbios da homeostase da glucose, como por exemplo o hiperadrenocorticism, que conduz a uma sobreprodução de glucocorticóides, nomeadamente, cortisol e este por sua vez, induz alterações dos níveis de glicémia (Cunningham, 2004).

Também as catecolaminas atuam na regulação do metabolismo da glucose assim como na resposta fisiológica do organismo a situações de *stress*. Deste modo, a hipoglicémia e o stress são considerados os principais factores que estimulam a secreção de catecolaminas (Cunningham, 2004).

A adrenalina executa um papel mais importante que a noradrenalina sobre o metabolismo da glucose, sendo que os seus efeitos são semelhantes aos do glucagon e opostos aos da insulina. Esta hormona conduz ao aumento da glucose sanguínea através da estimulação quer da neoglucogénese, quer da glucogenólise hepática (Gustavson, Chu, Nishizawa, Farmer, Neal & Yang, 2002; Cunningham, 2004). A adrenalina ainda promove a glucogenólise no músculo-esquelético, tal como o glucagon, dado que a G-6-P não está presente no músculo (Cunningham, 2004).

Foi realizado um estudo por Chu *et al.* (1997) que revelou uma relação recíproca entre os dois processos, pois quando a hormona estimula a neoglucogénese, automaticamente ocorre uma diminuição compensatória sobre a estimulação da glucogenólise (Citado por Gustavson *et al.*, 2002).

2.3. Influência do Stress sob os Níveis de Glucose Sanguínea

Situações de *stress* e estados patofisiológicos (exercício excessivo, hipoglicémia, choque, entre outros) são factores que desencadeiam a secreção de catecolaminas na corrente sanguínea, bem como de outras hormonas associadas ao *stress*, tais como, glucagon e cortisol. Tal como foi referido anteriormente, a libertação destas hormonas conduz à estimulação da produção de glucose hepática e interfere com a eliminação de glucose dos tecidos, levando ao desenvolvimento de hiperglicemia (Halter, Beard & Porte, 1984; Chu, Sindelar, Igawa, Sherck, Neal, Emshwiller, *et al.*, 2000). A hiperglicemia estimula a libertação de insulina e suprime a secreção de glucagon, conduzindo à diminuição dos níveis de glucose plasmática resultantes da acção directa das hormonas de *stress* e restabelecendo a homeostase da glucose (Halter *et al.*, 1984; Reece, 2004).

Gustavson *et al.* (2002), procederam à realização de um estudo, cujo objectivo centrava-se em compreender as interacções sinérgicas entre as hormonas glucagon, adrenalina e cortisol, em cães normais e conscientes. Concluiu-se que a interacção entre elas conduz rapidamente a uma ascensão marcada da glucose sanguínea em cães em jejum e que o aumento da estimulação do glucagon a produzir glucose, por acção da adrenalina, interfere com a absorção da molécula, enquanto o cortisol suporta elevações da produção da glucose ocasionadas pela adrenalina e glucagon. Desta forma, é possível compreender que em situações de hiperglicemia por *stress*, as alterações do metabolismo da glucose são fruto de uma interacção sinérgica entre estas hormonas (Gustavson *et al.*, 2002).

A hiperglicemia por *stress* é um problema comum nos gatos e pode ser induzido apenas pela manipulação ou colocação destes animais em ambientes estranhos. Ocasionalmente pode ser verificado em cães, sobretudo naqueles que exibem grande excitação, hiperactividade, agressividade ou que são submetidos a uma combinação de factores negativos. Tomando como exemplo, o atropelamento de um cão saudável em que os níveis de glucose podem atingir entre 150 a 200 mg/dl, não sendo estes valores considerados patológicos (Reece, 2004; Nelson & Couto, 2006).

3. AFECÇÕES QUE PODEM LEVAR À ALTERAÇÃO DA GLICÉMIA

Determinadas afecções, umas com mais frequência e evidência que outras, interferem com a produção, função e acção da insulina e do glucagon sobre a glicémia, conduzindo a situações de hiperglicemia ou hipoglicémia (Nelson & Couto, 2006).

Tal como referido anteriormente, a hiperglicemia resulta de uma deficiência em insulina, de um comprometimento da acção da insulina sobre os tecidos periféricos, do aumento da neoglucogénese ou glucogenólise hepática ou da combinação destes. A hipoglicémia resulta do uso excessivo da glucose por células normais, ou neoplásicas, pela diminuição da neoglucogénese e glucogenólise, aporte nutricional inadequado, ou mesmo devido a uma combinação destes mecanismos.

Desta forma, as patologias que mais frequentemente perturbam a homeostase da glucose, conduzindo a hiperglicémia no organismo de canídeos são a DM, o hiperadrenocorticism, seguindo-se a terapia medicamentosa diabetogénica como glucocorticóides, progestagénios e a realização de nutrição parenteral. Entre estas afecções,

também existem outras causas de hiperglicemia, tal como a nutrição parenteral, feocromocitoma em cães, trauma craniano, entre outras.

Situações de hipoglicémia ocorrem tipicamente em cães recém-nascidos devido a hipoglicémia ideopática, insuficiência hepática (*shunt* portossistémico), fome e septicémia. Em cães jovens adultos, ocorre principalmente devido a insuficiência hepática, hipoadrenocorticismismo ou sépticémia e, nos animais idosos, as principais causas são de igual modo a insuficiência hepática, neoplasias nas células Beta, neoplasias extrapancreáticas, septicémia e hipoadrenocorticismismo (Tevdten, 2004; Nelson & Couto, 2006).

4. FACTORES QUE INTERFEREM COM A PRECISÃO DOS RESULTADOS REGISTADOS NO GLUCÓMETRO

Como os resultados obtidos normalmente ditam ou auxiliam o diagnóstico ou terapêutica a instituir, é muito importante que forneçam informações e resultados precisos (Cohn *et al.*, 2000). Este factor define a importância da precisão técnica e clínica associada aos métodos laboratoriais e aos glucómetros portáteis. A precisão técnica pode ser definida pela aproximação de valores entre uma determinada quantidade de glucose medida e a quantidade real da glucose sanguínea e, a precisão clínica refere-se à comparação entre as decisões médicas tomadas, com base nos resultados obtidos (Tonyushkina & Nichols, 2009).

No entanto, a precisão e desempenho exacto dos glucómetros portáteis é difícil de obter, dado que existem vários factores ou variáveis que podem interferir com os resultados (Stein & Greco, 2002).

Na Tabela 2 estão descritos os factores considerados mais importantes e que podem facilmente interferir com os resultados da glicémia registados nos glucómetros.

Tabela 2. Factores interferentes com os resultados obtidos pelos glucómetros portáteis (Adaptado de Tonyushkina & Nichols,, 2009).

Operacionais	Fisiopatológicos	Físicos	Medicamentosos
• Fonte da amostra • Volume da amostra • Tempo de incubação da amostra • Hemólise • Anticoagulantes • Tiras de teste reutilizadas • Calibração do aparelho • Cateterização • Fluidoterapia	• Hematócrito • Estado prandial • Oxigenação do sangue • pH do sangue • Desidratação • Hipotensão • Hipotermia • Stress	• Humidade • Temperatura • Altitude • Oxigenação das tiras	• Ácido Ascórbico • Manitol • Dopamina • Acetaminofeno • Maltose • Glucocorticóides • Progestagénicos • Diuréticos tiazídicos • Icodextrina

4.1. Factores Operacionais

Como factores operacionais, entende-se as variáveis que estejam associadas ao procedimento de análise, à técnica do operador e ao material utilizado (Tonyushkina & Nichols, 2009).

A habilidade e capacidade do operador associado ao procedimento de análise da glicémia, constitui uma das principais fontes de erros dos resultados, sendo que aproximadamente 91-97% das falhas de precisão devem-se ao usuário/operador. Estas falhas são provocadas, essencialmente, pelo incorrecto manuseamento das tiras de teste, pela tensão aplicada sobre as mesmas, pela sua reutilização, pela ausência da limpeza de todo o glucómetro, incluindo o local de inserção da tira de teste e pela não utilização da solução de controlo. Qualquer situação que interfira com a cobertura da enzima presente na tira de teste, como por exemplo, uma pequena descapsulação, pode conduzir a valores inferiores de glicémia registados nos glucómetros (Ginsberg, 2009). No entanto, os novos medidores portáteis exigem cada vez menos manutenção do operador, reduzindo a necessidade de mão-de-obra e contacto com o equipamento (Tonyushkina & Nichols, 2009).

A calibração do aparelho também pode predispor a leituras erradas e por isso, deve ser efectuada a cada lote de tiras. Alguns glucómetros utilizam tiras teste que não necessitam de ser calibradas pelo utilizador, pois apresentam a calibração incorporada em cada tira teste. Em contrapartida, outros necessitam que seja introduzido manualmente um código de calibração baseado no lote de tiras utilizadas para a análise (Tonyushkina & Nichols, 2009; DiCristina, 2010). Um estudo efectuado por Baum, Monhaut, Parker & Price (2006), teve

como objectivo estimar a importância de uma correcta calibração dos glucómetros e consequentemente da decisão clínica após a obtenção dos resultados. Os resultados obtidos com glucómetros descalibrados revelaram desvios de $\pm 30\%$ (31,6% a 60,9%), alcançando na grelha de erros para a precisão clínica, uma percentagem superior a 90% quando utilizados glucómetros com tiras de teste descodificadas. Este estudo revela, por isso, a importância da calibração associada a cada aparelho (Baum *et al.*, 2006)

As falhas associadas ao processamento da amostra de sangue devem ser consideradas como operacionais. A colocação da quantidade incorrecta de volume de amostra de sangue total sobre a tira de teste pode conduzir a erros de leitura pelo medidor portátil, no entanto, actualmente grande parte destes dispositivos anunciam no visor, o excesso ou falta de amostra. O tempo decorrido entre a colheita da amostra até à realização do teste deve ser o mínimo possível para não ocorrer o processo de coagulação da amostra e para evitar ao máximo a degradação e consumo da glucose pelas enzimas glucolíticas nos eritrócitos e pelas células metabolicamente activas presentes na amostra de sangue total (Tevdten, 2004).

É muito importante considerar a fonte da amostra, dado que existem diferenças entre a concentração de glucose do sangue total/plasma sanguíneo e entre o sangue venoso, capilar e arterial. Segundo Blake & Nathan (2004), estas diferenças podem ser explicadas pela porção de água presente nas células, pela quantidade de glucose retida pelos tecidos, pela perfusão, oxigenação, pH e temperatura sanguínea, alimentação entre outros (citado por Dungan *et al.*, 2007).

As amostras de eleição para esta análise rápida, são normalmente, sangue capilar ou venoso, dado que são as amostras para as quais os glucómetros portáteis estão adaptados (Johnson *et al.*, 2009). No entanto, quando a colheita sanguínea é realizada num estabelecimento veterinário, muitos profissionais clínicos optam pela punção de sangue venoso, devido ao fácil acesso e uma vez que a amostra conseguida é habitualmente maior, o que permite realizar outros testes laboratoriais adjuntos (Cohn *et al.*, 2000).

Pelo método rápido de medição da glicémia, utilizam-se amostras de sangue total, pelo que a sua concentração em glucose será inferior quando comparada à concentração presente no plasma ou soro sanguíneo, devido ao maior teor de água existente no plasma comparativamente à fracção celular do sangue. A quantidade de água presente no plasma depende por isso da concentração de outros constituintes, tais como lípidos, proteínas e os elementos celulares, como os eritrócitos que devido à sua composição, excluem a água. Estudos realizados em humanos com Ht normais de 45%, a concentração de glucose no

sangue total são de cerca de 11-12% inferior à do plasma ou soro, mas a diferença será menor em pacientes com Ht baixos, devido à menor percentagem de eritrócitos (Dungan *et al.*, 2007; Tonyushkina & Nichols, 2009).

Em medicina humana, o sangue arterial é também frequentemente utilizado para a avaliação da glicémia, especialmente em pacientes internados. No entanto, o sangue arterial apresenta concentrações de glucose superiores ao sangue venoso, dado que os tecidos retêm a glucose presente no sangue arterial (Zierler, 1999; Tonyushkina & Nichols, 2009). Segundo Blake e Nathan (2004) a espécie humana, quando em jejum e com uma pressão parcial de oxigénio arterial normal, apresenta uma glicémia arterial de 5mg/dl (0,27 mmol/litro) mais elevada que a glicémia capilar e, 10 mg/dl (0,55 mmol/litro) mais elevada que em sangue venoso. Alterações de perfusão sanguínea, oxigenação e variações de pH podem aumentar a diferença de valores glicémicos entre o sangue arterial e venoso (citado por Dungan *et al.*, 2007).

Relativamente a diferenças que possam ocorrer entre a concentração de glucose no sangue total capilar e no sangue total venoso, o estado prandial do animal pode ser um factor responsável. Estudos realizados por Farrer, Albers, Neil, Adams, Laker & Alberti (1995), concluíram que a glicémia de sangue capilar quando num estado pós-prandial, encontra-se habitualmente 20-25% (20-70 mg/dL) superior à concentração de glucose obtida em amostras de sangue venoso. Em jejum, os níveis de glucose capilar podem apenas superar valores de 2-5 mg/dL comparativamente à glicémia do plasma venoso (citado por Johnson *et al.*, 2009).

O estudo efectuado por Kawa, Nakayama, Hoshino & Tominaga (2003) em pacientes humanos diabéticos, relatou que a concentração de glucose no sangue total venoso excedeu a do sangue total capilar em 9,6%. O mesmo foi realizado para pacientes internados com várias afecções e em pacientes hipotensos, utilizando o mesmo glucómetro para as amostras do mesmo paciente e, as concentrações de glicémia revelaram-se como superiores em sangue total venoso (citado por Dungan *et al.*, 2007).

Quando Stahl & Brandslund (2003) procederam à comparação entre a glicémia registada por um glucómetro e por um método laboratorial de referência, em que a amostra sanguínea era proveniente do mesmo local de colheita os resultados foram menos discrepantes. Este estudo levou a que os autores compreendessem e considerassem a importância que o local anatómico de colheita da amostra tem sobre os resultados da glicémia (Dungan *et al.*, 2007).

A colheita de amostras de sangue venoso em cães é efectuada na veia jugular externa, na veia cefálica e na veia safena. A veia jugular externa é um dos locais de eleição para recolha de grandes volumes de amostra, da qual é possível recolher cerca de 2-20 ml de sangue venoso e dependendo do volume de amostra necessário, pode colher-se até oito amostras num período de 24 horas, sendo que o número de tentativas deve ser minimizado a um máximo de três punções com a agulha para cada amostra, para não surgirem hematomas, infecção ou mesmo flebites, que podem depois conduzir a erros de medição. A fácil acessibilidade à veia cefálica permite a recolha de amostras de sangue de pequenas quantidades. Pode ser recolhido 2-5 ml de sangue por amostra, podendo realizar-se no máximo 8 colheitas num período de 24 horas, dependendo do volume que se pretende por amostra e sempre com alternância entre membros. Devido à superficialidade e visibilidade da veia cefálica, esta é normalmente considerada como a veia de eleição para cateterizações, não excluindo outras veias para cateterização. A necessidade de várias colheitas sanguíneas pode ser facilitada ao colocar um cateter venoso (Diehl, Hull, Morton, Pfister, Rabemampianina, Smith, *et al.*, 2001)

Estudos sugerem a importância da correcta lavagem do cateter venoso com solução salina (NaCl 0,9%) heparinizada, quando a colheita da amostra é em seguida realizada pelo mesmo, para evitar que a amostra fique contaminada com fluídos intravenosos ou com sangue coagulado armazenados no espaço morto do cateter (Millis, Hawkins, Jager & Boyle, 1995). No entanto, estudos que comparam perfis de coagulação obtidos em amostras por punção directa venosa e por cateter, o volume de solução salina heparinizada a instilar deve ser estudado de modo a que não ocorra interferência com os resultados finais (MaecKelbergh & Acierno, 2008).

Também a técnica de colheita da amostra sanguínea, quando efectuada com o diâmetro de agulhas inapropriado ao calibre do vaso de colheita e com uma rápida aspiração da amostra pela seringa, pode causar hemólise dos eritrócitos, conduzindo a um valor glicémico inferior ao real (Tonyushkina & Nichols, 2009). O estudo realizado por Kennedy, Angermuller, Noviello, Walker, Warden (1996) em humanos teve como principal objectivo comparar a taxa de hemólise em amostras de sangue obtidas por um cateter endovenoso em relação à taxa de amostras obtidas por punção venosa directa. Neste estudo, formou-se um grupo A cuja colheita de amostra foi por cateter endovenoso e um grupo B, com punção venosa. Verificou-se que nas amostras de sangue obtidas por cateter, a hemólise ocorrida foi significativamente maior. Após analisada a variável diâmetro do cateter,

detectou-se uma menor incidência de hemólise em cateteres de maior diâmetro, em que com o calibre 24-G foi obtida uma taxa de hemólise de 100%, com calibre 22-G uma taxa de 25%, de 20-G uma taxa de 15% e com calibre 16-G e 14-G, uma taxa equivalente a 0%. Pelo que foi concluída a existência de uma correlação inversa entre o diâmetro do cateter venoso e a taxa de hemólise. Outros estudos mais recentes em humanos, obtiveram as mesmas conclusões (Lowe, Stike, Pollack, Bosley, O'Brien, Hake *et al.*, 2008).

Outros factores interferentes, tais como a utilização de anticoagulantes para acondicionamento da amostra, podem causar falsos resultados. É importante confirmar com os fabricantes quais os anticoagulantes que podem ser utilizados. Wess & Reusch, (2000) testaram a influência de alguns anticoagulantes, nomeadamente anticoagulantes de Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), de fluoreto de sódio ou lítio-heparinizado, nas concentrações de glucose registadas em cinco glucómetros. Não foram verificadas alterações significativas nos resultados, à excepção das medições verificadas num medidor designado por *SureStep* (Lifescan Inc, Milpitas, Calif.) com amostras com anticoagulante de fluoreto, desaconselhando a utilização deste anticoagulante quando utilizados aparelhos *SureStep* (Lifescan Inc, Milpitas, Calif.).

Outros factores podem interferir com os resultados da glicémia obtidos, o que torna a habilidade e compreensão da técnica de execução de todo o procedimento pelo operador, um dos principais factores a considerar para evitar erros de precisão dos resultados.

4.2. Factores Fisiopatológicos

Factores associados às condições fisiológicas ou patológicas do paciente podem causar variações constantes da glicémia no organismo (Dungan *et al.*, 2007).

Pacientes hospitalizados ou criticamente debilitados, podem ostentar o comprometimento da homeostase orgânica e conduzir a erros de leitura da glicémia devido às limitações que os glucómetros apresentam para estas situações. Animais com anemia, hipotensão, policitémia e acidémia são um bom exemplo para estas situações (Tonyushkina & Nichols, 2009). Animais com hipotensão, podem exhibir uma perfusão deficiente dos tecidos e, consequentemente, baixos níveis de glucose sanguínea devido ao rápido consumo e utilização da glucose. Nestas situações ou mesmo na presença de traumas e choque, podem surgir maiores variações entre a concentração da glucose de amostras de sangue total capilar e venoso, quando colhidas ao mesmo tempo (Dungan *et al.*, 2007; Tonyushkina & Nichols, 2009).

Pacientes com um baixo ou alto Ht podem revelar respectivamente, níveis de glicémia superiores ou inferiores ao seu valor real (Wess & Reusch, 2000). Várias são as explicações possíveis para este acontecimento. De acordo com Dacombe, Dalton, Goldie & Osborne (1981), um aumento do número de eritrócitos na amostra de sangue total pode limitar a difusão mecânica do plasma para a camada de reagente da tira de teste como pode também diminuir o volume de plasma disponível para difundir. A viscosidade do sangue pode ser modificada por variações do Ht e causar uma diminuição da permeabilidade do fluído sanguíneo para o interior da camada de reagente, sendo que quanto maior a viscosidade, mais lenta será a difusão da glucose (citado por Tang, Louie & Kost, 2000; Dungan *et al.*, 2007)

Cada glucómetro apresenta estipulado um intervalo aceitável para o Ht, no entanto estes não tem a capacidade de eliminar as amostras pelo Ht que apresentam, e muitas vezes a realização do teste rápido é efectuada sem conhecimento do Ht do paciente. Rao, Jakubiak, Sidwell, Winkelman & Sydner (2005) procederam à avaliação de um novo glucómetro que mede e corrige automaticamente o Ht do paciente, pelo que os resultados foram mais precisos do que os medidores sem correcção de Ht (citado por Wess & Reusch, 2000).

É importante conhecer o Ht do paciente antes da análise rápida da glicémia, contudo deve-se considerar outros factores que podem interferir com o Ht reconhecido pelo glucómetro. Tais como a formação de micro-coágulos sobre as tiras de teste, a deposição de proteína, hemólise ou agregação de fibrina devido a reacções decorridas entre a amostra e as tiras de teste, assim como patologias sanguíneas (coagulopatias, parasitismo) que favoreçam a ocorrência de erros de medição ou do Ht (Tang *et al.*, 2000).

Pacientes sujeitos a altas pressões de oxigénio ($pO_2 > 100$ mmHg), tais como os que estão sob oxigenoterapia ou em cirurgia, podem apresentar resultados da glicémia falsamente diminuídos em glucómetros cuja reacção enzimática é baseada na glucose-oxidase, sendo que esta variação é maior em sangue arterial, devido à sua maior oxigenação. Situações de hipoxia podem elevar os níveis de glucose registados (Tonyushkina & Nichols, 2009). Tang *et al.* (2000) procederam a um estudo em humanos, que avaliou a influência das variações de oxigenação, sobre os níveis de glucose de amostras de sangue venoso total e plasma venoso, registados em seis glucómetros. Quando a pressão de oxigénio era superior a 100 mmHg, registaram-se valores glicémicos fora dos limites de erro pré-estabelecidos (± 15 mg/dL para a medição de níveis de glucose ≤ 100 mg/dL e $\pm 15\%$ para os níveis de glucose > 100 mg/dL). Neste estudo, a influência da baixa oxigenação (40 mmHg) foi muito pouco significativa (Dungan *et al.*, 2007).

Também o pH sanguíneo pode interferir com as medições realizadas pelos diferentes glucómetros, devido à interacção existente com as enzimas das tiras de teste. Desta forma quando o pH sanguíneo está baixo ($\text{pH} < 6,95$) podem surgir valores de glucose inferiores em glucómetros baseados em glucose-oxidase, aos verificados pela análise laboratorial de referência. Em casos de acidose severa, como quando ocorre cetoacidose diabética, as medições rápidas de glucose sanguínea devem ser evitadas (Tonyushkina & Nichols, 2009).

A temperatura corporal pode de certa forma influenciar os registos da glicémia. Um estudo realizado por Haupt, Berg, Paschen, Dreyer, Häring, Smedegaard, *et al.* (2005) em humanos, concluiu que em peles frias podem ocorrer resultados de glicémia subestimados. Pois quando a temperatura corporal está baixa, o fluxo sanguíneo da pele a superfícies maiores, como o braço, diminui significativamente, podendo originar resultados discrepantes (Ginsberg, 2009). Em situações de hipertermia, os efeitos não são conhecidos (Dungan *et al.*, 2007).

Os glucómetros portáteis, normalmente determinam valores de glicémia inferiores ou superiores aos valores reais determinados por métodos de referência, o que pode conduzir a leituras incorrectas, de hipoglicémia ou hiperglicemia, respectivamente. É por isso normalmente necessário confirmar os valores registados nestas situações, com um método mais preciso (Nelson & Couto, 2006).

4.3. Factores Físicos

Existem vários factores físicos que interferem com qualidade das tiras de teste, quando estas não são armazenadas de acordo com as especificações fornecidas pelo fabricante. A humidade, a altitude, a temperatura e a exposição ao ar (oxigénio) são importantes variáveis a controlar que podem reduzir a vida útil das tiras de teste (Wess & Reusch, 2000).

As reacções enzimáticas ocorridas nas tiras de teste, estão dependentes de uma determinada quantidade de enzima/mediador, de glucose e da interacção de ambos com o eléctrodo presente na cobertura da tira. No entanto a enzima oxidada em alguns glucómetros revela alguma instabilidade quando submetida durante longos períodos de tempo a temperaturas extremas conduzindo a resultados falsamente aumentados, como foi possível constatar no estudo de Bamberg, Schulman, MacKenzie, Moore & Olchesky (2005). Neste estudo as tiras de teste estiveram expostas durante 9 meses a temperaturas de 40 °C e foram

verificados resultados significativamente superiores aos de tiras em condições normais (citado por Ginsberg, 2009).

Glucómetros que utilizam a glucose-oxidase podem aumentar falsamente os níveis de glucose sanguínea na presença de baixas temperaturas e de elevada altitude, no entanto os erros de medição ocorridos variam de medidor para medidor (Tonyushkina & Nichols, 2009).

A influência da altitude foi verificada por Oberg & Ostenson (2005) em glucómetros electroquímicos baseados em glucose-oxidase (One Touch[®] Ultra[®] e Precision[®] X-tra[®]) e em glucose-desidrogenase (Ascensia[®] Contour, AccuChek[®] Complete[®], e Abbott[®] Freestyle[®]). Pelo que foi concluído que a uma altitude de 3000 metros, os medidores de glucose-oxidase, registaram um aumento da concentração da glicémia de 6-15% e os de glucose-desidrogenase apresentaram valores com menor margem de erro, de 5% (citado por Ginsberg, 2009).

Quando as tiras de teste são armazenadas ou o teste é realizado em locais com baixa oxigenação, podem ser visualizados valores de glicémia superiores ao valor real. Tal como foi referido anteriormente, as tiras de glucose-oxidase são mais sensíveis à concentração de oxigénio que as de glucose-desidrogenase e, por isso, estes glucómetros são mais precisos quando utilizadas amostras de sangue capilar (Ginsberg, 2009)

Cada medidor apresenta as suas especificações técnicas descritas no manual do utilizador, onde estão incluídos os valores limite de cada propriedade física, que interferem com a precisão dos resultados (Tonyushkina & Nichols, 2009).

4.4. Factores Medicamentosos

Existem várias substâncias farmacológicas ou naturais que podem interferir com as leituras dos níveis de glucose sanguínea.

As propriedades das tiras de teste com glucose-oxidase variam relativamente às que possuem glucose-desidrogenase. Desta forma, na presença de alguns HC naturais, tais como os monossacáridos de xilose, galactose, maltose, pode conduzir a resultados falsos. A menor especificidade da enzima glucose-desidrogenase torna-la mais instável e na presença de doses terapêuticas destas substâncias no organismo, podem ocorrer falsas leituras sobrestimadas de glicémia (Ginsberg, 2009). Também a dopamina pode afectar os resultados nestes medidores, assim como a icodextrina, que é uma substância utilizada como agente osmótico em diálise peritoneal e que é metabolizada para maltose, tornando-se impossível a distinção entre esta e a glucose nestes sistemas de GD (Dungan *et al.*, 2007).

Os medidores que funcionam à base de glucose-oxidase, quando na presença de acetaminofeno, dopamina, tolazamida, manitol e ácido ascórbico, podem revelar resultados falsos devido à interacção que têm sobre o eléctrodo do sistema (Ginsberg, 2009). Alguns dos novos glucómetros amperométricos, possuem um terceiro eléctrodo que minimiza esta interferência (Tonyushkina & Nichols, 2009). Outras substâncias farmacológicas podem alterar os resultados. A Tabela 3 indica algumas substâncias que podem afectar os valores de glicémia e o efeito que estas têm sobre os resultados aquando a presença de cada tipo de enzima.

Tabela 3. Substâncias que interferem com a glicémia e o efeito que estas induzem sobre os valores registados, quando na presença de cada enzima (Adaptado de Ginsberg, 2009; Dungan, *et al.*, 2007).

Substância	Efeito
Manitol	↑ GO*
Galactose	↑ GD**
Xilose	↑ GD
Acetaminofeno	↓ GO
Dopamina	Variável GO
Tolazamida	Variável GO
Ácido ascórbico	Variável GO
Icodextrina	↑ GD

* GOx, enzima glucose-oxidase;

**GD, glucose-desidrogenase.

4.5. Padrões de Comparação

Diversos são os critérios de aceitabilidade de precisão estabelecidos por sociedades profissionais e organizações para medidores de glucose destinados a uso humano, que estão dispostos na Tabela 2 (em Anexo III). Como resultado, existe alguma dificuldade em comparar de forma directa os estudos que são realizados. A *International Organization for Standardization* (ISO 15197) (2002) e a *Food and Drug Administration* (FDA) recomendaram que pelo menos 95% dos resultados obtidos se encontrassem num intervalo de $\pm 20\%$ (1,11 mmol / litro) para os níveis inferiores a 100 mg / dl (5,6 mmol/litro) ou $\pm 20\%$ para os níveis de glucose superiores a 100mg/dl (5,6 mmol/litro) (Tonyushkina & Nichols, 2009; Krouwer & Cembrowski, 2010).

O instituto Nacional de Saúde Americano (*National Institutes of Health*) e a Associação de Diabetes Americana (*American Diabetes Association – ADA*) sugeriram que os resultados obtidos pelos glucómetros deveriam estar entre 15% dos resultados alcançados

por um método de referência, para que possa ser considerado clinicamente útil (Cohn *et al.*, 2000). Muitos outros critérios de precisão foram propostos, não existindo, por isso um padrão único de avaliação da precisão dos resultados obtidos pelos medidores de glucose. Recorreu-se a graduações de erro na tentativa de prever clinicamente os erros importantes na medição da glicémia, no entanto, essas mesmas graduações são também imprecisas (Dungan *et al.*, 2007).

Concluiu-se num estudo realizado por Wess e Reusch (2000), que a margem de erro na concentração de glucose sanguínea obtida entre os cinco glucómetros portáteis, tiveram muito pouco ou nenhum impacto na precisão das decisões clínicas.

5. OBJECTIVOS

Dada a importância deste tema na actualidade, este estudo tem como objectivo comparar os valores da concentração de glucose presente numa amostra de sangue proveniente da veia jugular externa e da veia cefálica num grupo de canídeos para avaliar se o local de colheita da amostra tem influência na avaliação da glicémia.

Com o intuito de verificar se os glucómetros disponíveis actualmente também influenciam a medição de glicémia efectuou-se a comparação de valores entre dois glucómetros disponíveis no mercado.

A finalidade deste estudo é aludir aos factores de risco que podem alterar a precisão dos resultados obtidos com estes métodos de medição rápida tal como investigar a necessidade de padronizar a metodologia de colheita e análise quando utilizados na prática clínica veterinária.

II – MATERIAL E MÉTODOS

1. LOCAL DE ESTUDO

A realização do procedimento e aquisição da amostra populacional do estudo decorreu nas instalações do Hospital Veterinário Montenegro, situado no Porto, no período de tempo decorrido entre 1 de Janeiro e 29 de Fevereiro, de 2012.

2. POPULAÇÃO

A amostragem do estudo é composta por um total de 99 animais da espécie canina, aleatoriamente seleccionada relativamente à raça, sexo, estado fértil, idade e peso.

Para a determinação dos valores de glicémia, procedeu-se à utilização de um grupo controlo (animais saudáveis) e um grupo de estudo (animais com afecções).

O grupo controlo é composto por 49 animais (25 machos e 24 fêmeas), que se dirigiram ao estabelecimento hospitalar para consultas rotineiras de vacinações, desparasitação e de *check up* geral, considerados saudáveis após exame físico geral e após a realização de exames complementares. Sempre que eram necessárias amostras sanguíneas para análíticas bioquímicas, procedeu-se à recolha de uma pequena amostra da veia jugular e cefálica. Para todos os animais que apresentavam as condições acima referidas, efectuou-se sempre o pedido de permissão dos proprietários de cada animal, para recolha de uma pequena amostra sanguínea dos dois locais distintos.

O grupo de estudo é formado por 50 animais da espécie canina (28 machos e 22 fêmeas). Todo este grupo foi submetido a internamento, devido a distintas afecções. Apenas foram eleitos animais que após a elaboração de exames complementares, obtiveram um diagnóstico da doença conclusivo. Uma vez mais, procedeu-se à recolha de ambas as amostras sanguíneas, uma provinda do cateter cefálico e outra da veia jugular, com permissão dos proprietários e sempre que necessário efectuar uma analítica sanguínea.

2.1. Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para constituir o grupo controlo basearam-se: na selecção de animais saudáveis ao exame físico, calmos e dóceis, com o mínimo de excitação e *stress* durante o procedimento de colheita sanguínea, com ausência visível ou detectável de doenças

após a realização minuciosa do exame físico geral e, com boletim sanitário e vacinal do animal em dia. Foram também realizados os exames complementares necessários para confirmar o estado de saúde dos animais com respectiva autorização dos proprietários.

O grupo de estudo, é composto por animais que se apresentaram à consulta no Hospital, devido a alterações no estado de saúde. Os animais deste grupo foram sujeitos aos exames complementares necessários para a identificação da causa de doença. Foram erradicados deste grupo os animais que apresentassem DM, coagulopatias severas e estados anémicos graves com Ht inferior a 25%, permitindo assim diminuir algumas variáveis patológicas que influenciam a glicémia.

3. GLUCÓMETROS UTILIZADOS NO ESTUDO

Os medidores de glicémia utilizados para o estudo são o *OneTouch[®] VerioTMPro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) e *Accu-Chek[®] Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.), destinados ao uso humano.

Estes dispositivos são compostos por uma porção enzimática e um mecanismo de transdução e detecção da glucose sanguínea que é classificado como o princípio do teste (Cohn *et al.*, 2000; Vaddiraju *et al.*, 2010). Desta forma, a porção enzimática integrada nas tiras de teste *OneTouch[®] VerioTMPro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) é a GD e nas tiras *Accu-Chek[®] Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.), a GO. Os mecanismos de detecção podem apoiar-se em métodos colorimétricos, normalmente adaptados para a enzima GO, ou amperométricos, disponível para glucómetros portáteis baseados em GO ou GD (Dungan *et al.*, 2007), como acontece com os medidores do estudo. Os glucómetros utilizados no estudo consistem no método amperométrico.

As tiras de teste *OneTouch[®] VerioTM* (LifeScan, Johnson & Johnson, Lda.) e o *Accu-Chek[®] Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) destinam-se a ser utilizadas nos respectivos medidores para medir quantitativamente a glucose em sangue capilar fresco, contudo também é possível a utilização de amostras de sangue venoso e arterial nas tiras *Accu-Chek[®] Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.). A leitura dos níveis da glucose presente na amostra de sangue total é equivalente ao plasma sanguíneo. Isto é, os níveis da concentração da glucose na amostra de sangue total são convertidos para valores que seriam esperados das medições plasmáticas, para permitir a fácil comparação com os resultados dos métodos laboratoriais (Dungan *et al.*, 2007).

Cada dispositivo portátil apresenta as suas especificações técnicas no manual do utilizador avaliadas e descritas pelo fabricante e que estão tabeladas no Anexo IV. Também as principais limitações, condições de armazenamento e manuseamento do aparelho e tiras de teste encontram-se descritos nos folhetos informativos dos mesmos.

4. PROCEDIMENTO

Para toda a população em estudo, dividida num grupo controlo e num grupo de estudo, procedeu-se à medição da concentração da glucose sanguínea, de dois locais de colheita de sangue venoso distintos, veia cefálica e veia jugular externa, através de dois glucómetros portáteis, *OneTouch® Verio™ Pro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) (máquina 1) (Figura 4) e *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) (máquina 2) (Figura 5).



Figura 4. Glucómetro *OneTouch® Verio™ Pro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) com o equipamento associado: estojo, dispositivo de punção capilar, lancetas estéreis e respectivas tiras reactivas (Diabetes.co.uk, n.d.).



Figura 5. Glucómetro *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) com o dispositivo de punção capilar e respectivas tiras reactivas (Havana-Mart. n.d.).

A colheita das amostras venosas foi sempre realizada pelo mesmo operador, em ambiente calmo e com o animal contido de forma a diminuir o *stress* da manipulação. Em ambos os grupos de animais efectuou-se a contenção e posicionamento adequado do animal para a colheita da amostra de sangue venoso. Em canídeos que apresentavam pelagem longa nas regiões de colheita, nomeadamente, na região cervical ventral e antebraço cranial direito

ou esquerdo, procedeu-se à tricotomia e à assepsia do local com álcool 70% e compressas, para posterior punção venosa. A escolha do diâmetro da agulha e do cateter foi adaptada ao porte do animal e ao calibre da veia cefálica do respectivo animal, predominando o calibre 20 a 22-Gauge.

Procedeu-se inicialmente à punção da veia jugular externa, seguida da veia cefálica, com seringas de 2 mL. A quantidade de sangue recolhido foi padronizada e nunca foi inferior a 0,5 mL. O intervalo entre as colheitas dos dois locais, veia cefálica e jugular, nunca ultrapassou os 3 minutos. Na realização da punção venosa não foi aplicada muita pressão negativa sob a seringa ao colher a amostra dado que pode causar hemólise dos eritrócitos quando passam pela seringa ou provocar o colapso da veia, o que iria alterar a mensuração (McCurnin & Bassert, 2002).

Após colheita de cada amostra, foi de imediato inserida a respectiva tira de teste nos dois glucómetros, nomeadamente as tiras *OneTouch® Verio™* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) e *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) (Figura 6). Previamente à realização das punções, procedeu-se à preparação dos aparelhos e foi inserido o chip de código no glucómetro *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) (o qual foi descartado a cada lote de tiras de teste neste aparelho) (Figura 7).

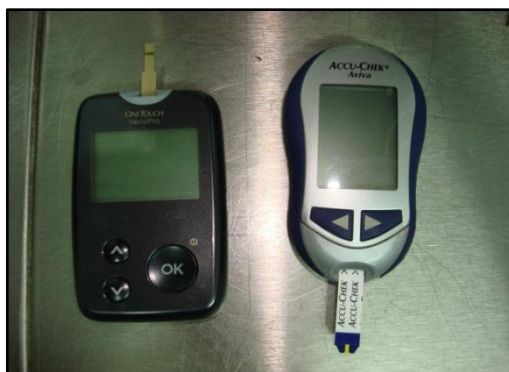


Figura 6. Glucómetros e respectivas tiras de teste preparadas para recepção da amostra sanguínea.



Figura 7. Tiras de teste Accu-Chek® Aviva (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) com o chip de código do lote de tiras

Foi de imediato aplicada cuidadosamente a quantidade de sangue necessária na curva de conforto da tira de teste, em primeiro lugar, da máquina 1, como se pode visualizar na figura 8 e, em seguida na tira de teste da máquina 2, fornecendo os dados 5 segundos após o início da medição. No total foram efectuadas quatro medições: duas medições com a máquina 1, uma para a amostra da veia cefálica e outra para a veia jugular, e duas medições com a máquina 2, uma para a amostra da veia cefálica e outra para a veia jugular.



Figura 8. Aplicação da amostra de sangue venoso total da veia jugular, na curva de conforto da tira de teste

É importante referir que cada medidor portátil foi calibrado e validado a cada lote de 25 tiras de forma a evitar qualquer erro de leitura por descalibração. Foram utilizadas as soluções controlo específicas para cada aparelho, a cada lote de tiras.

Relativamente ao grupo de estudo (animais com afecções), este ponto sofreu algumas alterações, uma vez que possuíam ou iriam possuir um cateter venoso cefálico, necessário ao tratamento da sua condição (sujeitos a fluidoterapia ou apenas para administração medicamentosa). Desta forma, antes de proceder à colheita de sangue cefálico, os animais que já possuíam cateter venoso e em que este era utilizado para administração de cristalóides isotónicos, como é possível visualizar na Figura 9, parou-se a fluidoterapia por 5 minutos antes de proceder à colheita da amostra sanguínea (procedimento adaptado de May Nolen-Walston, Utter & Boston, 2010).



Figura 9. Animal internado cateterizado e sujeito a fluidoterapia.

Recolheu-se a amostra, de sangue da veia jugular e mediu-se nos glucómetros e em seguida, não excedendo os três minutos entre colheitas, introduziu-se uma seringa no cateter cefálico, e após a realização do garrote e flexão contínua da articulação metacarpo-falângica, realizou-se um pequeno vácuo, para facilitar a saída de sangue. Rejeitou-se em média 0,5 ml de sangue [volume correspondente a 6x o volume do espaço morto do cateter de 22-Gauge (0,08ml) e 5x o do cateter de 20-G (0,1ml)], juntamente com a seringa, de forma a eliminar o sangue residual que se encontrasse no espaço morto do cateter (Figura 10) e procedia-se novamente à colheita da amostra para a medição em ambos os glucómetros.

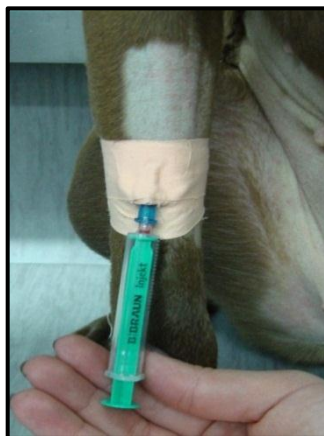


Figura 10. Recolha de sangue residual alojado no cateter para posterior eliminação.

Quando o cateter venoso obstruía recorria-se à instilação de 1,5 ml de solução salina não heparinizada (0,9% NaCl), recolhendo-se em seguida o mesmo volume instilado e rejeitando-se essa amostra (Procedimento adaptado de Millis *et al.*, 1995).

5. TRATAMENTO DE DADOS

Realizou-se uma base de dados em Microsoft Excel 2010, onde foram registadas todas as informações sobre cada paciente bem como todos os valores analisados posteriormente. Em seguida, todos os dados registados foram transpostos para a base de dados do programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 16.0 onde receberam o tratamento estatístico necessário ao estudo.

O estudo contempla a descrição das variáveis numéricas, que caracterizam cada animal, nomeadamente a idade e o peso, com recurso a medidas de estatística descritiva de dispersão e de tendência central (média). Relativamente às variáveis nominais, nomeadamente o sexo e o estado fértil, recorreu-se a medidas descritivas de frequência.

Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis idade e peso nos dois grupos de animais, de forma a poder eliminar estas duas variáveis como fontes interferentes ou de confusão com os resultados finais do estudo, preconiza-se a utilização do teste paramétrico *t* de *Student* para amostras emparelhadas. Este é um teste que pressupõe a normalidade dos dados pelo teste *Kolmogorov-Smirnov* (número da amostra (*n*) superior a 50) ou *Shapiro-Wilks* (número da amostra inferior a 50), cuja significância deve ser superior a 0,05 para cumprir a normalidade. Quando este requisito não se verifica pelo Teste

de *Shapiro-Wilk* ($p\text{-value} < 0,05$), procede-se com a alternativa não paramétrica ao teste t de *Student*: o teste de *Mann-Whitney*. Este é utilizado preferencialmente ao teste t de *Student* para duas amostras independentes quando não é concretizada a normalidade dos dados ou quando os valores de n são pequenos. O nível de significância aceite foi $p < 0,05$.

Posteriormente, procedeu-se à análise descritiva dos resultados da glicémia de cada grupo de estudo bem como de toda a amostra populacional, obtidos nos dois locais de colheita com os dois glucómetros portáteis.

Após a análise descritiva, recorreu-se à relação comparativa entre os valores de glicémia da veia jugular e veia cefálica, registados nos dois medidores. Preconizou-se o uso do Teste t de *Student*, e quando não foi constatada a normalidade dos dados, procedeu-se à alternativa não paramétrica, o teste de *Wilcoxon Signed Rank*, utilizado para amostras com comportamento contínuo e simétrico.

Para comparação dos valores obtidos nos dois medidores para o mesmo local de colheita, efectuou-se o teste t de *Student* para amostras emparelhadas, após a verificação da normalidade. Quando não se verificou a normalidade dos dados procedeu-se à alternativa não paramétrica do teste t de *Student*, o teste de *Mann-Whitney*.

O nível de significância aceite para todas as tabelas de contingência foi $p < 0,05$.

Efectuou-se a análise descritiva das áreas clínicas das afecções registadas para o grupo de animais com afecções e, por fim, procedeu-se à análise relacional do estado prandial de cada animal com os valores de glicémia registados em cada glucómetro portátil, para ambos os locais de colheita estudados, através do teste de *Mann-Whitney*.

III – RESULTADOS

1. ESTATÍSTICA DESCRITIVA

1.1. População

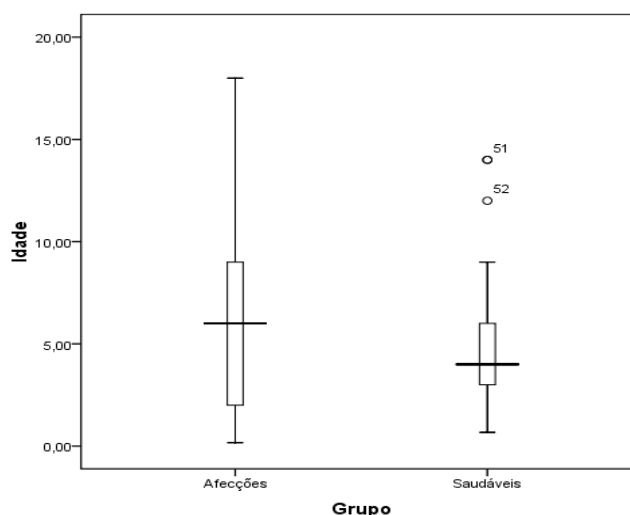
A amostra do estudo é composta por 99 canídeos, em que 53 (53,5%) pertencem ao sexo masculino e 46 (46,5%) ao sexo feminino. Destes, 75,8% (número da amostra (n) =75) são inteiros e 24,2% (n=24) estão castrados/esterilizados.

1.2. Grupo de Controlo

O grupo de controlo de canídeos (saudáveis) é composto por 49 animais. Este grupo apresenta 25 machos e 24 fêmeas, sendo que 18,4% (n=9) encontram-se castrados/esterilizados e 81,6% inteiros (n=40). Neste grupo predominou a raça Podengo com 46,9% (n=23), seguindo-se a raça Indeterminada com 18,4% (n=9) e os restantes 34,7% (n=17) estavam distribuídos pelas excedentes raças caninas

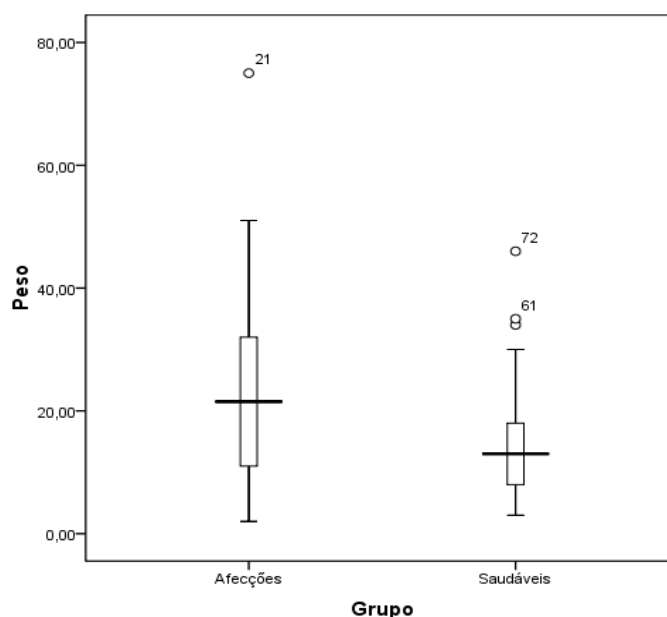
No que diz respeito à idade, o grupo controlo apresentou uma média de $4,93 \pm 3,01$ anos (intervalo: 0,67-14 anos). O gráfico 1 mostra a comparação entre as medianas das idades registadas em cada grupo.

Gráfico 1. Diagrama de caixa e bigodes da variável idade nos dois grupos de animais.



Relativamente ao peso registado no grupo controlo obteve-se uma média de $15,29 \pm 9,11$ Kilogramas (Kg) (intervalo 3-46 Kg). O gráfico 2 mostra a comparação entre as medianas dos pesos, nos dois grupos de canídeos.

Gráfico 2. Diagrama Box *splot* da variável peso nos dois grupos



Procedeu-se ao registo do estado prandial dos animais no momento em que foi efectuada a colheita da amostra sanguínea para análise da glicémia, pelo que 30,6% (n=15) dos cães, apresentavam-se num estado pré-prandial e os restantes 69,4% (n=34), no estado pós-prandial.

1.3. Grupo em Estudo

O grupo em estudo (com afecções), é constituído por 50 animais, sendo 56% (n=28) do sexo masculino e 44% (n=22) do sexo feminino, com um total de 30% (n=15) de animais castrados/esterilizados e os restantes 70% (n=35) inteiros. As raças predominantes foram o Labrador *retriever* que constituiu 22% da amostra (n=11) e a Indeterminada, representando 20% dos animais em estudo (n=10).

Este grupo apresentou uma média de idade de $6,55 \pm 4,68$ (intervalo: 0,17-18 anos) (gráfico 1).

No que diz respeito ao peso, no grupo de canídeos com afecções, registou-se um peso médio de $22,68 \pm 15,02$ Kg (intervalo: 2-75 Kg) (gráfico 2).

No grupo com afecções, foi realizada a colheita e análise da glicémia antes da refeição em 24,0% (n=12) dos cães e em 76,0% (n=38), após a refeição.

1.3.1. Divisão da amostra segundo áreas clínicas de diagnóstico

Quanto às Áreas clínicas das doenças identificadas nos animais com afecções sujeitos a medição da glicémia, verificou-se uma predominância das afecções gastrointestinais com 30% (n=15), seguidas das patologias osteoarticulares e músculo-esqueléticas com 18% (n=9) e urológicas, representadas por 16 % dos animais (n=8). Cerca de 24,2% (n=24) dos canídeos saudáveis e com afecções revelaram algum nível de *stress* durante o procedimento.

2. RESULTADOS DE GLICÉMIA

2.1. Resultados de Glicémia para a População

Considerando toda a amostra do estudo, os valores médios da glicémia obtidos da veia jugular externa e cefálica, para a máquina 1 foram respectivamente: $96,02 \pm 15,20$ mg/dl (Índice de conversão (IC) de 95% [92,99- 99,05 mg/dl]) e $93,77 \pm 17,86$ mg/dl (IC 95%, [90,21-97,33 mg/dl]), respectivamente. Para a máquina 2, o valor médio da glicémia registado na veia jugular foi de $93,34 \pm 15,74$ mg/dl (IC 95% [90,20-96,48 mg/dl]) e na veia cefálica foi $91,11 \pm 14,56$ mg/dl (IC 95% [88,20-94,02 mg/dl]).

2.2. Resultados de Glicémia para o Grupo Controlo

Os valores médios de glicémia registados na máquina 1, para a veia jugular foram $94,80 \pm 13,13$ mg/dl (IC 95% [91,02-98,57 mg/dl]) e para a veia cefálica $92,00 \pm 12,60$ mg/dl (IC 95% [88,38-95,62 mg/dl]). Relativamente aos valores médios de glicémia registados na máquina 2 para a veia jugular foram $89,18 \pm 13,06$ mg/dl (IC 95% [85,43-92,94 mg/dl]) e para a veia cefálica, $88,65 \pm 11,04$ mg/dl (IC95% [85,48-91,82 mg/dl]).

2.3. Resultados de Glicémia para o Grupo em Estudo

A máquina 1 obteve um valor médio de glicémia de $97,22 \pm 17,03$ mg/dl (IC95% [92,38-102,06mg/dl]) para a veia jugular e, para a veia cefálica, registou-se um valor médio de $95,50 \pm 21,82$ mg/dl (IC 95% [89,297-101,70 mg/dl]). Quando analisado o valor médio de glicémia das colheitas da veia jugular para a máquina 2, obteve-se o valor de $97,42 \pm 17,16$ mg/dl (IC95% [92,54-102,295 mg/dl]) e na veia cefálica, registou-se uma média de $93,52 \pm 17,11$ mg/dl (IC95% [88,66-98,38 mg/dl]).

3. TESTES ESTATÍSTICOS

3.1. Idade

Para comparação da média das idades dos dois grupos de animais, procedeu-se à realização do teste de *Mann-Whitney*, o qual sugere que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as médias de idades dos dois grupos utilizados para o estudo ($p = 0,116$).

3.2. Peso

Para avaliar a variação da média de pesos dos dois grupos de animais, recorreu-se à alternativa não paramétrica ao teste t de *Student*, o Teste de *Mann-Whitney*, em que foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os pesos registados nos dois grupos ($p=0,011$).

3.3. População

3.3.1. Comparação de valores entre locais de colheita

Quando analisados os resultados estatisticamente, o teste de *Wilcoxon Signed Rank* sugeriu, para a máquina 1 que existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de glucose na cefálica e na jugular, ($p\text{-value}=0,001$), tal como esperado também na máquina 2, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,009$) entre os dois locais de colheita (Apêndice I).

3.3.2. Comparação de valores entre os dois glucómetros

Adicionalmente, para comparação das duas máquinas no mesmo local de colheita, recorreu-se ao teste de *Mann-Whitney*, o qual sugeriu que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas máquinas quer para as medições provenientes da veia cefálica ($p\text{-value}=0,340$) como para a veia jugular ($p\text{-value}=0,189$) (Apêndice II).

Os gráficos X revelam a comparação entre as medianas dos valores de glicémia obtidos da veia jugular (máquina 1 - 93 mg/dl; máquina 2 - 91 mg/dl) e cefálica (máquina 1 - 92 mg/dl; máquina 2 - 90 mg/dl), registados em cada glucómetro.

Gráfico 3. Diagrama *Box plot* dos valores de glicémia nos dois locais de colheita registados na máquina 1.

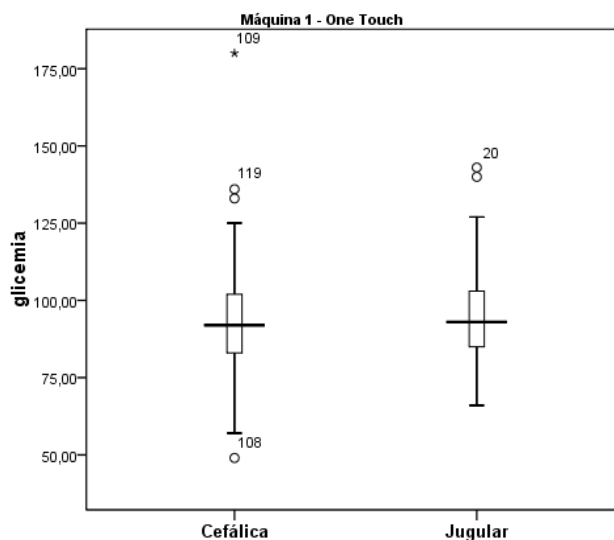
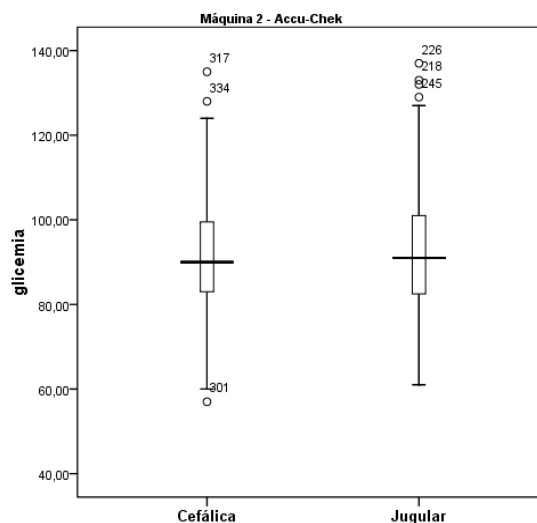


Gráfico 4. Diagrama *Box plot* dos valores de glicémia nos dois locais de colheita registados na máquina 2.



3.4. Grupo Controlo

3.4.1. Comparação de valores entre locais de colheita

Procedeu-se à comparação na máquina 1 entre medições de glucose na cefálica e jugular através do teste *Wilcoxon Signed Rank*. Este teste sugere que existem diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de glicémia da veia jugular externa e cefálica ($p=0,042$).

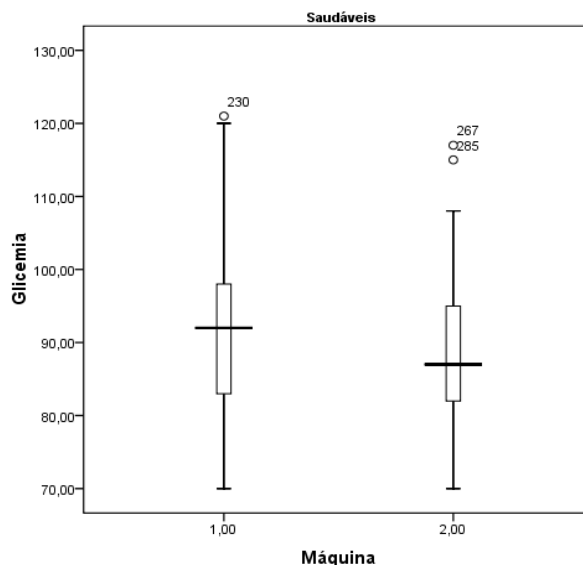
Para a máquina 2, surgiram resultados inesperados, pelo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as medições de ambos os locais ($p=0,685$) (Apêndice III).

3.4.2. Comparação de valores entre os dois glucómetros

Para verificar a relação estatística entre máquinas, procedeu-se ao teste *t* de *Student* que sugere que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas medições obtidas da veia cefálica, no grupo de animais saudáveis ($p\text{-value}=0,165$) (Apêndice III).

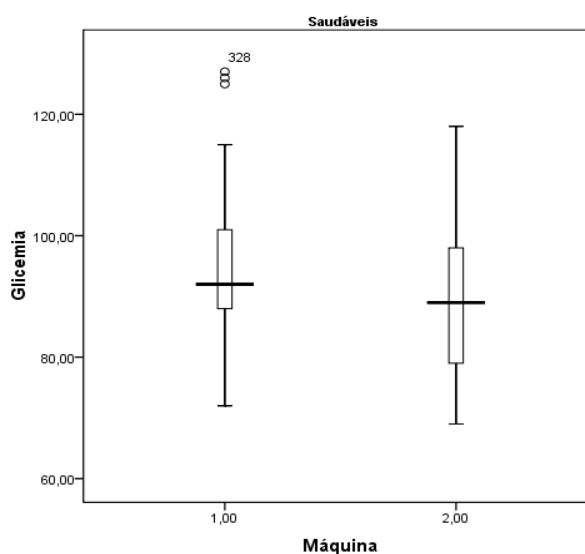
O gráfico 5 revela as medianas dos valores de glicémia obtidos da veia cefálica em cada glucómetro no grupo controlo.

Gráfico 5. Diagrama *Box plot* para a variável glucómetro e respectivos valores de glicémia da veia cefálica no grupo controlo.



Adicionalmente, efectuou-se o teste de *Mann-Whitney*, para as medições realizadas na veia jugular em cada máquina. Neste, contrariamente ao expectável, verificou-se diferenças estatisticamente significativas entre as duas máquinas ($p\text{-value}=0,046$). Esta diferença, embora significativa não se encontra matematicamente muito distante do nível de significância ($p\text{-value}=0,05$) (Apêndice III). O gráfico 6, revela as medianas dos valores de glicémia obtidos da veia jugular em cada glucómetro e para o grupo controlo.

Gráfico 6. Diagrama *Box plot* para a variável glucómetro e respectivos valores médios de glicémia obtidos da veia jugular.



3.4.3. Associação do estado prandial aos valores de glicémia

Procedeu-se ao teste de *Mann-Whitney*, que sugere que existem diferenças bastante significativas quando se relaciona o estado prandial dos animais do grupo controlo com os valores médios de glicémia obtidos pelos dois glucómetros quer da veia jugular, quer da veia cefálica, obtendo-se igualmente para ambas as veias com as duas máquinas um valor de $p=0,000$.

3.5. Grupo em Estudo

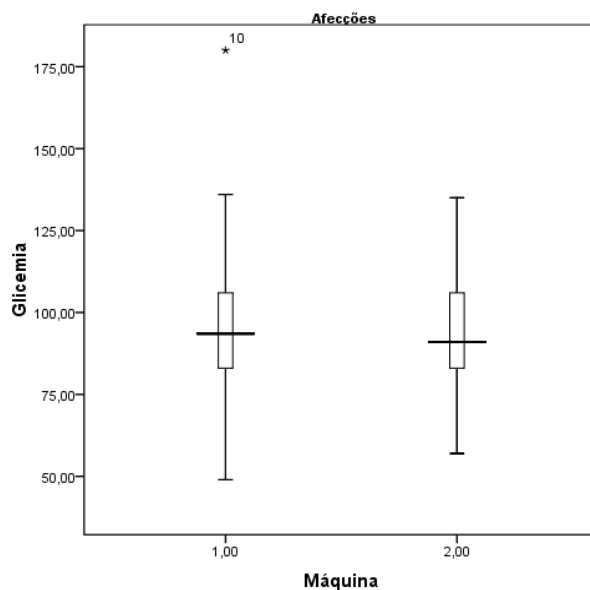
3.5.1. Comparação de valores entre locais de colheita

Recorreu-se novamente ao teste *Wilcoxon Signed Rank*, o qual sugeriu que existem diferenças significativas entre os valores de ambas as veias registados na máquina 1 ($p=0,003$). Adicionalmente efectuou-se a mesma análise para a máquina 2. Nesta máquina, a análise estatística sugere que existem diferenças significativas entre os valores de glicémia da veia jugular e cefálica nos animais doentes ($p=0,001$) (Apêndice IV).

3.5.2. Comparação de valores entre os dois glucómetros

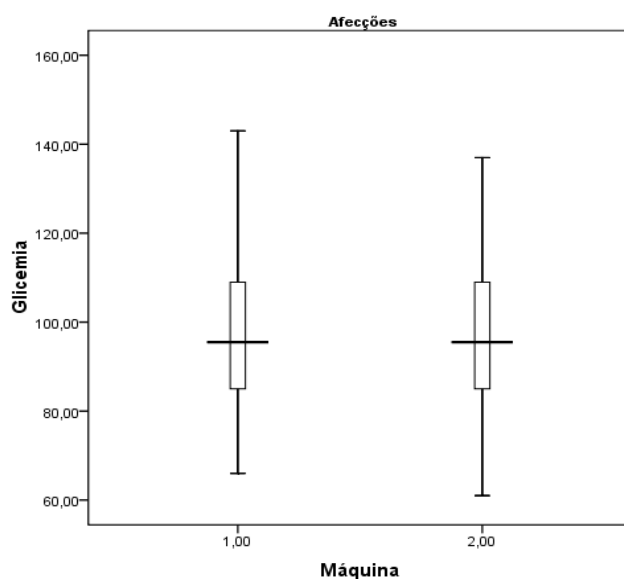
Procedeu-se novamente ao teste *t* de *Student* para verificar a relação estatística entre as duas máquinas neste grupo. Obteve-se um $p\text{-value}=0,615$, pelo que não existem diferenças significativas entre valores dos glucómetros para a veia cefálica (Apêndice IV). O gráfico 7 revela as medianas dos valores de glicémia obtidos da veia cefálica em cada glucómetro e para o grupo em estudo.

Gráfico 7. Diagrama *Box plot* para a variável glucómetro e respectivos valores de glicémia da veia cefálica.



Adicionalmente, efectuou-se o mesmo teste para as medições realizadas na veia jugular em animais com afecções, verificando-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas máquinas ($p\text{-value}=0,953$) (Apêndice IV). O gráfico 8, revela as medianas dos valores de glicémia obtidos da veia jugular em cada glucómetro e para cada grupo do estudo.

Gráfico 8. Diagrama *Box plot* para a variável glucómetro e respectivos valores médios de glicémia obtidos da veia jugular.



3.5.3. *Associação do estado prandial aos valores de glicémia*

De igual forma, realizou-se o teste de *Mann-Whitney*, que sugere uma vez mais a existência de diferenças bastante significativas quando se relaciona o estado prandial com os valores médios de glicémia obtidos pelos dois glucómetros de ambas as veias (*p-value*=0,000).

IV – DISCUSSÃO

São várias as situações que exigem a medição rápida da concentração da glucose sanguínea em animais, as quais podem ser efectuadas num cento de atendimento médico-veterinário ou em casa do proprietário.

Grande parte dos estudos associados a esta vertente, que envolvem a utilização de glucómetros portáteis como método de análise da glicémia, têm como objectivo verificar a precisão dos valores obtidos com um método laboratorial de referência, o que não se pretende com o presente estudo. Este visa comparar os valores da concentração de glucose registados para uma amostra de sangue proveniente da veia jugular externa e da veia cefálica, tendo como único método de análise, dois glucómetros portáteis de diferentes fabricantes. De igual modo, teve como intuito comparar os valores de ambas as máquinas para o mesmo local de colheita, de forma a avaliar se subsistia ou não uma discrepância significativa entre os mesmos.

É importante, desde já reforçar que grande parte dos factores que podem interferir com os resultados e que foram documentados na bibliografia analisada, não foram em sua grande maioria totalmente controlados nem associados aos valores de glicémia obtidos. O que dificulta a análise do impacto real destes factores sobre os resultados, especulando-se e sugerindo apenas quais podem ter interferido com a diferença de resultados entre locais de colheita e entre máquinas de medição.

Este estudo, sendo um estudo clínico, não contempla padronização nem homogeneidade da amostra. Desta forma, evidenciou-se um maior número de canídeos do sexo masculino (n=53) considerando toda a amostra. Da mesma forma, os machos predominaram em ambos os grupos. No entanto, não foi avaliada a influência existente entre esta variável e os níveis de glicémia obtidos dos dois locais de colheita sanguínea com os glucómetros. Estudos indicam que existe uma predisposição a situações de hiperglicemia por DM, três vezes maior em fêmeas comparativamente aos machos (Nelson, 2006). Não foi encontrado na bibliografia pesquisada nenhum estudo que analisasse a relação glicémia/sexo, o que sugere por isso, o aprofundamento do tema.

Relativamente ao estado fértil, a amostra do estudo revelou uma maior percentagem de animais inteiros (75,8%), pelo que coexistiu com a predominância de animais inteiros em ambos os grupos (Grupo controlo com 81,6% e o grupo de estudo, 70%). O que mais uma vez instiga para a constante realização de campanhas de sensibilização à esterilização/castração.

Muitos estudos indiciam que uma das causas responsáveis pelo início da DM em fêmeas inteiras, pode estar associado à fase de diestro do ciclo éstrico. A ocorrência do diestro em cadelas pode conduzir à resistência à insulina, a qual é atribuída aos efeitos directos da progesterona sobre a secreção da hormona de crescimento (Nelson & Couto, 2006). Contudo, neste estudo não foi analisada a fase do ciclo éstrico em que cada fêmea inteira se encontrava e, por isso, não foi analisada a relação entre os valores glicémicos obtidos e o estado fértil dos animais.

Relativamente à idade, verificou-se uma maior disparidade entre idades e peso no grupo de animais com afecções. Não foi verificada nenhuma relação significativa entre as idades dos dois grupos mas entre pesos confirmou-se uma diferença estatisticamente significativa, devido à grande variação existente entre intervalos de peso registados em cada grupo do estudo (grupo de animais saudáveis com pesos superiores). Uma limitação ao estudo, alude para a não verificação da relação entre peso dos animais e os valores de glicémia obtidos, dado que a obesidade é uma que pode conduzir a desequilíbrios na homeostase da glucose (Nelson & Couto, 2006). De igual forma, não foram descobertos estudos na bibliografia pesquisada, que aludissem a conclusões definidas sobre estas relações, pelo que é de interesse a realização de estudos que verifiquem a existência de alguma relação conclusiva entre ambas as variáveis.

Quando analisado o estado prandial dos animais do estudo, estes encontravam-se maioritariamente em estado pós-prandial, quer no grupo controlo (64,9%) que no grupo de estudo (76,0%). Não foi contabilizado em nenhum animal o intervalo de tempo entre as refeições e a análise rápida de glicémia, o que impossibilita a análise da interferência da ingestão de alimento com os valores de glicémia obtidos.

Procedeu-se também à divisão dos animais do estudo, em diferentes áreas clínicas de afecções, com o intuito de verificar eventualmente a relação entre a variável afecção e os valores de glicémia. Este grupo albergava na sua maioria, canídeos com afecções gastrointestinais. No entanto, não foi possível proceder a esta análise relacional porque a amostra de animais para cada área clínica de afecções é reduzida. Seriam também necessárias mais colheitas de amostra ou medições repetidas em cada animal, de forma a obter resultados mais precisos e fiáveis. Sendo este um estudo que visa a correlação entre a variação de valores registados em dois glucómetros diferentes, em que não é verificada a precisão dos valores relativamente a um método de referência, não é possível efectuar uma correlação válida para

esta variável, sugerindo-se a realização de estudos que correlacionem a afecção/glicémia através de uma amostra de dimensões adequadas.

As variáveis analisadas no presente estudo, nomeadamente, o local de colheita da amostra sanguínea, e os glucómetros portáteis para a medição da mesma, foram verificadas inicialmente em toda a população do estudo e em seguida, considerando cada grupo individualmente.

Desta forma, quando comparadas as concentrações médias de glicémia obtidas na veia jugular externa e na veia cefálica para a população, registaram-se de um modo geral, valores médios superiores em amostras da veia jugular analogamente aos valores das amostras da veia cefálica no mesmo animal (Gráfico 3 e 4). Após análise da relação estatística, constataram-se diferenças significativas entre os valores médios da glicémia da veia jugular e da veia cefálica registados quer na máquina 1 (*OneTouch® Verio™ Pro*, *Lifescan Johnson & Johnson*, Lda.) ($p\text{-value}=0,001$) quer na máquina 2 (*Accu-Chek® Aviva*, Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) ($p\text{-value}=0,009$).

No entanto, apenas é possível, especular ou sugerir hipóteses que justifiquem estas diferenças de valores, pelo que são necessários novas investigações que abordem especificamente as potenciais causas para estas variações de resultados.

Esta discrepância entre valores de veias pode ser associada a vários factores interferentes, referidos anteriormente na revisão bibliográfica efectuada, tomando como exemplo os factores fisiológicos. O maior calibre e o nível de oxigenação sanguínea da veia jugular, pode ser uma das justificações plausíveis para esta diferença detectada (Tevdten, 2004). Também o factor *stress* foi contabilizado, verificando-se um nível *stress* superior ao considerado normal, em cerca de 24 animais. Contudo, não se procedeu à rejeição dos valores destes indivíduos, porque este aumento de ansiedade foi exibido durante a colheita de sangue da veia jugular. Esta pode ser, de igual modo, uma outra razão justificável para o sucedido. O desencadeamento deste processo fisiológico pode ter ocorrido por duas causas distintas: pelo meio ambiente em que o animal se encontrava (meio “hospitalar”) e pela execução do procedimento em si, nomeadamente a manipulação e contenção do animal para a colheita sanguínea de ambos os locais mas com maior relevância, na veia jugular. No entanto não foi possível quantificar o *stress* associado a cada animal. Pelo que foram seleccionados animais que se demonstrassem “calmos” ao exame físico e visualmente.

Erros físicos e erros do operador podem eventualmente explicar as variações obtidas entre os níveis de glicémia nos dois locais de punção, no mesmo animal.

Seguiu-se a análise estatística dos níveis de glicémia obtidos entre máquinas para o mesmo local de colheita. É importante reforçar que este ponto do estudo foi estabelecido para verificar a dimensão da discrepância entre os valores numéricos de glicémia registados em cada máquina para o mesmo animal, sem recorrer à comparação destes a testes de referência, como acontece nos estudos recorrentes que abordam temas semelhantes a este. Permitiu também avaliar se o intervalo de valores obtidos poderiam ser significativos para interferir com a tomada de decisão médica no tratamento de uma situação clínica ou no caso de uso doméstico em animais diabéticos.

Quando analisada toda a amostra do estudo, pode-se constatar que foram obtidos valores médios, mesmo que em alguns casos pouco significativos, superiores na máquina 1 para ambas as veias, comparativamente aos da máquina 2. No entanto, não se verificaram diferenças significativas de registos entre as máquinas ($p\text{-value} > 0,05$). Segundo o manual do utilizador atribuído ao glucómetro *OneTouch® Verio™ Pro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.), os valores destes medidores de glucose sanguínea correspondem a uma variação de aproximadamente 15 % (12 mg/dL), relativamente a um método laboratorial de referência, quando a concentração de glucose é inferior ou superior a 80 mg/dL (LifeScan, Johnson & Johnson, Lda., 2010).

Podem ocorrer situações cujos valores são distantes entre máquinas mas que não interferem com a tomada de decisão clínica, tendo como exemplo um dos casos do estudo em que se obteve um intervalo de 26 mg/dl entre a máquina 1 para a veia cefálica (71 mg/dl) e a máquina 2 (97 mg/dl). Nestes casos em que o valor está dentro do intervalo de referência, bem como em casos de hiperglicemia marcada para ambos os medidores, provavelmente a decisão do tratamento médico não será alterada, mesmo que os métodos de referência apresentem uma diferença $>15\%$ (Cohn *et al.* 2000). No entanto, e tomando como exemplo a interferência de um dos HC naturais, nomeadamente, xilose, maltose e galactose, com a enzima GD do medidor, podem ocorrer leituras erradas de hiperglicemia e possivelmente serem administradas doses de insulina inapropriadas ou desnecessárias, conduzindo a crises graves de hipoglicémia ou mesmo à morte do animal. Esta é uma das causas mais graves que interferem com as leituras destes glucómetros (Ginsberg, 2009).

Quando os valores da concentração de glucose são baixos, torna-se mais importante considerar a veracidade dos valores obtidos por estes métodos de medição rápida, dado que normalmente apresentam valores inferiores aos dos métodos de referência (Cohn *et al.*, 2000). Em pacientes diabéticos, cujo controlo da glicémia é efectuado e que apresentem valores de

hipoglicémia, pode ser induzida uma decisão inapropriada quanto ao ajustamento da dosagem de insulina a administrar. Especulando para um dos casos de animais doentes do presente estudo, que apresentou níveis de hipoglicémia distintos, cujo valor para a veia cefálica na máquina 1 foi de 49 mg/dl e na máquina 2 de 60 mg/dl, poderia eventualmente conduzir a uma decisão final inapropriada.

Após a análise estatística da população do estudo, procedeu-se à análise do grupo controlo (animais saudáveis). Constataram-se diferenças, mesmo que pouco significativas entre os valores médios da glicémia da veia jugular e cefálica registados na máquina 1 ($p=0,042$), o que inesperadamente, não se sucedeu para a máquina 2, revelando-se resultados não significativos. Esta disparidade entre valores nos locais de colheita para a máquina 1, embora seja significativa, não se encontra matematicamente muito distante do nível de significância ($p=0,05$). A diferença de resultados estatísticos quer com uma e outra máquina, pode ser atribuída à performance analítica de um dos instrumentos ou erros por parte do operador durante o procedimento, bem como a qualquer condicionante referida anteriormente na pesquisa bibliográfica.

Ao comparar os valores de glicémia obtidos entre cada glucómetro, concluiu-se que a máquina 1, exibiu níveis de glicémia relativamente superiores aos da máquina 2, quer em amostras da veia jugular quer da veia cefálica dos animais do grupo controlo.

Procedeu-se à análise relacional dos valores de glicémia entre os dois glucómetros para a veia cefálica e não se constataram diferenças relevantes. Contrariamente ao expectável, com as amostras da veia jugular, registaram-se diferenças estatísticas, embora pouco significativas, entre os glucómetros. Esta diferença ainda que significativa, não se encontra matematicamente muito distante do nível de significância ($p=0,046$).

Este resultado estatístico no grupo controlo, pode ser justificado pela presença de alguns animais que apresentaram valores de glicémia muito superiores ao intervalo normalmente registado. Pelo que a conclusão destes resultados, poderia eventualmente ser diferente caso ocorresse a remoção de *outliers* por critérios de inclusão mais estritos, nomeadamente nos valores mais elevados de glicémia. Esta é, portanto, uma limitação do estudo, para a qual não foi previamente estabelecido um intervalo de valores de glicémia aceitáveis, conduzindo a diferentes conclusões estatísticas devido à presença de valores que se encontram muito distantes dos restantes.

Ao analisar os resultados estatísticos do grupo de estudo (animais com afecções) relativamente aos níveis de glicémia obtidos entre as veias de colheita, apuraram-se os

mesmos resultados que quando efectuada a análise para a população total do estudo. Obteve-se portanto, valores significativamente distintos entre ambos os locais nas duas máquinas.

Desta forma, obtiveram-se diferentes resultados entre os 2 grupos quando avaliada a variável local de colheita em cada glucómetro. No entanto, as razões que permitem justificar esta diferença não são claras, mas sim subjectivas.

Para o grupo de estudo é possível especular que o factor afecção tem influência sobre a diferença entre os níveis de glicémia obtidos nos dois locais de colheita. Contudo, a relação entre a afecção de cada animal e os níveis de glicémia obtidos pelos glucómetros, não foi possível estimar estatisticamente devido à pequena amostragem para cada área clínica, ou mais especificamente para cada afecção. Não invalida que outros interferentes também comprometam a diferença entre os resultados finais obtidos.

Assim como descrito na revisão bibliográfica do presente estudo, também o Ht do paciente, a oxigenação sanguínea e a elevada concentração plasmática em determinadas substâncias sanguíneas podem ter influenciado na diferença de resultados entre locais de colheita, uma vez que este grupo de animais estava submetido a terapias medicamentosas e/ou a fluidos endovenosos por cateterização. Estes interferentes, não foram controlados nem avaliados relativamente ao efeito exercido sobre a glucose sanguínea.

Em oposição à medicina humana, em medicina veterinária, poucos são os estudos que avaliam a influência destas variáveis sobre os resultados de glicémia obtidos por cateterização ou punção venosa directa. Um estudo realizado por May *et al.* (2010) em cavalos, teve como objectivo comparar resultados hematológicos e bioquímicos de amostras sanguíneas colhidas por punção directa da veia jugular e por cateter endovenoso da mesma veia. Para a colheita da amostra de sangue do cateter procederam a um determinado protocolo que evitasse a hemodiluição e contaminação da amostra. Pelo que os resultados demonstraram equivalência entre si, incluindo os valores de glicémia.

Outro estudo realizado por Zlotowski, Kupas & Woods (2001), teve como intuito verificar a equivalência dos resultados electrolíticos e perfis de coagulação obtidos entre uma amostra colhida pelo cateter venoso e uma amostra colhida por punção directa da veia contralateral em humanos. Os resultados revelaram intervalos de concordância de 99% para 16 dos 19 testes laboratoriais avaliados. O potássio, o bicarbonato e a glucose não demonstraram equivalência clínica, pelo que se suspeitou que estes três resultados tenham surgido devido à infusão rápida do soro (200 mL em 10 minutos), a um curto período de tempo de espera antes da eliminação de 12 mL de amostra (2 minutos) e à hemodiluição.

Esta condição não foi avaliada na presente investigação. No entanto, o volume de amostra descartado, bem como o tempo de espera após paragem dos fluídos e o *Gauge* do cateter podem ter sido insuficientes e desta forma, serem verificados valores glicémicos inferiores para a veia cefálica quando cateterizada. No entanto esta justificação não é de todo válida para a restante amostra que não apresentava cateterização, pelo que mais estudos são necessários para verificar a correlação entre a terapia medicamentosa instituída e a administração de fluídos com a possível alteração dos níveis reais de glicémia.

É importante referir que para evitar a contaminação da amostra com resíduos presentes nos cateteres já colocados nos animais internados, ou para evitar falsos resultados devido à congestão venosa criada, recorreu-se ao procedimento de limpeza e desobstrução dos cateteres. Existem, em contrapartida, vários estudos que descrevem este processo de diferentes formas.

No estudo realizado por Maeckelbergh & Acierno (2008), que trata a comparação de parâmetros de coagulação sanguínea obtidos através de punção directa da veia jugular ou safena lateral e através da colheita de amostras sanguíneas pelo cateter nas veias contra laterais, a técnica utilizada para a colheita de amostras através do cateter venoso envolveu inicialmente a rejeição de 3 mL de sangue, após a instilação de 0,5 mL de solução salina heparinizada (0,9% NaCl). No estudo realizado por Millis *et al.* (1995), instilaram o cateter com 3mL de solução salina não heparinizada e em seguida eliminaram o mesmo volume, 3 ml, acreditando que desta forma não haverá contaminação da posterior amostra com heparina e que o volume de sangue a rejeitar é deveras inferior.

O volume de sangue a eliminar bem como o volume de solução salina heparinizada a instilar em animais domésticos para recolha de amostras a analisar posteriormente, não apresentam estipulado um valor padrão. No entanto em medicina humana considera-se suficiente a eliminação de 6 vezes o volume do espaço morto do cateter venoso, antes de proceder à colheita da amostra sanguínea para realização das análises de perfil de coagulação (Millis *et al.*, 1995; Maeckelbergh & Acierno, 2008).

No presente estudo, não foi seguido nenhum dos protocolos referidos, encontrando-se uma adaptação entre eles, em que foi eliminado sempre o mesmo volume sanguíneo (0,5 mL que corresponde a 6 ou 5 vezes o volume do espaço morto do cateter de 20-G e 22-G, respectivamente) e quando foi necessária solução salina heparinizada, instilou-se 1,5 mL e rejeitou-se o mesmo volume sanguíneo.

Desta forma, são necessários mais estudos que determinem a precisão dos resultados de amostras obtidas por cateter e o volume mínimo de amostra heparinizada a rejeitar para evitar a contaminação da amostra e a consequente interferência com os níveis de glicémia.

Esta discrepância de resultados estatísticos entre o grupo de animais saudáveis e de animais com afecções, sugerem que a selecção do local de colheita da amostra sanguínea para a medição da glicémia deve ser considerada e analisada mais aprofundadamente em estudos posteriores.

Após a comparação entre valores dos glucómetros para ambos os locais de colheita, tal como se sucedeu com a população total, também no grupo de estudo não foram verificadas diferenças significativas, o que sugere que ambas as máquinas de glucose destinadas a uso humano apresentam resultados relativamente próximos entre si e a probabilidade de erro na decisão médica diminui, quando utilizados ambos os aparelhos.

Não foram encontrados estudos na pesquisa bibliográfica efectuada que comparem os valores entre os medidores do presente estudo e um método de referência e que refutem os resultados mencionados anteriormente em medicina humana. Todavia, são vários os estudos encontrados que comparam os resultados de diferentes glucómetros entre si e um método de referência em cães, nos quais estão incluídos alguns da mesma gama que os do presente estudo. O estudo de Johnson *et al.* (2009) que visou a comparação da glicémia em cães entre um glucómetro de humana (*Accu-chek® active, Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind.*), um validado para o uso em canídeos (*GlucPet®, Animal Diabetes, Janesville Wis.*) e um método de referência. Concluiu-se que ambos os glucómetros podiam ser utilizados em cães, contudo ocorreu diferença de valores entre máquinas, mas não foram considerados significativos.

Também Cohen *et al.* (2009) procedeu da mesma forma mas comparando seis medidores portáteis de fabricantes diferentes, nos quais incluíram o *One Touch® Ultra2 (LifeScan Inc, Milpitas, Calif.)* e o *Accu-Chek® Advantage (Roche Diagnostics Inc, Indianapolis)*. Os resultados obtidos neste estudo sugeriram que existem diferenças substanciais na precisão dos glucómetros quando utilizados na determinação da glicémia em cães, comparando os valores com os do método de referência utilizado. No entanto, referiram que o medidor *One Touch* teve dos resultados mais próximos do método de referência. Cohen *et al.* (2009) e também Cohn *et al.* (2000) concluíram que os glucómetros utilizados, nos quais se incluem os dos fabricantes do presente estudo, exibem níveis inferiores de concentração de glucose sanguínea, analogamente aos métodos de referência utilizados.

Este facto torna-se uma vantagem quando na prática clínica interpreta-se os resultados obtidos por estes glucómetros. Pelo que o clínico pode assumir que o valor de glucose “real” (adquirido pelo método de referência) é superior ao obtido pelos medidores portáteis (Cohen *et al.*, 2009). É, por isso importante, relacionar a percentagem de discrepância entre os valores registados pelos respectivos glucómetros e por um método de referência.

Todos os estudos encontrados para ostentar a credibilidade do presente estudo e que utilizaram medidores da gama Accu-Chek e One Touch, sugeriram que estes apresentam precisão suficiente para serem utilizados em cães na prática clínica, tendo em consideração a percentagem de desvio de valores proposta pela *American Diabetes Association* e o Instituto Nacional de Saúde (até 15% de variação), que podem exibir relativamente a um método de referência, bem como as potenciais fontes de erro das medições (Wess & Reusch, 2000; Cohen *et al.*, 2009; Golozoubova, Jensen, Nielsen & Makin, 2013).

Relativamente ao estado prandial dos animais em cada grupo, tal como os resultados indicam, a maioria encontrava-se no estado pós-prandial. Verificaram-se diferenças significativas dos valores de glicémia entre animais em estado pré e pós-prandial, o que corrobora com o estudo de Kawa *et al.* (2003) (citado por Dungan *et al.*, 2007).

A limitação que se coloca reflecte-se no facto desta variável não ter sido controlada e de não haver uniformidade da amostra relativamente ao estado prandial em que foi colhida a amostra sanguínea, nem ter-se procedido à contabilização do intervalo de tempo entre as refeições e a medição da glicémia.

Desta forma e tendo em consideração todos os resultados obtidos no estudo, quer quando analisada toda a população ou cada grupo independente, sugere-se que quando é pretendida a medição da concentração de glucose mais do que uma vez no mesmo paciente, que esta seja sempre realizada apenas num local de colheita (à excepção de punções sucessivas) e com o mesmo glucómetro.

Não é possível através do estudo retirar conclusões acerca de qual o melhor local de punção venosa para a obtenção de resultados. Sendo que uma das limitações do estudo recai sobre o facto de não terem sido efectuadas medições repetidas com a mesma ou uma nova amostra sanguínea sucessiva, permitindo avaliar se os valores eram próximos entre medições.

Não foram encontradas investigações que correlacionem os valores da concentração de glucose sanguínea obtidos especificamente por estes glucómetros e entre estas duas veias. Contudo, a pesquisa realizada por Golozoubova *et al.* (2013), sugere conclusões

contraditórias às do presente estudo. Procederam à validação do glucómetro *One Touch Ultra* (LifeScan, divison of Cilag GmbH International) para medição da glucose em pacientes caninos, de amostras provenientes da veia auricular, da veia cefálica e da veia jugular. Pelo que se concluiu que os resultados entre locais foram muito semelhantes entre si e entre repetições de medição da mesma amostra, no entanto consideraram a veia auricular como a menos adequada para punções múltiplas, dado ser mais traumático e ocorrer maior variação de valores de glicémia, principalmente nos animais normoglicémicos. Estes resultados vão em direcção oposta aos do presente estudo, pelo que não os invalida mas submete uma vez mais para a realização de novas investigações que corroborem estas conclusões.

Na bibliografia pesquisada, os estudos que comparam glucómetros com um método de referência, também procedem por vezes à recolha da amostra sanguínea pela veia cefálica ou jugular, no entanto, não sendo este o principal objectivo desses estudos não avaliam os resultados relativamente ao local de colheita.

Analisando todos os resultados obtidos no estudo para a variável glucómetro e considerando o objectivo do estudo, apenas é viável subjectivar que, embora existam alguns erros, falhas na realização do estudo e não tenha sido efectuada qualquer avaliação do grau de interferência da diferença obtida entre máquinas na conduta clínica, ambos os glucómetros podem continuar a ser utilizados em pacientes caninos hospitalizados ou em ambientes domésticos, dada a aproximação de valores entre medidores. No estudo realizado por Cohn *et al.* (2000), foi estimada a percentagem de vezes em que a conduta clínica seria alterada se fossem considerados os resultados obtidos apenas a partir dos glucómetros, pelo que se obteve uma percentagem que variou entre 13% a 67%. Esta avaliação baseou-se na opinião subjectiva dos autores, sem nenhum critério específico.

No entanto, sugere-se que esta conclusão seja corroborada tendo em consideração a comparação da precisão dos resultados obtidos por estes glucómetros relativamente a um método de referência ou baseando-se numa grelha de erros adaptada a medicina veterinária, garantido a fiabilidade do seu uso em cães.

Independentemente dos resultados estatísticos obtidos no presente estudo indicarem proximidade de valores entre máquinas num mesmo animal, sugere-se que a medição da glicémia seja determinada apenas por um medidor portátil de um só fabricante, visto que facilmente podem ser obtidos valores de glicémia contraditórios ou distantes entre máquinas e estes influenciarem inadequadamente a decisão médica ou do proprietário.

V – CONCLUSÃO

A medição da glicémia é uma técnica com grande relevância clínica como auxiliar de diagnóstico e controlo de determinadas condições ou afecções dos pacientes caninos. Este estudo teve como intuito reforçar a importância de controlar todos os interferentes que possam conduzir a valores erróneos.

A presente pesquisa detectou a existência de diferenças substanciais entre valores glicémicos da veia jugular e cefálica em cães. Desta forma, sugere-se que quando se procede a medições repetidas da glicémia por via venosa, deve ser seleccionado apenas um dos locais, uma vez que da veia jugular obtiveram-se, em média, valores superiores aos da veia cefálica e estatisticamente, observou-se na sua maioria diferenças entre ambos os locais. Esta situação poderá não ser cumprida quando uma das áreas de colheita não se encontra apta para mais punções, pelo que é recomendado a mudança de local de colheita da amostra, de forma a evitar hematomas e fibrose vascular. Foi também possível verificar que a colheita das amostras sanguíneas obtêm-se de forma mais rápida e em maior volume da veia jugular externa, comparativamente à veia cefálica, o que corrobora com o estudo primordial de Akuzawa, Masuda & Suzuki (1980).

Relativamente à analogia de valores registados entre máquinas para o mesmo local de colheita, é importante aludir novamente ao facto deste estudo propor-se à comparação existente entre os valores numéricos de glicémia registados em dois glucómetros portáteis com destino a uso humano, sem qualquer correlação a valores obtidos por testes laboratoriais, como acontece nos estudos recorrentes que abordam temas semelhantes a este. Não é por isso viável retirar conclusões sobre a precisão dos resultados relativamente ao valor real de glicémia do paciente, mas sim sobre a aproximação de resultados numéricos registados em ambas as máquinas num mesmo local de colheita da amostra. Foi possível concluir que os medidores portáteis *OneTouch® Verio™ Pro* (Lifescan, Johnson & Johnson, Lda.) e *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.) são métodos que registam entre si semelhantes valores de glicémia num mesmo animal.

Existem diversos factores que podem portanto interferir com as leituras finais da glicémia, e estes devem ser controlados e evitados. É por isso de extrema importância, que ao seleccionar o glucómetro ideal de glucose, não só os aspectos do estilo de vida do paciente bem como toda a história de tratamentos instituídos, devem ser considerados, bem como

também o sistema do glucómetro deve ser analisado detalhadamente para minimizar o risco de qualquer interferência por parte deste com os resultados.

É importante mencionar que todas as conclusões retiradas sobre a utilização destes medidores da glicémia de humanos em cães, integram-se na realidade do seu uso clínico. Ou seja, considerou-se que estes já são utilizados na prática clínica diária, independentemente de não existirem estudos que comprovem que os valores em cães são precisos quando comparados a um método de referência. Apesar de não existir um padrão de comparação, pode-se considerar aceitável a utilização de um glucómetro em cães, quando as leituras obtidas e comparadas a um método de referência, seguem o intervalo recomendado pela ISO 15197, FDA ou ADA instituído para medicina humana mas extrapolada para a medicina veterinária (Tonyushkina & Nichols, 2009; Krouwer & Cembrowski, 2010).

Salienta-se que os clínicos veterinários devem considerar tanto a avaliação estatística como a avaliação clínica para avaliar a precisão dos resultados obtidos por estes instrumentos com amostras sanguíneas provenientes de diferentes locais de colheita, quer de sangue venoso, quer de sangue capilar.

Com a investigação efectuada, conclui-se que de forma maioritária, existem diferenças entre valores de glicémia obtidos entre ambas as veias, não acontecendo entre os valores registados nos glucómetros. De qualquer forma, recomenda-se a padronização da medição da glucose sanguínea, quer relativamente ao instrumento utilizado, quer relativamente ao local e técnica de colheita da amostra, se for necessário proceder à repetição de medições num mesmo animal, de forma a evitar ambiguidades nas decisões médicas ou dos proprietários quando obtidos valores discrepantes.

As potenciais causas referidas para estas diferenças são apenas subjectivas, pelo que seria de grande interesse a realização de novas investigações que permitissem correlacioná-las.

BIBLIOGRAFIA

- Akuzawa M., Masuda H. & Suzuki Y. (1980). Blood collection from the external jugular vein in dogs. *Jikken Dobutsu*.; 29(1):67-70.
- Bamberger C., Schulte H. & Chrousos, G. (1996). Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids, *Endocrine Reviews*; Vol. 17 (3), no. 3, pp. 245-261. Hamburg, Germany. Acedido em 12 de Maio 2012 de Endocrine Society. Disponível em: <http://edrv.endojournals.org/content/17/3/245.short>
- Baum, J.M., Monhaut, N.M., Parker, D.R. & Price C.P. (2006). Improving the quality of self-monitoring blood glucose measurement a study in reducing calibration errors. *Diabetes Technology Therapeutics*; 8(3):347-57.
- Chu, C. A., Sindelar, D. K., Igawa, K., Sherck, S., Neal, D. W., Emshwiller, M. et al (2000). The direct effects of catecholamines on hepatic glucoseproduction occur via α 1- and β 2-receptors in the dog, *Am. J.Physiol Endocrinol. Metab.*; 279:E463-E473.
- Cohen, T. A., Nelson, R. W., Kass P. H., Christopher, M. M. & Feldman, E. C. (2009). Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *JAVMA*, Vol. 235, No. 3, pp. 276-280.
- Cohn, L. A., Maccaw, D. L., Tate, D. J. & Johnson, J. C. (2000). Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyzer, and color test strips for measuring blood glucose concentrations in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol.216, No. 2, pp.198-202.
- Correia, A. A. (1977). *Bioquímica animal*; pp.250,259, 428, 434. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunningham, J. G. (2004). *Tratado de Fisiologia Veterinária*. Brasil: Guanabara; 3ªed., pp.268-274.
- Davison, L. J., Slater, M. E., Herrtage, M. E., Ristic, J. M. E. & Catchpole, B. (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, Vol. 44, pp. 43- 442.
- Diabetes.co.uk. (n.d.). The global diabetes community – Free One Touch Verio Pro. Acedido em 28 de Maio de 2014, de Diabetes.co.uk. Disponível em: <http://www.diabetes.co.uk/promotions/onetouch-verio-pro-giveaway.html>
- DiCristina, J. (2010). Tutorial 4659 - Blood Glucose Meters. Maxim Innovation Delivered. Acedido em 21 de Junho 2012, de Maxim Integrated. Disponível em: <http://www.maxim-ic.com/app-notes/index.mvp/id/4659>
- Diehl K. H., Hull R., Morton D., Pfister R., Rabemampianina Y., Smith D., et al. (2001). A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology*, Vol. 21, pp. 15-23.

- Dungan, K., Chapman, J., Braithwaite, S.S. & Buse, J. (2007). Glucose measurement: Confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care*; 30(2):403-409.
- Feldman E. C., Nelson R. W. (2004). Diabetes mellitus. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. WB Saunders, Philadelphia, PA.; 3rd ed., pp. 486–538.
- Fernandes, J. S. (2008). *Diabetes Mellitus: A problemática dos factores intrínsecos e extrínsecos na regulação da glicémia*. Dissertação apresentada ao Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária para obtenção do grau de Mestre, orientada por Miguel Carreira, Lisboa. Obtido em oito de Março de 2012, do Repositório da Universidade Técnica de Lisboa. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/891>
- Ginsberg, B. H. (2009). Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement. *Journal of Diabetes Science and Technology*; Vol. 3(4):903-913.
- Golozoubova V., Jensen J. T., Nielsen J. L. & Makin A. (2013). Immediate on-site glucose measurements in dogs – refinement of procedure. CiToxLAB Scantox, Eurotox 2013, Denmark. Acedido a 5 de Janeiro de 2013, de CitoxLab, Safety and Health Research Laboratories. Disponível em: http://www.citoxlab.com/Uploads/Documents/Posters/Eurotox_2013/Immediate_on-site_glucose_measurements_in_dogs_-_refinement_of_procedure.pdf
- Gustavson, S.M., Chu, C.A., Nishizawa, M., Farmer, B., Neal, D., Yang Y. et al (2002). Interaction of glucagon and epinephrine in the control of hepatic glucose production in the conscious dog, *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 284: E695–E707. Tennessee. Acedido em 13 de Maio de 2012 de APS, American Physiological Society. Disponível em: <http://ajpendo.physiology.org/content/284/4/E695.full.pdf+html>
- Halter, J. B., Beard, J. C. & Porte, D. (1984). Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction, *AJP – Endo*; Vol. 247 No. 1, E47-E52. Acedido em 15 de Maio de 2012, de AJP – Endo. Disponível em: <http://ajpendo.physiology.org/content/247/1/E47.short>
- Havana-Mart. (n.d.). Accu-Chek Aviva Diabetes Monitoring. Acedido a 28 de Maio de 2014, de Havana-Mart.com – Tienda en linea com envíos a Cuba. Disponível em: <http://www.havanamart.com/products/5543-Accu-Chek-Aviva-Diabetes-Monitoring/>
- Intercative concepts in de Agosto de 2013, de Intercative concepts Biochemistry – interactive animations. Wiley (n.d.) Citric Acid Cycle. Acedido em 22 in Biochemistry. Disponível em: <http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/animations/tca/tca.htm>
- International Organization for Standardization. Determination of performance criteria for in vitro blood glucose monitoring systems for management of human diabetes mellitus. ISO 15197 Geneva: International Organization for Standardization, 2002.
- Jiang, G. & Zhang, B. B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal Physiological Endocrinology Metabolism*; 284:E671-E678.

- Johnson, B. M., Fry, M. M., Flatland, B. & Kirk, C. A. (2009). Comparison of a human portable blood glucose meter, veterinary portable blood glucose meter, and automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol 235, No. 11, pp.1309-1313.
- Kennedy, C., Angermuller, S., King, R., Noviello, S., Walker, J., Warden, J. *et al.* (1996). A comparison of hemolysis rates using intravenous catheters versus venipuncture tubes for obtaining blood samples. *Journal of Emergency Nursing*; Vol. 22, pp. 566-9.
- Krouwer, J. S. & Cembrowski, G. S. (2010). A Review of Standards and Statistics Used to Describe Blood Glucose Monitor Performance. *Journal of Diabetes Science and Technology*. Diabetes Technology Society; Vol. 4, Issue 1, pp. 75-83.
- LifeScan, Johnson & Johnson, Lda. (2010). OneTouch® Verio™Pro, Sistema de controlo de glucose no sangue – Manual do Utilizador, Instruções de utilização.
- Lowe G., Stike R., Pollack M., Bosley J., O'Brien P., Hake A., *et al.* (2008). Nursing blood specimen collection techniques and hemolysis rates in an emergency department: analysis of venipuncture versus intravenous catheter collection techniques. *Journal of Emergency Nursing*; Vol. 34, No. 1, pp. 26-32.
- MaecKelbergh, V. A. & Acierno, M. J. (2008). Comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen concentration in blood samples collected via an intravenous catheter versus direct venipuncture in dogs. *AJVR*, Vol. 69, No. 7; pp.868-873.
- May, M. L., Nolen-Walston, R. D., Utter, M. E. & Boston, R. C. (2010). Comparison of Hematologic and Biochemical Results on Blood Obtained by Jugular Venipuncture as Compared with Intravenous Catheter in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; Vol. 24, pp.1462-1466.
- McCurnin, D. M. & Bassert, J. M. (2002). Cephalic and Saphenous Venipuncture. *Clinical Textbook for Veterinary Technicians*. USA: W. B. Saunders, Harcourt Health Sciences; 5th Ed., pp.50,51.
- Mcdonald, P., Edwards, R. A., Greenhalgh, J. F. D. & Morgan, C. A. (2002). Animal Nutrition. British, Pearson-Prentice Hall; 6th Ed., pp. 236, 205-209.
- Mcmahon, M., Gerich, J. & Rizza, R. (1988). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metabolism: Research and Reviews*; Vol 4, Issue 1, pp. 17–30. Minnesota, John Wiley & Sons. Acedido em 12 de Maio 2012 de Wiley online library, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmr.5610040105/abstract>
- Mendosa, D. (2006), *History of blood glucose meters: transcripts of the interviews*, consultado a 28 de Maio 2012 de Mendosa.com, Helping defeat diabetes since 1995. Disponível em: <http://www.mendosa.com/history.htm>
- Millis, D. L., Hawkins, E., Jager, M. & Boyle, C. R. (1995). Comparison of coagulation test results for blood samples obtained by means of direct venipuncture and through a

- jugular vein cateter in clinically normal dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol. 207, No. 10, pp.1311-1313.
- Nelson, R. W., Couto, C. G. (2006). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier; 3th Ed., pp.699-701.
- Pond, W. G., Church, D. C., Schoknecht, P. A. (2005). *Basic Animal Nutrition and Feeding*. USA, Willey; 5th Ed, pp. 74-78,279(80).
- Reece, W. O. (2004). *Dukes Physiology of Domestic Animals*. USA: Comstock; 12th ed, pp. 502-505; 554,559,630,658-659.
- Roadbard, D. (2011). Glycemic Variability: Measurement and Utility in Clinical Medicine and Research – One Viewpoint. *Diabetes Technology & Therapeutics*; Vol. 13, No.1, pp. 1-5.
- Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda (n.d.). Accu-Chek® Aviva, Medidor de glicémia/Aparelho de medição da glicémia. Manual do Utilizador, Instruções de utilização.
- Shrayyef M. Z. & Gerich J. E. (2010). Normal Glucose Homeostasis. *Principles of Diabetes Mellitus*, L. Poretsky, XVI; pp.852.
- Stein, J. E., Greco, D. S. (2002). Portable Blood Glucose Meters as a Means of Monitoring Blood Glucose Concentrations in Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Vol. 17, No 2, pp. 70-72.
- Tang, Z., Lee, J. H., Louie, R. F. & Kost, G. J. (2000). Effects of Different Hematocrit Levels on Glucose Measurements With Handheld Meters for Point-of-Care Testing. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Vol. 124, No. 8, pp. 1135-1140.
- Tevdten, W. (2004). *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. USA: Saunders; 4th ed., pp.10-11,175.
- Thatcher, H. & Roudebush, R. (2000). *Small Animal Clinical Nutrition*. Murk Morris Institute; 4th ed, pp.41, 43-45.
- Tonyushkina, K. & Nichols, J. H. (2009). Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, Issue 4. Diabetes Technology Society. Acedido no dia 11 de Junho 2012 de Pubmed.gov. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769957/>
- Vaddiraju, S., Burgess, D. J., Tomazos, I., Jain, F. C. & Papadimitrakopoulos, F. (2010). Technologies for Continuous Glucose Monitoring: Current Problems and Future Promises. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 4, Issue 6. Diabetes Technology Society. Acedido em 6 de Junho 2012 de Pubmed.gov. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005068/>
- Vaz, M. S. R. (2011). Design e Diabetes: *Análise da evolução dos equipamentos de monitorização na perspectiva do Designer*. Dissertação apresentada à Universidade

Técnica de Lisboa: Faculdade de Arquitectura, para obtenção do grau de mestre em Design de Produto, Lisboa.

- Wess, G. & Reusch, C. (2000a). Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol. 216, No.2, pp. 203-209.
- Wiedmeyer, C. E., Johnson, P. J., Cohn, L. A. & Meadows, R. L. (2003). Evaluation of a continuous monitoring system for use in dogs, cats, and horses. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol 223, No. 7, pp. 987-992.
- Zierler, K. (1999). Whole body glucose. *American Journal Physiological Endocrinol. Metabolism*; 276, E 409–426.
- Zlotowski, S. J., Kupas, D. F. & Woods, G. C. (2001). Comparison of Laboratory Values Obtained by Means of Routine Venipuncture Versus Peripheral Intravenous Catheter After a Normal Saline Solution Bolus. *Annals of Emergency Medicine*; 38:497-504.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I

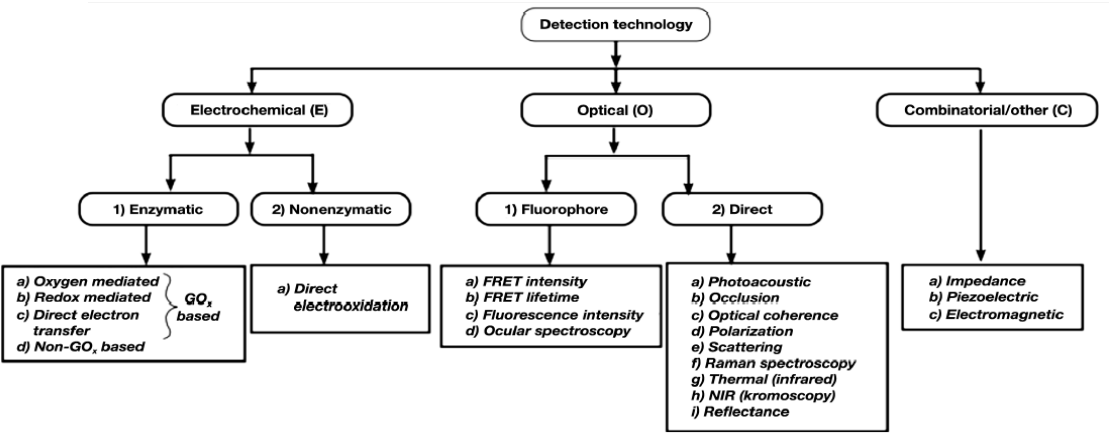


Figura 1. Classificação dos Glucómetros de monitorização contínua relativamente ao mecanismo de transdução do sensor dos dispositivos (Wiedmeyer *et al.*, 2003).

ANEXO II

Tabela 1. Causas de variação dos níveis de glicémia em cães (Adaptado de Reece, 2004)

Hipoglicémia	Hiperglicémia
▪ Insulinoma ▪ Neoplasias extrapancreáticas: ▪ Carcinoma Hepatocelular ▪ Leiomioma; Leiomiossarcoma ▪ Hemangiossarcoma ▪ Carcinoma mamário, salivar e pulmonar ▪ Leucemia ▪ Plasmocitoma ▪ Melanoma ▪ Insuficiência hepática ▪ Fibrose crónica – Cirrose ▪ Shunt portossistémico ▪ Glucagonoma ▪ Sepsis ▪ Hipoadrenocorticismo ▪ Hipoglicémia idiopática ▪ Hipoglicémia dos cães de caça ▪ Insuficiência renal ▪ Neoplasia do pâncreas endócrino ▪ Policitemia grave ▪ Armazenamento prolongado da amostra ▪ Erro laboratorial ▪ Glucómetro descalibrado ▪ Insulinoterapia ▪ Ingestão de etanol ou etilenoglicol	▪ Hipertermia por exercício ▪ Stress ▪ DM ▪ Hiperadrenocorticismo ▪ Efeitos pós-prandiais ▪ Diestro (aumento da GH) ▪ Feocromocitoma ▪ Pancreatite ▪ Neoplasia do pâncreas exócrino ▪ Insuficiência renal ▪ Terapia com fármacos: ✓ Glucocorticoides ✓ Progestagénicos ✓ Diuréticos tiazídicos ▪ Fluídos com dextrose ▪ Nutrição parenteral ▪ Trauma craniano ▪ Obesidade extrema ▪ Doença cardíaca

ANEXO III

Tabela 2. Critérios de performance de medidores para uso humano estabelecidos para um acordo aceitável entre os resultados de um medidor de glucose e um método laboratorial comparativo (Adaptado de Tonyushkina *et al.*, 2009).

Organização ou sociedade	Intervalo de Glucose	Critérios de performance
ADA 1987	Todos os níveis	±15%
ADA 1994	Todos os níveis	±5%
CSA	<45 mg/dl (2.5 mmol/litro)	±25% (CV < 12.5%)
	≥90mg/dl (5.0 mmol/litro)	±15% (CV < 7.5%)
FDA (95% of data)	<100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	±20 mg/dl (1.1 mmol/litro)
	≥100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	±20%
ISO (95% of data)	<100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	±10 mg/dl (1.1 mmol/litro)
	≥100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	±20%
IMSS	<60 mg/dl (3.3 mmol/litro)	±25%
	≥60 mg/dl (3.3 mmol/litro)	±20%
CLSI (C30A)	<100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	<15 mg/dl (0.83 mmol/litro)
	≥100 mg/dl (5.6 mmol/litro)	±20%
TNO	<117 mg/dl (6.5 mmol/litro)	±20 mg/dl (1.11 mmol/litro)
	≥117 mg/dl (6.5 mmol/litro)	±15 mg/dl (0.83 mmol/litro) (CV < 10%)
CV, Coeficiente de variação; CSA, Canadian Standards Association; FDA, U.S. Food and Drug Administration; ISO, International Organization for Standardization; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; TNO, Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek		

As normas ISO 15197 recomendam que em 95 % dos resultados individuais de glucose devem encontrar-se num intervalo de $\pm 0,83$ mmol/L (15 mg/dL) com respeito aos resultados obtidos com o procedimento de medição do fabricante para concentrações de glucose inferiores a 4,2 mmol/L (75 mg/dL) e num intervalo de $\pm 20\%$ do valor do método de referência para concentrações de glucose iguais ou superiores a 4,2 mmol/L (75mg/dl) (Krouwer, & Cembrowski, 2010).

ANEXO IV

Tabela 1. Especificações técnicas associadas ao medidor *OneTouch® Verio™ Pro* e *Accu-Chek® Aviva* (Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda., 2010; *LifeScan, Johnson & Johnson, Lda.*)

Especificações técnicas	<i>OneTouch® Verio™ Pro</i>	<i>Accu-Chek® Aviva</i>
Solução de controlo	Solução <i>OneTouch® Verio™</i>	Solução <i>Accu-Chek® Aviva</i>
Intervalo de resultados apresentados	20-600 mg/dL	10-600 mg/dL
Calibração	Equivalente ao soro/plasma ⁽¹⁾	
Tipo de amostra	Sangue capilar fresco	
Volume de amostra	0,4µL	0,6µL
Tempo de teste	5 Segundos	
Método de ensaio	Glucose desidrogenase	Variante mutante da quinoproteína glucose desidrogenase
Princípio do teste	Electroquímico	
Intervalos de funcionamento	Temperatura: 6-44° C Humidade: 10-90% Altitude: até 3048 metros Hematócrito: 20-60%	Temperatura: 8-44° C Humidade: 10-90% Altitude: até 3094 metros Hematócrito: 10-65%
Margem de erro dos resultados obtidos no glucómetro/método de referência	Margem de ±15% do valor indicado no laboratório*	-----

⁽¹⁾Refere-se às concentrações de glucose medidas nas amostras de sangue total, contudo convertidas para valores que seriam esperados nas medições plasmáticas

*Os resultados do medidor podem ser afectados por factores que não afectam da mesma forma os do laboratório e que podem ser responsáveis por discrepâncias superiores a ±15%.

APÊNDICE I

1. Estatística relacional entre os valores de cada local de colheita para a amostra populacional

1.1. Teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade dos resultados nos dois locais de colheita, com os dois glucómetros.

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
cefalica1	,091	99	,040	,930	99	,000
jugular1	,099	99	,018	,967	99	,013
jugular2	,090	99	,049	,973	99	,043
cefalica2	,080	99	,117	,984	99	,267

a. Lilliefors Significance Correction

1.2. Testes Wilcoxon Signed Ranks para verificar a relação estatística da glicémia entre locais de colheita, nos dois glucómetros diferentes.

Máquina 1

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
cefalica1 - jugular1	Negative Ranks	63 ^a	47,92	3019,00
	Positive Ranks	29 ^b	43,41	1259,00
	Ties	7 ^c		
	Total	99		

a. cefalica1 < jugular1

b. cefalica1 > jugular1

c. cefalica1 = jugular1

Test Statistics^b

	cefalica1
	jugular1
Z	-3,430 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
cefalica2 - jugular2	Negative Ranks	60 ^a	49,67	2980,00
	Positive Ranks	35 ^b	45,14	1580,00
	Ties	4 ^c		
	Total	99		

a. cefalica2 < jugular2

b. cefalica2 > jugular2

c. cefalica2 = jugular2

Test Statistics^b

	cefalica2 - jugular2
Z	-2,601 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

APÊNDICE II

1. Estatística relacional de valores entre os dois glucómetros para a amostra populacional.

1.1. Teste Kolmogorov-Sminov para verificar a normalidade dos resultados entre os resultados dos dois glucómetros do estudo.

Máquina 1

Tests of Normality^b

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glicemia	cefalic	,091	99	,040	,930	99	,000
	jugular	,099	99	,018	,967	99	,013

a. Lilliefors Significance Correction

b. maquina = 1,00

Máquina 2

Tests of Normality^b

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glicemia	cefalic	,080	99	,117	,984	99	,267
	jugular	,090	99	,049	,973	99	,043

a. Lilliefors Significance Correction

b. maquina = 2,00

1.2. Testes Mann-Whitney para verificar a relação estatística da glicémia entre os dois glucómetros diferentes para cada local.

Ranks^a

	Maquina	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Glicémia	1	99	103,38	10235,00
	2	99	95,62	9466,00
	Total	198		

a. veia = cefálica

Test Statistics^{a,b}

	glicemia
Mann-Whitney U	4516,000
Wilcoxon W	9466,000
Z	-,954
Asymp. Sig. (2-tailed)	,340

a. veia = cefalica

b. Grouping Variable: maquina

Ranks ^a			
maquina		N	Mean Rank
Glicemia	1	99	104,84
	2	99	94,16
	Total	198	

a. veia = jugular

Test Statistics ^{a,b}	
	glicemia
Mann-Whitney U	4371,500
Wilcoxon W	9321,500
Z	-1,313
Asymp. Sig. (2-tailed)	,189

a. veia = jugular

b. Grouping Variable: maquina

APÊNDICE III

1. Estatística relacional entre os valores de cada local de colheita para o grupo controlo

1.1. Teste *Wilcoxon Signed Ranks* para verificar a relação estatística da glicémia registada em cada local de colheita:

Máquina 1

Ranks ^d		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Cefálica1 – Jugular1	Negative Ranks	29 ^a	23,05	668,50
	Positive Ranks	15 ^b	21,43	321,50
	Ties	5 ^c		
	Total	49		

a. Cefálica1 < Jugular1

b. Cefálica1 > Jugular1

c. Cefálica1 = Jugular1

d. tipos2 = Saud

Test Statistics^{b,c}

	Cefálica1 – Jugular1
Z	-2,029 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,042

a. Based on positive ranks.

b. tipos2 = Saud

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Máquina 2

Ranks ^d		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Cefálica2 - Jugular2	Negative Ranks	26 ^a	24,13	627,50
	Positive Ranks	22 ^b	24,93	548,50
	Ties	1 ^c		
	Total	49		

a. Cefálica2 < Jugular2

- b. Cefálica2 > Jugular2
- c. Cefálica2 = Jugular2
- d. tipos2 = Saud

Test Statistics ^{b,c}	
	Cefálica2 - Jugular2
Z	-,406 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,685

- a. Based on positive ranks.
- b. tipos2 = Saud
- c. Wilcoxon Signed Ranks Test

2. Estatística relacional entre os valores dos glucómetros no grupo controlo

2.1. Teste Manh Whitney

Ranks				
Maquina		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jugular	1	49	55,22	2706,00
	2	49	43,78	2145,00
	Total	98		

Test Statistics ^a	
	VAR00001
Mann-Whitney U	920,000
Wilcoxon W	2145,000
Z	-1,994
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046

- a. Grouping Variable: Tipo

2.2. Teste t de Student

Cefálica					
Group Statistics ^a					
Maquina		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glicémia	1	49	92,0000	12,59960	1,79994
	2	49	88,6531	11,03697	1,57671

- a. doença = Saudáveis

Independent Samples Test^a

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
glicemia	Equal variances assumed	,690	,408	1,399	96	,165	3,34694	2,39287	-1,40286	8,09674
	Equal variances not assumed			1,399	94,365	,165	3,34694	2,39287	-1,40391	8,09779

a. doença = Saudáveis

APÊNDICE IV

1. Estatística relacional entre os valores de cada local de colheita o grupo de estudo

1.1. Teste *Wilcoxon Signed Ranks* para verificar a relação estatística da glicémia registada em cada local de colheita:

Máquina 1

Ranks ^d			Mean Rank	Sum of Ranks
		N		
Cefálica1 - Jugular1	Negative Ranks	34 ^a	25,68	873,00
	Positive Ranks	14 ^b	21,64	303,00
	Ties	2 ^c		
	Total	50		

a. Cefálica1 < Jugular1

b. Cefálica1 > Jugular1

c. Cefálica1 = Jugular1

d. tipos2 = Doen

Test Statistics^{b,c}

	Cefálica1 - Jugular1
Z	-2,929 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003

a. Based on positive ranks.

b. tipos2 = Doen

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Máquina 2

Ranks ^d			Mean Rank	Sum of Ranks
		N		
Cefálica2 - Jugular2	Negative Ranks	34 ^a	25,53	868,00
	Positive Ranks	13 ^b	20,00	260,00
	Ties	3 ^c		
	Total	50		

a. Cefálica2 < Jugular2

b. Cefálica2 > Jugular2

c. Cefálica2 = Jugular2

d. tipos2 = Doen

Test Statistics^{b,c}

	Cefálica2 Jugular2
Z	-3,220 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001

a. Based on positive ranks.

b. tipos2 = Doen

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

1. Estatística relacional entre os valores dos glucómetros no grupo de estudo

1.1. Teste *t* de Student

Veia jugular

Group Statistics^a

	Maquina	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Jugular	1	50	97,2200	17,03093	2,40854
	2	50	97,4200	17,15605	2,42623

a. doença = Doentes

Independent Samples Test^a

		Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means							
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	T	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
glicemia	Equal variances assumed	,000	,987	-,059	98	,953	-,20000	3,41872	-6,98434	6,58434
	Equal variances not assumed			-,059	97,995	,953	-,20000	3,41872	-6,98435	6,58435

a. doença = Doentes

Veia Cefálica

Group Statistics^a

maquina		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
glicemia	1	50	95,5000	21,82420	3,08641
	2	50	93,5200	17,11216	2,42003

a. doenca = Doentes

Independent Samples Test^a

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Glicemia Equal variances assumed	,727	,396	,505	98	,615	1,98000	3,92205	-5,80317	9,76317
Equal variances not assumed			,505	92,724	,615	1,98000	3,92205	-5,80871	9,76871

a. doenca = Doentes