

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS DE DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE SISTEMÁTICA E ECOLOGIA

José Carlos Pereira dos Santos

Uso de glicosímetro em animais – uma revisão da literatura

João Pessoa - PB

2017

JOSÉ CARLOS PEREIRA DOS SANTOS

USO DE GLICOSÍMETRO EM ANIMAIS – UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso como
pré-requisito para obtenção da graduação
como bacharel em Ciências Biológicas do
Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Orientador: Prof. MSc Paulo Fernando Guedes Pereira Montenegro

Coorientador: Dr. Washington Luíz da Silva Vieira

João Pessoa – PB

2017

Catálogo na publicação
Biblioteca Setorial do CCEN/UEPB
Josélia M.O. Silva – CRB-15/113

S237u Santos, José Carlos Pereira dos
Uso de glicosímetro em animais – uma revisão da literatura / José Carlos Pereira dos Santos. – João Pessoa, 2017.
37 p.

Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal da Paraíba.
Orientador(a): Prof^o. Msc Paulo Fernando Guedes Pereira Montenegro.
Co-orientador(a): Prof^o Dr^o. Washington Luiz da Silva Vieira.

1. Glicose. 2. Glicosímetro – Animais. 3. Glicemia – Animais.
I. Título.

Resumo

A glicose é uma molécula que está relacionada a muitos aspectos fisiológicos e morfológicos dos animais, tais como idade, estado nutricional, energia e patologias. Medir os níveis de glicemia é, portanto, uma maneira de avaliar informações sobre o estado de saúde. Os medidores de glicose são ferramentas criadas para tornar esta tarefa mais fácil, porém, muitas delas foram desenvolvidas especificamente para condições do sangue humano. Se eles forem destinados a serem usados em outras espécies, testes de validação se tornam obrigatórios. Realizamos uma pesquisa bibliográfica no banco de dados da Web of Science, com o objetivo de reunir informações sobre o uso desses dispositivos em animais não humanos. Nossa pesquisa recuperou 623 artigos sobre o uso de medidores de glicose, dos quais 110 foram em espécies não humanas. Em apenas 33 artigos houve alguma menção de testes de validação. Os ratos eram as espécies mais utilizadas (48 artigos). Os estudos analisados utilizaram 67 tipos diferentes de medidores de glicose, com o Accu-Chek sendo o frequente deles. A maioria dos trabalhos vieram dos Estados Unidos, Índia e Nigéria, com os Estados Unidos possuindo o maior número de testes de validação.

Palavras-chave: glicose, glicemia, glicosímetro, teste de validação, web of science, animal, literatura

Abstract

Glucose is a molecule related to many physiological and morphological aspects of animals, such as age, nutritional status, energy and pathologies. Measuring glycemic levels is, thus, a way to assess information about health status. Glucose meters are tools created to make this task easier, and many of them were developed specifically to human blood conditions. If they are meant to be used in other species, validation tests are mandatory. We conducted a bibliographic research on Web of Science database, aiming to gather information on the use of these devices in animals other than humans. Our search recovered 623 papers on the use of glucose meters, of which 110 were on non-human species. In only 33 papers there was some mention on validation tests. Rats were the most frequently used species (48 papers). The analyzed studies made use of 67 different types of glucose meters, but Accu-Chek was the most frequent one. Most of the papers came from United States, India and Nigeria, and the first country was the one with the largest number their validation tests.

Key words: glucose, glycemia, glucometer, validation test, web of science, animal, literature

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Esquema do funcionamento de um espectrofotômetro | 9 |
| Figura 2 - Foto do Ames Reflectance Meter | 10 |
| Figura 3 - Representação de uso de um glicosímetro | 11 |
| Figura 4 – Esquema de um teste de validação | 13 |

Lista de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 – Registros de citações por animal | 16 |
| Gráfico 2 – Testes de validação por animal | 17 |
| Gráfico 3 – Países por publicação | 24 |
| Gráfico 4 – Testes de validação por país | 25 |
| Gráfico 5 – Período de publicação | 26 |
| Gráfico 6 – Áreas de pesquisa | 27 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|---------|
| Tabela 1 – Tabela dos glicosímetros | 19 e 20 |
| Tabela 2 – Aparelhos de bancada para validação | 21 |
| Tabela 3 – Métodos estatísticos para validação | 22 |
| Tabela 4 – Fontes dos artigos | 29 |

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo | 2 |
| Abstract | 3 |
| Lista de Figuras | 4 |
| Lista de Gráficos | 4 |
| Lista de Tabelas | 4 |
| 1 - Introdução | 6 |
| 1.1 – Importância da Glicemia nos Estudos com Fisiologia Animal | 6 |
| 1.2 – Métodos de Medição de Glicose | 8 |
| 1.3 – Teste de Validação | 12 |
| 2 – Objetivos | 13 |
| 3 – Materiais e Métodos | 14 |
| 4 – Resultados | 15 |
| 4.1 – Animais de Estudo e Testes de Validação | 15 |
| 4.2 – Glicosímetros e Leitores de Glicose | 18 |
| 4.3 – Análises dos Testes de Validação | 20 |
| 4.4 – Dados de Publicação | 22 |
| 5 – Discussão | 30 |
| 6 – Conclusão | 34 |
| Referências | 35 |
| Glossário | 37 |

INTRODUÇÃO

1.1 – Importância da glicemia nos estudos com fisiologia animal

O sangue é um dos principais fluidos de transporte em muitos grupos animais. É através dele que nutrientes, gases, hormônios são transportados para todos os tecidos especializados do organismo. Por causa dessa importância funcional, mudanças fisiológicas que ocorrem nos órgãos e tecidos do animal acabam repercutindo no sangue, mudando sua química e composição celular.

Mudanças causadas por temperaturas extremas, altitudes elevadas, ou variações na osmorregularidade, podem ser facilmente detectadas com uma amostragem sanguínea (STOOT et al., 2014). Tanto que pesquisadores procuram usar amostras de sangue em suas pesquisas com animais. A amostragem de sangue também possui a vantagem de não exigir a morte do animal para sua obtenção.

Entre os vários compostos que circulam no sangue, a glicose se apresenta como fonte de energia principal do organismo. Sendo carregada pela circulação, a glicose é levada para as células para ser usada como fonte energética. Por essa importância, ela está ligada a vários fatores como: a idade do animal, a atividade física, o estresse causado por algum fator externo, a problemas patológicos causados por desnutrição e problemas endócrinos e hepáticos (COPPO; MUSSART; FIORANELLI, 2005). Com isso, uma medição do nível de glicemia (da concentração de glicose no sangue) pode revelar várias informações sobre o estado fisiológico do animal. Vários trabalhos mostram alguns fatores fisiológicos que estão, de alguma maneira, ligados a glicemia. Fatores que podem ser detectados, ou até mesmo quantificados, com a glicemia de uma amostra de sangue.

Petersen e colaboradores (PETERSEN; GLEESON, 2007) por exemplo, explica como funciona a relação da glicemia com o gasto energético nas rãs da espécie *Lithobates pipiens*: Vinda de fontes de armazenamento, como o fígado ou os rins; a glicose, metabolizada do glicogênio, é lançada na circulação sanguínea e transportada até as células musculares, onde será metabolizada para fornecer energia. Durante uma atividade física, a glicemia estará elevada no sangue. E dependendo do clado animal, ela permanecerá elevada após a atividade. A *Lithobates pipiens*, por exemplo, mantém um nível alto na glicemia durante 4 horas após

alguma atividade física. O gato energético é o fator mais conhecido a manter relação com a glicemia, mas existem outros fatores que também estão relacionados, como o estresse.

Um estudo com peixes da espécie *Albula vulpes* (COOKE et al., 2008), documentou os efeitos fisiológicos do estresse, causado pela captura e cativeiro desses peixes a curto prazo. No estudo, foram observadas nítidas elevações nos níveis de lactato, PCV (Packed Cell Volume), em alguns íons e nos níveis de glicemia em situações de estresse causada pela captura e cativeiro.

Os autores argumentaram que o aumento do lactato poderia ter sido causado pelo metabolismo anaeróbico gerado pela hipóxia (exposição ao ar, quando os animais eram retirados da água) e da atividade física intensa das tentativas de fuga; por outro lado o aumento da glicemia foi decorrente dos hormônios catecolamina e corticosteroides produzidos em resposta ao estresse causado pelos eventos de captura e confinamento. O aumento da glicemia (hiperglicemia) é mantido enquanto o estresse durar, voltando aos seus valores normais depois de algumas horas pós-estresse. No estudo de Cooke e colaboradores, a *Albula vulpes* voltou aos valores normais de glicemia 20 minutos após captura.

Outros estudos com outras espécies de peixes (como *Micropterus salmonides*, *Esox masquinongy*, *Esox lucius*, *Sphyraena barracuda*, *Pagrus auratus*) também relacionam o estresse causado pela pesca recreativa com o lactato e a glicose, validando o uso desses metabólitos como indicadores de estresse (STOOT et al., 2014).

Doenças causadas por deficiências nutricionais, por patógenos ou por problemas genéticos podem também alterar a glicemia do sangue. BUZZI (BUZZI, 2013), por exemplo, relata redução dos níveis da glicose sanguínea (hipoglicemia) em ruminantes com deficiência de cobalto, em situação de inanição ou intoxicados pela planta *Trema micranta*. Esse mesmo autor relata alterações de glicemia de ruminantes quando acometidos por enterotoxemia, uma infecção causada pelo aumento da população intestinal de *Clostridium perfringens* tipo D. Em condições de aumento populacional, esses microorganismos mobilizam glicogênio hepático, causando hiperglicemia.

Das doenças ligadas a fatores genéticos, podemos citar a diabetes mellitus, que afeta humanos e também outros animais. Em gatos domésticos (*Felis catus*), estudos sugerem melhorar a detecção da diabetes mellitus nesses animais, procurando técnicas mais práticas de medição e maneiras mais confiáveis de coleta de sangue em gatos (OLIVEIRA et al., 2015). Em cavalos, a Síndrome Metabólica Equina, causa resistência à insulina, fazendo a glicose

acumular-se no sangue, causando hiperglicemia (BUZZI, 2013). A Insulinoma, doença aproximadamente reportada em 25% dos casos de neoplasias em furões (*Mustela putorius furo*), está ligada a um tumor pancreático que aumenta a produção de insulina, causando hipoglicemia. (PETRITZ et al., 2013).

A glicemia também possui relação com o ritmo circanual. (ciclo biológico anual). Silva e colaboradores (SILVA; M.S.NUNES; SILVA, 2009) avaliaram uma espécie de rã (*Lithobates castebeianus*) e suas variações metabólicas durante as quatro estações do ano. Eles observaram que a glicemia no sangue dessas rãs apresentou níveis elevados durante a primavera e concluíram que esse padrão na glicemia não se devia somente a uma maior ingestão de alimentos, mas também está associada a uma preparação para a crioproteção durante o inverno.

Podemos ver que vários fatores fisiológicos diferentes possuem uma relação com a glicose, muitos deles podem ser acompanhados com uma medição constante da glicemia. Muitos pesquisadores conhecem essa relação e a usam para estudar esses padrões fisiológicos de forma prática, usando amostras de sangue.

1.2 - Métodos de Medição de Glicose

A maioria das análises de glicemia usam o método laboratorial (ou método de bancada) para leitura da glicose do sangue, por causa de sua maior confiabilidade. Um método laboratorial, em sua maioria, é feito com um espectrofotômetro e um kit de reagentes de glicose.

A determinação da glicose no método laboratorial, em resumo, consiste na ação do reagente na glicose da amostra, gerando um subproduto. Esse subproduto, em que a quantidade é proporcional à glicose da amostra, é lido no espectrofotômetro, que através de uma fonte de luz consegue reconhecer a quantidade do subproduto (figura 1). Como o subproduto do reagente é proporcional a glicose da amostra, o espectrofotômetro consegue determinar a glicemia do sangue.

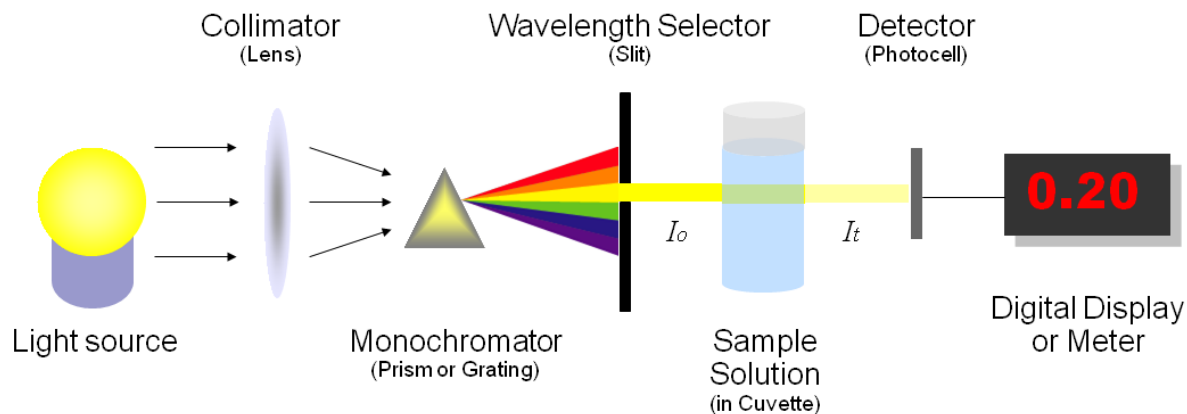


Figura 1 - Esquema do funcionamento de um espectrofotômetro. A luz é dividida em vários comprimentos de onda por um prisma; apenas determinado comprimento de onda passa por um seletor; o subproduto na amostra foi feito para absorver o determinado comprimento de onda; o restante da onda é lido por um detector; a diferença representa a quantidade de subproduto da amostra.

Disponível em: < <http://jacobsschool.ucsd.edu/> >

Embora o método laboratorial seja mais preciso, certas desvantagens estão associadas, como o custo elevado da aparelhagem necessária, a demora em se obter os resultados e a complexidade técnica no uso da metodologia. O uso do método laboratorial também apresenta desvantagens para aqueles que pretendem levar a aparelhagem em estudos de campo, pois a maioria dos espectrofotômetros não são portáteis e os kits de reagentes devem ser mantidos em refrigeração constante. O que muitos pesquisadores em campo fazem ao usar o método laboratorial, é conservar a amostra sanguínea e leva-la para o laboratório mais próximo, porém essa conservação exige certo cuidado. Uma amostra mal conservada pode ter sua concentração de glicose alterada ao longo do tempo (TONYUSHKINA; NICHOLS, 2009).

Na medicina humana surgiu como método alternativo para a leitura de glicemia, um leitor portátil com objetivo de simplificar a medição da glicemia de amostras de sangue. Conhecidos como Medidores Automáticos de glicose sanguínea (Self-monitoring of blood glucose, SMBG) ou comumente conhecidos como Glicosímetros. Esses leitores surgiram como forma de tornar prático o monitoramento da glicemia pelos próprios pacientes que sofriam com diabetes e precisavam conferir seus níveis de glicemia com certa frequência (TONYUSHKINA; NICHOLS, 2009).

A história desses glicosímetros começa em 1963, com Ernie Adams desenvolvendo o Dextrostix, um produto que consistia em uma tira de papel que adquiria uma cor azul quando em contato da glicose. A tonalidade do azul seria proporcional à concentração de glicose da amostra, que deveria ser comparada com um catálogo de tonalidades correlacionadas com os possíveis valores de glicemia. Em 1970, Anton H. Clemers desenvolve o primeiro medidor de glicose com sistema de automonitoramento, o Ames Reflectance Meter (ARM). Ele usava as próprias tiras Dextrostix, medindo a luz refletida delas (figura 2). O Ames Reflectance pesava 1,3 kg, custava 650 dólares e era destinado para uso em consultório médico (TONYUSHKINA; NICHOLS, 2009).

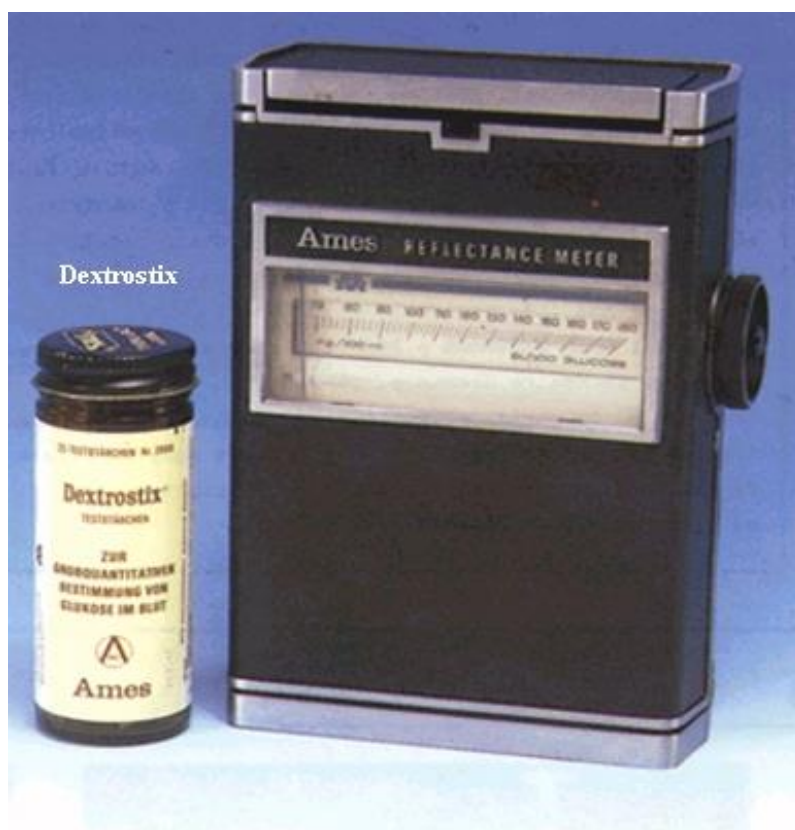


Figura 2 - Foto do Ames Reflectance Meter. Foto do primeiro medidor de glicose com sistema de automonitoramento. Ele usava as fitas Dextrostix à esquerda da foto.

Fonte: <<https://laurenmagenta.wordpress.com/>>

Novas e melhoradas versões de glicosímetros foram sendo desenvolvidos ao longo das décadas, até chegar as versões que existem hoje no mercado, que além de mais práticas, são também mais leves, pequenas, baratas, precisas, acuradas e mostram o resultado de forma bem mais rápida.

Os glicosímetros atuais podem ser divididos em duas partes essenciais: tira-teste e monitor. A tira-teste é onde a amostra sanguínea vai ser depositada e o monitor irá fazer a leitura e revelar o nível de glicemia (figura 3).



Figura 3 - Representação de uso de um glicosímetro. Uma gota de sangue é depositada na tira-teste. A tira-teste é inserida no monitor, que irá ler a glicose da gota de sangue.

Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose_meter>

Sobre seu funcionamento, existem dois tipos de glicosímetros no mercado, o amperométrico e o colorimétrico. O amperométrico usa diferença de carga para detectar a glicose (WITTROCK; DUFFIELD; LEBLANC, 2013) e o colorimétrico usa um reagente que produz um pigmento em contato com a glicose, que é lido por uma fotocélula no monitor (TONYUSHKINA; NICHOLS, 2009).

O uso do glicosímetro traz vantagens em pesquisas de campo, pela sua portabilidade, praticidade e a vantagem de obter de forma rápida e direta o resultado de glicemia no local em que o animal foi capturado. Este tipo de possibilidade dá maior liberdade nas pesquisas e evita os problemas com a deterioração da amostra quando transportado.

No entanto, os glicosímetros foram fabricados para o uso em humanos e embora existam versões alternativas para outros animais (PETRITZ et al., 2013), conhecidos como glicosímetros veterinários, eles são exclusivos para pouquíssimos grupos animais (como cães e gatos).

O glicosímetro humano é calibrado para fazer leituras sobre o padrão químico específico do sangue humano. Diferentes espécies possuem padrões diferentes na química do sangue. Uma leitura feita sobre essas condições diferentes, com um aparelho calibrado para uso em humanos, terá um resultado de glicemia alterado, dando um valor subestimado ou superestimado do que seria o valor real.

Entre os vários fatores que causam diferenças de leitura de glicose em cada espécie, podemos usar como exemplo o hematócrito. A glicose se difunde mais no meio líquido do sangue do que nas células sanguíneas, tanto que em uma amostra de plasma (parte líquida sem células sanguíneas) a concentração de glicose é maior, comparada com uma amostra de sangue total (ARABADJIEF; NICHOLS, 2006). Espécies diferentes possuem valores diferentes na porcentagem média de eritrócitos por volume de sangue, o que é suficiente para dar um valor alterado na glicemia.

1.3 - Teste de Validação

Para usar o glicosímetro em outros grupos animais para os quais o aparelho não foi calibrado de fábrica, um teste de validação de ser então feito sobre o determinado grupo em questão. Uma validação é feita utilizando testes estatísticos para comparar os valores de glicemia de uma mesma amostra de sangue com um glicosímetro e um método laboratorial (figura 4). O teste de validação dirá se os resultados de ambos os métodos são estatisticamente diferentes e se essa diferença (se existir) pode ou não ser compensada ao valor real.



Figura 4 – Esquema de um teste de validação. A amostra de sangue coletada (etapa 1) é analisada no método laboratorial e no glicosímetro (etapa 2), a diferença nos resultados entre os dois é comparada por um teste estatístico (etapa 3).

Fonte: produção própria.

Os glicosímetros estão trazendo vantagens tanto na medicina e veterinária quanto em estudos na biologia. Ao longo desses últimos anos, pesquisadores estão procurando usar glicosímetros e outros leitores portáteis nas análises de glicemia em suas pesquisas com animais. Cada vez mais, novos estudos com animais fazem uso de glicosímetros em suas metodologias.

OBJETIVOS

Como forma de observar o uso dos glicosímetros na pesquisa animal nas últimas décadas, fizemos um levantamento bibliográfico das últimas publicações que utilizaram glicosímetros em suas metodologias, em especial, na pesquisa animal.

Procuramos buscar informações sobre quais animais foram usados nos experimentos, quais artigos basearam suas análises de glicemia em algum teste de validação, como esses testes foram feitos, quais animais foram validados e por fim analisar os dados de publicação dos artigos achados no levantamento, como países de origem e áreas de pesquisa.

O levantamento bibliográfico irá informar as condições das pesquisas com animais que usam o glicosímetro como método alternativo para leitura de glicemia. Trazendo dados sobre o uso desses glicosímetros e o estado de confiabilidade nas leituras de glicemia presentes nesses estudos.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi feita na base de dados Web of Science (WOS), entre 13 a 20 de fevereiro de 2017 pesquisando pela sua Principal Coleção do Web of Science. A palavra de busca usada foi: “glucometer”, com a opção “tópico” selecionada no campo de busca. A data de publicação dos artigos foi determinada entre 1945 (data mínima do site) até 2016. As outras opções foram mantidas na configuração padrão. A busca retornada foi salva na “Lista Marcada”, ferramenta do próprio WOS para organização de artigos pesquisados. Desta lista procurou-se os artigos que se classificavam no “uso de glicosímetro em pesquisa animal”.

Para o artigo ser enquadrado nesta classificação, observou-se duas características importantes. 1. Se o aparelho que fez a leitura da glicose é portátil: podendo ser carregado em uma mão e que funcionasse a bateria. 2. Se a amostra sanguínea medida provinha de animais não humanos.

Os que não corresponderam à classificação foram separados e divididos em subgrupos para contagem, com cada subgrupo definindo os motivos da exclusão: Uso em humanos (artigos que usaram glicosímetros, porém a origem da amostra sanguínea é humana), foco somente na técnica (artigos que se concentraram na descrição de criação ou teste de novos aparelhos e que usam glicose sintética), sem uso de leitor de glicose ou sem leitura de glicemia (artigos que não usam leitores portáteis ou trabalhos que não apresentam uma leitura de glicose), amostra de sangue desconhecida (artigos que não mencionam a origem da amostra) e glicemia de origem vegetal (glicose obtida de plantas).

Nos artigos que abordaram o uso de glicosímetro em pesquisa animal, foram analisados os animais usados nos experimentos, a versão do glicosímetro usado, a presença ou não do teste de validação e como estes testes de validação foram feitos. Uma análise dos dados de publicação dos artigos também foi feita, analisando país de origem, período de publicação, área de pesquisa

e fontes dos artigos. As análises dos dados de publicação foram feitas com a ferramenta “Analisar resultados” presente no próprio Web of Science. Uma exceção foi aplicada à análise do país de origem do artigo, que foi feita manualmente para evitar resultados superestimados causados por parcerias vindas de outros países. Para determinar o país de origem do artigo, foi observado onde foi feito o experimento, se essa informação não estiver disponível, o país de origem da maioria dos autores determinará o país de origem.

RESULTADOS

A busca com a palavra “glucometer” retornou 623 artigos. Destes artigos, 5 eram cópias e foram excluídos; 45 artigos não estavam disponíveis para visualização e também foram excluídos da lista. Restando 573 artigos disponíveis.

Dos artigos que não corresponderam ao uso de glicosímetro em pesquisa animal: 386 artigos com uso em humanos, 41 artigos com Foco Somente na Técnica, 33 artigos sem leitor de glicose ou sem Leitura de Glicemia, 1 artigo de Amostra de Sangue Desconhecida e 2 artigos de Glicemia de Origem Vegetal. Dos 573 disponíveis, apenas 110 artigos (19,2% dos artigos disponíveis) corresponderam ao uso de glicosímetro em pesquisa animal.

4.1 - Animais de Estudo e Testes de Validação

Sobre o teste de validação, 74 dos 110 artigos (67,3% dos 110 artigos) analisados não mencionam nenhum tipo de teste nos glicosímetros usados. Em apenas 33 artigos (30% dos 110 artigos) os autores realizaram ou mencionaram algum tipo de validação prévia nos glicosímetros. Em 03 artigos que utilizaram glicosímetros veterinários, os autores não realizaram a validação, pois adotaram a calibração espécie-específica de fábrica dos glicosímetros veterinários.

Sobre os animais usados nos 110 artigos, houve 15 citações com cães domésticos, 8 com gatos domésticos, 2 com primatas, 3 com aves, 1 com peixe, 2 com suínos, 4 com bovinos, 2 com ovinos, 5 com equinos, 2 com furões (*Mustela putorius furo*), 2 com alpacas (*Vicugna pacos*), 7 com coelhos, 48 com ratos, 16 com camundongos e 1 artigo com um roedor conhecido como cão da pradaria (*Cynomys ludovicianus*). O total de citações passa de 110 (dando 118 citações), pois muitos artigos usaram mais de uma espécie ao mesmo tempo, como cães e gatos por exemplo.

No gráfico de registros de citações por animal (gráfico 1) é observado que a maioria dos artigos usaram ratos como animais de estudo (48 citações). Em seguida vem camundongos e cães (16 e 15 citações respectivamente). Os outros animais ficaram abaixo de 10 citações.

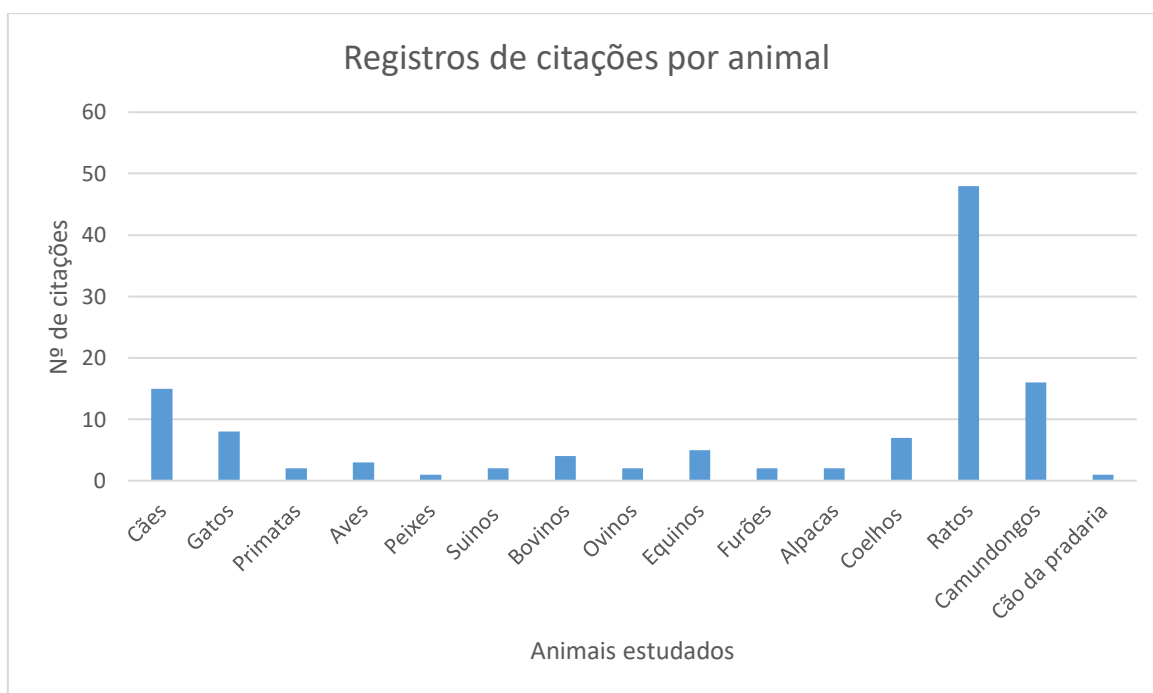


Gráfico 1: Número de citações por animal usado nos experimentos, registrando quantos artigos usaram determinado animal.

A maioria dos estudos com ratos e camundongos se concentraram em testar plantas e remédios no tratamento do diabetes, tendo também artigos que investigaram sintomas causados pela diabetes. Com cães, gatos, furões, alpacas, cavalos, aves e ovinos, boa parte dos artigos trouxeram testes de glicosímetros, para testar acurácia e precisão, trouxeram mudanças na metodologia no uso de glicosímetros, ou testaram aparelhos alternativos para leitura de

glicemia. Com bovinos houve também testes de glicosímetro e experimentos com doenças envolvendo glicemia. Com primatas houve testes de glicosímetros e experiências envolvendo obesidade. Com suínos, realizaram-se experimentos envolvendo glicemia, como absorção de glicose e experimentos envolvendo diabetes. Com o cão da pradaria foi um teste de glicosímetro. Coelhos foram os animais mais diversos em questão de experimentos, havendo testes de glicosímetros, testes de novos leitores de glicose, experimentos e tratamentos envolvendo diabetes, efeitos de temperatura sobre insulina, relações de hiperglicemia com catarata e outros experimentos.

No gráfico que compara artigos validados e não validados por animal (gráfico 2), os artigos que usaram ratos, maioria nos trabalhos obtidos, foram os que mais deixaram de mencionar algum teste em seus glicosímetros. Em camundongos houve também uma grande presença de glicosímetros não validados. Para ser mais específico, apenas 3 artigos com ratos e 1 artigo com camundongo mencionaram algum tipo de validação, validando em seus trabalhos ou citando validações de outros.

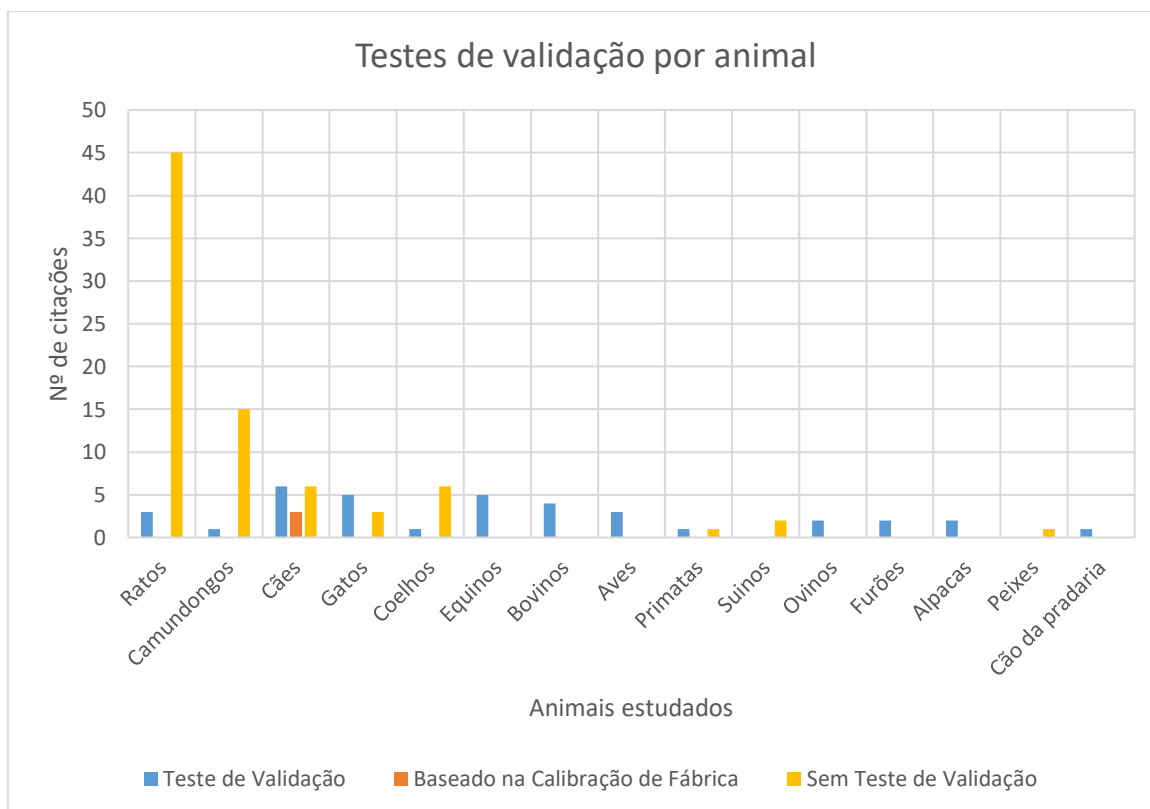


Gráfico 2: Relação entre os animais usados nos experimentos e testes de validação feitos nos glicosímetros.

Equinos, bovinos, aves, ovinos, furões, alpacas e o Cão da Pradaria, foram os que apresentaram todos os seus trabalhos validados. Com porcos e peixes não se mencionaram nenhum trabalho com teste de validação.

Na busca apareceu vários glicosímetros veterinários, calibrados para cães, gatos, equinos e outros animais de criação em pecuária, totalizando 13 artigos que usaram glicosímetros veterinários. Apenas em cães a confiança no uso do glicosímetro veterinário foi baseada na calibração, não fazendo uso de teste de validação, com 3 artigos se baseando na calibração de fábrica. Em gatos, houve vários trabalhos que usaram glicosímetros veterinários configurados para felinos, mas todos fizeram testes de validação.

4.2 - Glicosímetros e Leitores de Glicose

Um total de 67 aparelhos portáteis diferentes são citados nos artigos retornados na busca. Quase todos são glicosímetros, com exceção de 02 citações dos aparelhos *i-STAT* e *VetScan i-STAT*, (TENNENT-BROWN et al., 2011) e (HIGBIE; ESHAR; BELLO, 2015) . Esses aparelhos embora leiam glicose, também fazem leituras de lactose, pH, gases e íons no sangue ao mesmo tempo. Não são exclusivamente leitores de glicose (glicosímetros), mas são portáteis e fazem leitura de glicemia. Para fins de análise no presente estudo, eles serão considerados iguais aos outros glicosímetros, embora realmente não se limitem a essa função.

A tabela de glicosímetros usados nos artigos (tabela 1) mostra os diversos glicosímetros e aparelhos portáteis citados nos artigos analisados, com nome do glicosímetro seguido pelo fabricante. Uma quantidade considerável de glicosímetros diferentes foram usados. Porém vários artigos (18 no total) não mencionaram qual aparelho foi usado na medição de glicemia, mencionando apenas que algum glicosímetro foi usado.

Accu-Chek, glicosímetro para uso humano da Roche Diagnostics, foi o glicosímetro mais usado nos artigos (10 citações). Suas séries, *Accu-Chek Aviva*, *Accu-Chek Active* (06 citações cada), também foram bastante usados. Vários glicosímetros veterinários apareceram nos trabalhos, sendo eles: *AlphaTrak*, *AlphaTrak II*, *Gluco Calea*, *GlucoPet*, *CERA-Pet*, *VetMate* e *VetScan i-STAT*. O *AlphaTrak* e o *AlphaTrak II* foram os glicosímetros veterinários mais usados (06 e 05 citações respectivamente).

| Glicosímetros | Fabricante | Nº de Citações |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Não informado | Não informado | 18 |
| Accu-Chek | Roche Diagnostics | 10 |
| Accu-Chek Active | Roche Diagnostics | 6 |
| Accu-Chek Aviva | Roche Diagnostics | 6 |
| AlphaTrak | Abbott | 6 |
| AlphaTrak II | Abbott | 5 |
| One Touch Ultra | LifeScan | 5 |
| Elegance Glucometer (CT-X10) | Convergent Technologies | 4 |
| Precision Xtra Meter | Abbott | 3 |
| FreeStyle | Abbott | 3 |
| One Touch | LifeScan | 3 |
| Optimum Xceed | Abbott | 3 |
| Contour | Bayer | 2 |
| Glucometer III | Miles Inc. | 2 |
| Precision QID | Medisense | 2 |
| Prestige Smart System | Trividia Health, Inc. | 2 |
| Glucometer Elite | Bayer | 2 |
| Ascensia Elite | Bayer | 2 |
| Accu-Chek Advantage | Roche Diagnostics | 2 |
| Accu-Chek Performa | Roche Diagnostics | 2 |
| Glucocard II | Arkray | 1 |
| Glucocard Memory II | Arkray | 1 |
| Eusure | UR Diagnostics Pvt. Ltd. | 1 |
| GM100 | BIONIME | 1 |
| Reflolux S | Roche Diagnostics | 1 |
| Cleverchek | SIMPLE DIAGNOSTICS | 1 |
| Gluco Calea | Wellion | 1 |
| Achtung TD-4207 | TaiDoc Technology | 1 |
| BioLand G-423 | BioLand | 1 |
| BioLand G-423S | BioLand | 1 |
| Wavesense Presto | AgaMatrix | 1 |
| GlucoTide | Bayer | 1 |
| Glucometer Esprit | Bayer | 1 |
| Glucometer Esprit 2 | Bayer | 1 |
| Contour Link Analyzer | Bayer | 1 |
| Glucometer | Bayer | 1 |
| Ames Glucometer II | Miles Inc. | 1 |
| Optium Glucometer | Medisense | 1 |
| Prestige IQ | Trividia Health, Inc. | 1 |
| Precision Xceed | Abbott | 1 |
| Hypoguard Supreme Plus | Hypoguard Ltd. | 1 |
| Ascensia Elite XL | Bayer | 1 |
| Ascensia Breeze | Bayer | 1 |
| Ascensia ENTRUST | Bayer | 1 |
| Accutrend | Roche Diagnostics | 1 |
| Accutrend Sensor Comfort | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Sensor | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Sensor Comfort | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Advantage II | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Advantage II Performa | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Performa Nano | Roche Diagnostics | 1 |

| Glicosímetros | Fabricante | Nº de Citações |
|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Accu-Chek Compact | Roche Diagnostics | 1 |
| Accu-Chek Aviva Plus | Roche Diagnostics | 1 |
| Sure Step | LifeScan | 1 |
| Star Glucometer | ApexBio | 1 |
| FreeStyle Freedom Lite | Abbott | 1 |
| GlucoPet | Animal Diabetes Managemen | 1 |
| CERA-PET | Green Corss Medis | 1 |
| VetMate | i-SENS Inc. | 1 |
| One Touch Basic R | LifeScan | 1 |
| One Touch Vita | LifeScan | 1 |
| One Touch Ultra II | LifeScan | 1 |
| One Touch Horizon | LifeScan | 1 |
| Nova Stat Strip Xpress | Nova Biomedical | 1 |
| Double G Glucometer | Double G Industries, Ltd | 1 |
| Rheamed | Sand County Biotechnology | 1 |
| i-STAT | Abbott | 1 |
| VetScan i-STAT | Abbott | 1 |

Tabela 1 - Tabela dos glicosímetros. Usados nos 110 artigos, seguindo nome/versão do glicosímetro e sua fabricante. O total de “Nº de Artigos” passa de 110, dando o total de 136, pois vários trabalhos usaram mais de um glicosímetro diferente na mesma pesquisa. i-STAT e VetScan i-STAT não são exclusivamente glicosímetros, podendo ler vários outros valores sanguíneos.

4.3 - Análises dos Testes de Validação

Para se avaliar o método de validação dos glicosímetros, foram identificados os equipamentos de bancada utilizados para realização dos ensaios de referência (método-padrão, método-ouro) e os métodos estatísticos para realização da comparação, com o número de artigos que os utilizaram (tabela 2 e tabela 3).

| Equipamentos de Bancada | Nº de Citações |
|--|----------------|
| Não informado | 81 |
| YSI 2300 STAT Plus | 2 |
| Vitros Chemistry System 350 | 2 |
| Cobas C311 analyzer, Roche | 2 |
| Hitachi 917 | 2 |
| Método de titulação de Bongault* | 1 |
| Biotechnica Targa 3000 | 1 |
| Analox (Model GM9D) | 1 |
| Konelab, Thermo Clinical LabSystems | 1 |
| Critical Care Xpress, Nova Biomedical | 1 |
| Critical Care Xpress Stat Profile, Nova Biomedical | 1 |
| Olympus AU640e | 1 |
| Humastar 300 | 1 |
| Beckman Analyser | 1 |
| 640 AU, Beckman Coulter | 1 |
| Cobas Integra System, Roche | 1 |
| Cobas 6000 series | 1 |
| Rx Daytona autoanalyzer | 1 |
| Dimension EXL | 1 |
| Glucose Liquid-Fast, Zafiroopoulos-Karavitis Ltd. | 1 |
| Hitachi 911 | 1 |
| Hitachi 912 | 1 |
| Hitachi 717 | 1 |

Tabela 2: Aparelhos de bancada para validação. Tabela com os aparelhos laboratoriais usados como método padrão (método-ouro ou método de bancada) para validação. O método de titulação de Bongault não é um nome ou marca de aparelho e sim um método de titulação.

Foram citados 22 aparelhos de bancada diferentes como métodos laboratoriais para comparação (tabela 2), entre eles um método de titulação (titulação de Bongault) foi citado em um dos artigos pesquisados (HARGREAVES B. et al., 2009).

Pelo elevado número de artigos que não fazem testes de validação, o número de artigos que não mencionam o método de bancada é alto (81 artigos).

Aos aparelhos de bancada que são mencionados, há certo equilíbrio na quantidade de citações entre eles, variando entre 1 a 2 citações por nome/versão do aparelho. Porém, na questão de fabricação de série, os equipamentos da série Hitachi são os que mais aparecem (citados em 5 artigos).

Na tabela de métodos estatísticos para validação (tabela 3) são apresentados os cálculos e as equações que foram usados ou que auxiliaram nos testes de validações feitos. Pelos mesmos motivos apresentados em relação aos equipamentos de validação, a maior parte dos artigos (80) não informa os métodos utilizados.

Dos cálculos estatísticos citados, o Bland-Altman foi o mais usado, seguido pela Regressão-Linear. O método do Teste-t apareceu nos artigos como ferramenta auxiliar de validação e em apenas um estudo (YAHALOM et al., 2011) essa foi a única ferramenta utilizada.

| Análise Estatística | Nº de Citações |
|--|----------------|
| Não informado | 80 |
| Bland-Altman | 13 |
| Regressão Linear | 9 |
| Coeficiente de Correlação de Concordância de Lin | 5 |
| Correlação de Pearson | 5 |
| Shapiro-Wilk | 4 |
| Gríde de erro de Clarke | 4 |
| Teste-t | 4 |
| Teste de Tukey | 3 |
| Regressão de Passing e Bablok | 3 |
| Coeficiente de Variação (CV) | 2 |
| Regressão de Deming | 2 |
| One-way (ANOVA) | 2 |
| Coeficiente de Correlação de Concordância | 1 |
| Regressão Bivariante | 1 |
| Teste de Bonferroni | 1 |
| ANCOVA | 1 |
| GLMM (Generalized Linear Mixed Model) | 1 |
| AUCG (Area Under the Curve for the Glucose) | 1 |
| Teste de acurácia qui-quadrado | 1 |
| Kolmogorov Smirnov | 1 |

Tabela 3: Métodos estatísticos para validação. Análises estatísticas usadas para corroborar o teste de Validação. Vários testes foram usados em um único trabalho.

4.4 - Dados de Publicação

Na análise de países por publicação, apareceram 36 países diferentes. Desses países, o que mais publicou trabalhos envolvendo glicosímetros em uso animal, foram os Estados Unidos, com 28 citações. Seguido pela Índia e Nigéria, com 16 e 14 artigos cada. O Brasil retornou com apenas 4 citações.

Em questão de teste de validação (gráfico 4), os Estados Unidos também se destacaram, com 17 artigos com testes de validação mencionados, maior número comparado a outros países até então. Porém 11 artigos não mencionam algum teste de validação (39,3% do total). Com a Índia e Nigéria os resultados foram inversos, muitos artigos não apresentaram nenhuma informação sobre testes de validação. Com a Índia tendo apenas 02 artigos validados contra 14 artigos não validados e a Nigéria apresentando nenhum artigo validado de seus 14 artigos. Canadá, Grécia, Inglaterra, Austrália, Áustria, Chile, Coreia do Sul, Escócia, Irlanda e Suíça, tiveram todos os seus artigos validados em suas publicações.

A relação da quantidade de artigos publicados ao longo dos anos, pesquisado na base Web of Science, é mostrado no gráfico do período de publicação (gráfico 5). O registro mais antigo data de 1992 (POITOUT; MOATTISIRAT; REACH, 1992). Há um crescimento na publicação de artigos envolvendo glicosímetro e animal ao longo de 24 anos e um pico de publicações (18 artigos) é identificada no ano de 2011.

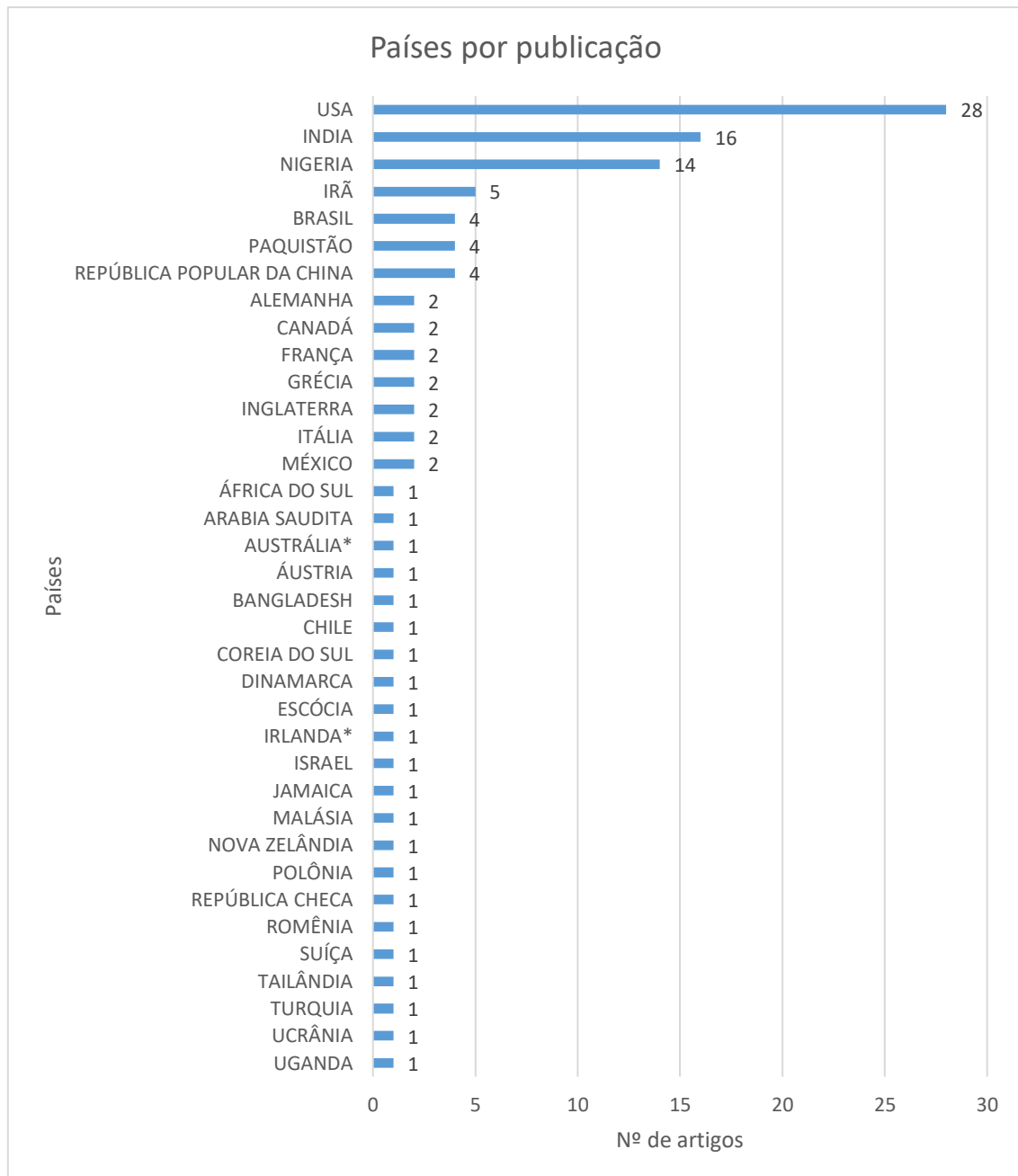


Gráfico 3: País de origem de cada artigo. O gráfico não conta parcerias de outros países. *Irlanda e Austrália correspondem a um único artigo, que fizeram um trabalho conjunto, de igual para igual, não se podendo determinar um único país de origem.

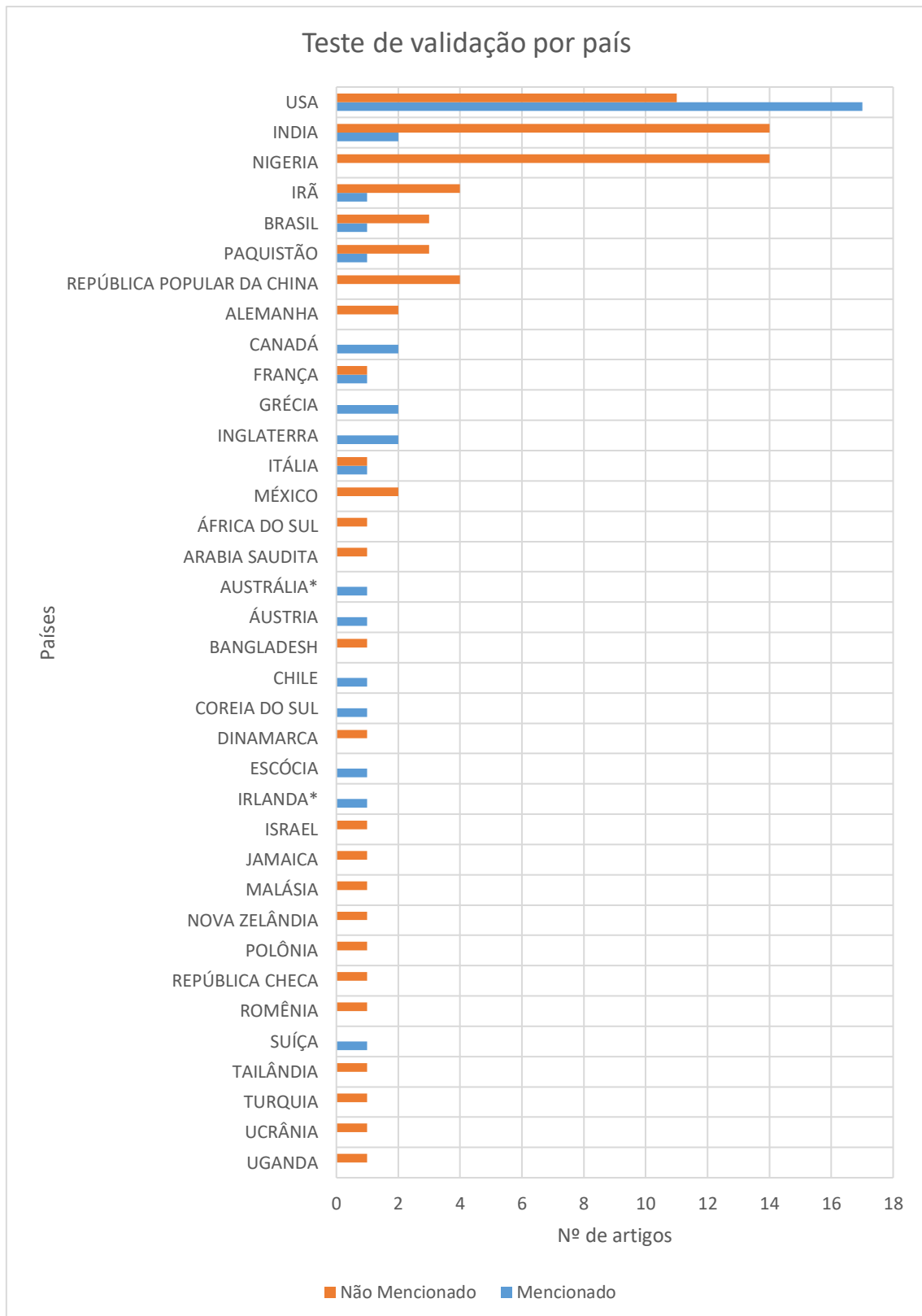


Gráfico 4: Relação de artigos em que o teste de validação foi ou não foi mencionado para cada país.
*Os dados da Austrália e da Irlanda correspondem a um único artigo.



Gráfico 5: Registro dos anos de publicação dos artigos que usam glicosímetros em pesquisa animal. O registro mais antigo do Web of Science data de 1992.

Sobre as áreas de pesquisa (gráfico 6), foram identificadas 34 áreas diferentes. Ciências Veterinárias (36 citações) e Farmácia/Farmacologia (21 citações) apresentaram as maiores quantidades de artigos, seguidas por Pesquisa Médica Experimental, Medicina Interna Geral, Medicina Complementar Integrada, Metabolismo Endocrinológico e Ciência das Plantas. As demais áreas de pesquisa apresentaram 05 ou menos artigos.

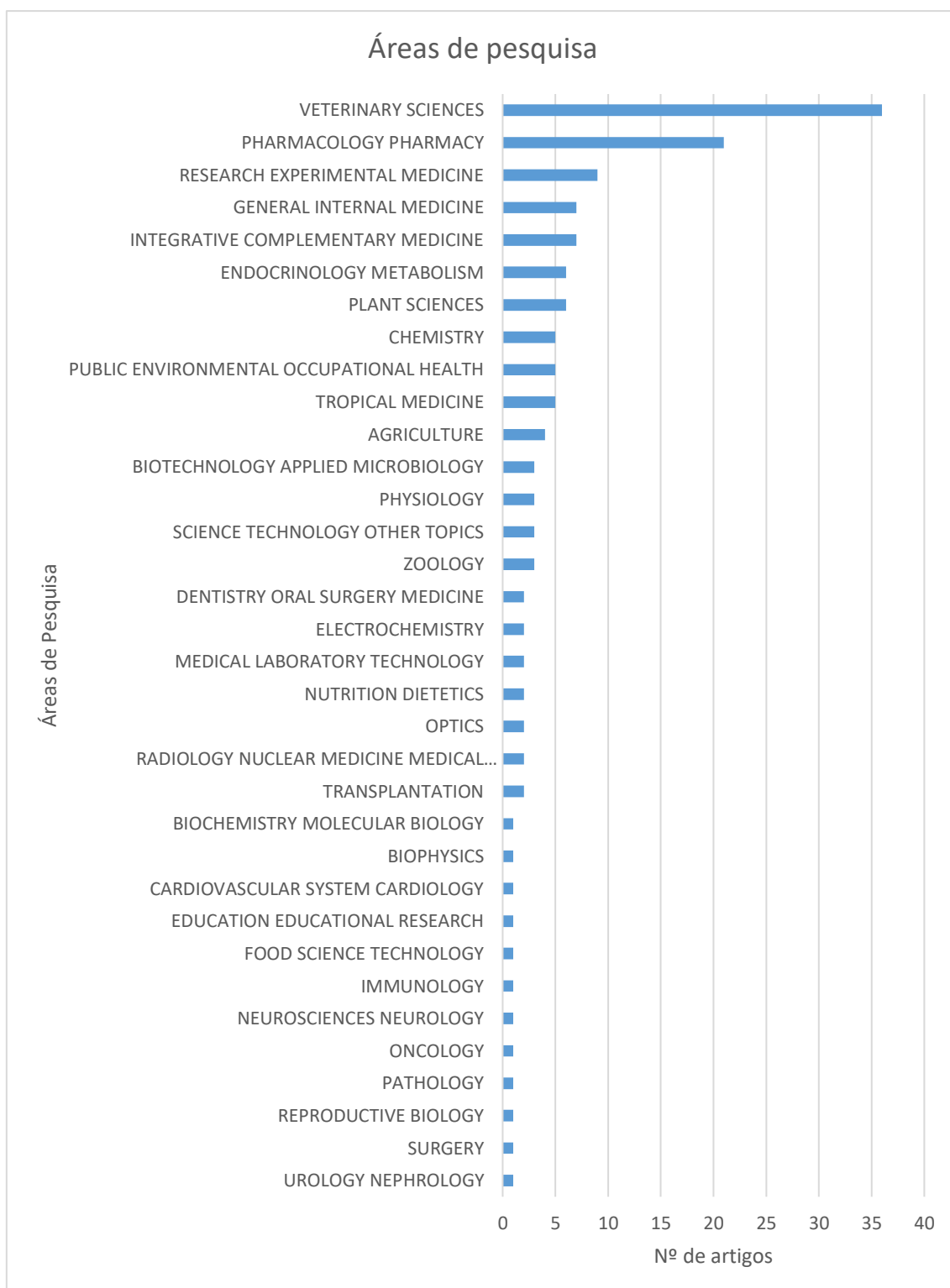


Gráfico 6: As áreas de pesquisa dos artigos pesquisados. Um total de 34 áreas apareceram nos resultados de busca. Alguns artigos foram classificados em mais de uma área de pesquisa.

A fonte dos artigos, que vieram tanto de revistas quanto de conferências (tabela 4), totalizaram 75 fontes diferentes. Journal of the American Veterinary Medical Association, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, Journal of Veterinary Internal Medicine, Indian Journal of Pharmacology e Journal of Ethnopharmacology foram as 5 revistas com a maior número de artigos com o tema glicosímetro em pesquisa animal.

| Fontes | Nº de Citações |
|--|-----------------------|
| JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION | 6 |
| JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE | 5 |
| ASIAN PACIFIC JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE | 5 |
| JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY | 4 |
| INDIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY | 4 |
| VETERINARY CLINICAL PATHOLOGY | 3 |
| PAKISTAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES | 3 |
| JOURNAL OF VETERINARY EMERGENCY AND CRITICAL CARE | 3 |
| JOURNAL OF AVIAN MEDICINE AND SURGERY | 3 |
| AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH | 3 |
| XENOTRANSPLANTATION | 2 |
| PROCEEDINGS OF SPIE | 2 |
| PLOS ONE | 2 |
| OPTICAL DIAGNOSTICS AND SENSING | 2 |
| JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE | 2 |
| JOURNAL OF DIABETES RESEARCH | 2 |
| AFRICAN JOURNAL OF TRADITIONAL COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINES | 2 |
| AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY | 2 |
| WEST INDIAN MEDICAL JOURNAL | 1 |
| VETERINARY RECORD | 1 |
| VETERINARY QUARTERLY | 1 |
| VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA SMALL ANIMAL PRACTICE | 1 |
| TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES | 1 |
| TIERAERZTLICHE PRAXIS AUSGABE KLEINTIERE HEIMTIERE | 1 |
| SEMINA CIENCIAS AGRARIAS | 1 |
| REVISTA BRASILEIRA DE FARMACOGNOSIA / BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACOGNOSY | 1 |
| PHYTOTHERAPY RESEARCH | 1 |
| PHARMACEUTICAL BIOLOGY | 1 |
| PAKISTAN JOURNAL OF BOTANY | 1 |
| OBESITY SURGERY | 1 |
| OBESITY | 1 |
| MIDDLE EAST FERTILITY SOCIETY JOURNAL | 1 |
| MEDICINA VETERINARIA RECIFE | 1 |
| MEDICAL SCIENCE MONITOR | 1 |

| Fontes | Nº de Citações |
|---|----------------|
| LIVESTOCK SCIENCE | 1 |
| LIPIDS IN HEALTH AND DISEASE | 1 |
| KIDNEY BLOOD PRESSURE RESEARCH | 1 |
| JOURNAL OF THE PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION | 1 |
| JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY | 1 |
| JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE | 1 |
| JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY | 1 |
| JOURNAL OF PERIODONTOLOGY | 1 |
| JOURNAL OF MEDICINAL PLANTS RESEARCH | 1 |
| JOURNAL OF FELINE MEDICINE AND SURGERY | 1 |
| JOURNAL OF EVOLUTION OF MEDICAL AND DENTAL SCIENCES JEMDS | 1 |
| JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY | 1 |
| JOURNAL OF DAIRY SCIENCE | 1 |
| IRANIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH | 1 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOLOGY | 1 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH | 1 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH HEALTH SCIENCES | 1 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY | 1 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF AYURVEDIC MEDICINE | 1 |
| INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES | 1 |
| INDIAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH | 1 |
| EVIDENCE BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE | 1 |
| ELECTROANALYSIS | 1 |
| DIABETOLOGIA | 1 |
| CYBIUM | 1 |
| CRESCENT JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES | 1 |
| CLINICA CHIMICA ACTA | 1 |
| CHILEAN JOURNAL OF AGRICULTURAL RESEARCH | 1 |
| CANADIAN VETERINARY JOURNAL REVUE VETERINAIRE CANADIENNE | 1 |
| BRITISH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH | 1 |
| BRAIN RESEARCH BULLETIN | 1 |
| BIOSENSORS BIOELECTRONICS | 1 |
| BALKAN MEDICAL JOURNAL | 1 |
| ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY | 1 |
| ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY | 1 |
| ANALYTICAL CHEMISTRY | 1 |
| AFRICAN JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY | 1 |
| ADVANCES IN PHYSIOLOGY EDUCATION | 1 |
| ACTA VETERINARIA BRNO | 1 |
| ACTA PHARMACOLOGICA SINICA | 1 |
| ACTA ENDOCRINOLOGICA BUCHAREST | 1 |

Tabela 4: Fontes dos artigos. Tabela com as fontes dos artigos recuperados na busca. As fontes correspondem tanto de revistas, quanto de conferências.

DISCUSSÃO

À primeira vista é notável a grande diferença na quantidade de trabalhos com glicosímetros envolvendo humanos (386 artigos) em relação a trabalhos envolvendo animais (110 artigos). Isto não constitui uma surpresa, já que estes aparelhos foram originalmente criados para auxílio no tratamento de pacientes humanos com diabetes.

Dos 110 artigos envolvendo uso de glicosímetros em pesquisa animal, os ratos se destacaram como animal mais usado. Eles sempre foram os favoritos em estudos laboratoriais, pela facilidade na criação em laboratório e pela grande quantidade de dados existentes sobre a fisiologia desses animais (DWINELL, 2010). O que os tornam perfeitos para testes de medicamentos ou tratamentos de doenças. Este fato é visto em nossos resultados, em que maioria dos trabalhos com ratos estão relacionados com testes em tratamento de diabetes.

Porém, é notado que a maioria dos trabalhos com ratos não mencionam nenhum teste de validação, com apenas 3 de 48 de seus trabalhos citando algum teste de validação. Um motivo por não haver testes de validação pode estar relacionado ao próprio objetivo dos trabalhos. A maioria dos artigos envolvendo ratos se focavam em testes de medicamentos e de plantas medicinais no tratamento de diabetes, então, talvez os objetivos desses trabalhos não necessitassem de uma precisão no glicosímetro e sim apenas de detectar alguma variação na glicemia. No entanto, um glicosímetro não validado pode causar falsos resultados de hipoglicemia ou hiperglicemia nos experimentos, trazendo um resultado alterado à pesquisa.

Ainda sobre os testes de validação, a grande maioria dos 110 artigos não fizeram os testes, com 74 artigos sem nenhum teste. Porém, ratos e camundongos acabaram sendo os responsáveis pelo disparate nos dados (gráfico 1 e gráfico 2), principalmente pelo fato dos ratos serem maioria nos trabalhos. Para se ter uma ideia, tirando os ratos dos dados do segundo gráfico (gráfico 2), o número citações de animais validados e não validados fica mais equilibrada, com 33 citações de animais validados contra 34 citações de animais não validados.

Além dos ratos e dos camundongos usados, as outras espécies utilizadas nos estudos eram em sua maioria animais domésticos ou animais de criação e de importância econômica. Apenas um artigo trouxe outro foco de pesquisa, com objetivo que foge do interesse econômico. O de trabalho de Lieske e colaboradores (LIESKE et al., 2002), que procuraram nos glicosímetros um método alternativo para análise de campo de aves (*Cerorhinca monocerata*)

que sofreram com vazamento de óleo. Apesar de os glicosímetros serem ferramentas potencias para utilização em diversas espécies animais, este trabalho foi o único que apareceu como exemplo de estudo que trate de um tema mais ecológico e único que traz foco na biologia da conservação. Embora tenha surgido um artigo com cão da pradaria, um animal silvestre, não havia foco ecológico ou de conservação no mesmo (HIGBIE; ESHAR; BELLO, 2015).

Sobre os glicosímetros utilizados nos estudos, 67 modelos diferentes foram identificados, com destaque para 04 fabricantes (Roche, Abbott, Bayer, LifeScan). Os resultados indicam haver uma preferência pelos aparelhos da série Accu-Chek da marca Roche, mas como o motivo da escolha não é revelado pelos autores, não há como saber se isto se deveu a questões técnicas ou apenas mercadológicas. Os glicosímetros veterinários apresentaram uma variedade menor. Com muitos trabalhos se concentrando no uso dos aparelhos da série AlphaTrak.

Dos glicosímetros, veterinários uma informação é importante: eles são aparelhos que foram calibrados de fábrica para ter melhor precisão na medição de glicemia do animal alvo. Os glicosímetros da série AlphaTrak, por exemplo, são calibrados para cães e gatos. O funcionamento deles não muda, o que muda é uma compensação que é dada nos valores mostrados. Um glicosímetro veterinário não têm precisão sobre animais em que não foram calibrados. Os autores dos artigos retornados na busca tiveram cuidado com esse fato. Todos os trabalhos que fizeram uso de glicosímetros veterinários em espécies não-calibrada basearam-se ou fizeram algum teste de validação.

Muitos artigos não citaram os glicosímetros que foram usados, ou as versões dos aparelhos, com 18 artigos sem citar os glicosímetros que usaram. Esta falta de informação é problemática, pois é necessário saber que aparelho está sendo usado. Cada aparelho apresenta uma sensibilidade ou resposta diferente dependendo do animal, principalmente se o glicosímetro usa um método diferente de leitura. Por exemplo, glicosímetros amperométricos são mais sensíveis aos níveis de substâncias redutoras no sangue, e podem produzir resultados distintos daqueles observados em glicosímetros com outro método de leitura (ARABADJIEF; NICHOLS, 2006).

Apesar de não haver um consenso sobre qual a melhor forma de se realizar um teste de validação, duas ferramentas estatística para comparação tem se destacado na literatura: regressão linear e teste de Bland-Altman, ambas com vantagens e desvantagens (FRANCO;

GOVAERTS, 2016). Os resultados do presente estudo mostram que essas duas ferramentas também são as mais frequentemente utilizadas em testes de validação do uso de glicosímetros.

As análises dos países de origem das publicações mostram os Estados Unidos com a maior quantidade de artigos usando glicosímetros em animais e com a maior quantidade de artigos com teste de validação nesses glicosímetros, embora que apresente também muitos artigos não validados (39,3%). Índia e Nigéria se destacam também no quesito quantidade de artigos publicados, embora que a quantidade de artigos que fizeram teste de validação seja bem menor. A Nigéria, por exemplo, não apresentou nenhum artigo com teste de validação.

Foram os países da Índia e da Nigéria que apresentaram a maioria dos trabalhos com testes de medicamentos em ratos, trabalhos estes responsáveis pelo grande número de artigos com testes de validação não realizados. Os motivos dos poucos testes de validação podem ter relação também com a situação do país. Por exemplo, a necessidade do país no tratamento de diabetes. A Índia estar entre os países que estão no topo do ranking mundial de diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017), tendo trabalhos mais focados na procura de tratamento e menos focados na precisão das leituras; embora que os Estados Unidos também estejam na mesma situação com o diabetes. Ou talvez sejam as condições financeiras de pesquisa no país. Realmente o motivo desse padrão não é conhecido por nós.

Merecem destaque os países do Canadá, Grécia, Inglaterra, Austrália, Áustria, Chile, Coreia do Sul, Escócia, Irlanda e Suíça. Que embora tenham publicado poucos artigos (variando entre uma e duas publicações), todos os seus trabalhos com glicosímetros tiveram testes de validação.

Em relação ao período de publicação, o artigo mais antigo presente na pesquisa, datando de 1992, calibra um leitor contínuo de glicose fixado sobre a pele para leitura em cães (POITOUT; MOATTISIRAT; REACH, 1992). Ele provavelmente não é o artigo mais antigo que usa glicosímetros em animais, visto que trata de um tema mais avançado: calibração de um leitor alternativo usando um glicosímetro como base de comparação. Porém, foi o mais antigo que apareceu no WOS (com a palavra: “glucometer”). Sobre o pico de publicações no ano de 2011 (gráfico 5), nenhum motivo foi achado para explicar esse evento. O máximo visto foi que os artigos publicados neste ano não se concentram em algum determinado país, excluindo qualquer motivo relacionado a eventos regionais.

Das áreas de pesquisa em que os artigos foram classificados, Ciências Veterinárias, seguida por Farmácia e Farmacologia, foram as áreas mais frequentes. Em Ciências Veterinárias estão presentes a maioria dos artigos em que se avaliaram glicosímetros ou testaram novos métodos de medir glicose em animais. Grande parte dos trabalhos com teste de validação advêm dessa área. Na Farmácia e Farmacologia está concentrada em sua maioria os artigos com teste em ratos e muitos com testes de medicamentos nos mesmos. O motivo de Ciências Veterinárias apresentar uma maior preocupação com teste de validação talvez seja sua maior experiência com glicosímetros. Diferente de outras áreas, como Farmácia e Farmacologia, que estão mais acostumados a usar espectrofotômetros. Em todas as áreas, incluindo as mais citadas, todos os artigos apresentaram foco maior em ciência aplicada do que uma ciência básica.

No total foram identificadas 75 revistas e conferências como fontes dos nossos artigos, sendo as 5 mais presentes: A JAVMA - Journal of the American Veterinary Medical Association (com estudos em animais domésticos); Journal of Veterinary Internal Medicine; o Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, (todos os 5 artigos com pesquisa em ratos); Journal of Ethnopharmacology, (também só com ratos nos artigos retornados, porém com foco na medicina tradicional no tratamento de doenças) e o Indian Journal of Pharmacology (só com ratos também). Embora estas revistas sejam as mais citadas, o número de registros por revista não é alto, a revista com mais citações (JAVMA) só possui 6 artigos.

Estes foram os resultados da pesquisa no Web of Science, usando a palavra “glucometer” na busca. Com os resultados concluídos, porém, algo não se encaixava. Os grupos animais achados na busca foram pouco variados, com resultados concentrados em animais domésticos e ratos de laboratório e apenas um artigo apareceu envolvendo biologia da conservação de aves. Este resultado contradiz com leituras prévias, que revelavam estudos com outros grupos animais, com foco mais em biologia da conservação e menos no uso aplicado de glicosímetros.

Era conhecido a existência desses trabalhos, porém, eles não apareceram na nossa busca. Então uma pesquisa rápida foi feita no Web of Science, usando apenas nomes de grupos animais mais conhecidos, sem usar a palavra “glucometer”, ou algo do tipo, no campo de busca. Como resultado dessa pesquisa, obtivemos artigos com uso de glicosímetro em anfíbios, em répteis, como tartarugas, iguanas marinhas e crocodilos, mais artigos com aves silvestres, mais

trabalhos com peixes e trabalhos com roedores silvestres. Apareceu também mais trabalhos focados na biologia da conservação.

É provável que vários outros grupos animais existam, em que uma busca mais profunda revelaria. Porém, o foco principal dessa busca rápida foi mostrar que vários artigos estavam sendo negligenciados.

Acreditamos que a palavra “glucometer” sozinha não seja suficiente. Vários artigos usam outros termos, como POC (Point of care), SMBG (Self-monitoring of blood glucose) ou glucose meter. Ainda temos os trabalhos que usam o aparelho portátil i-STAT, que não é classificado como glicosímetro e que está presente em vários trabalhos com tema mais ecológico. Um achado revelou também que o próprio sistema de busca não é perfeito, um artigo sobre crocodilos do Nilo (LA GRANGE; MUKARATIRWA, 2014) apresentou a palavra “glucometer” na metodologia, porém ele não apareceu na busca original.

CONCLUSÃO

Um crescimento no número de publicações de artigos com glicosímetros em pesquisa animal é perceptível ao longo das décadas mais recentes (precisamente entre 1992 a 2016). Mostrando o aumento do reconhecimento desses aparelhos como método alternativo para leitura de glicose em animais. No entanto, boa parte desses trabalhos não apresentam algum teste de validação. Trazendo resultados, no mínimo, duvidosos sobre a precisão das leituras de glicemia propostas.

Outro detalhe, são os animais usados nos experimentos, que em sua maioria foram, animais de laboratório (ratos, camundongos, primatas, coelhos), animais domésticos e animais de criação. Esses animais, junto com a maioria das áreas de pesquisa (gráfico 06), mostram objetivos focados, quase que exclusivamente, na questão humana. Seja no teste de medicamentos para uso humano, no acompanhamento veterinário de animais de estimação, ou em auxílios no controle de saúde de animais de pecuaristas. Foram raros os artigos que fugiram desse foco.

Sobre questões metodológicas, a escolha dos glicosímetros usados nas pesquisas, foi mais por motivos mercadológicos (o aparelho era mais fácil de se achar nas lojas), do que algo mais técnico ou científico. Essa afirmação, porém, é um pressuposto, já que o motivo real não é mencionado nos artigos. À respeito dos testes de validação, seria interessante, no futuro, uma padronização nos testes. Provavelmente os testes estatísticos de Bland-Altman ou de Regressão linear estarão nessa padronização.

Uma outra revisão na literatura deve ser feita, para corrigir o problema no uso de uma única palavra no campo de busca (glucometer). Com a correção do método de busca, artigos que foram negligenciados poderão ser analisados, incluindo os artigos com animais silvestres que não apareceram nesta revisão.

Com essa revisão concluímos, que mais testes de validação devem ser feitos com animais silvestres, sem se focar apenas em animais de laboratório, domésticos ou de criação. O glicosímetro não pode ser usado em trabalhos futuros, como método alternativo para leitura de glicemia, enquanto sua precisão não for garantida por um teste de validação.

REFERÊNCIAS

ARABADJIEF, D.; NICHOLS, J. H. Assessing glucose meter accuracy. **Current Medical Research and Opinion**, v. 22, n. 11, p. 2167–2174, nov. 2006.

BUZZI, M. DOS S. ANÁLISE COMPARATIVA DOS NÍVEIS DE GLICOSE PELO MÉTODO GLICOSÍMETRO PORTÁTIL E PELO MÉTODO ENZIMÁTICO PARA A DOSAGEM DA GLICEMIA EM VERTEBRADOS. 9º Seminário de Iniciação Científica da UFT, v. 5, 2013. **Anais...** In: 9º SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFT, V. 5, 2013. 31 out. 2013 Disponível em: <<http://eventos.uft.edu.br/index.php/sic/IX/paper/view/542>>. Acesso em: 25 abr. 2016

COOKE, S. J. et al. Effects of different capture techniques on the physiological condition of bonefish *Albula vulpes* evaluated using field diagnostic tools. **Journal of Fish Biology**, v. 73, n. 6, p. 1351–1375, out. 2008.

COPPO, J. A.; MUSSART, N. B.; FIORANELLI, S. A. Blood and urine physiological values in farm-cultured *Rana catesbeiana* (Anura: Ranidae) in Argentina. **Revista De Biología Tropical**, v. 53, n. 3–4, p. 545–559, dez. 2005.

DWINELL, M. R. Online tools for understanding rat physiology. **Briefings in Bioinformatics**, v. 11, n. 4, p. 431–439, jul. 2010.

FRANCQ, B. G.; GOVAERTS, B. How to regress and predict in a Bland-Altman plot? Review and contribution based on tolerance intervals and correlated-errors-in-variables models: How to regress and predict in a Bland-Altman plot? Review and contribution based on tolerance intervals and correlated-errors-in-variables models. **Statistics in Medicine**, v. 35, n. 14, p. 2328–2358, 30 jun. 2016.

HARGREAVES B., A. et al. Glycogen Determination in Bovine Muscle: A Proposal for Rapid Determination. **Chilean Journal of Agricultural Research**, v. 69, n. 3, p. 366–372, set. 2009.

HIGBIE, C. T.; ESHAR, D.; BELLO, N. M. Evaluation of three point-of-care meters and a portable veterinary chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 6, p. 532–539, jun. 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF DIABETES ATLAS - 7TH EDITION**. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 3 maio. 2017.

LA GRANGE, L. J.; MUKARATIRWA, S. Assessment of selected biochemical parameters and humoral immune response of Nile crocodiles (*Crocodylus niloticus*) experimentally infected with *Trichinella zimbabwensis*. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 85, n. 1, p. 1085, 21 ago. 2014.

LIESKE, C. L. et al. Evaluation of 4 handheld blood glucose monitors for use in seabird rehabilitation. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 16, n. 4, p. 277–285, dez. 2002.

OLIVEIRA, Y. S. G. DE et al. COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS LABORATORIAL E PORTÁTIL NA ANÁLISE DA GLICEMIA EM FELINOS COM AMOSTRAS DE SANGUE VENOSO CENTRAL E CAPILAR. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 2, p. 279–286, jun. 2015.

PETERSEN, A. M.; GLEESON, T. T. Characterization of circannual patterns of metabolic recovery from activity in *Rana catesbeiana* at 15 C. **Journal of Experimental Biology**, v. 210, n. 10, p. 1786–1797, 15 maio 2007.

PETRITZ, O. A. et al. Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, n. 3, p. 350–354, 1 fev. 2013.

POITOUT, V.; MOATTISIRAT, D.; REACH, G. Calibration in Dogs of a Subcutaneous Miniaturized Glucose Sensor Using a Glucose Meter for Blood-Glucose Determination. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 7, n. 8, p. 587–592, 1992.

SILVA, C. A. DA; M.S.NUNES, W.; SILVA, C. S. DA. Interferência sazonal no metabolismo da *Rana catesbeiana* Shaw, 1802 (Anura, Ranidae). **Revista Brasileira de Zootecias**, v. 4, n. 1, 8 set. 2009.

STOOT, L. J. et al. Use of portable blood physiology point-of-care devices for basic and applied research on vertebrates: a review. **Conservation Physiology**, v. 2, n. 1, p. cou011-cou011, 4 abr. 2014.

TENNENT-BROWN, B. S. et al. Comparison of three point-of-care blood glucose meters for use in adult and juvenile alpacas. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 3, p. 380–386, 1 ago. 2011.

TONYUSHKINA, K.; NICHOLS, J. H. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. **Journal of diabetes science and technology (Online)**, v. 3, n. 4, p. 971–980, jul. 2009.

WITTROCK, J. A. M.; DUFFIELD, T. F.; LEBLANC, S. J. Short communication: Validation of a point-of-care glucometer for use in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4514–4518, jul. 2013.

YAHALOM, B. et al. Evaluation of Blood Glucose Levels Using a Handheld Glucometer as Compared with a Clinical Chemistry Analyzer in BBDP/Wor and BBZDR/Wor Rats. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 813–813, set. 2011.

GLOSSÁRIO

Glicemia – registro dos níveis de glicose no sangue.

Hematócrito – porcentagem de volume ocupado pelos eritrócitos.

Hiperglicemia – níveis de glicose acima do normal recomendável.

Hipoglicemia – níveis de glicose abaixo do normal recomendável.

Diabetes mellitus – doença de origem genética que afeta o processamento de glicose do organismo, sendo classificada em tipo 1 e tipo 2.

Método de bancada – conhecido também como método laboratorial ou método padrão, método de leitura mais confiável para medição de solutos sanguíneos.

Teste de validação – baseado em cálculos estatísticos, testa a confiança do método alternativo de medição de soluto (glicose, lactato, pH) comparando com o método de bancada.

Web of Science – conjunto de banco de dados para busca de referências bibliográficas. Não contem os textos integrais das publicações.