



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 01 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

Medição de Glicose: Condições que Causam Confusão na Determinação de Alvos para Tratamento de Pacientes Hospitalizados

DRA. KATHLEEN DUNGAN¹
JOHN CHAPMAN, PHD²

DRA. SUSAN S. BRAITHWAITE³
DR. JOHN BUZE, PHD³

Van den Berghe et al (1) relataram uma redução significativa da mortalidade com normoglicemia (valor alvo 80 – 110 mg/dl) em pacientes cuja permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) foi > 72 horas e morbidade reduzida em todos os pacientes, independente da duração da permanência dos mesmos na UTI. Apesar da não ocorrência de hipoglicemia severa no estudo de Van den Berghe et al., 18,7% dos pacientes no grupo de tratamento intensivo comparado com 3,1% daqueles que receberam terapia convencional apresentaram hipoglicemia (definida como glicose < 40 mg/dl), apesar de não terem sido relatadas conseqüências adversas. Porém, o estado de consciência alterado é comum na UTI, e inclusive a hipoglicemia severa pode ser irreconhecível. Outros estudos (2, 3) examinando protocolos de insulina intensiva em vários quadros de pacientes hospitalizados sugeriram benefícios dos resultados clínicos associados com controle melhorado da glicemia. Em uma população mista de UTI, Van den Berghe et al. (2) demonstrou previamente a mortalidade e morbidade reduzida com hipoglicemia três a quatro vezes inferior do que a população clínica da UIT (2). Portanto, a avaliação cuidadosa da medição de glicose e a forma pela qual a mesma pode causar impacto sobre os alvos selecionados no hospital são problemas críticos de segurança no tratamento intensivo da hiperglicemia. Como resultado da evidência crescente de que o

.....
De ¹ Divisão de Endocrinologia, Escola de Medicina da Universidade de Ohio, Columbus, Ohio; do ² Departamento de Patologia e Medicina Laboratorial, Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Sul, Chapel Hill, North Carolina; e da ³ Divisão de Endocrinologia, Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Sul, Chapel Hill, North Carolina

Enderço para correspondência e solicitações de reimpressão para John Buse, MD, PHD, CB# 7110, Old Clinic 5039, Universidade da Carolina do Sul em Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7110. E-mail: jbuse@med.unc.edu.

Recebido para publicação em 8 de agosto de 2006 e aceito na forma revisada em 2 de novembro de 2006.

J. B. recebeu suporte para a pesquisa da BD Research Laboratories e Dexcom, e foi consultor pago da Johnson & Johnson.

Abreviações: ADA, Associação Americana de Diabetes; CAP, Colégio Americano de Patologistas; GD, glicose-1-desidrogenase; UTI, unidade de terapia intensiva; POC, ponto de cuidados.

As tabelas que se encontram em qualquer lugar deste documento estão indicadas em unidades convencionais e do Sistema Internacional (SI) como também usam fatores de conversão de diferentes substâncias.

DOI: 10.2337/dc06-1679

© 2007 pela Associação Americana de Diabetes



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 02 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

controle glicêmico estrito é benéfico no tratamento de pacientes hospitalizados com diabetes. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda atualmente um alvo de glicose "o mais próximo possível de 110 mg/dl e, geralmente < 180 mg/dl" para pacientes sob condições críticas da doença (4). A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos recomenda o "limite superior dos alvos glicêmicos" de 110 mg/dl para pacientes sob condições críticas da doença (5).

Na prática, pode ser difícil obter o nível de controle glicêmico (glicose média 111 mg/dl no grupo sob tratamento intensivo) alcançado por Van den Berghe et al. Apesar de que uma faixa mais ampla de valores de glicose de ter sido definida como alvo, raramente foram alcançados valores médios de glicose entre 80 e 110 mg/dl, particularmente naqueles estudos envolvendo pacientes com diabetes (6). Em muitos hospitais, as amostras laboratoriais para determinação de glicose são obtidas de locais venosos ou arteriais, para determinar a glicose sérica ou plasmática. Geralmente, estes valores laboratoriais são obtidos com menor frequência que os valores de glicose capilar medidos no leito do paciente, usando sistemas de ponto de cuidados (POC) que relatam os valores de glicose em sangue total ou glicose plasmática. No estudo de Van den Berghe et. al., foi usado um analisador de glicose HemoCue B para relatar os valores de glicose arterial em sangue total.

A variabilidade é inserida nos relatos dos valores de glicose em função das variáveis do paciente e também devido à diferença entre os ensaios (Tabela 1). As variáveis do paciente podem incluir problemas de fisiologia e substâncias interferentes. Estas variáveis podem ser de importância quando são obtidos resultados laboratoriais inesperados. Entre as variáveis institucionais, existem diferenças entre as características do ensaio, desempenho dos produtos comerciais, a fonte da amostra e a matriz do espécime (ou seja, plasma versus sangue total). O estudo revisará os princípios do ensaio, as variáveis do paciente e as variáveis sistemáticas, incentivando a seguir aos médicos para que considerem cuidadosamente como deveriam ser implementadas as recomendações padrão em relação aos alvos glicêmicos, especialmente na UTI, em suas instalações individuais de cuidados com a saúde.

PRINCÍPIOS DO ENSAIO – Nesta revisão estaremos fazendo referência aos métodos laboratoriais com o termo "método de laboratório central". "POC" se refere aos dispositivos manuais ou aos analisadores portáteis que se encontram nas enfermarias. Reconhecemos que alguns destes dispositivos também são usados, no ambiente ambulatorial. "Correlacionado ao plasma" se refere às concentrações de glicose medidas nas amostras de sangue total, porém convertidas para valores que seriam esperados das medições plasmáticas.



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula N° 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14° Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO N° 191 FOLHA N° 03 TRADUÇÃO N° CM/65.444/I

Tabela 1 – Variáveis que causam confusão na medição de glicose

Variável	Metodologia afetada*	
	GO	GD
Sangue total	↓	↓
Arterial	↑	↑
Capilar	↑	↑
Estado pós-prandial	↑	↑
Hematócrito		
Anemia	↑	↑
Policitemia	↓	↓
Concentração de oxigênio		
Hipoxia	↑	----
Terapia de oxigênio	↓	----
pH (6,8 – 7,55)	----	----
pH baixo	----/↓	----
pH alto	----/↑	----
Hipotermia	↑	↓/↑
Hipotensão	↑	↑/↓
Medicamentos		
Ácido ascórbico	↓	↑/----
Acetaminofeno	↓	↑
Dopamina	----	↓
Icodextrina	----	↑
Manitol	↑	----

* Mudança relativa ao plasma venoso medido no laboratório central. GO, glicose oxidase.

Reação Enzimática

As medições de glicose estão baseadas em uma das três enzimas: glicose oxidase, glicose-1-desidrogenase (GD) ou hexoquinase (7). Para os dispositivos manuais / portáteis, a glicose oxidase é a metodologia clássica. A glicose oxidase requer oxigênio e água sendo, portanto, suscetível a extremos de hidratação ou oxigenação. As reações catalisadas de glicose oxidase resultam na produção de ácido glucônico e peróxido de hidrogênio, sendo que este último é detectado de diversas formas. A GD, de forma semelhante à glicose oxidase, é específica para β-D-glicose, porém pode apresentar menos interferência que as técnicas baseadas em glicose oxidase. A hexoquinase, a base de muitos



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 04 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

métodos dos laboratórios centrais, efetua a fosforilação da D-glicose para a forma glicose-6-fosfato, que é oxidada a seguir com a redução concorrente de NAD para NADH.

Método de detecção

A reação enzimática é detectada pelo método colorimétrico ou amperométrico. A detecção colorimétrica se encontra disponível para as técnicas que usam glicose oxidase, nas quais a H_2O_2 reage com diversos doadores de hidrogênio para produzir uma mudança de cor que seja proporcional às concentrações de glicose. A maioria das reações colorimétricas dos dispositivos manuais / portáteis são medidas usando um fotômetro de reflectância, que converte a luz refletida em um sinal eletrônico para indicação digital. A detecção amperométrica se encontra disponível para os dispositivos manuais / portáteis baseados em glicose oxidase ou em GD, nos quais a corrente elétrica produzida pela reação é medida diretamente. No caso da hexoquinase, a NADH reage com a tintura para produzir a mudança de cor.

Técnicas POC (dispositivos manuais / portáteis)

Geralmente, os dispositivos manuais / portáteis usam tiras (bio-sensores) com uma camada porosa que separa as células do sangue da camada de reagente impregnada de enzima (7). Geralmente, a tecnologia de bio-sensor é menos precisa e menos exata que os métodos de química úmida usados na maioria dos laboratórios centrais. Frequentemente são usados analisadores de gás do sangue junto ao leito do paciente os quais geralmente usam técnicas de química úmida que mais se aproximam aos métodos do laboratório central (8).

Uma notável exceção quanto à tecnologia deste bio-sensor é o analisador HemoCue B usado nos estudos de Vand den Berghe et al., um método de ponto de cuidados (POC), que mede a glicose através de GD usando uma microcubeta descartável no lugar do bio-sensor tradicional (9). O Analisador de Glicose HemoCube B (HemoCue AB, Angelholm, Suécia) mede a glicose através da absorbância dos produtos da reação em comprimentos de onda exclusivos. O método permite a medição calorimétrica de uma amostra de sangue total.

Monitoramento da glicose do líquido intersticial

Outros investigadores focaram as medições nas medições contínuas da glicose do líquido intersticial para simplificar a necessidade de amostragens capilares frequentes (10). Porém, a medição de glicose no líquido intersticial é complexa, sendo afetada pela perfusão do tecido, temperatura e fatores humorais locais (11). A discussão detalhada desta tecnologia está além do escopo desta revisão.



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 05 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

VARIÁVEIS DO PACIENTE DENTRO DE UMA POPULAÇÃO

Fatores do paciente

Hipotensão. Na UTI, múltiplas variáveis que podem afetar as medições da glicose junto ao leito do paciente podem apresentar-se todas simultaneamente. Especificamente, a hipotensão pode resultar na redução da perfusão e no aumento de utilização da glicose, obscurecendo potencialmente o verdadeiro resultado de uma amostra de sangue total capilar. Um dispositivo manual / portátil no ponto de cuidados (POC) demonstrou que em 31 pacientes hipotensos (pressão sangüínea sistólica < 90 mg/dl), os valores de sangue total capilar diferiram daqueles da glicose plasmática venosa obtidos no laboratório central em maior extensão do que aqueles dos sujeitos controles normais ($-61,7 \pm 12,4$ versus $-14,1 \pm 2,0$ mg/dl, $P < 0,001$) (12). Sessenta e quatro por cento dos valores se encontravam fora da faixa aceitável de 20% comparado com 10% do grupo controle. Por outro lado, as amostras venosas medidas com o dispositivo manual do ponto de cuidados (POC) estavam bem correlacionadas com o método do laboratório central. A metodologia de glicose oxidase não teve melhores resultados em 38 pacientes com choque (13). A glicose do sangue total capilar foi significativamente maior que a glicose plasmática venosa determinada pelo método do laboratório central (diferença média 77 mg/dl, $P = 0,04$), porém, a glicose do sangue total venoso no dispositivo manual do ponto de cuidados (POC) não foi diferente (13). Adicionalmente, 31,6% das medições da glicose capilar estavam fora da variância tolerável de 20%. Outros estudos (8, 14) que não apresentaram um efeito estavam limitados pelo tamanho da amostra. Mais recentemente, Kulkarni et al. (15) relataram que em casos de hipoperfusão, a exatidão da concordância ente um método de ponto de cuidados (POC) para medição do gás sangüíneo arterial e as leituras de glicose capilar no ponto de cuidados (POC) baseadas em GD ainda podem resultar em hipoglicemia não detectável quando é definido como alvo um limite inferior de 80 mg/dl. Isto ocorre apesar do que seria considerado como baixa duplicidade (4,0 mg/dl) e imprecisão (16,2 mg/dl).

Hematócrito. Geralmente, os aumentos do hematócrito diminuem reconhecidamente as medições da glicose e vice-versa. Apesar de que os fabricantes estabelecem limites de teste aceitáveis para o hematócrito, os dispositivos manuais / portáteis do ponto de cuidados (POC) não excluem as amostras pelo hematócrito, e o hematócrito nem sempre é conhecido por ocasião da execução dos testes. Os mecanismos propostos incluem a impedância mecânica da difusão do plasma na camada de reagente da tira com hematócrito aumentado e volume de plasma relativo aumentado com maior viscosidade, resultando na difusão mais lenta da glicose (16). O resultado líquido poderia mascarar potencialmente a hipoglicemia em pacientes com anemia e glicose subestimada nos pacientes com policitemia. Os medidores de glicose manuais / portáteis no ponto de cuidados (POC) que medem e corrigem



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191

FOLHA Nº 06

TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

automaticamente para o hematócrito foram descritos recentemente e apresentaram menos erros que outros dispositivos (17).

Um estudo *in vitro* examinou os efeitos do hematócrito sobre seis medidores de glicose diferentes manuais / portáteis no ponto de cuidados (POC) (18). Com baixo hematócrito, a maioria dos sistemas POC apresentou tendência para indicar resultados maiores de glicose (5 – 15%) em relação ao plasma venoso, e o contrário era verdadeiro com hematócrito alto (-10 a 30%), com exceção dos métodos amperométricos de glicose oxidase, que tenderam a apresentar valores menores com todos os três níveis de hematócrito.

Também foram observadas diferenças nos estudos clínicos (19). Os pacientes submetidos a cirurgia podem encontrar-se sob maior risco de erros das medições de glicose como resultado das flutuações do hematócrito (10 – 22).

O sistema HemoCue, que determina a concentração de glicose no sangue total lisado no lugar da medição baseada na separação de membrana das células vermelhas do plasma, não apresenta dependência significativa do hematócrito (23). Porém, foi demonstrado que este sistema POC baseado em GD produz valores de glicose falsamente diminuídos em pacientes com valores de metemoglobina > 10% (24).

Oxigenação. A pressão elevada de oxigênio, ou seja $pO_2 > 100$ mmHg, pode diminuir falsamente as leituras de glicose em alguns instrumentos POC baseados em glicose oxidase, particularmente em pacientes sob terapia de oxigênio. Níveis de oxigênio de até 400 mmHg podem ser observados em pacientes submetidos a cirurgia, particularmente naqueles submetidos a ponte (*bypass*) cardiopulmonar (25). Ao contrário, as altitudes maiores superestimam as leituras de glicose em 15% com métodos de glicose oxidase (26). Como pode ser esperado, o efeito é ainda maior no sangue arterial, sendo menor no sangue venoso, porém existem poucos dados sobre o efeito do pO_2 sobre o sangue capilar total (27).

Tang et al. (28) avaliaram seis sistemas de medição de glicose portáteis de ponto de cuidados (POC) em relação aos efeitos da oxigenação, usando sangue total venoso e plasma venoso. As medições de $pO_2 > 100$ mmHg se encontravam fora das tolerâncias de erro (15 mg/dl para glicose < 100 mg/dl ou 15% para glicose > 100 mg/dl) em 14,3 – 31,6% do tempo. Geralmente, a tensão de oxigenação inferior (40 mmHg) teve efeito desprezível. Um estudo mais antigo relatou erros com a menor pO_2 (29).

Kurahashi et al. (30) encontraram que o sangue total arterial de pacientes submetidos a cirurgia, usando um medidor POC amperométrico baseado em glicose oxidase subestimou a glicose em 39 mg/dl. Resultados similares foram relatados em outros locais com alguns dispositivos POC baseados em glicose oxidase, mas não baseados em GD, em pacientes hospitalares mistos (19,31).



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula N° 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14° Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO N° 191

FOLHA N° 07

TRADUÇÃO N° CM/65.444/I

pH. De forma semelhante ao constatado com qualquer reação enzimática, as mudanças de pH podem afetar o desempenho do medidor POC. Não foi demonstrado que isto não fosse uma fonte significativa de erro para a faixa de pH de 6,97 – 7,84 (32) ou com pH menor (6,8 – 7,55) (31). Porém, Kilpatrick et al. (29) encontraram um desvio significativo na medição de glicose com pH < 6,95 e > 7,85, com < 15% em relação ao método de sangue total obtido pelo laboratório central usando um método POC mais antigo. Não obstante, isto pode ser uma causa de preocupação nos casos de acidose severa (ou seja, cetoacidose diabética), ou quando outros fatores podem contribuir, causando erros de interpretação clinicamente significativos.

Temperatura. Alguns dados sugerem que as baixas temperaturas podem produzir resultados discrepantes (26,33). O aquecimento ativo pode melhorar as medições; ao contrário, os efeitos da febre são desconhecidos.

Substâncias interferentes

A maioria das substâncias que interferem com os dispositivos POC baseados em glicose oxidase o fazem no estágio de detecção da redução de peróxido e não ao nível da própria enzima (a qual é muito específica para a β -D-glicose). A Tabela 1 relaciona alguns exemplos. No caso das tiras fotométricas, os agentes redutores como o acetaminofeno e o ácido ascórbico podem consumir peróxido e diminuir sua reação com a tintura, resultando, portanto em leituras com valor inferior (34). Os dispositivos amperométricos POC mais recentes tentaram compensar esta situação através da introdução de um terceiro eletrodo que reduz a corrente básica (34). Os dispositivos que usam GD como catalisador tendem a ter menos interferência, porém ocasionalmente podem aumentar falsamente as leituras no ponto de cuidados (POC) através da oxidação direta do eletrodo (34). Os analisadores de gás sangüíneo também podem apresentar resultados mais precisos no ponto de cuidados (POC) nos pacientes com possíveis interferências medicamentosas (35).

Medicamentos. Tang et al. (34) examinaram os efeitos das concentrações terapêuticas e tóxicas de 30 medicamentos diferentes sobre as leituras de glicose de seis medidores de glicose diferentes no ponto de cuidados (POC). Neste estudo, foi usado o limite de erro comparativamente baixo de ± 6 mg/dl. Foram encontradas interferências para o ácido ascórbico, acetaminofeno, dopamina e manitol. Com doses altas, o ácido ascórbico aumentou as leituras de dispositivos POC baseados em GD, porém diminuiu aquelas dos dispositivos que usaram glicose oxidase (34). Foram relatadas falsas leituras baixas de glicose com outros dispositivos POC baseados em glicose oxidase (36,37), mas não com os testes baseados em hexoquinase ou com outros métodos baseados em GD (36). O acetaminofeno aumentou as leituras no ponto de cuidados (POC) com medidores baseados em GD, porém diminuiu as leituras com alguns, porém não com todos, os medidores baseados em glicose oxidase com níveis terapêuticos da droga (34). Isto pode ser particularmente problemático devido ao



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 08 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

possível desenvolvimento de hipoglicemia na presença de insuficiência hepática. Outros relatórios (36,38) apresentaram achados similares, podendo haver uma redução das medições de glicose em pacientes recebendo apenas 1,5 – 2 g de acetaminofeno (39).

A dopamina aumentou os valores de glicose dos sistemas POC baseados em GD, principalmente com altas concentrações da droga (34,40). O manitol aumentou as leituras realizadas no ponto de cuidados (POC) com dispositivos baseados em glicose oxidase, possivelmente através da detecção pelo analisador ou por um efeito osmótico não específico (34,35). Finalmente, foram descritas interferências com salicilatos (36) e nitroprussida (41) na literatura do passado, porém não recentemente (34).

Outras substâncias. A maioria dos dispositivos POC baseados em GD apresentam grandes excessos de estimacão da glicose nos pacientes submetidos a diálise peritoneal usando icodextrina como agente osmótico (42-44). A icodextrina é metabolizada para maltose não sendo possível distinguir a mesma da glicose nos dispositivos POC baseados em GD. Um mecanismo similar de interferência causou a emissão de advertências pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA – FDA em relação às soluções intravenosas de imunoglobulina (45). Foi relatado que os preparados para a pele causam interferência (46). Outros fatores dos pacientes, como a bilirrubina (9,47), triglicérides (9,47) e paraproteinemias (48-51) também podem causar "pseudo-hipoglicemia".

FONTES DE DIFERENÇA SISTÊMICA SENTRE AS INSTITUIÇÕES –

Quando os métodos de medição da glicose circulante diferem entre as instituições, os valores absolutos e a variabilidade das medições de glicose diferirão sistematicamente. Estas diferenças sistemáticas possuem implicações quanto aos alvos apropriados da glicose e aos algoritmos de cuidados desenvolvidos com base dos riscos e benefícios demonstrados das intervenções dos estudos publicados; os alvos adequados em um centro com determinada metodologia podem não ser generalizáveis.

Padrões de comparação

Muitas das dificuldades com a avaliação do desempenho dos dispositivos de medição de glicose no ponto de cuidados (POC) reside na falta de consenso entre os profissionais e os grupos regulatórios em relação ao erro permissível (52-55). Como resultado, freqüentemente os estudos publicados são difíceis de comparar de forma direta. Entre estes, as diretrizes da ADA estabelecidas em 1996 são as mais restritivas, determinando o erro total (duplicações mais imprecisão) de < 10% para os dispositivos atuais e < 5% para os dispositivos futuros (55). Foram usadas graduações de erro na tentativa de prever clinicamente os erros importantes; porém, as mesmas são comparativamente imprecisas (56).



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula N° 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO N° 191 FOLHA N° 09 TRADUÇÃO N° CM/65.444/I

Os padrões não especificam as diferenças para os dispositivos POC que foram previstos para uso hospitalar versus aqueles medidores previstos para uso doméstico. Apesar da forte correlação entre a glicose do sangue total capilar e os métodos do laboratório central em uma população de UTI como um todo, os dispositivos POC usados junto ao leito dos pacientes não são confiáveis para uso na UTI (15). Um estudo contendo um modelo de simulação mostrou que nos medidores de glicose que alcançam ambos, o coeficiente de variação (CV)-e a duplicação $\leq 5-6\%$ (total $< 14\%$), os principais erros de dosagem de insulina são raros, porém até 23% das medições podem resultar em pequenos erros (57). Portanto, aparentemente as diretrizes da ADA devem servir como a o padrão mínimo de excelência no hospital.

Desempenho dos dispositivos POC

Ao longo da última década, os dispositivos POC para medição de glicose se tornaram mais fáceis de serem manipulados pelos usuários, resultando em maior precisão (58). Nos pacientes hospitalizados, estudos recentes relatam precisão de 91-100% para vários dispositivos POC (30,31). Apesar de que a precisão possa ter melhorado significativamente nos estudos publicados, realizados sob condições controladas, isto pode não ser verdadeiro no ambiente hospitalar típico, particularmente entre os pacientes hospitalizados. Os últimos resultados de excelência do Colégio Americano de Patologistas (CAP) demonstram grandes coeficientes de variação (CVs) para os valores médios de glicose obtidos de todos os instrumentos usados no ponto de cuidados (POC) entre todas as instituições combinadas (59). Com níveis de glicose de 120-170 mg/dl (média 143,8 mg/dl), o coeficiente de variação (CV) geral interlaboratórios é de 15,1%; na faixa hipoglicêmica, o coeficiente de variação (CV) é de 31,9% (26,3- 66,6 mg/dl, média 45,7 mg/dl). Esta variabilidade se deve, pelo menos parcialmente, às diferenças entre os instrumentos porque os coeficientes de variação para os instrumentos individuais são menores, variando de 3,9 a 10,9% na faixa média dos 100 e de 6,2 até 13,3% na faixa hipoglicêmica. Dependendo do tipo de dispositivo usado, a medição média de glicose para o teste de uma amostra desconhecida específica relatada por uma instituição, varia em $> 30\%$ com níveis de glicose > 150 mg/dl e em 60% na faixa hipoglicêmica. Em comparação, os coeficientes de variação interlaboratório para vários métodos do laboratório central são uniformemente $< 5\%$. A variabilidade entre os dispositivos POC pode ser devido às diferenças analíticas nos instrumentos ou devido às interfaces com o usuário que são mais suscetíveis aos erros do operador. Para que uma instituição seja considerada como apresentando nível de excelência, os resultados devem apresentar desvio inferior a 12 mg/dl ou 20% da média para o grupo, porém, isto pode ser inadequado já que as instituições tendem a estabelecer um controle de glicose mais estrito usando diretrizes recentes de padronização para tratamento dos pacientes hospitalizados.



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 10 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

Erros do operador

Lamentavelmente, o erro do operador é capturado de forma incompleta com os dados CAP como também com os estudos que avaliaram os dispositivos POC baseados em controles aquosos, amostras venosas, ou amostras de sangue previamente preparadas (60,61). Porém, o potencial para que ocorram erros do operador continua existindo e ainda é a maior fonte de erros (até 91-97%) em geral (46,62-64). As fontes de erro, como as diferenças entre os lotes das tiras de teste (até 14,5 mg/dl) em alguns (28,65), porém não em todos (19,31) os estudos podem não ser reconhecidas. É recomendável testar regularmente amostras de controle escolhidas aleatoriamente em relação ao método do laboratório central para detectar tanto o erro de quem executa o teste como a precisão do instrumento (62). O controle de qualidade pode representar um desafio especial na UTI e nos pacientes submetidos a cirurgia (62,63). Os programas que usam procedimentos de treinamento de controle de qualidade combinado com pesquisas nacionais de excelência inter-hospitais, e a tecnologia mais recente resultaram em melhoras significativas da precisão (62,66,67).

Fonte da amostra

As diferenças das medições entre as fontes de sangue (ou seja, arterial, capilar ou venoso) podem ser atribuíveis às variações da extração da glicose pelos tecidos, perfusão, oxigenação, pH, alimentação e temperatura (veja FATORES DO PACIENTE acima), como também, teoricamente, pela função neurovascular (68). Foi sugerido que na média, as concentrações de glicose arterial com pO_2 normal são 5 mg/dl maiores que àquelas do sangue capilar e ~10 mg/dl maiores que as concentrações de sangue venoso (69). Em estudos recentes, as avaliações são limitadas devido à falta de dados comparando todas as fontes de sangue, especialmente do sangue arterial versus sangue venoso.

Amostras arteriais comparadas com amostras capilares. Alguns estudos de UTI usando amostras de sangue arterial, medidas com dispositivos POC apresentaram uma concordância aceitável em relação ao sangue capilar (70,71). Um resumo recente encontrou que com dispositivos POC mais recentes utilizados em pacientes de UTI, as amostras arteriais apresentavam maior precisão que àquelas de sangue total capilar comparado com o método de sangue total do laboratório central (72). Porém, um dispositivo POC mais antigo, baseado em GD, não apresentou maior precisão com sangue total arterial do que com sangue total capilar em 50 pacientes pós-cirurgia cardiotorácica, resultando em erros potenciais de dosagem de insulina em 31 dos 50 pacientes (20). Usando um método de glicose oxidase correlacionada com plasma em 30 pacientes com doença crítica, as medições arteriais foram $8,8 \pm 17,8\%$ mais altas, e as medições capilares foram $3,6 \pm 15\%$ mais altas com o medidor POC do que àquelas de plasma arterial pelo método do laboratório central (14). Uma análise do painel de erros, apenas 88% das leituras arteriais e 73 das leituras capilares se encontravam dentro da faixa alvo usando medidor POC. As análises



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 11 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

de gás sangüíneo arterial apresentaram melhor desempenho do que as medições realizadas com o dispositivo POC (14).

Amostras de sangue venoso comparado com amostras de sangue capilar. Um dispositivo POC baseado em GD usado em 31 pacientes com diabetes relatou medições de sangue total venoso excedendo o sangue total capilar em 9,6% (72). Em pacientes hospitalares mistos (31) e em pacientes hipotensos (12,13), o sangue total venoso medido em dispositivos POC foi encontrado como sendo superior ao sangue total capilar medido no mesmo dispositivo, com exceção de um estudo (73). Porém, em um estudo recente (74) usando um método POC baseado em GD, a glicose medida do mesmo local apresentou melhor concordância com o laboratório central (sangue total venoso POC versus plasma venoso no laboratório central, $R^2 = 0,83$) do que a glicose medida de diferentes locais (sangue total capilar POC versus plasma venoso no laboratório central, $R^2 = 0,55$). Os autores argumentam que o local anatômico é mais importante na determinação dos valores da glicose do que a matriz do espécime.

Estado pós-prandial. As diferenças entre as fontes do sangue podem ser amplificadas no estado pós-prandial (72,75-77). Durante os períodos de jejum, a glicose capilar pode ser apenas ligeiramente maior (2-5 mg/dl) do que a glicose do plasma venoso. Porém, após a carga de glicose, os valores de glicose capilar podem ser 20-25% mais altos que os valores de plasma venoso (75). Ao contrário, a hiperglicemia pode ser diagnosticada de forma equivocada nas amostras de sangue coletadas de linhas intravenosas portadoras de dextrose.

Diferenças entre o plasma e o sangue total (matriz do espécime)

A diferença entre o plasma e o sangue total é a variável mais importante que os médicos devem considerar ao estabelecer alvos para a medição da glicose dos pacientes hospitalizados. Estas diferenças são uma consequência das variáveis na matriz do espécime, incluindo o teor de água, a concentração de lipídios e proteínas e os elementos celulares (veja FATORES DO PACIENTE). Apesar de que a concentração de glicose em água observada no plasma é igual àquela dos eritrócitos, o plasma apresenta teor de água mais elevado do que os eritrócitos e, portanto, apresenta maiores níveis de glicose do que o sangue total (78). A Organização Mundial da Saúde usa um fator de conversão de 1,12 que foi calculado matematicamente, assumindo um hematócrito de 45% e uma relação de células vermelhas versus teor de água do plasma de ~0,80(79). O fator de conversão é menos apropriado nos pacientes com perturbações severas da hidratação, osmolaridade ou hemoglobina. Geralmente, as especificações do fabricante descrevem as limitações das metodologias sob estas condições, porém os médicos devem levar em conta que os dispositivos dos pontos de cuidados (POC) não possuem capacidade para excluir estas amostras. Adicionalmente, com base em análises de regressão simples, a conversão entre plasma e sangue total depende do próprio nível de glicose e pode variar consideravelmente nos extremos da medição de glicose (76,80). O sangue total pode ser testado com o medidor POC, porém convertido para valores



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 12 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

equivalentes de glicose plasmática obtidos de amostras de sangue do doador suplementadas com glicose; portanto, as medições das amostras de plasma são imprecisas quando realizadas com esses dispositivos (81). Por outro lado, os medidores podem tentar aproximar a glicose plasmática diretamente, através de ultrafiltração dos eritrócitos de amostras com o uso de membranas porosas especiais (74). Finalmente, alguns dispositivos POC possuem a capacidade de relatar valores como sangue total ou equivalentes plasmáticos, e isto nem sempre é especificado nos estudos (82).

Sangue total arterial comparado com plasma arterial. Existem dados limitados para esta importante comparação. A conversão da glicose de sangue total arterial para resultados correlacionados ao plasma pode não ser válida usando medições POC em pacientes submetidos a cirurgia cardiotorácica (20). Um dispositivo baseado em glicose oxidase usado em 10 pacientes de UTI encontrou apenas uma pequena diferença (0,76 mg/dl) entre os valores de sangue total arterial POC comparado com os valores de sangue arterial pelo método do laboratório central, porém amplos ICs negaram este achado (14).

Sangue total venoso comparado com plasma venoso. Usando quatro dispositivos amperométricos e dois dispositivos colorimétricos baseados em glicose oxidase em 31 pacientes com diabetes, Kuwa et al. (72) encontraram que o sangue total venoso medido pelo método do laboratório central foi 11,3% inferior que o plasma venoso medido pelo método do laboratório central. Uma diferença de 13% foi relatada em 120 voluntários saudáveis (81).

Sangue total capilar comparado com plasma venoso. Em estudos recentes, os resultados variáveis dos dispositivos POC são parcialmente atribuíveis aos esforços dos fabricantes para converter os resultados das medições realizadas nas amostras de sangue total para os valores plasmáticos correlacionados (72). No estudo de Kuwa et al. (72), as medições de glicose do sangue total capilar de diversos dispositivos POC combinados foram realmente 3,2% mais altas que a glicose de plasma venoso determinada pelo método do laboratório central (contrário à relação esperada que poderia ser criada pela diferença na matriz, porém consistente com a diferença quer seria criada pelo local da amostragem). Outros estudos usando dispositivos POC correlacionados ao plasma na UTI (83) e pacientes hospitalares mistos (80) também apresentaram resultados similares. Portanto, o local da amostragem pode ser de importância significativa da matriz na determinação das diferenças sistemáticas. Ao contrário, o medidor de glicose HemoCue B (que relata a glicose no sangue total) apresentou resultados que foram contrários à expectativa com base no local de amostragem, porém foram consistentes com as expectativas baseadas na matriz (77).

Ramificações para o médico

Lamentavelmente, faltam estudos comparando diretamente as medições de glicose plasmática e do sangue total de todas as fontes (arterial, capilar e venoso). Porém, deve ser assumido que sob condições fisiológicas, a medição



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 13 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

da glicose determinada dos locais arteriais geralmente excede àquelas dos locais capilares, os quais, por sua vez, são maiores que os locais venosos. Geralmente, a glicose plasmática excede àquela do sangue total. Em 2001, a Federação Internacional de Química Clínica, recomendou os medidores de glicose sejam calibrados para glicose plasmática, usando um fator constante de 1,11 (78). De fato, a maioria, porém não todos os medidores são calibrados atualmente para relatar valores de glicose plasmática. Uma notável exceção é o analisador de glicose HemoCue B usado nos estudos de Van den Berghe et al., que relata valores de sangue total. Com base nos dados CAP, a maioria dos hospitais realmente usa métodos correlacionados ao plasma. Portanto, é imperativo que os hospitais que estejam usando estes dispositivos estabeleçam alvos que reflitam a glicose plasmática no lugar da glicose do sangue total. Caso não adotem este procedimento, poderá ocorrer hipoglicemia mais significativa do que aquela relatada nos dados de Van den Berghe et al.

CONCLUSÕES – Os fabricantes melhoraram a precisão da medição de glicose com muitos (84), porém não com todos (85) os dispositivos da geração mais recente, principalmente através de melhoras das interfaces do usuário que reduzem os erros do operador. Porém, para os indivíduos hospitalizados, as variáveis que são exclusivas do paciente devem ser especialmente consideradas nas situações em que ocorrem discrepâncias entre as medições ao lado do leito do paciente e no cenário clínico. Nestas condições se apresenta o maior potencial para a ocorrência simultânea de múltiplos fatores de confusão do que no ambiente hospitalar. Adicionalmente, a precisão dos dispositivos POC pode não ser suficiente para alcançar o controle glicêmico estrito em pacientes hospitalizados, e os estudos não estão padronizados quanto aos métodos de medição de glicose, apesar as diferenças bem caracterizadas na fonte e na matriz do espécime. Lamentavelmente, o atraso de tempo inaceitável imposto pelas medições do laboratório central de referência torna obrigatório o uso de dispositivos de ponto de cuidados (POC) na UTI. São imperiosamente necessários novos sensores de sangue precisos e bem validados, especialmente aqueles que fornecem leituras contínuas. No intervalo de tempo até que os mesmos se encontrem disponíveis, os fornecedores devem usar precaução na seleção de pacientes para o monitoramento de glicose com o uso de monitores usados junto ao leito do paciente. Se forem aplicados os alvos de glicose do sangue total do estudo de Van den Berghe et al. (80-110 mg/dl) para os valores correlacionados ao plasma venoso usados em muitos hospitais, uma faixa alvo mais apropriada poderia ser 90-120 mg/dl. Os alvos devem ser individualizados em cada instituição e em cada ambiente, com base na metodologia de teste de glicose e nas necessidades que devem ser refletidas para uma população específica de pacientes, usando como mínimo o fator de conversão de glicose de sangue total para plasmática de 1,11 recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica.



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 15 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

- Kahl GF, Groth U: Interference by acetaminophen in the glucose oxidase-peroxidase method for blood glucose determination. *Clin Chem* 22:1729-1731, 1976
40. Keeling AB, Schmidt P: Dopamine influence on whole-blood glucose reagent strips (Letter). *Diabetes Care* 10:532, 1987
41. Randall EW, St Louis P: Interference in glucose and other clinical chemistry assays by thiocyanate and cyanide in a patient treated with nitroprusside. *Clin Chem* 42:449-453, 1996
42. Janssen W, Harff G, Caers M, Schellekens A: Positive interference of icodextrin metabolites in some enzymatic glucose methods. *Clin Chem* 44:2379-2380, 1998
43. Oyibo SO, Frichard GM, McLay L, James E, Laing I, Gokal R, Boulton AJ: Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Diabet Med* 19:693-696, 2002
44. Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Mesurez F, Germanos H, Draawa M: A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int* 18:603-609, 1998
45. U.S. Food and Drug Administration: FDA reminders for falsely elevated glucose readings from use of inappropriate test method [article online], 2005. Available from <http://www.fda.gov/cdrh/voicd/news/glucosefalse.html>. Accessed 4 August 2006
46. Larsen CL, Jackson C, Lyon ME: Interference of Accel wipes with LifeScan SureStep Flexx glucose meters. *Clin Biochem* 39:414-416, 2005
47. Randall AG, Garcia-Webb P, Reilly JP, Randall AG: Interference by haemolysis, icterus and lipemia in assays on the Beckman Synchron CX5 and methods for correction. *Ann Clin Biochem* 27:343-352, 1990
48. Benth M, Delanghe J: Protein precipitation as a possible important pitfall in the clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 59:263-273, 2004
49. Tokmakjian S, Moses G, Haines M: Excessive sample blanking in two analyzers generate reports of apparent hypoglycemia and hypophosphatemia in patients with macroglobulinemia (Letter). *Clin Chem* 36:1261-1262, 1990
50. Dimeski G, Carter A: Rare IgM interference with Roche/Hitachi Modular glucose and gamma-glutamyltransferase methods in heparin samples. *Clin Chem* 51:2202-2204, 2005
51. Wenk RE, Yoho S: Pseudohypoglycemia with monoclonal immunoglobulin M. *Arch Pathol Lab Med* 129:454-455, 2005
52. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, MacLaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436-472, 2002
53. Sacks DB, Bernhardt P, Dunka LJ, Goldstein DE, Horton GL, Mueller P: *Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities: Approved Guideline*. 2nd ed. Wayne, PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002 (NCCLS doc. no. C30-A2)
54. International Organisation for Standardisation: *Requirements for In Vitro Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus: ISO/TC 212/WG3: Draft International Standard ISO/DIS 15197*. Geneva, International Organisation for Standardisation, 2001
55. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 19 (Suppl. 1): S62-S66, 1996
56. Clarke WL: The original Clarke error grid analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther* 7: 776-779, 2005
57. Boyd JC, Bruns DE: Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 47:209-214, 2001
58. Weigasser R, Gappmayer B, Fichler M: Newer portable glucose meters: analytical improvement compared with previous generation devices? *Clin Chem* 45:1821-1825, 1999
59. College of American Pathologists: *Participant Summary*. Northfield, IL, College of American Pathologists, 2005
60. Singh Dhali G, Agarwal M, Bishawi B: Evaluation of a glucose meter against analytical quality specifications for hospital use. *Clin Chim Acta* 343:217-221, 2004
61. Yuoh C, Tarek Elheiany M, Petersen JR, Mohammad A, Okorodudu AO: Accuracy and precision of point-of-care testing for glucose and prothrombin time at the critical care units. *Clin Chim Acta* 307:119-123, 2001
62. Nobels F, Beckers F, Bailleul E, De Schrijver P, Sierens L, Van Crombrugge P: Feasibility of a quality assurance programme of bedside blood glucose testing in a hospital setting: 7 years' experience. *Diabet Med* 21:1288-1291, 2004
63. Kavsak PA, Zielinski N, Li D, McNamara PJ, Adeli K: Challenges of implementing point-of-care testing (POCT) glucose meters in a pediatric acute care setting. *Clin Biochem* 37:811-817, 2004
64. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S: Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 26:981-989, 2000
65. Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S: Between-foi variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. *Clin Chem* 51: 1632-1636, 2005
66. Lewandrowski K, Cheek R, Nathan DM, Godine JE, Flurssthal K, Eschenbach K, Laposata M: Implementation of capillary blood glucose monitoring in a teaching hospital and determination of program requirements to maintain quality testing. *Am J Med* 93:419-426, 1992
67. Sanchez-Margalei V, Rodriguez-Oliva M, Sanchez-Pozo C, Fernandez-Gallardo MF, Goberna R: Educational intervention together with an on-line quality control program achieve recommended analytical goals for bedside blood glucose monitoring in a 1200-bed university hospital. *Clin Chem Lab Med* 43:876-879, 2005
68. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Siansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL: Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1468-1475, 2001
69. Blake DR, Nathan DM: Point-of-care testing for diabetes. *Crit Care Nurs* 27:150-161, 2004
70. Pressly KB, Baeteiger TH, Barnett DZ, Woodie ME: Use of arterial blood for glucose measurement by reflectance. *Nurs Res* 39:371-373, 1990
71. Slater-MacLean L, Cembrowski G, Binette T, Shalipay C, Newburn-Cook C, Hegadoren K, Chin D: Evaluation of the accuracy of the LifeScan SureStepFlexx, Roche Accu-Chek Inform and Abbott Freestyle glucose meters in arterial and capillary blood samples from critically ill patients. Abstract presented at 5th Annual Diabetes Technology Meeting of the Diabetes Technology Society, 2005, San Francisco, California
72. Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tomiyama M: Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 307:187-192, 2001
73. Boyd R, Leigh B, Stuart P: Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg Med J* 22:177-179, 2003
74. Stahl M, Brandslund I: Measurement of glucose content in plasma from capillary blood in diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 63:431-440, 2003
75. Farrer M, Albers CJ, Neil HA, Adams PC,



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191

FOLHA Nº 16

TRADUÇÃO Nº CM/65.444/I

- Laker MF, Alberti KG: Assessing the impact of blood sample type on the estimated prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in epidemiological surveys. *Diabet Med* 12:325-329, 1995
76. Colagiuri S, Sandbaek A, Carstensen B, Christensen J, Glumer C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K: Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 20:953-956, 2003
77. Larsson-Cohn U: Differences between capillary and venous blood glucose during oral glucose tolerance tests *Scan J Clin Lab Invest* 36:805-808, 1976
78. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, Lewenstam A, Maas AM, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO, the International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing: Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 51:1573-1576, 2005
79. Rainey PM, Jatlow P: Monitoring blood glucose meters. *Am J Clin Pathol* 103:125-126, 1995
80. Holtkamp HC, Verhoef NJ, Leijnse B: The difference between the glucose concentrations in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta* 59:41-49, 1975
81. Kempe KC, Czeschin LI, Yates KH, Deuser SM, Scott MG: A hospital system glucose meter that produces plasma-equivalent values from capillary, venous, and arterial blood. *Clin Chem* 43:1803-1804, 1997
82. LifeScan? LifeScan OneTouch II package insert [online]. Available from www.lifescan.com. Accessed 7 August 2006
83. Finkielman JD, Oyer LJ, Alessa B: Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 127:1749-1751, 2005
84. Binette T, Cembrowski G, Carey N, Slater-MacLean L, Shalapay C, Chin D: Determination of allowable error for glucose monitoring in ICU patient. Abstract presented at 5th Annual Diabetes Technology Meeting of the Diabetes Technology Society, 2005, San Francisco, California
85. Hawkins RC: Evaluation of Roche Accu-Chek Go and Medisense Optium blood glucose meters. *Clin Chim Acta* 353:127-131, 2005



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 . FOLHA Nº 17 . TRADUÇÃO Nº CM/65.444/1

No rodapé de todas as páginas deste documento consta a seguinte observação:
DIABETES CARE, VOLUME 30, NÚMERO 2, FEVEREIRO 2007, abrangendo as páginas 403 até 409

EM FÉ DO QUE, firmo a presente tradução.

São Paulo, 28 de maio de 2007.

Manoel Antonio Schmidt
Tradutor Público



MANOEL ANTONIO SCHIMIDT

Tradutor Público Juramentado e Intérprete Comercial
Matrícula Nº 490 da Junta Comercial do Estado de São Paulo

Praça da Sé, 21 - 14º Andar - Conj. 1.409 - Tel.: (0xx11) 3241-1077 - Fax: (0xx11) 3105-8603 - São Paulo - SP

LIVRO Nº 191 FOLHA Nº 14 TRADUÇÃO Nº CM/65.444/1

1. Van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-461, 2006
2. Van den Bergh G, Wouters P, Weckers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
3. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Hertz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57-65, 1995
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 29(Suppl. 1):S4-S42, 2006
5. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 10:77-82, 2004
6. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ: Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 10:R19, 2006
7. Price C: Point-of-care testing in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 41:1213-1219, 2003
8. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McInyre LA, Hebert PC: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 33:2778-2785, 2005
9. Ashworth L, Gibb I, Alberti KGMM: HemoCue: evaluation of a portable photometric system for determining glucose in whole blood. *Clin Chem* 38:1479-1482, 1992
10. Ellmerer M, Haluzik M, Blaha J, Kremén J, Svacina S, Toller W, Mader J, Schupp L, Plank J, Pieber T: Clinical evaluation of alternative-site glucose measurements in patients after major cardiac surgery. *Diabetes Care* 29:1275-1281, 2006
11. Heinemann L, the Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther* 5:545-561, 2003
12. Atkin SH, Dasnabapatra A, Jaker MA, Chorost MI, Reddy S: Fingertick glucose determination in shock. *Ann Intern Med* 114:1020-1024, 1991
13. Sylvain HF, Pokorny ME, English SM, Benson NH, Whitley TW, Ferenczy CJ, Harrison JG: Accuracy of fingerstick glucose values in shock patients. *Am J Crit Care* 4:44-48, 1995
14. Ray JG, Hamielec C, Mastracci T: Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29:2205-2207, 2001
15. Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T, Myburgh JA: Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med* 31:142-145, 2005
16. Dacombe CM, Dalton RG, Goldie DJ, Osborne JP: Effect of packed cell volume on blood glucose estimations. *Arch Dis Child* 56:789-791, 1981
17. Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML: Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta* 356:178-183, 2005
18. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ: Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 124:1135-1140, 2000
19. Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ: Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 124:257-266, 2000
20. Maser RE, Butler MA, DeCherney GS: Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med* 22:595-599, 1994
21. Smith EA, Kilpatrick ES: Intra-operative blood glucose measurements: the effect of haematocrit on glucose test strips. *Anaesthesia* 49:129-132, 1994
22. Cross MH, Brown DG: Blood glucose reagent strip tests in the operating room: influence of hematocrit, partial pressure of oxygen, and blood glucose level: a comparison of the BM-test 1-44, BM-Accutest, and Satellite G reagent strip systems. *J Clin Monit* 12:27-33, 1996
23. Wiener K: An assessment of the effect of haematocrit on the HemoCue blood glucose analyser. *Ann Clin Biochem* 30:90-93, 1993
24. Patrick L, Lynch M, O'Kane MJ: Methemoglobin interferes with the HemoCue B-Glucose Analyzer. *Clin Chem* 48:581-583, 2002
25. Soller BR, Idwasi PO, Balaguer J, Levin S, Simsir SA, Vander Salm TJ, Collette H, Heard SO: Noninvasive, near infrared spectroscopic-measured muscle pH and PO2 indicate tissue perfusion for cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 31:2324-2331, 2003
26. Oberg D, Ostenson CG: Performance of glucose dehydrogenase- and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature (Letter). *Diabetes Care* 28:1261, 2005
27. Chun TY, Hirose M, Sawa T, Harada M, Hosokawa T, Tanaka Y, Miyazaki M: The effect of the partial pressure of oxygen on blood glucose concentration examined using glucose oxidase with ferricyan ion. *Anesth Analg* 79:993-997, 1994
28. Tang Z, Louie RF, Paves M, Chang KC, Kost GJ: Oxygen effects on glucose measurements with a reference analyzer and three handheld meters. *Diabetes Technol Ther* 2:349-362, 2000
29. Kilpatrick ES, Rumley AG, Smith EA: Variations in sample pH and pO2 affect ExacTech meter glucose measurements. *Diabet Med* 11:506-509, 1994
30. Kurahashi K, Marata H, Usuda Y, Ohisuka M: Influence of blood sample oxygen tension on blood glucose concentration measured using an enzyme-electrode method. *Crit Care Med* 25:231-235, 1997
31. Kost GJ, Vu HT, Inn M, DuPlatier R, Fleisher M, Kroll MH, Spinosa JC: Multi-center study of whole-blood creatinine, total carbon dioxide content, and chemistry profiling for laboratory and point-of-care testing in critical care in the United States. *Crit Care Med* 28:2379-2389, 2000
32. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ: Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 124:577-582, 2000
33. Haupt A, Berg B, Paschen P, Droyer M, Haring HU, Smedegard J, Mathaei S: The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device. *Diabetes Technol Ther* 7:597-601, 2005
34. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ: Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am J Clin Pathol* 113:75-86, 2000
35. Kost GJ, Nguyen TH, Tang Z: Whole-blood glucose and lactate: trilayer biosensors, drug interference, metabolism, and practice guidelines. *Arch Pathol Lab Med* 124:1128-1134, 2000
36. Sylvester EC, Price CP, Burrin JM: Investigation of the potential for interference with whole blood glucose strips. *Ann Clin Biochem* 31:94-96, 1994
37. Siesi G, Appel W, Blijenberg GB, Capolaghi B, Galtzow MM, Heugthem C, Hjeltn M, Lauer KL, Le Perron B, Loppinet V, Love C, Royer RJ, Tognoni C, Wilding P: Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 16:103-110, 1978
38. Cartier LJ, Leclerc P, Poullin M, Nadeau L, Turcotte G, Fruteau-de-Lactos B: Toxic levels of acetaminophen produce a major positive interference on Glucometer Elite and Accu-Chek Advantage glucose meters. *Clin Chem* 44:893-894, 1998
39. Kaufmann-Raab I, Jönen HG, Jahnchen E.