



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**  
**Escola de Farmácia**



**ISABELLA DE CÁSSIA MARQUES**

**DIABETES MELLITUS: PRINCIPAIS ASPECTOS E  
DIAGNOSTICO ATRAVÉS DA DOSAGEM DE  
HEMOGLOBINA GLICADA**

Ouro Preto, julho de 2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**  
**Escola de Farmácia**



**ISABELLA DE CÁSSIA MARQUES**

**DIABETES MELLITUS: PRINCIPAIS ASPECTOS E  
DIAGNOSTICO ATRAVÉS DA DOSAGEM DE  
HEMOGLOBINA GLICADA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: Prof. Dr. Sidney Augusto V. Filho

Ouro Preto, julho de 2018

M357d Marques, Isabella .  
Diabetes Mellitus [manuscrito]: principais aspectos e diagnóstico através da dosagem de hemoglobina glicada. / Isabella Marques. - 2018.

48f.: il.: color; grafs; mapas.

Orientador: Prof. Dr. Sidney Vieira Filho.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Diabetes mellitus. 2. Hemoglobina glicada. 3. Insulina- Dosagem. I. Vieira Filho, Sidney . II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.379-008.64

Catálogo: [ficha@sisbin.ufop.br](mailto:ficha@sisbin.ufop.br)



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP  
Escola de Farmácia

---

## TERMO DE APROVAÇÃO

### DIABETES MELLITUS: PRINCIPAIS ASPECTOS E DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DA DOSAGEM DE HEMOGLOBINA GLICADA

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **ISABELLA DE CÁSSIA MARQUES**, matrícula 11.2.2080 em 04 de julho de 2018, e aprovado pela comissão examinadora:

Prof. Sidney Augusto Vieira Filho  
Orientador, DEFAR-EF-UFOP

MSc. Regina Aparecida Gomes Assenço  
CIPHARMA-UFOP

Profa. Dra. Sonia Maria de Figueiredo  
DEALI-ENUT-UFOP

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelas infinitas misericórdias que se renovam a cada dia, obrigada pelo sustendo, força e sabedoria para chegar até aqui. Aos meus pais, Vicente de Paula Marques e Rosangela Maria Lopes Marques, pelo amor incondicional, as orações e o apoio, que foram imprescindíveis nessa conquista. A minha avó Dona Geralda que sempre me apoiou e foi de grande importância nessa caminhada.

Ao meu noivo Felipe Sacramento pelo apoio, paciência e carinho durante todo esse tempo. Aos meus irmãos, Paulo Henrique Lopes Marques e Tarcísio Lopes Marques pela companhia, as minhas tias Irene Novais e Roselene Lopes pelo apoio e carinho, as minhas primas Júnia Novais, Isis Lopes Pereira e especialmente Michele Valadares e Charles Valadares que foram a base desta caminhada.

E minha família, pela companhia e apoio que sempre me deram, minha eterna gratidão!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sidney Augusto Vieira Filho, que me orientou e me deu o prazer de considerá-lo um amigo, meu amigo Bibó, sempre com as palavras certas, bons conselhos e uma boa prosa. Obrigada por acreditar em mim e conceder mais essa oportunidade. Cada orientação, ensinamento, incentivo, correção, vou levar comigo para sempre. Obrigada pelo simples prazer que tive em ser sua aprendiz. Você é o exemplo de profissional que quero ser um dia, o melhor que eu poderia ter! Obrigada!

A Universidade Federal de Ouro Preto e à Escola de Farmácia, professores e funcionários pela oportunidade do curso da graduação e pela boa convivência. Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade e aceitação do convite.

As minhas amigas em especial Vanessa Zacarias, Flávia Carvalho, Nathalia Sather, Jéssica Sampaio, Letícia Melo, Daiane Severino, enfim todas as amigas que a UFOP me proporcionou. Vocês foram fundamentais nessa caminhada.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma doença que afeta grande parte da população mundial. Este fato constitui uma grande preocupação, principalmente no que diz respeito à saúde pública. O tratamento precoce e monitoramento do nível glicêmico são de extrema importância para diminuir a incidência de possíveis complicações em pacientes diabéticos. O exame de hemoglobina glicada (HbA1c) é o mais indicado para acompanhamento do Diabetes Mellitus. Neste caso, tem-se como referência os estudos Control and Complications Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Os dados destes estudos comprovam que os níveis de hemoglobina glicada são determinantes para a detecção e monitoração do Diabetes Mellitus. Devido ao aumento do número de casos é preciso conscientizar a população em relação a adoção de medidas preventivas, para evitar a doença, garantir a detecção precoce e manter diabéticos sob controle. Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi abordar Diabetes Mellitus correlacionando-o com os níveis glicêmicos e a utilização da hemoglobina glicada como método de diagnóstico.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, hemoglobina glicada.

**ABSTRACT**

Diabetes Mellitus is a disease that affects a large part of the world's population. This is a major concern, particularly with regard to public health. Early treatment and monitoring of glucose levels are extremely important to reduce the incidence of possible complications in diabetic patients. The glycated hemoglobin (HbA1c) test is most appropriate for monitoring Diabetes Mellitus. In this case, reference is made to the Control and Complications Trial (DCCT) and the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Data from these studies demonstrate that glycated hemoglobin levels are determinant for the detection and monitoring of Diabetes Mellitus. Due to the increase in the number of cases, the population needs to be made aware of the adoption of preventive measures, to prevent disease, to ensure early detection and to keep diabetics under control. In this context, the objective of the present study was to address Diabetes Mellitus correlating it with glycemic levels and the use of glycated hemoglobin as a diagnostic method.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, glycated hemoglobin.

**LISTA DE FIGURAS**

---

<b>Figura</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
<b>5.1</b>	Gráficos com dados epidemiológicos da Diabetes mellitus no Brasil.....	19
<b>5.2</b>	Dados epidemiológicos da Diabetes mellitus no Brasil por capital.....	19
<b>5.3</b>	Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langherans no pâncreas.....	22
<b>6.1</b>	Moléculas de glicose (G) ligadas à molécula de hemoglobina, formando a hemoglobina glicada.....	35
<b>6.2</b>	Hemoglobina (Hb), não-glicada (Hb0), glicada (Hb1) e suas frações.....	35

---

SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>2.1. Objetivo geral</b> .....	13
<b>2.2. Objetivos específicos</b> .....	13
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	14
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>5. DIABETES MELLITUS</b> .....	17
<b>5.1. Dados epidemiológicos de Diabetes Mellitus no Brasil</b> .....	17
<b>5.2. Fisiopatologia da Diabete Mellitus</b> .....	20
<b>5.3. Classificação etiológica do diabetes mellitus</b> .....	22
5.3.1. Diabetes mellitus tipo 1 .....	23
5.3.2. Diabetes mellitus tipo 2 .....	23
5.3.3. Outros tipos específicos de diabetes mellitus .....	23
5.3.4. Diabetes gestacional .....	24
<b>5.4. Fatores de risco para diabetes mellitus</b> .....	25
<b>5.5. Complicações associadas ao diabetes mellitus</b> .....	25
<b>5.6. Métodos e critérios e diagnóstico laboratorial</b> .....	26
<b>5.7. Aspectos nutricionais do diabetes mellitus</b> .....	26
5.7.1. Educação nutricional para pacientes diabéticos .....	26
5.7.2. Etapas básicas da educação nutricional .....	27
5.7.2.1. <i>Diagnóstico Nutricional</i> .....	27
5.7.2.2. <i>Recomendações para elaboração do plano de ação</i> .....	27
5.7.2.3. <i>Plano de ação</i> .....	27
5.7.3. Dietoterapia e principais nutrientes relacionados ao diabetes mellitus 2 .....	28
5.7.3.1. <i>Recomendações nutricionais</i> .....	29
5.7.3.1.1. <i>Carboidratos</i> .....	29
5.7.3.1.2. <i>Proteínas</i> .....	30
5.7.3.1.3. <i>Lipídeos</i> .....	31
5.7.3.1.4. <i>Sódio</i> .....	31
5.7.3.1.5. <i>Vitaminas e minerais</i> .....	32

## SUMÁRIO

---

5.7.3.1.6. <i>Fibras alimentares</i> .....	32
5.7.4. Alimentos Funcionais .....	32
<b>6. HEMOGLOBINA GLICADA</b> .....	<b>34</b>
<b>6.1. Frequência recomendada para a realização dos testes de A1c</b> .....	<b>36</b>
<b>6.2. Aspectos laboratoriais</b> .....	<b>36</b>
6.2.1. Fase pré-analítica .....	36
6.2.1.1. <i>Variação biológica</i> .....	36
6.2.1.2. <i>Interferentes analíticos</i> .....	37
6.2.1.3. <i>Coleta, processamento e conservação das amostras</i> .....	38
6.2.2. Fase analítica .....	38
6.2.2.1. <i>Métodos rastreáveis à referência DCCT e certificação NGSP</i> .....	38
6.2.2.2. <i>Critérios de escolha do método para rotina laboratorial</i> .....	39
6.2.2.3. <i>Fundamentos metodológicos para dosagem de A1C</i> .....	39
<b>7. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>8. CONCLUSÕES</b> .....	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>
<b>ANEXO A - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO HBA1C</b> .....	<b>48</b>

### 1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da insuficiência da insulina à fim de proporcionar adequadamente seus efeitos. É um problema de saúde pública e, por ser de caráter crônico, é uma doença que acomete grande proporção da população. Estima-se que existam mais de cinco milhões de diabéticos no Brasil, sendo que metade dos indivíduos dessa população não é diagnosticada.

Baseado na etiologia dessa doença, uma das classificações existentes é o DM tipo 2, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. O diabetes tipo 2 representa 95 % dos casos, acometendo qualquer idade, mas geralmente diagnosticado após os 40 anos.

O diagnóstico correto e precoce do DM do tipo 2 possibilita a adoção de medidas terapêuticas que impeçam o aparecimento de complicações crônicas, principalmente as cardiovasculares. Os sintomas clássicos envolvem: poliúria, polidipsia ou sede excessiva provocada por diabetes, polifagia e perda ponderal, que podem estar presentes em ambos os tipos de diabetes, porém são mais agudos no tipo 1. Em geral, o DM tipo 2 evolui de forma insidiosa e assintomática e muitas vezes seu diagnóstico acontece em função de complicações tardias da doença.

Para um diagnóstico adequado de DM são considerados os valores de glicemia de jejum, de no mínimo 8 horas, acima de 126 mg/dL. Resultados dessa natureza são indicativos da realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que consiste na ingestão de 75g de glicose, seguida de sua dosagem em amostra de sangue coletada após 2 horas. Caso sejam obtidos valores acima de 140 mg/dL é identificada a presença de intolerância à glicose.

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi proposta como critério para diagnóstico, por possibilitar uma avaliação da exposição e pelo fato de que seus valores permanecem estáveis após a coleta. Adicionalmente, é um excelente método de acompanhamento laboratorial da DM (SBD, 2016). De acordo com o estudo DCCT (1993), a utilização da dosagem de hemoglobina glicada é considerada como um parâmetro de diagnóstico da doença e de controle de pacientes diabetes. Este fato foi posteriormente comprovado pelo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998).

## INTRODUÇÃO

---

Segundo DCCT (1993) o diagnóstico precoce da DM e o controle glicêmico é imprescindível para minimizar as possíveis complicações micro, macro vasculares e nefropatia que o Diabetes mellitus acarreta para o paciente. Os resultados obtidos pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (1993) e através do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998), corroboraram para existência de uma relação entre o risco de complicações microvasculares e o controle glicêmico. (*DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL*, 1993). A partir desses estudos realizados em 1993, o uso da Hemoglobina glicada passou a ser considerada como critério diagnóstico pela comunidade científica. A hemoglobina glicada (A1C) é um marcador da glicemia crônica por refletir a exposição glicêmica dos últimos dois a três meses anteriores à coleta de sangue, e é uma eficiente ferramenta na identificação de diabetes (ANDRIOLO et al, 2003).

O monitoramento dos níveis glicêmicos juntamente com informações sobre as causas e o tratamento dos diabetes constituem importantes ferramentas para detecção precoce. A educação voltada para o diabetes proporciona um controle mais adequado dos níveis de glicose, no qual os indivíduos são induzidos a uma mudança de comportamento adotando práticas de uma vida saudável.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Apresentar as principais características do Diabetes Mellitus, com ênfase para a dosagem de hemoglobina glicada.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Conceituar diabetes e apresentar suas principais características
- Conceituar dosagem de hemoglobina glicada
- Correlacionar o diabetes mellitus com hemoglobina glicada

### 3. JUSTIFICATIVA

O diabetes *mellitus* é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. Em função da insulina de participar de diferentes mecanismos bioquímicos-metabólicos, a doença é caracterizada por hiperglicemia crônica associada a distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídeos e de proteínas. Em função da alteração destas três rotas metabólicas serem alteradas, ocorre um comprometimento do organismo como um todo. Portanto, a longo prazo, o diabetes *mellitus* provoca disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS, et al. 2016).

É uma doença conhecida a várias décadas, sendo caracterizada principalmente por hiperglicemia (aumento dos níveis de glicose no sangue), resultado de defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou ambos (DIRETRIZES SBD, 2016).

O principal sintoma desta doença envolve poliúria, polifagia, sede excessiva ou polidipsia, perda de peso. Também são observados sintomas como aumento de micção, cansaço, fraqueza, prurido vulvar, aumento da incidência de vaginites, redução brusca da acuidade visual, proteinúria, retinopatia, ulcerações no pé, infecções urinárias e candidíase (GROSS, et al. 2016).

Geralmente a dosagem dos níveis de glicose é feita em amostras de soro ou plasma. O método mais utilizado atualmente para dosagem de glicemia é o enzimático, por meio de oxidase ou hexoquinase (DIRETRIZES SBD, 2016).

A dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) é realizada utilizando diferentes métodos, que são fundamentados em diferenças físicas, químicas ou imunológicas entre a fração glicada, hemoglobina glicada (HbA1 ou HbA1c) e a não glicada HbA0.

O método de dosagem é classificado em dois grandes grupos, que são fundamentados:

1. Em ligações específicas ou
2. Na diferença de carga elétrica entre a hemoglobina glicada (GHb) e a não glicada (HbA0).

## JUSTIFICATIVA

---

Este último, baseado em carga elétrica, envolve processo de cromatografia líquida por troca iônica. O objetivo dessa cromatografia é separar diferentes constituintes de uma mistura de substâncias para identificação, quantificação ou obtenção de algum constituinte na sua forma pura, para diversos fins.

#### **4. METODOLOGIA**

Foi realizado um levantamento sistemático da literatura no período de janeiro a maio de 2018.

Para a obtenção dos artigos foram utilizados bancos de dados tais como Periódicos Capes, Scopus, Scielo, SciFinder, ChemWeb, PubMed e outros. As buscas foram realizadas por temas como diabetes mellitus, dosagem de hemoglobina glicada e dietoterapia para pacientes portadores de diabetes mellitus.

Foram selecionados artigos que abordavam a correlação do diabetes mellitus e a dosagem de hemoglobina glicada, bem como aqueles que tratavam do papel da dietoterapia no tratamento do diabetes mellitus.

### 5. DIABETES MELLITUS

O diabetes Mellitus (DM) envolve distúrbios metabólicos causados pelo aumento do nível de glicose sanguínea ou hiperglicemia, devido à falta de insulina ou incapacidade desta de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (DIRETRIZES SBD, 2016). O DM é classificado como sendo do tipo 1, resultante de um processo autoimune ou de forma idiopática, associado à destruição das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, gerando a sua deficiência e levando a hiperglicemia. E, a DM tipo 2 é caracterizada pela resistência à insulina ou pela diminuição da secreção desta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2015).

O diagnóstico laboratorial do DM baseia-se em três critérios: a glicemia casual, a glicemia em jejum e a glicemia após duas horas de sobrecarga de 75 gramas de glicose, quando superior a 200 mg/dL para o primeiro caso, 126 mg/dL (7 mmol/L) para o segundo caso e 200 mg/dL (11 mmol/L) para o terceiro (WHO/IDF, 2006; BARRETT, 2013).

A hemoglobina glicada (HbA1C) é considerada como padrão-ouro para o acompanhamento glicêmico de pacientes portadores de diabetes e reflete a glicose plasmática média dos últimos 2-3 meses, e é um critério de diagnóstico quando superior a 6,5% (ADA, 2015).

A insulina regula a concentração glicêmica, por induzir a captação e o metabolismo da glicose para os músculos e tecido adiposo, além de inibir a degradação de glicogênio, lipídeos e proteínas (BRUNTON *et al.*, 2012). A principal utilidade da determinação da insulina é a investigação das causas de hipoglicemia. A hipoglicemia ocorre devido ao hiperinsulinismo, insulinoma, síndrome da insulina autoimune ou por fatores não mediadores da insulina. Hipoglicemia é caracterizada por concentração plasmática de glicose  $\leq 3,3 - 2,8$  nmol/l (quando inferior a 70 mg/dL) em adultos e  $< 3,0 - 2,5$  nmol ( quando inferior 60 mg/dl) em crianças (SBD,2016).

#### 5.1. Dados epidemiológicos de Diabetes Mellitus no Brasil

Os estudos epidemiológicos brasileiros apontam que nas últimas três décadas houve uma variação de 2% a 13% de pessoas com DM. Na década de 80, o predomínio de Diabetes na população brasileira era de cerca de 2%, já na década de 90 do século passado encontrou-se um predomínio mais alto, variando entre 7% e 13% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE

ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2015). Note-se que esses índices são muito superiores aos da Pesquisa de Saúde Mundial, realizada em 2003, que identificou um percentual de pessoas com Diabetes de 6,2%.

Um estudo baseado em inquérito de morbidade auto referida, realizado em 2006, identificou uma prevalência de Diabetes em 5,3%. A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 1998/2003/2008, sobre a prevalência do Diabetes no Brasil mostrou uma elevação de 2,9% em 1998 para 4,3% em 2008 (foram pesquisadas no ano de 1998 - 217.709, no ano de 2003 - 254.870 e no de 2008 - 271.677 pessoas com 18 anos ou mais de idade).

Estudos revelam como fatores de risco ao DM: a idade (predomínio acima de 60 anos) sobrepeso/obesidade e sedentarismo. Nos estudos realizados a média de idade encontrada foi de 63,4 anos, 63,7 anos e acima de 40 anos. Em relação ao sobrepeso e obesidade, o Índice de Massa Corporal (IMC) foi de 27,79 (sobrepeso). Em outro estudo, entre os diabéticos, 45,5% dos adolescentes, 36,0% dos adultos e 60,4% dos idosos apresentaram sobrepeso, enquanto 40,1% dos adultos eram obesos. Pesquisa com dados secundários de 7.938 diabéticos (HiperDia) encontrou 42,9% de sedentários.

Em todas as regiões brasileiras, em 2008, a prevalência de DM entre mulheres foi maior em comparação com os homens (a maior diferença entre os sexos foi na região Norte, a partir dos 60 anos). A região Sul apresentou prevalência mais elevada entre as mulheres de 70 a 79 anos, em torno de 21,5%. No entanto, entre os homens da mesma faixa etária, a maior prevalência foi registrada na região Centro-Oeste, em torno de 17,3%. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se torna mais comum entre indivíduos com idade mais avançada, alcançando menos de 1,0% dos indivíduos entre 18 e 29 anos e mais de 10,0% dos indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Um estudo, realizado em 2010, encontrou prevalência de 14,9% e 15,8%, para homens e mulheres idosos, respectivamente. Entre os estudos aqui analisados identificou-se que a prevalência de DM é maior na população feminina. Uma possível explicação para tais dados é o fato de as mulheres serem mais preocupadas com a saúde e, assim, procuram mais assistência e vivenciam maior autocuidado em relação ao homem (DIRETRIZES SBD, 2016).

Quanto à escolaridade, estudos revelam que quanto menor o nível de escolaridade e de informação maior é a tendência ao desenvolvimento da doença, logo evidenciou-se que a



### 5.2. Fisiopatologia da Diabetes Mellitus

Além das funções digestivas, o pâncreas secreta dois hormônios importantes, a insulina e o glucagon. O pâncreas é composto por dois tipos principais de estruturas: os ácinos, que secretam sucos digestivos para o duodeno e as ilhotas de Langherans, que secretam insulina e glucagon diretamente para o sangue. A ilhota de Langherans do ser humano contém três tipos principais de células, alfa, beta e delta. As células betas secretam insulina, as células alfas secretam glucagon e as células delta secretam somatostatina, cujas funções mais importantes não foram totalmente esclarecidas. A função básica da insulina é a ativação dos receptores das células - alvo e os consequentes efeitos celulares. O principal efeito celular da insulina é o de tornar as membranas celulares altamente permeáveis à glicose (GUYTON; HALL, 2006).

Imediatamente após uma refeição rica em carboidratos, a glicose que é absorvida pelo sangue causa uma rápida secreção de insulina. Esta, por sua vez, promove a captação, o armazenamento e a rápida utilização da glicose por quase todos os tecidos corporais, mas especialmente pelos músculos, pelo tecido adiposo e pelo fígado (GUYTON; HALL, 2006).

Quando os músculos não estão sendo exercitados durante o período subsequente a uma refeição e ainda assim a glicose está sendo transportada em abundância para as células musculares, a maior parte da glicose é armazenada sob a forma de glicogênio muscular que pode ser utilizado posteriormente para fins energéticos. De todos os efeitos da insulina, um dos mais importantes é fazer com que a maior parte da glicose absorvida após uma refeição seja quase imediatamente armazenada no fígado, sob a forma de glicogênio (GUYTON; HALL, 2006).

Assim, o fígado remove glicose do sangue quando ela está presente em excesso após uma refeição e a devolve ao sangue quando sua concentração sanguínea cai entre as refeições. O cérebro é muito diferente da maioria dos outros tecidos do corpo, na medida em que nele a insulina exerce pouco ou nenhum efeito sobre a captação ou a utilização da glicose. Em vez disso, as células cerebrais são permeáveis à glicose e podem utilizá-la sem a intermediação da insulina. As células cerebrais também são muito diferentes da maioria das outras células do corpo, na medida em que normalmente utilizam apenas glicose para fins energéticos (SBD,2016)

Por esta razão, é essencial que o nível sanguíneo de glicose seja sempre mantido acima de um nível crítico. Quando a glicemia efetivamente cai em demasia, ocorrem sintomas de choque hipoglicêmico, caracterizado por irritabilidade nervosa progressiva que leva a desfalecimento, convulsões e mesmo coma. Todos os aspectos da degradação e utilização da gordura para fornecimento de energia experimentam grande incremento na ausência de insulina.

A concentração sanguínea de glicose e a secreção de insulina possuem uma relação de feedback. Quando a glicemia aumenta, a secreção de insulina aumenta rapidamente. O glucagon exerce várias funções opostas às da insulina. A mais importante delas é seu efeito de aumentar a concentração sanguínea de glicose.

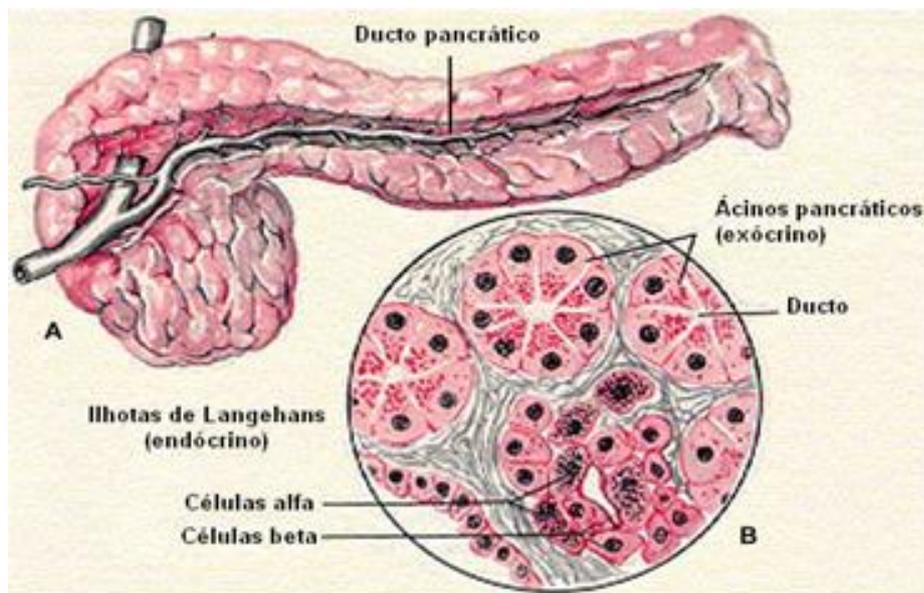
A injeção de glucagon purificado num animal produz intenso efeito hiperglicêmico. Os dois principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo da glicose são a decomposição do glicogênio hepático (glicogenólise) e o aumento da gliconeogênese. O aumento da glicose sanguínea inibe a secreção de glucagon.

Em pessoas normais, a concentração sanguínea de glicose é mantida dentro de limites muito estreitos, em geral na faixa de 80 a 90 mg/dl de sangue quando em jejum podendo chegar a 140 mg/dl após uma refeição. O fígado funciona como um importante sistema tampão para a glicose sanguínea (GUYTON; HALL, 2006)

O diabetes mellitus decorre da diminuição da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. A hereditariedade da geralmente uma contribuição importante para o diabetes. Ela faz aumentar a suscetibilidade das células beta aos vírus ou favorecendo o desenvolvimento de anticorpos auto - imunes contra as células beta e, em outros casos, parece haver uma simples tendência hereditária para a degeneração das células beta (SBD,2016).

A obesidade também contribui para o desenvolvimento do diabetes. A teoria do tratamento do diabetes se baseia na administração de insulina suficiente para possibilitar que o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas fique tão próximo do normal quanto possível. Os pacientes diabéticos têm tendência extremamente forte ao desenvolvimento de aterosclerose, cardiopatia coronária grave e múltiplas lesões micro circulatórias (GROSS, et al. 2016).

**Figura 5.3:** Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langherans no pâncreas.



Fonte: BRASIL ACADÊMICO, Cientistas descobrem nova forma de tratar diabetes tipo 2 em roedores. <sup>2</sup>

### 5.3. Classificação etiológica do diabetes mellitus

O diabetes mellitus é a síndrome defeituosa de carboidratos, lipídeos e proteínas, causado tanto pela ausência de secreção de insulina como pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (SBD, 2016).

Existem dois tipos gerais de diabetes mellitus (SBD,2016).

- 1- O diabetes tipo 1, também chamado de diabetes mellitus dependente de insulina (DMID), é causado pela ausência de secreção da insulina;
- 2- O diabetes tipo 2, também chamado de diabetes mellitus não dependente de insulina (DMNID), é inicialmente causado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Essa sensibilidade reduzida à insulina é frequentemente chamada de resistência insulínica.
- 3- Outros tipos específicos de diabetes mellitus
- 4- Diabetes mellitus gestacional

---

<sup>2</sup> Disponível em: <<http://blog.brasilacademico.com/2011/06/cientistas-descobrem-nova-forma-de.html>> acessado em 13/11/2017

### **5.3.1. Diabetes mellitus tipo 1**

Acomete cerca de 5 a 10% dos portadores de DM, e geralmente tem início em indivíduos com menos de 30 anos de idade, entretanto pode acometer pessoas em qualquer faixa etária. Ocorre devido à destruição das células beta do pâncreas, geralmente por processo autoimune, determinada forma autoimune tipo 1A, ou, de forma menos frequente, por causa desconhecida, determinada forma idiopática tipo 1B (GROSS, et al. 2016).

### **5.3.2. Diabetes mellitus tipo 2**

É a forma mais comum de DM, acometendo cerca de 90% dos pacientes diabéticos, e resulta da deficiência da secreção de insulina ou de sua ação, podendo culminar em um aumento da produção hepática de glicose, decorrentes dessas alterações em torno da insulina. A predisposição para ocorrência de DM tipo 2 está interligada entre fatores genéticos e ambientais, onde o estilo de vida é um dos fatores principais para o seu desencadeamento (CHAVES; ROMALDINI, 2002).

A maioria dos casos apresenta excesso de peso ou deposição central de gordura. Em geral, mostram evidências de resistência à ação da insulina e o defeito na secreção de insulina manifesta-se pela incapacidade de compensar essa resistência. Em alguns indivíduos, no entanto, a ação da insulina é normal, e o defeito secretor mais intenso (SBD, 2016).

Geralmente seu desenvolvimento é lento, principalmente nas fases iniciais da doença, o que faz com que essa forma de diabetes permaneça por muitos anos sem diagnóstico, devido ao desenvolvimento gradativo da hiperglicemia e a ausência de sintomas característicos. Isso potencializa as chances de agravamento da doença, uma vez que o diagnóstico geralmente é tardio (GROSS, et al. 2016).

### **5.3.3. Outros tipos específicos de diabetes mellitus**

Alguns tipos de DM são menos frequentes e podem ser desencadeados por doenças ou pelo uso de alguns medicamentos. Entre outros fatores desencadeadores do DM, poderíamos incluir: pancreatemia (retirada do órgão pâncreas), doença pancreática, infecções e endocrinopatias:

distúrbios da adeno - hipófise, suprarrenal, células alfa das ilhotas de Langerhans, dentre outros. Afirma ainda que: entre os medicamentos, o uso de corticoides, diuréticos (hidroclorotiazida) e betabloquadores (propranolol) em doses elevadas podem estar associados ao desencadeamento de diabetes. Então, a partir destas considerações, amplia-se o conhecimento sobre o uso dessas medicações, avaliando-se seus riscos desde já, além do mais, são drogas muito utilizadas ultimamente, pois são fornecidas pelo Sistema Único de saúde – SUS (BAZOTTE, 2010).

Recentemente, tem-se dado ênfase a 2 categorias de tipos específicos de diabetes: diabetes do adulto de início no jovem (Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY) e diabetes LADA. O tipo MODY engloba um grupo heterogêneo de diabetes sem predisposição para a cetoacidose e sem obesidade, com hiperglicemia leve, com início antes dos 25 anos de idade e com várias gerações de familiares com diabetes, configurando uma herança autossômica dominante. Usualmente, estes pacientes apresentam um defeito de secreção de insulina relacionado a mutações em genes específicos. Estima-se que este tipo de diabetes seja responsável por cerca de 1 a 5% dos casos de diabetes (BAZOTTE, 2010).

LADA: A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma doença autoimune (DAI), caracterizada pela deficiência de insulina por destruição progressiva dos ilhéus pancreáticos. É a forma mais prevalente de diabetes autoimune de aparecimento no adulto. Pode ocorrer em 2 a 12% dos doentes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Clinicamente, os indivíduos com LADA representam um grupo heterogêneo de doentes com títulos variáveis de anticorpos, índice de massa corporal (IMC) e progressão para insulino terapia (SBD, 2016).

O diagnóstico baseia-se nos critérios propostos: idade inferior a 50 anos ao diagnóstico; presença de sintomas agudos, índice de massa corporal (IMC)  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , história pessoal ou familiar. A presença de pelo menos duas destas características clínicas tem uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 71%, na identificação de doentes com LADA (SBD, 2016).

### **5.3.4. Diabetes gestacional**

É a hiperglicemia diagnosticada na gravidez, de intensidade variada, geralmente se resolvendo no período pós-parto, mas retornando anos depois em grande parte dos casos. Representa riscos

tanto para a mãe quanto para o bebê, e a probabilidade de que as mulheres que desenvolveram DG se tornem diabéticas futuramente são consideráveis (SBD, 2016).

Os fatores de risco associados ao diabetes gestacional são semelhantes aos descritos para o diabetes tipo 2, incluindo, ainda, idade superior a 25 anos, ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal (SBD, 2016).

### **5.4. Fatores de risco para diabetes mellitus**

O diabetes mellitus desenvolve-se através da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais, ou seja, indivíduos que são geneticamente propensos a ter diabetes podem apresentar a doença quando expostos a determinados eventos (fatores ambientais) durante a vida. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), os fatores de risco para a DM são relacionados aos fatores genéticos, principalmente no caso de DM tipo 1, e o diagnóstico de pré - diabetes, pressão alta, colesterol alto ou triglicérides alteradas, sobrepeso com acúmulo de gordura focalizada em especial na região abdominal, Síndrome do Ovário Policístico, depressão ou medicamentos glicocorticoides, que estão mais ligados a DM tipo 2 (SBD,2016).

### **5.5. Complicações associadas ao diabetes mellitus**

O estilo de vida do paciente diabético, incluindo fatores como sedentarismo, alimentação e até mesmo a maneira que ele controla os seus níveis glicêmicos através do tratamento, influenciam nas complicações advindas do DM. Visto isso, é de extrema importância o controle dos níveis glicêmicos, uma vez que a persistência dessa hiperglicemia pode culminar em complicações agudas, como, cetoacidose diabética, coma hiperosmolar não - cetótico e hipoglicemia, quanto complicações crônicas, como as microvasculares (neuropatia periférica, retinopatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica). Ambas as complicações estão relacionadas ao tempo da doença, onde a aguda tem a manifestação de seus sintomas de forma mais imediata, e a crônica provém de uma manifestação dos seus sintomas após anos de evolução da doença, e que se relacionam diretamente a um controle glicêmico inadequado (CHAVES; ROMALDINI, 2002).

### **5.6. Métodos e critérios e diagnóstico laboratorial**

Considerando ser o DM uma doença crônica que requer tanto uma assistência médica contínua como a educação do paciente visando o auto - controle da doença, e as sérias complicações agudas e crônicas, estabelecer o diagnóstico precoce é fundamental para reduzir e prevenir os agravos vasculares. Por algumas décadas, o diagnóstico de diabetes baseia-se na detecção da hiperglicemia. Existem quatro tipos de exames que podem ser utilizados no diagnóstico do DM: glicemia casual, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em duas horas (TOTG) e, em alguns casos, hemoglobina glicada (HbA1c). Para se considerar o diagnóstico de DM, devem ser obtidos valores de glicemia de jejum (mínimo de 8 horas) acima de 126 mg/dL. A presença de valores na faixa de 100 mg/dL e 126 mg/dL recomendam a realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que consiste na ingestão de 75 g de glicose anidra, seguida de uma coleta de sangue após 2 horas de ingestão dessa glicose anidra. Caso sejam obtidos valores acima de 140 mg/dL, é identificada a presença de intolerância à glicose (SBD, 2016). Já valores acima de 200 mg/dL diagnosticam a presença de DM.

Indivíduos que apresentam os valores de glicemia de jejum normal, mas que possuam fatores de risco para DM, como obesidade, sedentarismo, história familiar de DM e idade superior a 45 anos, devem realizar o TOTG para fins diagnósticos, sendo os exames considerados padrão ouro para diagnóstico (GROSS, et al. 2004). A Hemoglobina Glicada (HbA1c) foi proposta como um critério para diagnóstico, já que avalia a exposição à glicemia com o tempo e seus valores permanecem estáveis após a coleta. Além disso, é considerada o padrão ouro para acompanhamento laboratorial da DM (SBD, 2016).

### **5.7. Aspectos nutricionais do diabetes mellitus**

#### **5.7.1. Educação nutricional para pacientes diabéticos**

A educação nutricional tem como finalidade difundir conhecimentos básicos de nutrição; criar uma postura consciente para a implementação de hábitos alimentares condizentes com um bom estado nutricional; desmistificar tabus e falsos conceitos e capacitar multiplicadores de condutas adequadas de alimentação (ADA, 2008).

A educação nutricional é, antes de mais nada, uma questão de cidadania. Alcançar uma condição satisfatória e equilibrada de alimentação-nutrição pressupõe a dura tarefa de conquistar condições dignas de sobrevivência. O nutricionista deve ser o agente que promoverá a capacitação de recursos humanos em educação nutricional. Para isso, deverá usar estratégias integradas e personalizadas na elaboração do currículo, programas de treinamento em serviço, e participar na produção e avaliação de recursos didáticos (LOTTENBERG, 2008).

### 5.7.2. Etapas básicas da educação nutricional

#### 5.7.2.1. *Diagnóstico Nutricional*

Proporciona os elementos necessários para a tomada de decisões sobre a orientação que se dará ao programa, para a execução de atividades e para a elaboração de uma linha de ação que permitirá sua avaliação posterior. Nesta etapa, será necessário estudar aspectos específicos da situação alimentar-nutricional do grupo sobre o qual se deseja realizar a intervenção educativa. Devem-se levar em conta também outras informações, como por exemplo, condições socioeconômicas, saneamento, acesso a serviços, escolaridade, etc., o que permitirá fixar metas realistas e avaliar, posteriormente, o impacto obtido como resultado da intervenção (SBD; 2006).

#### 5.7.2.2. *Recomendações para elaboração do plano de ação*

- Basear-se no diagnóstico da situação nutricional e nas necessidades da população.
- Ser claro, objetivo, de tal modo que explique claramente a meta que se pretende alcançar.
- Ser realista, levando-se em conta os recursos institucionais, humanos, econômicos e de tempo disponíveis.
- Avaliar, por meio de indicadores quantitativos e qualitativos, o impacto da ação.

#### 5.7.2.3. *Plano de ação*

A partir do diagnóstico, em que foram analisados aspectos relacionados com os conhecimentos e práticas alimentares do grupo alvo, procede-se à seleção de conteúdos e meios educativos (LOTTENBERG, 2008).

- Princípios básicos da alimentação;
- Grupos alimentares;
- Higiene alimentar;
- Elaboração de cardápios com uso de tabelas de substituição;
- Relação da alimentação com medicamentos e exercícios;
- Demonstração de práticas dietéticas (seleção, conservação, preparo, porcionamento e distribuição dos alimentos);
- Problemas nutricionais (obesidade, baixo peso, cárie dentária, etc.). Estes e outros temas podem ser desenvolvidos tanto individual como coletivamente.

### 5.7.3. Dietoterapia e principais nutrientes relacionados ao diabetes mellitus 2

Os principais objetivos da Dietoterapia no diabetes mellitus tipo 2 são os de manter em níveis adequados a glicose sanguínea, os níveis pressóricos e de lipídeos séricos. Sendo que as dietas de baixa caloria e a redução de peso contribuem com a melhoria do controle metabólico em longo prazo. É importante ressaltar que as dietas muito restritas em calorias não são efetivas na manutenção de perda de peso. É fator primordial na intervenção nutricional, manter a glicemia em níveis mais próximos do normal. A redução de peso é um objetivo muito importante no caso de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, pois aumenta o número de receptores de insulina e melhora as anormalidades pós-receptor, o que garante aumento da sensibilidade tecidual à insulina, bem como a tolerância à glicose. A perda de peso contribui com a redução da glicemia, pressão arterial e dislipidemia. (SAMPAIO; SABRY, 2007).

São diversas as estratégias que podem ser implementadas, são recomendáveis uma restrição de 250 a 500 kcal no plano dietético do paciente, sendo necessária uma dieta com todos os nutrientes necessários para um bom estado metabólico do mesmo, é aconselhável reduzir a gordura total, principalmente a saturada, agregando-se a um acompanhamento na atividade física. A dieta hipocalórica está relacionada a um melhor controle da glicemia por aumentar a sensibilidade à insulina. A perda de peso moderada (5 a 9 Kg) tem se evidenciado significativa para a redução da hiperglicemia, pressão arterial e dislipidemia. (CUPPARI, 2005).

Fracionar a dieta é outra estratégia que pode ser acrescentada, sendo importante incentivar a prática de atividade física acompanhada por um profissional da área e estimular esses pacientes

a adquirirem hábitos de vida saudáveis, onde eles terão uma maior consciência sobre a doença, modificando escolhas alimentares, atitudes e melhoria na qualidade de vida. (CUPPARI, 2005).

### *5.7.3.1. Recomendações nutricionais*

As recomendações nutricionais indicadas pela Associação Americana de Diabetes (ADA), são baseadas de acordo com a avaliação nutricional do paciente, hábitos alimentares e expectativas em relação ao tratamento. As necessidades nutricionais dos diabéticos são bem semelhantes às propostas para a população em geral (SAMPAIO; SABRY, 2007).

Especialmente no diabetes tipo 1, o esquema insulínico pode ser determinante na escolha do plano alimentar. Por exemplo, no esquema insulínico tradicional 1 ou 2 doses insulina/dia, é importante ter horários para comer, e manter a consistência, isto é, comer sempre nas mesmas quantidades. Isto ajuda evitar hipoglicemias e hiperglicemia. Já no esquema insulínico intensivo, com as insulínicas ultrarrápidas e rápidas, pode-se fazer um ajuste da dose, em virtude da quantidade de carboidrato a ser ingerido (SAMPAIO; SABRY, 2007).

O diabetes do tipo 2 está diretamente relacionado ao excesso de peso e alto consumo de gorduras na dieta. Manter um peso adequado e uma alimentação balanceada favorece o controle da glicemia e pode retardar o aparecimento do diabetes tipo 2. Hábitos alimentares saudáveis, que incluem maior oferta de alimentos pouco processados e naturais, menor consumo de gorduras, sal e bebidas alcoólicas previnem a pressão alta, a elevação dos níveis de colesterol e triglicérides no sangue e contribuem para manter o nível normal de glicemia (PEDROSA, 2005).

#### *5.7.3.1.1. Carboidratos*

Recomenda-se que as fontes de carboidratos consistam de cereais, leguminosas e vegetais (carboidratos complexos, na forma de amido); leite e frutas (lactose, frutose, sacarose e glicose de composição destes alimentos). Estes alimentos devem ser distribuídos em quantidades equilibradas ao longo do dia (PEDROSA, 2005).

- Índice Glicêmico - Considerando a grande variedade de alimentos que podem ser utilizados nas refeições, e seus efeitos sobre a concentração de glicose plasmática pós-prandial, alguns pesquisadores têm realizado estudos que caracterizam os alimentos de acordo com sua resposta glicêmica. Esta resposta é então comparada com a de uma porção isocalórica de um alimento padrão (glicose ou pão branco). Os resultados obtidos compõem as tabelas de Índice Glicêmico. As maiores elevações do Índice Glicêmico foram observadas com batatas, cereais e pães; as menores com macarrão e leguminosas. As diferenças podem estar relacionadas com o teor de fibras, com a forma de preparo e com variações no processo digestivo. As informações sobre o índice glicêmico poderão ser úteis na seleção dos alimentos quando estudos mais conclusivos, melhor determinarem os seus benefícios na dieta do diabético (PEDROSA, 2005).

- Sacarose (açúcar) - Alguns estudos têm mostrado que o uso de sacarose como parte do plano alimentar não prejudicaria o controle glicêmico dos diabéticos, mas esta ingestão estaria condicionada ao bom controle metabólico e ao peso adequado. Alguns estudiosos estabelecem percentuais que variam de 5 a 7% de sacarose na dieta de diabéticos compensados (PEDROSA,2005).

### 5.7.3.1.2. *Proteínas*

Assim como para a população em geral, o teor de proteínas da dieta do diabético deve ser baseado nas recomendações de ingestão protéica por faixa etária, sexo e por kg de peso desejado/dia. Para adultos, geralmente, é recomendado 0,8 g/kg por dia, o que representa 10 a 20% do VETs (Valor Energético Total). As proteínas da dieta deverão ser de origem animal (carnes, leite, ovos) e de origem vegetal (leguminosas) (PEDROSA, 2005).

Salientamos a importância da orientação correta das quantidades de alimentos protéicos a serem consumidos, pois, culturalmente, existe uma supervalorização das proteínas, levando ao aumento de consumo. Este excesso não é benéfico para o organismo pelo alto custo metabólico que a ingestão ocasiona e pelo risco de elevar o consumo de gorduras, normalmente associadas aos alimentos protéicos. Especial atenção deverá ser dada aos diabéticos com nefropatia, para os quais a ingestão protéica seguirá recomendações apropriadas (PEDROSA, 2005).

### 5.7.3.1.3. *Lipídeos*

As recomendações devem estar baseadas nos objetivos individuais, observando-se o tipo de gordura e restringindo-se a ingestão de gordura saturada para menos de 10% do VET. Em pacientes portadores de diabetes, obesos, e outros com risco a dislipidemia, um menor consumo de gordura contribuirá para reduzir a ingestão calórica total e para a perda de peso, principalmente se combinada com atividade física (PEDROSA, 2005).

- Colesterol - Considerando que o diabetes por si só representa um fator de risco para aterosclerose, um consumo reduzido de colesterol e gordura saturada é, portanto, recomendável, a fim de prevenir a ocorrência de macro angiopatia, que atinge principalmente as artérias coronárias, cerebral e das extremidades inferiores ( SBD,2016).

A ingestão de colesterol dietético deve estar limitada a 300 mg/dia (Exemplo: uma gema de ovo fornece cerca de 225 mg de colesterol) (PEDROSA,2005).

- Dislipidemias - O risco de morte por doença isquêmica do coração, entre diabéticos, é o dobro do esperado em relação à população não diabética. Por esta razão, destacamos aqui a importância do controle das dislipidemias para prevenir as doenças cardíacas e cerebrovasculares, entre elas, o infarto do miocárdio (SBD,2016).

### 5.7.3.1.4. *Sódio*

As recomendações de ingestão de sódio para o diabético, de modo geral, são semelhantes as do indivíduo não diabético (Sódio  $\leq$  3.000mg/dia). No entanto, especial atenção deve ser dada ao teor de sódio na dieta dos hipertensos e com problemas cardíacos e/ou renais, onde uma maior restrição se faz necessária. O controle da ingestão de sódio é melhor alcançado quando os pacientes portadores de diabetes passa a ingerir alimentos naturais. Alimentos industrializados geralmente têm um teor de sódio aumentado, tanto pela adição de sal como pela presença de sódio na composição da maioria dos conservantes utilizados pela indústria (PEDROSA, 2005).

### 5.7.3.1.5. *Vitaminas e minerais*

Quando a dieta é balanceada, geralmente não é necessária suplementação de vitaminas e minerais. As recomendações diárias destes elementos são as mesmas que as da população em geral. Atenção deve ser dada a pacientes em uso de diuréticos, observando-se a possível perda de potássio, que pode ser repostado através da própria alimentação (PEDROSA, 2005).

### 5.7.3.1.6. *Fibras alimentares*

As fibras alimentares contribuem de forma positiva no controle do diabetes, pois aumentam a sensibilidade periférica à insulina, melhorando a glicemia, diminuindo os quadros de hiper e hipoglicemia, reduzindo a necessidade de aplicação de insulina exógena ou de agentes hipoglicemiantes, diminuem os níveis séricos de lipídeos, pressão arterial prevenindo contra as doenças coronarianas, auxiliando no controle do peso corpóreo, reduzindo as chances de desenvolvimento do câncer colorretal e promovendo melhor funcionamento do intestino. (SAMPAIO; SABRY, 2007).

As fibras estão presentes principalmente nos grãos integrais que ajudam a manter o equilíbrio da glicemia e reduz o colesterol. A American Diabetes Association (ADA) indica a ingestão de 25 a 30 gramas de fibra ao dia para indivíduos adultos, estudos comprovam que a ingestão de fibras superior a 50 gramas/dia pode melhorar o controle da glicose no sangue e reduzir níveis de lipídios em pacientes portadores de diabetes. (MACHADO et al., 2006).

### 5.7.4. Alimentos Funcionais

Os alimentos funcionais são substâncias que contêm componentes ativos, que além de suas funções nutricionais básicas, podem exercer efeitos fisiológicos e/ ou metabólicos e/ou benefícios à saúde. Muitos alimentos funcionais estão sendo investigados, destacando-se a soja, o tomate, os peixes, os óleos de peixe, a linhaça, o alho, a cebola, as frutas cítricas, o chá verde, as uvas, os cereais, os prebióticos e os probióticos, entre outros. (SAMPAIO; SABRY, 2007).

Os alimentos também exercem fator positivo no controle do diabetes, dentre estas funções, a ação antioxidante, prevenindo e reduzindo os níveis séricos de lipídeos. Diante disso, torna-se necessário estimular a ingestão de alimentos funcionais, embora se faz necessário mais estudos para assegurar os benefícios da ingestão de tais substâncias. (SAMPAIO; SABRY, 2007).

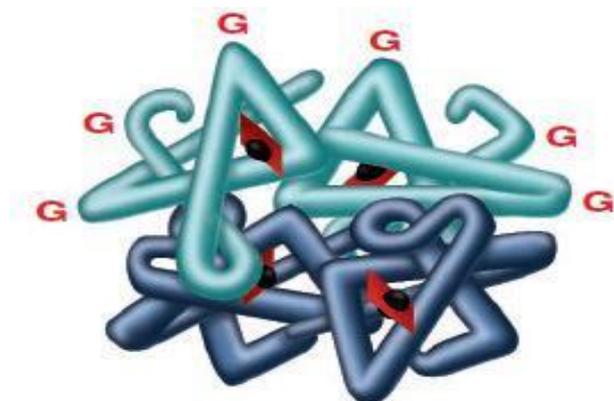
### 6. HEMOGLOBINA GLICADA

A hemoglobina glicada (A1<sub>C</sub>) é um marcador da glicemia crônica por refletir a exposição glicêmica dos últimos dois a três meses anteriores à coleta de sangue, e é uma eficiente ferramenta na identificação, controle e acompanhamento do DM tipo II, apresentando vantagens sobre outros métodos, ressaltando-se algumas restrições de uso (SBD, 2016).

O termo “Hemoglobina Glicada” (A1<sub>C</sub>) refere-se a um conjunto de substâncias formado com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina (Hb), porém a HbA<sub>0</sub> é o principal componente da HbA (Figura 6.1). Na prática, esta corresponde a fração não-glicada da HbA. Por outro lado, a HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido a presença maior teor de glicose e carboidratos em sua estrutura química. Existem subtipos de HbA1 que são cromatograficamente distintos, como HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> e HbA<sub>1c</sub>. Desses subtipos (Figura 6.2), a fração HbA<sub>1c</sub>, mais comumente citada como A1<sub>C</sub>, é a que se refere a hemoglobina glicada propriamente dita, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose através de uma ligação estável e irreversível (NETO et. al, 2009).

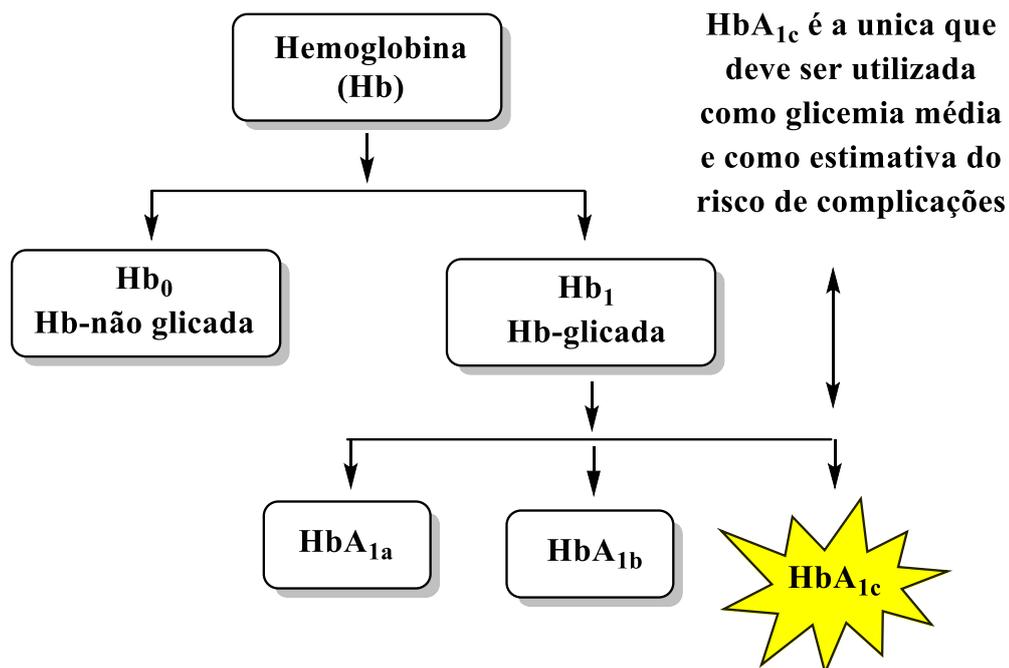
Existem situações em que o Diabetes mellitus é acompanhado de complicações crônicas do tipo micro e macrovasculares que estão associadas à elevada morbidade e mortalidade. Nessas situações, a determinação da hemoglobina glicada é o parâmetro de referência para avaliar o grau do controle glicêmico em pacientes portadores dessa doença. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que a hemoglobina glicada seja medida regularmente em todos os pacientes a intervalos de 4 a 6 meses (SUMITA, 2006).

**Figura 6.1:** Moléculas de glicose (G) ligadas à molécula de hemoglobina, formando a hemoglobina glicada



Fonte: Adaptado de NETO et al., 2009.

**Figura 6.2:** Hemoglobina (Hb), não-glicada (Hb<sub>0</sub>), glicada (Hb<sub>1</sub>) e suas frações



Fonte: Adaptado de NETO et al., 2009.

As dosagens de glicose e de HbA<sub>1c</sub> são complementares para a avaliação do controle do DM, pois fornecem informações distintas a respeito dos níveis de glicose sanguínea. Os resultados de A<sub>1c</sub> refletem a glicemia média de um intervalo acerca de dois a três meses precedentes à

coleta, enquanto que a dosagem de glicose reflete a glicemia unicamente no momento da coleta da amostra de sangue (SBD, 2016).

Os estudos realizados pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) tem demonstrado a associação de níveis de A1c acima de 7%, com um maior risco de complicações. A partir dos dados obtidos por esses grupos de pesquisa, foi definido o valor de 7% como o limite superior para pacientes com diabetes bem controlado. Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes estabeleceu um limite mais rígido de A1c (< 6,5%) para definir o bom controle glicêmico (SBD,2016).

### **6.1. Frequência recomendada para a realização dos testes de A1c**

A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de, aproximadamente, 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina fornece uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 90 a 120 dias antes do exame (SUMITA, 2006).

Em virtude dos resultados do exame representar uma informação retrospectiva sobre dois a quatro meses precedentes, a realização do teste de A1c a cada três meses, fornecerá dados que expressam a glicose sanguínea média no passado recente (2 a 4 meses antes do exame).

Os exames de A1c devem ser realizados regularmente em todos os pacientes com diabetes. Primeiramente, para documentar o grau de controle glicêmico em sua avaliação inicial e, subsequentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente (SBD, 2016).

### **6.2. Aspectos laboratoriais**

#### 6.2.1. Fase pré-analítica

##### 6.2.1.1. *Variação biológica*

- Idade: Existe uma relação entre elevação dos níveis de A1C com a idade. Num estudo realizado em trabalhadores do sexo masculino no Japão, observou-se que a elevação foi mais acentuada nos indivíduos com histórico familiar de diabetes.
- Raça ou etnia: Os níveis de A1C podem variar de acordo com a raça ou etnia, independentemente dos níveis glicêmicos. Os afro-americanos tendem a apresentar níveis mais elevados de A1C do que os brancos não-hispânicos.

### *6.2.1.2. Interferentes analíticos*

Algumas condições clínicas e certos interferentes analíticos devem ser considerados quando o resultado da A1C não se correlacionar adequadamente com o estado clínico do paciente (KUMAR, 2012).

As doenças que cursam com anemia hemolítica ou estados hemorrágicos podem resultar em valores inapropriadamente diminuídos por encurtarem a meia vida das hemácias. As condições clínicas que interferem na meia vida das hemácias diminuem o poder diagnóstico da A1C em refletir os níveis progressos de glicose, não se tratando de interferentes diretos sobre a metodologia utilizada. A concentração da hemoglobina é um parâmetro importante a ser avaliado, frente a um resultado de A1C não consistente com o quadro clínico (KUMAR, 2012).

A presença de grandes quantidades de vitaminas C e E é descrita como fator que pode induzir resultados falsamente diminuídos por inibirem a glicação da hemoglobina.

O uso do medicamento dapsona pode induzir artificialmente queda nos níveis de hemoglobina glicada. A causa desta interferência não está claramente estabelecida. No entanto, é sabido que a dapsona pode induzir a oxidação da hemoglobina para meta-hemoglobina, o qual pode interferir no ensaio por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A dapsona pode também reduzir o tempo de sobrevivência das hemácias, independente do seu efeito hemolítico (BEM e KUNDE, 2006).

A anemia por carência de ferro, vitamina B12 ou folato pode resultar em valores inapropriadamente elevados da A1C (BEM e KUNDE, 2006).

Hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, uremia, alcoolismo crônico e ingestão crônica de opiáceos podem interferir em algumas metodologias produzindo resultados falsamente elevados (BEM e KUNDE, 2006).

Hemoglobina quimicamente modificada pode estar presente nos pacientes com uremia, produzindo um composto denominado hemoglobina carbamilada, resultado da ligação da ureia à hemoglobina( BEM e KUNDE, 2006).

Os pacientes que fazem uso de elevadas quantidades de ácido acetilsalicílico produzem a hemoglobina acetilada. Ambos os elementos podem interferir na dosagem da hemoglobina glicada, produzindo resultados falsamente elevados.

Atualmente, a maioria das metodologias certificadas pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) apresentam mínima ou nenhuma interferência das hemoglobinas quimicamente modificadas. No entanto, é oportuno considerar a possibilidade desta interferência frente a um resultado clinicamente inconsistente de A1C, onde as causas mais comuns de interferência metodológica foram descartadas.

A quantificação da hemoglobina glicada não é aplicável nas hemoglobinopatias homozigóticas, independente da metodologia utilizada, em função da ausência de hemoglobina A. Esta condição necessita ser rastreada e confirmada pelos métodos usuais para o estudo das variantes de hemoglobina. Nestas situações, exames alternativos, tais como frutossamina, albumina glicada ou 1,5-anidroglicitol podem ser úteis (NETTO, 2009).

### *6.2.1.3. Coleta, processamento e conservação das amostras*

Preparo do paciente; Coleta; Estabilidade e Processamento das amostras vide ANEXO A.

### *6.2.2. Fase analítica*

#### *6.2.2.1. Métodos rastreáveis à referência DCCT e certificação NGSP*

A função do National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) é padronizar os resultados da A1C entre os métodos comerciais disponíveis, de modo que os resultados sejam comparáveis àqueles obtidos no estudo DCCT.

O NGSP certifica métodos comerciais e também laboratórios clínicos. No site do NGSP ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)) estão descritas as informações referentes ao processo de certificação e uma lista, mensalmente atualizada, dos conjuntos diagnósticos comerciais e laboratórios certificados. Os fabricantes e os laboratórios que tem interesse em manter a certificação junto ao NGSP, necessitam revalidar o certificado anualmente (SBD, 2016).

### *6.2.2.2. Critérios de escolha do método para rotina laboratorial*

Existem diversas metodologias disponíveis, comercialmente, para a realização do teste de A1C na rotina laboratorial. Cabe ao laboratório selecionar a metodologia de melhor custo/efetividade, considerando os seguintes aspectos: - Necessidade do registro do conjunto diagnóstico junto à ANVISA; - Recomenda-se o uso de métodos certificados pelo NGSP; - No mercado brasileiro existem fabricantes de conjuntos diagnósticos que comercializam reagentes para dosagem de A1C com a sua própria marca. No entanto, este reagente pode ter sido originalmente produzido por uma empresa estrangeira cujo conjunto diagnóstico é certificado pelo NGSP. Assim, estes conjuntos diagnósticos podem ser considerados como sendo certificados pelo NGSP. Informações mais detalhadas devem ser solicitadas junto ao fabricante ou fornecedor destes conjuntos diagnósticos (NETTO, 2009).

### *6.2.2.3. Fundamentos metodológicos para dosagem de A1C*

Os métodos atualmente disponíveis para dosagem da A1C se baseiam em um dos seguintes fundamentos:

- Na diferença na carga iônica: - Cromatografia de troca iônica (HPLC); - Eletroforese em gel de agarose. - Eletroforese capilar.
- Nas características estruturais: - Cromatografia de afinidade (HPLC) utilizando derivados do ácido borônico; - Imunoensaio turbidimétrico.
- Na reatividade química: - Método colorimétrico.

### 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Altos índices de prevalência de diabetes mellitus têm sido observados em todo o mundo e com projeções epidêmicas para os anos futuros, sendo que as complicações decorrentes da evolução da doença estão relacionadas ao fato do diagnóstico tardio. As manifestações clínicas dessa doença são silenciosas e progressivas, o que torna claro o fato de que o diagnóstico precoce é uma ferramenta importante para a prevenção de complicações crônicas.

A tolerância à glicose vai diminuindo de acordo com o envelhecimento dos indivíduos, o que foi comprovado por meio de estudos envolvendo hemoglobina glicada (Camargo et al., 2004). De acordo com Netto et al. (2009), a hemoglobina glicada não é utilizada como um teste para rastreamento do diabetes mellitus, mas sim para controle do nível glicêmico. Um resultado normal não descarta o diabetes mellitus, porém um índice elevado caracteriza um indivíduo diabético, visto que o teste é representativo da concentração média de glicose plasmática nos 60 a 90 dias que antecedem a realização do exame laboratorial. O teste em si é fundamental para a complementação das medições do controle glicêmico, como a glicemia de jejum em plasma ou urina. A correlação observada entre os valores elevados de hemoglobina glicada e de glicemia de jejum, tanto em indivíduos do sexo masculino, como do feminino, confirmam que as taxas elevadas dos valores glicêmicos levam as complicações crônicas do diabetes mellitus (CAMARGO; GROSS, 2004; NETTO et al., 2009).

A determinação do teor de hemoglobina glicada é considerada como sendo o exame laboratorial de rotina, aplicável a todos pacientes diagnosticados com diabetes mellitus, fundamental para documentar o controle glicêmico dos níveis médios de glicose plasmática nos 2 a 3 meses que antecedem o procedimento laboratorial. Em indivíduos normais os índices de hemoglobina glicada são considerados normais quando oscila entre 1 a 4%, mas na prática estão referenciados em torno de 4 a 6%. De acordo com Netto et al. (2009), valores acima de 7% são associados aos indivíduos diabéticos, com um elevado risco para complicações crônicas decorrentes do diabetes mellitus.

A dosagem da hemoglobina glicada apresenta altos níveis de exatidão e de reprodutividade. No entanto, fatores interferentes geram valores que não são compatíveis com o real estado do controle glicêmico do indivíduo. Os fatores interferentes abrangem condições clínicas, tais

como anemias hemolíticas de diferentes etiologias, hemoglobinopatias, comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibroses, tumores, deficiência nutricional de ácido fólico, vitaminas B6 e B12, deficiência de ferro, hipertireoidismo, queimaduras graves, intoxicação por chumbo, condições que aumentam o número de glóbulos vermelhos e ou o valor do hematócrito (NETTO et al., 2009).

Devido aos fatores que interferem na dosagem e no resultado dos valores da hemoglobina glicada, é que este método não é adequado para o rastreamento do diabetes mellitus. Mas, há a possibilidade de utilização dele como complemento da glicemia de jejum, tanto para o diagnóstico como para a confirmação do mesmo. A dosagem da hemoglobina glicada ainda não foi padronizada como um teste de rastreio do diabetes mellitus, mas certamente um indivíduo que apresente níveis acima de 10% é considerado como um diabético (NETTO et al., 2009). De acordo com esses autores, a maioria da população estudada apresentou níveis de hemoglobina glicada e de glicemia de jejum alterados, o que impossibilitou classificar estes pacientes como diabéticos ou não. Mas, considerando que níveis altos de hemoglobina glicada refletem um descontrole glicêmico pode-se afirmar que a maioria da população estudada, 68%, estava com níveis de hemoglobina glicada alterados e 32% normais, não podendo, neste caso, excluir o diabetes mellitus.

### 8. CONCLUSÕES

O DM é uma doença crônica, caracterizado por aumento da glicose sanguínea. Essas alterações ocorrem devido à deficiência ou resistência à insulina, quando não controlada da forma adequada pode levar a complicações severas. O DM se classifica da seguinte forma: DM do tipo I onde não ocorre a produção de insulina devido à destruição das células beta, DM gestacional que ocorre entre a 20 e 24 semanas de gestação e DM tipo II que está ligada a alimentação inadequada e ao sedentarismo.

A correlação da dosagem de hemoglobina glicada e a diabetes mellitus demonstra que, quando um indivíduo mantém os níveis de hemoglobina glicada  $> 7\%$ , o risco das complicações decorrentes do avanço da doença aumenta, e mais recentemente foi aceito a avaliação da HbA1c para diagnosticar o diabetes e pré-diabetes, dados que reforçam a importância deste parâmetro perante o curso do tratamento.

Os valores da HbA1c, correspondem à glicemia média de um indivíduo de aproximadamente dois a três meses anteriores a data de realização dos exames, e não apenas os níveis momentâneos como ocorre nos testes de glicemia, pois está relacionada a hemácia que apresenta um tempo médio de vida de aproximadamente 120 dias, e devido a isto os testes devem ser repetidos com intervalos de no mínimo três meses se houver mudança no esquema terapêutico, se realizada antes seus valores não refletirão a mudança do tratamento.

Para fins diagnósticos do diabetes, o parâmetro limite é  $A1c \geq 6,5\%$  e a meta para controle das taxas glicêmicas para indivíduos adultos não grávidos situa-se em  $A1c \leq 7\%$ . O cuidado com estes pacientes deve ser individualizado, principalmente porque dependendo das suas condições clínicas suas metas laboratoriais podem ser mais flexíveis, como em idosos ( $A1c < 8\%$ ) para evitar riscos de apresentar hipoglicemia, ou mais rigorosas como no caso de diabetes gestacional ( $A1c < 6,0\%$ ), onde a melhor opção para monitoramento continua a ser o controle da glicemia de jejum e pós-prandial.

Sendo assim, a monitorização do controle glicêmico através da medição de hemoglobina glicada é de extrema importância para redução dos riscos de desenvolvimento e progressão das

## CONCLUSÕES

---

complicações crônicas do diabetes, além de permitir que sejam estabelecidas metas adequadas de tratamento precoce.

**REFERÊNCIAS**

ADA - American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S1-S135.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>. Acesso em: 13/11/2017

Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1c) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. Posicionamento Oficial - 3ª Edição, 2009.

BARRETT, T. Type 2 diabetes mellitus: incidence, management and prognosis. *Pediatric and Child Health*, v. 23, n. 4, p. 163–167, 2013.

BRUNTON, L.; KNOLLMAN, B.; CHABNER, B. Goodman & Gilman's- The Pharmacological Basis of Therapeutics -12 ed. 2012.

CAMARGO JL, ZELMANOVITZ T, PAGGI A, FRIEDMAN R, GROSS JL. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest*. 58:521-8, 1998.

CUPPARI, Lilian. Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. 2. ed. Revista e Ampliada São Paulo: Manole, 2005.

DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.

Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2006.  
Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico, Projeto Diretriz – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, junho de 2004.

## REFERÊNCIAS

---

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016

GILBERT-LÓPEZ, B.; GARCIA-REYES, J. F.; MOLINA-DIAZ, A. Determination of fungicide residues in baby food by liquid chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, Barking, v. 135, p. 780-786, 2012.

JELLUM, E. Chromatography for diagnosis of metabolic diseases. *Journal of Chromatography*, Amsterdam, v. 452, p. 435-441, 1988.

JEONG, J. S.; SIM, H. J.; LEE, Y. M.; YOON, H. R.; LEE, D. H.; HONG, S. P. Determination of phenylalanine in blood by high-performance anion-exchange chromatography-pulsed amperometric detection to diagnose phenylketonuria. *Journal of Chromatography A*, Amsterdam, v. 1216, p. 5709-5714, 2009.

JOÍZA LINS CAMARGO JL, GROSS JL. Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Agosto vol 48 nº 4, 2004.

LOTTEMBERG, A.M.P. Características da Dieta nas Diferentes Fases da Evolução do Diabetes Mellito Tipo 1. *Arq Brás Endocrinol Metab*, v. 52, n. 2, p. 250-259, 2008.

LÜ, H. T.; LIU, J.; DENG, R.; SONG, J. Y. Preparative Isolation and Purification of Indigo and Indirubin from *Folium isatidis* by High-speed Countercurrent Chromatography. *Phytochemical Analysis*, Chichester, MARRIOTT, P. J.; HAGLUND, P.; ONG, R. C. Y. A review of environmental toxicant analysis by using multidimensional gas chromatography and comprehensive GC. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v. 328, p. 1-19, 2003.

MACHADO, Ana; OHLSON, Melissa; DANDONA, Paresh. Comer bem para combater o diabetes. Tradução de Thais Miremis Sanfelippo da Silva Amadio. 1 ed. São Paulo: Riddel, 2006.

## REFERÊNCIAS

---

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13<sup>th</sup> ed. United States of America: Elsevier; 2016.

Meyer, V.R., “ Practical High-Performance Liquid Chromatography”, Wiley-VCH, 2004.

Nathan, D.M.; Kuenen, J.; Borg, R.;Zheng, H.; Schoenfeld, D.; Heine, R.J. Translationg the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31: 1473-1478

NETO, Francisco R. de A.; NUNES, Denise, da S. S. Cromatografia: Princípios básicos e técnicas afins. Rio de Janeiro: Interciência, 2003. 187p.

PEDROSA, L.F.C. Minerais e Diabetes Mellitus. In: COZZOLINO, S.M.F. Biodisponibilidade de Nutrientes. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 704-719.

SAMPAIO, Helena, Alves, Carvalho; SABRY, Maria, Olganê, Dantas. Nutrição em Doenças Crônicas: Prevenção e Controle. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

SKOOG, D. Fundamentos de Química Analítica. 8a. ed. [S.l.: s.n.], 2006.

SKOOG; HOLLER; NIEMAN. Princípios de análise Instrumental. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 329:977-86, 1993.

Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016

VOGEL, Arthur. Análise Química Quantitativa. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A, 2002. 462p.

## REFERÊNCIAS

---

World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1C) in the diagnosis of diabetes mellitus abbreviated report of a WHO consultation. 2011

**ANEXO A - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO HBA1C**

<b>Inserir o nome do Laboratório</b>	<b>Procedimento Operacional Padrão HbA1c</b>	<b>Página 1 de 6 POPBIO xxx/xx</b>
--------------------------------------	--	------------------------------------

## **HbA1c – Hemoglobina A1c**

### **INDICAÇÃO MÉDICA DO EXAME**

A determinação quantitativa da Hemoglobina A1c (HbA1c) em amostras de sangue é útil no controle do diabetes.

### **PRINCÍPIO**

Todas as hemoglobinas presentes na amostra se ligam à superfície das partículas de látex (Reagente 1). A adição de anticorpo monoclonal de camundongo anti-HbA1c humana (Reagente 2) promove a formação do complexo látex-HbA1c-anticorpo anti-HbA1c. Um segundo anticorpo presente no Reagente 2 (anticorpo policlonal anti-IgG de camundongo) produz aglutinação deste complexo. A intensidade da aglutinação, medida em absorbância, é proporcional à quantidade de HbA1c presente na amostra. O valor de HbA1c é obtido através de curva de calibração.

### **AMOSTRA**

#### **Preparo do paciente**

Recomenda-se jejum mínimo de 8 horas.

#### **Tipos de amostra**

Usar somente sangue total colhido com EDTA.

#### **Armazenamento e estabilidade da amostra**

O analito é estável por 7 dias entre 2 – 8 °C e por pelo menos 1 ano em temperatura igual ou inferior a 70 °C negativos.

Volume mínimo

*(Definir o volume mínimo a ser encaminhado para análise)*

Volume ideal

*(Definir o volume ideal a ser encaminhado para análise)*

*Fazer referência ao manual ou POP de colheita, separação e distribuição de material.*

### **PRODUTO UTILIZADO**

HbA1c, Catálogo 385

ANVISA - 10009010311

Labtest Diagnóstica

Av. Paulo Ferreira da Costa, 600.

Lagoa Santa, MG, 33400-000.

#### **Reagentes**

**Reagente 1:** Armazenar entre 2 – 8 °C. Contém partículas de poliestireno e azida sódica  $\leq 0,05\%$ .

**Reagente 2:** Armazenar entre 2 – 8 °C. Contém tampão 0,3% pH 6,0; anticorpo monoclonal de camundongo anti-HbA1c humana; anticorpo policlonal anti-IgG de camundongo e preservativo.

**Reagente 3: Reagente Hemolisante:** Armazenar entre 2 – 8 °C. Pronto para uso . Contém azida sódica  $\leq 0,05\%$ .

Inserir o nome do Laboratório	Procedimento Operacional Padrão HbA1c	Página 2 de 6 POPBIO xxx/xx
-------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------

### *Precauções e cuidados especiais*

- Os cuidados habituais de segurança devem ser aplicados na manipulação do reagente.** *Fazer referência ao manual ou POP de segurança.*
- Os reagentes não abertos, quando armazenados nas condições indicadas são estáveis até a data de expiração impressa no rótulo. Durante o manuseio, os reagentes estão sujeitos à contaminação de natureza química e microbiana que podem provocar redução da estabilidade. O laboratório deve estabelecer a estabilidade em suas condições operacionais.**
- O hemolisante contém azida sódica, que é tóxica. Deve-se tomar cuidado para evitar a ingestão e, no caso de contato com os olhos, lavá-los imediatamente com grande quantidade de água e procurar auxílio médico. A azida pode formar compostos altamente explosivos com tubulações de chumbo e cobre. Utilizar grandes volumes de água para descartar o reagente.** *Fazer referência ao manual ou POP de segurança.*
- Não misturar reagentes de lotes diferentes.**

### **EQUIPAMENTOS**

1. Analisador capaz de medir com exatidão a absorvância em 660 nm.
2. Pipetas para medir amostras e reagentes.
3. Calibradores Calibra HbA1c Ref. 386 e controles Glicotrol Ref. 303 da Labtest

### **CONTROLE DA QUALIDADE**

#### Materiais

*Identificar os materiais para controle interno e externo da qualidade (fabricante, número de catálogo), instruções de preparo e frequência da utilização dos mesmos.*

#### Limites de tolerância

*Descrever o procedimento para definição dos limites de tolerância, o sistema adotado para utilização do mapa de Levey-Jennings e das regras de controle e as providências a serem tomadas diante de valores que ultrapassem tais limites. Fazer referência ao manual ou POP para utilização dos materiais de controle.*

#### **Verificação de novo lote de controles e/ou reagentes**

*Descrever o procedimento de verificação de novos lotes de controles e de reagentes.*

#### Gerenciamento dos dados

*Definir como os dados relativos ao controle da qualidade são arquivados e gerenciados. Fazer referência ao manual ou POP de garantia da qualidade.*

### **PROCEDIMENTO**

#### **Preparo da Amostra**

Preparar um hemolisado para cada amostra.

1. Em um tubo pipetar 0,5 mL do Reagente Hemolisante e 0,010 mL da amostra de sangue total bem homogeneizada;
2. Agitar fortemente por 10 segundos e esperar 5 minutos ou até que a lise completa seja evidente (ausência de turvação);
3. O hemolisado pode ser armazenado até 10 dias entre 2 – 8 °C.

### Parâmetros para Analisadores Automáticos

Nome do Teste:	HbA1c
Tipo de Reação:	Ponto Final
Direção da Reação:	Crescente
$\lambda$ de Onda primária:	600 a 660 nm
$\lambda$ de Onda secundária:	800 nm
Temperatura:	37 °C
Volume de Amostra*	4 $\mu$ L
Volume de Reagente 1*	150 $\mu$ L
Volume de Reagente 2*	50 $\mu$ L
Incubação a 37 °C	300 segundos
Volume de Reagente 2	50 $\mu$ L
Absorbância 1	Entre 60 e 90 segundos após adição de reagente 2.
Absorbância 2	300 segundos após a adição do reagente 2.

\* Os volumes de amostra e reagentes podem ser modificados proporcionalmente sem prejuízo para o desempenho do teste e o procedimento de cálculos se mantém inalterado. Em caso de redução dos volumes é fundamental que se observe o volume mínimo necessário para a leitura fotométrica.

## CALIBRAÇÃO

O método é certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) para Pointe Scientific, Inc, com rastreabilidade ao método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) utilizado no estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>2</sup>.

### Calibração de 5 pontos

Utilizar o produto Calibra HbA1c Turbiquest – Ref 386.

- Ponto 0: Utilizar calibrador 0.
- Ponto 1 ao 4: utilizar os Calibradores 1, 2, 3 e 4.
- Intervalo de calibrações:
  - Quando o controle interno da qualidade indicar;
  - Quando utilizar novo lote de reagentes.

### *Precauções e cuidados especiais*

- 1. Para manusear e descartar reagentes e material biológico, aplicar as normas estabelecidas de segurança. Fazer referência ao manual ou POP de segurança.**
- 2. A limpeza e secagem adequadas do material são fatores fundamentais para a estabilidade dos reagentes e obtenção de resultados corretos. Fazer referência ao manual ou POP de limpeza e verificação da qualidade da limpeza dos materiais.**
- 3. A água utilizada no laboratório deve ter a qualidade adequada a cada aplicação. Assim, para preparar reagentes e usar nas medições, deve ter resistividade  $\geq 1$  megaohm ou condutividade  $\leq 1$  microsiemens e concentração de silicatos  $< 0,1$  mg/L (água tipo II). Para o enxágüe da vidraria a água pode ser do tipo III, com resistividade  $\geq 0,1$  megaohms ou condutividade  $\leq 10$  microsiemens. No enxágüe final utilizar água tipo II. Quando a coluna deionizadora está com sua capacidade saturada ocorre a produção de água alcalina com liberação de vários íons, silicatos e substâncias com grande poder de oxidação ou redução que deterioram os reagentes**

<b>Inserir o nome do Laboratório</b>	<b>Procedimento Operacional Padrão HbA1c</b>	<b>Página 4 de 6 POPBIO xxx/xx</b>
--------------------------------------	--	------------------------------------

**em poucos dias ou mesmo horas, alterando os resultados de modo imprevisível. Assim, é fundamental estabelecer um programa de controle da qualidade da água.**  
*Fazer referência ao manual ou POP de água reagentes.*

#### RESULTADOS

Unidade de medida

%

Valores esperados

Para indivíduos não diabéticos: 4,0% a 6,0%.

Para indivíduos diabéticos em controle glicêmico:

Adultos: inferior a 7,0%

Criança (faixa pré-puberal): inferior a 8,0%

Criança (faixa puberal): inferior a 8,5%

Idosos: inferior a 8,0%

Os valores para indivíduos diabéticos foram determinados a partir dos resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados e se correlacionam com risco significativamente menor de desenvolvimento de complicações do Diabetes Mellitus.<sup>2,3</sup>

#### LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

Linearidade

O sistema é linear entre 3 e 13%. Resultado superior a 13% deve ser reportado como maior que 13%.

Interferências

1- Concentrações de bilirrubina até 30 mg/dL, ácido ascórbico até 50 mg/dL, não produzem interferências significativas.

2- Resultados inconsistentes podem ser obtidos em pacientes que apresentam as seguintes condições: uso de opiáceos, envenenamento por chumbo, alcoolismo e ingestão de grandes quantidades de ácido acetilsalicílico. A uremia não interfere na determinação imunométrica da HbA1c.

3- A fração pré-HbA1c (fração lábil ou instável) não é detectada e, portanto, não interfere na determinação imunométrica da HbA1c.

4- Valores elevados de hemoglobina fetal na amostra produzem interferência negativa. Hemoglobina A2 e hemoglobina S não são detectadas por ensaios imunométricos podendo aumentar a inexatidão dos resultados. A influência de outras variantes da hemoglobina não foi avaliada.

#### SIGNIFICADO CLÍNICO

A hemoglobina humana do adulto é habitualmente constituída de HbA (97%), HbA2 (2,5%) e HbF (0,5%). A análise cromatográfica da HbA identifica uma gama de hemoglobinas que migram mais rapidamente do que a HbA<sub>0</sub>: HbA1a, HbA1b e HbA1c, que foram inicialmente denominadas hemoglobinas rápidas.<sup>1</sup> Posteriormente, observou-se que estas hemoglobinas rápidas estão ligadas a alguns açúcares, sendo coletivamente chamadas hemoglobinas glicadas ou HbA1. A HbA1c é a principal fração e corresponde a 80% da HbA1. A HbA1c é formada pela ligação não enzimática da glicose com a porção N-terminal valina (glicação) em cada cadeia beta da HbA, formando uma base de Schiff instável (pré-HbA1c, HbA1c lábil ou instável) que sofre um rearranjo irreversível (rearranjo de Amadori), formando uma cetoamina estável.<sup>1</sup>

<b>Inserir o nome do Laboratório</b>	<b>Procedimento Operacional Padrão HbA1c</b>	<b>Página 5 de 6 POPBIO xxx/xx</b>
--------------------------------------	--	------------------------------------

A formação de hemoglobina glicada é contínua e irreversível, e seu nível sanguíneo depende da sobrevivência da hemácia (cerca de 120 dias) e da concentração de glicose no sangue, já que a hemácia é livremente permeável à glicose. A HbA1c corresponde a cerca de 4% a 6% da HbA total em indivíduos não diabéticos, podendo chegar a 20% em indivíduos diabéticos mal controlados. A quantidade de HbA1c é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue durante as seis a oito semanas precedentes e fornece um critério adicional para a avaliação do controle glicêmico.

A dosagem de HbA1c parece ser capaz de prognosticar o risco do desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do diabetes.<sup>2</sup> Assim, a HbA1c deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com diabetes mellitus para avaliar o grau de controle glicêmico. Conforme o Posicionamento Oficial – 2004 do Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada,<sup>3</sup> a determinação da HbA1c deve ser realizada pelo menos duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submeteram a alteração do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente.<sup>3</sup>

Os níveis de HbA1c não retornam aos valores esperados imediatamente após a redução e estabilização da concentração sanguínea de glicose. O tempo necessário é de aproximadamente oito a dez semanas.

Pacientes com doença hemolítica ou outras condições que reduzem a sobrevivência das hemácias (estados hemorrágicos) podem apresentar resultados falsamente diminuídos de HbA1c.

Anemia por deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico pode levar a resultados falsamente aumentados de HbA1c por aumentar a sobrevivência das hemácias.

A determinação da HbA1c não tem valor nos pacientes que apresentam hemoglobinopatias homocigóticas devido à ausência de HbA. Nestas situações sugere-se realizar a determinação da frutossamina para avaliação do controle glicêmico.

O teste não deve ser utilizado para o diagnóstico do diabetes mellitus. O diagnóstico definitivo deve se basear nos valores da glicemia.<sup>4</sup>

#### *REFERÊNCIAS*

1. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia: Saunders Company 1994;980-986.
2. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). N Eng J Med 1993; 329: 977-986.
3. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c. 2004. [www.sbpc.org.br](http://www.sbpc.org.br) (Menu: Comissões).
4. American Diabetes Association. Diabetes Care 2004 27(suppl 1):S5-S10.
5. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. Clin Chem 1981;27:493-501.
6. Labtest: Dados de Arquivo.

<b>Inserir o nome do Laboratório</b>	<b>Procedimento Operacional Padrão HbA1c</b>	<b>Página 6 de 6 POPBIO xxx/xx</b>
--------------------------------------	--	------------------------------------

	<b>Nome</b>	<b>Assinatura</b>	<b>Data</b>
<b>Elaborado por:</b>			__/__/__
<b>Aprovado por:</b>			__/__/__
<b>Implantado por:</b>			__/__/__
<b>Substitui POP:</b>			
<b>Revisado por:</b>			__/__/__
<b>Revisado por:</b>			__/__/__
<b>Revisado por:</b>			__/__/__
<b>Desativado por:</b>			__/__/__
<b>Razão:</b>			

	<b>Número</b>	<b>Destino</b>
<b>Cópias</b>		



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

**Escola de Farmácia**

---

**ATESTADO DE CORREÇÃO**

Atesto que **ISABELLA DE CÁSSIA MARQUES**, matrícula 11.2.2080 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: Diabetes mellitus: principais aspectos e diagnóstico através da dosagem de hemoglobina glicada, podendo o mesmo ser liberado para ser publicado na plataforma do SISBIN-UFOP.

Ouro Preto, 04 de julho de 2018.

---

Prof. Dr. Sidney Augusto Vieira Filho  
**Orientador** - DEFAR-EF-UFOP