

# Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c\*

## *Prescription and Determination of Glycosilated Hemoglobin A1c*

Direcção-Geral da Saúde

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direcção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

### > I - NORMA

1. A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) é determinada, por rotina, em todas as pessoas com diabetes *mellitus*, para avaliar o grau de controlo glicémico (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*). Deve ser tido em conta que o seu valor pode ser alterado por outros fatores além da glicose (p.ex. hemoglobinopatias, situações de elevado turnover eritrocitário) (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).
2. A determinação da HbA1c deve ser realizada, pelo menos, semestralmente em todas as pessoas com diabetes. Pode ser realizada, com maior frequência, com intervalo mínimo de 3 meses, em indivíduos com diabetes cujo tratamento mudou recentemente ou que não alcançaram os objetivos terapêuticos preconizados (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).
3. Embora a determinação da HbA1c possa ser considerada para diagnóstico da diabetes, quando  $\geq 6,5\%$ , deverá privilegiar-se, para o diagnóstico da diabetes, o valor tradicional da glicose, obtida no plasma venoso em jejum ou os valores da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) (*Nível de evidência A, grau de recomendação IIa*).
4. A utilização de testes de diagnóstico rápido da HbA1c tem indicação no seguimento das pessoas com diabetes, mas não devem ser usados no diagnóstico da doença (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*).
5. Os resultados da HbA1c deverão ser comunicados à pessoa com diabetes, para que estes sejam introduzidos, com a ajuda da equipa de saúde, no "guia da pessoa com diabetes" (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
6. Os laboratórios devem usar, para determinação da HbA1c, apenas métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), rastreáveis à referência do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e calibrados de acordo com a padronização da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
7. Para o controlo da qualidade da determinação laboratorial da HbA1c, devem utilizar-se dois níveis de controlo, sem prejuízo de outras verificações recomendadas pelo fabricante (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).
8. Os laboratórios que efetuam determinações da HbA1c devem participar em programas de avaliação externa da qualidade para esta determinação (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).
9. Os resultados devem ser apresentados nas unidades indicadas pela IFCC (mmol/mol), bem como em percentagem (NGSP/DCCT). Também é recomendada a apresentação do valor da glicemia média estimada, obtida por cálculo a partir do valor da HbA1c em percentagem, (ver p.f. II - Critérios c) e Anexo II) (*Nível de evidência B, grau de recomendação IIb*).
10. Os laboratórios devem estar alerta para as interferências potenciais (ver Anexo), nomeadamente as hemoglobinopatias, que podem afetar a determinação da HbA1c, dependendo do método utilizado. Ao escolher o método, os laboratórios devem ter em consideração potenciais interferências na sua população em particular, como, por exemplo, a alta prevalência de hemoglobinopatias em determinados grupos étnicos (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).

\* Norma da DGS nº 033/2011, actualizada em 06/12/2012, para Médicos do Sistema Nacional de Saúde e Laboratórios Clínicos.

11. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
12. A presente Norma, atualizada com os contributos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 30/09/2011.

## > II - CRITÉRIOS

- A. A hemoglobina glicada resulta de uma reação não enzimática, lenta e irreversível (glicação), entre a glicose que circula no sangue e os grupos amina livres existentes na hemoglobina dos eritrócitos. Previamente à glicação, ocorre uma reação enzimática reversível (glicosilação), por meio de glicosiltransferases, formando-se uma Hb A1c lábil ou préHbA1c, que pode interferir com alguns ensaios, embora isso não aconteça, presentemente, na maioria dos métodos laboratoriais.
- B. A IFCC desenvolveu um novo método de referência padronizado para a determinação da HbA1c, aprovado por largo consenso em 2001, com unidades expressas em milimoles de hemoglobina A1c por mole de hemoglobina (mmol/mol). Segundo a IFCC <sup>[1]</sup>, a HbA1c define-se como a hemoglobina irreversivelmente glicada na porção N-terminal da valina, em uma ou nas duas cadeias beta da hemoglobina. Esta metodologia, mais específica, tem equivalência matemática (ver Anexo) com a determinação em percentagem, desde que a metodologia de determinação seja rastreável à referência do *National Glycohemoglobin Standardization Program* e do *Diabetes Control and Complications Trial* <sup>[2]</sup>.
- C. A glicação da hemoglobina varia em função da concentração da glicose a que os eritrócitos são expostos, integrada ao longo do tempo de vida destas células. A hemoglobina glicada é um indicador de grande utilidade clínica, refletindo a glicemia média nas últimas 8 a 12 semanas <sup>[9]</sup>, atendendo a que o tempo médio de vida dos eritrócitos é de 120 dias <sup>[3]</sup>. Vários estudos demonstraram uma correlação matemática significativa entre os resultados da HbA1c em percentagem, para métodos de determinação rastreáveis à referência DCCT/NGSP. Em relação à correlação entre a HbA1c e a glicemia média estimada <sup>[4]</sup>, a sua aplicabilidade é aceitável na generalidade <sup>[5]</sup>.
- D. O doseamento da HbA1c para o diagnóstico de diabetes *mellitus* tem como desvantagens a possibilidade do resultado ser alterado por outros fatores além da glicose, tais como mudanças na duração de vida dos eritrócitos e etnia <sup>[7]</sup>. Algumas condições podem interferir com a determinação, como, por exemplo, he-

moglobinopatias <sup>[8]</sup>; outra desvantagem é o seu custo.

E. A determinação da HbA1c para o diagnóstico de diabetes *mellitus* tem como vantagens o facto do indivíduo não necessitar de estar em jejum, as amostras poderem ser obtidas a qualquer hora do dia, haver muito pouca variabilidade biológica, a amostra ser estável e não alterada por fatores agudos, o ensaio estar padronizado em equipamentos de diversos fabricantes, a sua concentração predizer o desenvolvimento de complicações microvasculares da diabetes e o facto de ser, também, o exame laboratorial indicado para orientar o tratamento <sup>[8]</sup>.

## > III - AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
  - i. Percentagem de pessoas com diagnóstico de diabetes, de entre as determinações de HbA1c efetuadas por ano:
    - (i) Numerador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram HbA1c no ano;
    - (ii) Denominador: número de determinações de HbA1c efetuadas no ano.
  - ii. Percentagem de pessoas com HbA1c < 6,5%, de entre as pessoas com o diagnóstico de diabetes, por ano:
    - (i) Numerador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c, com o resultado de HbA1c < 6,5%, no ano;
    - (ii) Denominador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c.

iii. Percentagem de pessoas com HbA1c  $\geq 6,5\%$  e  $\leq 8\%$ , de entre as pessoas com o diagnóstico de diabetes, por ano:

(i) Numerador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c, com o resultado de HbA1c  $\geq 6,5\%$  e  $\leq 8\%$ , no ano;

(ii) Denominador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c.

iv. Percentagem de pessoas com HbA1c  $> 8\%$ , de entre as pessoas com o diagnóstico de diabetes, por ano:

(i) Numerador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c, com o resultado de HbA1c  $> 8\%$ , no ano;

(ii) Denominador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c.

v. Custo médio da determinação da HbA1c por doente, de entre as pessoas com diagnóstico de diabetes que efetuaram esta determinação, por ano:

(i) Numerador: custo da determinação da HbA1c x número médio de determinações de HbA1c no ano, por cada inscrito com o diagnóstico de diabetes;

(ii) Denominador: número de inscritos com o diagnóstico de diabetes que efetuaram a determinação de HbA1c, no ano.

#### > IV - FUNDAMENTAÇÃO

A. A fundamentação da presente Norma emerge das diretrizes e recomendações para os exames laboratoriais no diagnóstico e seguimento da diabetes, elaboradas pela Academia Americana de Bioquímica Clínica e Associação Americana de Química Clínica, com a aprovação da Associação Americana de Diabetes (ADA). Estas diretrizes e recomendações resultam das mais recentes revisões bibliográficas e síntese da evidência [5,8];

B. Está amplamente aceite a utilização da HbA1c, quer como índice de glicemia média, quer como preditor do risco de desenvolver complicações crónicas da diabetes [3,10] ou de complicações relacionadas com a gravidez e parto nas mulheres com diabetes prévia à gravidez [11]. A maioria das sociedades científicas emanou diretrizes sobre o tratamento da diabetes, sendo o valor da HbA1c o parâmetro utilizado como instru-

mento de monitorização da terapêutica, levando ao seu ajuste, se o seu valor não estiver dentro dos objetivos preconizados para cada doente [12-15];

C. Recorre-se, também, cada vez mais à HbA1c como instrumento de monitorização em programas de avaliação da qualidade dos cuidados prestados pelos profissionais de saúde na área da diabetes [16,17];

D. Em qualquer pessoa com diabetes, a frequência da determinação da HbA1c depende da situação clínica, do esquema terapêutico utilizado, podendo variar entre 3 a 6 meses [5];

E. Há muito que se equaciona a utilização da HbA1c no diagnóstico da diabetes, mas a falta de padronização do método na sua determinação, até há relativamente pouco tempo, tem constituído o seu principal obstáculo. Com a generalização progressiva da padronização pela NGSP e IFCC e novos dados a demonstrar a associação entre o valor da HbA1c e o risco de retinopatia [18], levou a que uma comissão internacional de peritos recomendasse a utilização da HbA1c no diagnóstico da diabetes [19]. Ao fazer as suas recomendações esta comissão considerou algumas vantagens técnicas (estabilidade pré-analítica, variabilidade biológica) e conveniência clínica da HbA1c sobre a determinação da glicemia. Para o diagnóstico de diabetes, um teste positivo (HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) deve ser confirmado através da repetição do teste numa colheita distinta [5], tal como quando a glicemia é  $\geq 126$  mg/dL em jejum ( $\geq 8$  horas). Em analogia ao conceito dos estádios de hiperglicemia intermédia definidos pelos resultados da glicemia em jejum ou na PTGO, a ADA, a *Endocrine Society*, a OMS e a AACE, esta última de forma mais limitada [8,13], atribuíram o mesmo significado a estas situações, com valores de HbA1c entre 5,7% e 6,4%. Para além da menor experiência adquirida na utilização da HbA1c para o diagnóstico, o seu custo (o custo da determinação da HbA1c é cerca de seis vezes superior ao do doseamento da glicose; 7,30 €/determinação HbA1c vs 1,20 €/doseamento da glicose) [20], constituirá uma das barreiras para a sua utilização massiva no rastreio e diagnóstico da diabetes.

F. A HbA1c pode ser usada para o diagnóstico de diabetes, com valores  $\geq 6,5\%$ , se realizados num laboratório credenciado. Tal como acontece quando se utiliza a HbA1c como instrumento de decisão no tratamento da diabetes, fatores que interfiram ou que prejudiquem a determinação da HbA1c impedem o seu uso no diagnóstico [8];

G. Situações que afetam a vida dos eritrócitos podem causar resultados adulterados, independentemente do método utilizado [8];

- H. Nas amostras com HbA1c com resultados abaixo do limite inferior do intervalo de referência ou HbA1c >15%, o teste deve ser repetido, após se afastarem possíveis causas de interferências, como, por exemplo, hemoglobinopatias, hemoglobinas quimicamente modificadas, anemias hemolíticas, etc. [8];
- I. Os valores de HbA1c incompatíveis com a apresentação clínica devem ser investigados [8]. Os métodos de determinação da HbA1c na amostra de sangue obtida de punção capilar não são suficientemente exatos para utilização no diagnóstico de diabetes [8];
- J. Para a determinação da HbA1c são desejáveis coeficientes de variação intralaboratorial < 2% e interlaboratoriais < 3,5% [8].

## > V - APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde, de acordo com anteriores documentos normativos da Direção-Geral da Saúde [21,22] e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do Protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Jorge Dores (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva), João Sequeira Duarte.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Foi ouvido o Diretor do Programa Nacional para a Diabetes.
- E. O conteúdo científico da presente Norma foi validado pelo Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas e pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas integrando-se os contributos, recebidos durante o período de discussão pública, sustentados cientificamente e acompanhados das respetivas declarações de interesses. <

## BIBLIOGRAFIA

- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemo M, Weykamp C; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med. 2002; 40: 78-89.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR,

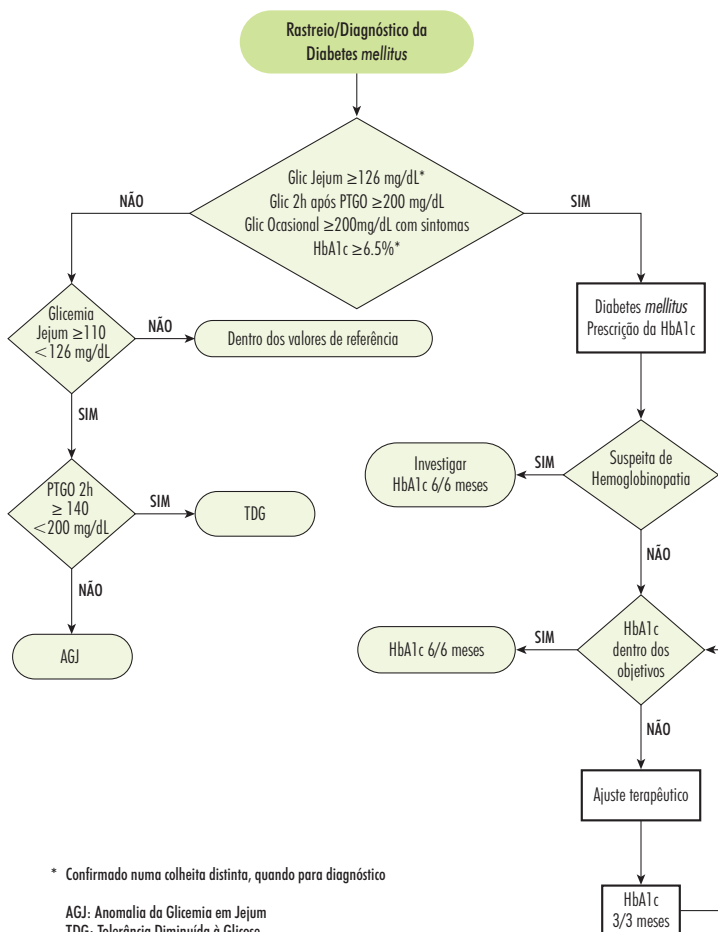
Sigla/Acrónimo	Designação
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
GME	Glicemia Média Estimada
HbA1c	Hemoglobina A1c ou hemoglobina glicada
HbF	Hemoglobina fetal
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
SI	Sistema Internacional de Unidades

- Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of haemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem. 2004; 50: 166-174.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 2004; 27: 1761-1773.
  - Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Hein RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008; 31: 1473-1478.
  - ADA. Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care. 2012; 35(Suppl 1): S11-S63.
  - Hempe JM, Soros AA, Chalew SA. Estimated average glucose and self-monitored mean blood glucose are discordant estimates of glycemic control. Diabetes Care. 2010; 33: 1449-51.
  - Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care. 2007; 30: 2453-2457.
  - Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry. 2011; 57: e1-e47.
  - Use of glycosylated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011.
  - ADA implications of the Diabetes Control and Complications Trial (Position statement). Diabetes Care. 2000; 23: Suppl 1: S24-6.

11. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy:summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1060-1079.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes:a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. Online on 18.04.2012 [http://www.easd.org/easdwebfiles/statements/EASD\\_ADA%20position%20statement.pdf](http://www.easd.org/easdwebfiles/statements/EASD_ADA%20position%20statement.pdf)
13. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. *Endocr Pract*. 2011; 17 (Suppl.2): 1-53.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
15. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
16. Davidson MB. Diabetes research and diabetes care. Where do we stand? *Diabetes Care*. 1998; 21: 2152-2160.
17. ADA. Provider notes: The newsletter of the ADA/NCQA Provider Recognition Program. *Provid Notes*. 2000; 1: 1-4.
18. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, et al. DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 145-150.
19. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-1334.
20. Portaria 132/2009 de 30/1 que aprova as tabelas de preços a praticar pelo SNS. DR 1ª Série, nº 21 de 30 de janeiro de 2009.
21. Circular Normativa da DGS Nº 23/DSCS/DPCD, de 14/11/2007: "Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes".
22. Norma da DGS Nº 002/2011, de 14/01/2011; "Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus".

## ANEXOS

### ANEXO I: ALGORITMO CLÍNICO/ÁRVORE DE DECISÃO



## ANEXO II: QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

QUADRO I: COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES DA HbA1c E A GLICEMIA MÉDIA ESTIMADA

HbA1c		Glicemia Média Estimada (GME)	
IFCC	NGSP/DCCT	Sistema Convencional	Sistema Internacional (SI)
20 mmol/mol	4%	68 mg/dL	3.8 mmol/L
31 mmol/mol	5%	97 mg/dL	5.4 mmol/L
42 mmol/mol	6%	126 mg/dL	7 mmol/L
48 mmol/mol	6.5%	140 mg/dL	7.8 mmol/L
53 mmol/mol	7%	154 mg/dL	8.6 mmol/L
59 mmol/mol	7.5%	169 mg/dL	9.4 mmol/L
64 mmol/mol	8%	183 mg/dL	10.2 mmol/L
75 mmol/mol	9%	212 mg/dL	11.8 mmol/L
86 mmol/mol	10%	240 mg/dL	13.3 mmol/L
97 mmol/mol	11%	269 mg/dL	14.9 mmol/L
108 mmol/mol	12%	298 mg/dL	16.5 mmol/L

## Equações e fatores de conversão

**Equação de conversão de unidades IFCC para unidades NGSP/DCCT da HbA1c:**

Unidades NGSP/DCCT de HbA1c (%) = 0.09148 x unidades IFCC de HbA1c (mmol/mol) + 2.152

**Equações de cálculo da Glicemia Média Estimada (GME) a partir dos valores da HbA1c em %:**

GME em mg/dL = 28.7 x HbA1c (%) - 46.7 (equação válida para métodos rastreáveis à referência NGSP/DCCT)

GME em mmol/L = 1.59 x HbA1c (%) - 2.59 (equação válida para métodos rastreáveis à referência NGSP/DCCT)

**Fatores de conversão das unidades de glicose entre Sistemas Convencional e Internacional (SI):**

mmol/L = mg/dL x 0.0555

mg/dL = mmol/L x 18.0182

## QUADRO II: FATORES QUE INFLUENCIAM A DETERMINAÇÃO DA HbA1c

**1. Eritropoiese**

**HbA1c aumentada:** deficiência de ferro ou de vitamina B12, diminuição da eritropoiese.

**HbA1c diminuída:** administração de eritropoietina, ferro ou vitamina B12, reticulocitose, doença hepática crónica.

**2. Alteração da Hemoglobina**

**Alterações genéticas ou químicas na hemoglobina:** hemoglobinopatias, HbF, metahemoglobina, podem aumentar ou diminuir a HbA1c.

**3. Glicação**

**HbA1c aumentada:** alcoolismo, insuficiência renal crónica, diminuição do pH intraeritrocitário.

**HbA1c diminuída:** aspirina, vitamina C e E, algumas hemoglobinopatias, aumento do pH intraeritrocitário.

**HbA1c variável:** determinantes genéticas.

**4. Destruição dos eritrócitos**

**HbA1c aumentada:** aumento do tempo de vida dos eritrócitos: esplenectomia.

**HbA1c diminuída:** diminuição do tempo de vida dos eritrócitos: hemoglobinopatias, esplenomegalia, artrite reumatóide, fármacos tais como, antirretrovirais, ribavirina e dapsona.

**5. Doseamento**

**HbA1c aumentada:** hiperbilirrubinemia, hemoglobina carbamylada, alcoolismo, doses elevadas de aspirina, consumo crónico de opiáceos.

**HbA1c diminuída:** hipertrigliceridemia.

**HbA1c variável:** hemoglobinopatias.

Adaptado de: Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011.<sup>49</sup>