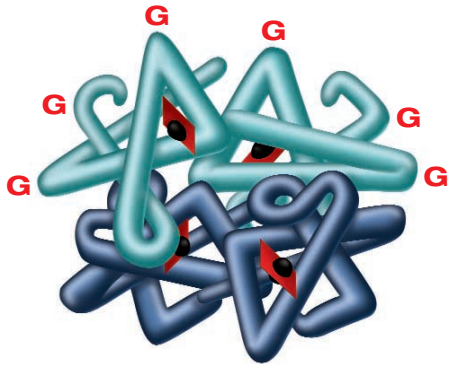


Grupo Interdisciplinar de Padronização
da Hemoglobina Glicada – A1c

POSICIONAMENTO OFICIAL – 2004

A IMPORTÂNCIA DA HEMOGLOBINA GLICADA (A1c) PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Sociedade Brasileira de Endocrinologia
e Metabologia – SBEM

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina
Laboratorial – SBPC/ML

Sociedade Brasileira de Diabetes
SBD

Associação Latino-Americana de Diabetes
ALAD

Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes
FENAD

Posicionamento redigido por Sociedades Médicas. O conteúdo é de responsabilidade dos autores.

A IMPORTÂNCIA DA HEMOGLOBINA GLICADA (A1c) PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

PREFÁCIO

A hemoglobina glicada, também denominada hemoglobina glicosilada ou glico-hemoglobina, é conhecida ainda como HbA1c e, mais recentemente, apenas como A1c. Embora seja utilizada desde 1958 como uma ferramenta de diagnóstico na avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos, a dosagem da A1c passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido validada pelos dois estudos clínicos mais importantes sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes: os estudos DCCT – Diabetes Control and Complications Trial (1993) e o UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study (1998).

Atualmente, a manutenção do nível de A1c abaixo de 7% é considerada como uma das principais metas no controle do diabetes. Os dois estudos supramencionados indicaram que as complicações crônicas começam a se desenvolver quando os níveis de A1c estão situados permanentemente acima de 7%.

O objetivo deste Posicionamento Oficial sobre a importância da A1c no controle do diabetes é fornecer um conhecimento básico abrangente, de maneira simplificada, sobre esse importante exame laboratorial. Visa também definir recomendações de padronização de métodos laboratoriais devidamente validados, bem como discutir os métodos alternativos que possam ser utilizados na prática diária para a avaliação desse parâmetro do controle glicêmico.

São Paulo, abril de 2004

Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c

Relação dos Representantes das Sociedades Médicas Participantes

DR. ADAGMAR ANDRIOLO
Professor Livre-Docente de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP – Assessor Médico do Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica

DR. ALVARO RODRIGUES MARTINS
Médico Patologista Clínico – Diretor de Comunicação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

DR. ANTONIO ROBERTO CHACRA
Professor Titular e Chefe do Departamento de Medicina e da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP – Presidente da Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD)

DR. FADLO FRAIGE FILHO
Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Fundação ABC – Presidente da Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes (FENAD) e da ANAD – Vice-chairman IDF – SACA – International Diabetes Federation (IDF)

DR. JOSÉ EGÍDIO P. DE OLIVEIRA
Chefe do Serviço de Diabetes e Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ – Professor da Faculdade de Medicina da UFRJ

DRA. MARIA ELIZABETE MENDES
Doutora em Patologia Clínica pela Faculdade de Medicina da USP – Médica-Chefe do Serviço de Bioquímica do Hospital-Clínica da Divisão de Laboratório Central das Clínicas de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DRA. MARILENE MELO
Presidente eleita da World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM) – Ex-Presidente da Associação Latino-Americana de Patologia Clínica e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial – Diretora Médica do SAE Laboratório Médico

DR. MURILO MELO
Médico Patologista Clínico – Presidente do Departamento de Patologia Clínica da Associação Paulista de Medicina – Diretor Médico do SAE Laboratório Médico

DRA. LUISANE M.F. VIEIRA
Médica Patologista Clínica – Consultora em Sistemas da Qualidade para Laboratórios Clínicos – Diretora Científica da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

DR. AUGUSTO PIMAZONI NETTO
Coordenador Editorial
Consultor Médico para Assuntos de Educação e Controle do Diabetes – Ex-Coordenador do Subcomitê de Educação em Diabetes e Ex-Membro do Comitê Assessor de Diabetes do Ministério da Saúde – Curso de Educação em Diabetes no International Diabetes Center, Minneapolis, EUA.

DR. NAIRO MASSAKAZU SUMITA
Doutor em Patologia Clínica pela Faculdade de Medicina da USP – Diretor Técnico do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Médico do Serviço de Química Clínica / Departamento de Patologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein

DRA. ROSANE KUPFER
Chefe do Serviço de Diabetes do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Secretaria de Estado da Saúde, Rio de Janeiro

DR. SÉRGIO DIB
Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia e Coordenador do Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

DR. ULYSSES MORAES DE OLIVEIRA
Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial. Prof. Dr. Assistente do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Prof. do Serviço de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP– Área de Microbiologia Clínica. Patologista Clínico do Medicina Diagnóstica Franceschi

DRA. VALÉRIA GUIMARÃES
Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo – Fellow do American College of Endocrinology

ÍNDICE

PARTE 1: ASPECTOS CLÍNICOS

1. Como a hiperglicemia prolongada pode levar às complicações crônicas em pacientes diabéticos 4
2. Conceito de hemoglobina glicada 5
3. Freqüência recomendada para a realização dos testes de A1c 6
4. Correlação entre o nível de A1c e os níveis médios de glicose sangüínea 7
5. Níveis recomendados de A1c em populações especiais 10
   - 5.1 Em crianças e adolescentes 10
   - 5.2 Em diabéticos idosos 10
   - 5.3 Em gestantes com diabetes 11
6. A meta de < 7% de A1c é aplicável a alguns métodos laboratoriais, mas não a todos disponíveis 11
7. O impacto das glicemias mais recentes é maior do que o das "mais antigas" sobre os níveis de A1c 12
8. Tempo para o retorno ao normal dos níveis de A1c depois da normalização dos níveis de glicose sangüínea mediante tratamento adequado 12
9. As avaliações de A1c não substituem os exames de glicemia na avaliação do controle glicêmico 13
10. Os níveis de A1c, isoladamente, não devem ser utilizados para o diagnóstico do diabetes 14

PARTE 2: ASPECTOS LABORATORIAIS

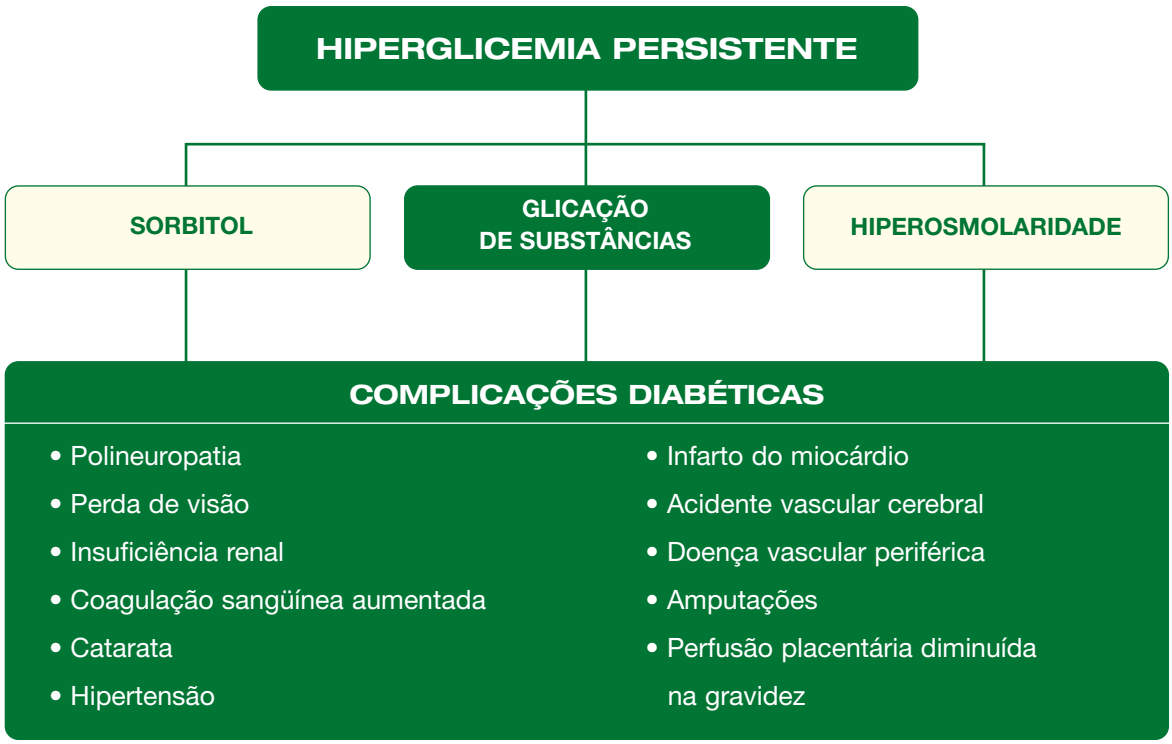
1. Definição 15
2. Processo de reação 15
3. Nomenclatura 15
4. Análise laboratorial 17
   - 4.1 Fase pré-analítica 17
   - 4.2 Fase analítica 21
   - 4.3 Fase pós-analítica 25
5. Metas futuras 26

Referências bibliográficas 27

PARTE 1: ASPECTOS CLÍNICOS

1. COMO A HIPERGLICEMIA PROLONGADA PODE LEVAR ÀS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS EM PACIENTES DIABÉTICOS

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando os olhos, os rins, os nervos, os vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sangüínea. Os níveis de glicose sangüínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo, através de três mecanismos diferentes: a promoção da glicação de proteínas, a hiperosmolaridade e o aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula, conforme apresentado na ilustração abaixo[1].



Adaptado de referência 1.

Figura 1: mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes.

2. CONCEITO DE HEMOGLOBINA GLICADA

A automonitoração da glicose sangüínea (AMGS) fornece informação útil para o controle diário do diabetes. Entretanto, estes testes não são capazes de fornecer ao paciente e à equipe de atendimento de saúde uma avaliação quantitativa e confiável da glicemia durante um período prolongado. A hemoglobina glicada (A1c) é formada através de uma reação irreversível entre a glicose sangüínea e a hemoglobina, como resultado do processo de glicação, que liga a glicose sangüínea a muitas proteínas do corpo. Esse é o mesmo processo de glicação relacionado com o desenvolvimento das complicações crônicas, explicado anteriormente.

A dosagem de A1c mostrou-se capaz de prognosticar o risco de desenvolvimento de muitas das complicações crônicas do diabetes, do mesmo modo que as determinações de colesterol podem predizer o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular[2,3].

UTILIDADE CLÍNICA DOS TESTES DE A1c

A hemoglobina glicada (A1c) deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com *Diabetes mellitus* para documentar o grau de controle glicêmico. As metas de tratamento devem ser baseadas em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, tais como o DCCT e o UKPDS. Esses estudos mostraram uma correlação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1c, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do diabetes[3,4,5].

3. FREQÜÊNCIA 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 pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 90 dias antes do exame (ver tabela 2). Este é o propósito dos exames de hemoglobina glicada, sendo mais freqüente a avaliação da hemoglobina A1c (HbA1c).

Em virtude de os resultados do exame fornecerem informação retrospectiva sobre dois ou três meses precedentes, a realização de um teste de HbA1c a cada três meses fornecerá dados que expressam a glicose sangüínea média no passado recente (de dois a três 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, subseqüentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente.

FREQÜÊNCIA RECOMENDADA DOS TESTES DE A1c

Os testes de A1c devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente[3,20,21].

Para se entender melhor o tipo de informação proporcionado pelos testes de glicemia e pelos testes de A1c, podemos dizer que a glicemia fornece informações correspondentes ao nosso "saldo bancário atual", no momento do teste, enquanto que a A1c corresponde ao nosso "saldo bancário médio" nos últimos dois a três meses antes do teste.

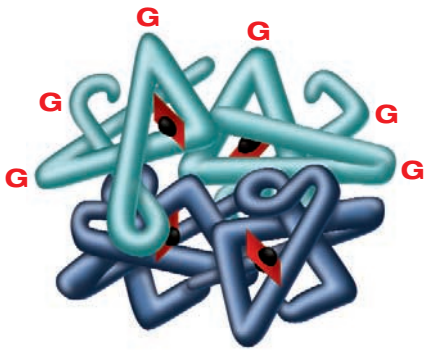


Figura 2: A1c – moléculas de glicose ligadas à molécula de hemoglobina.

4. CORRELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE A1c E OS NÍVEIS MÉDIOS DE GLICOSE SANGÜÍNEA

O estudo DCCT – Diabetes Control and Complications Trial[4] forneceu a validação da A1c como uma ferramenta de prognóstico para as complicações crônicas e também uma padronização do método laboratorial.

Com base nos estudos DCCT e UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study[5], estabeleceu-se que os níveis de A1c acima de 7% estão associados a um risco maior de complicações crônicas. Por essa razão, o conceito de tratamento por objetivos define 7% como o limite superior do valor aceitável para um paciente com diabetes bem controlado. A tabela 1, a seguir, fornece uma correlação entre os níveis de A1c e os níveis médios de glicose sangüínea correspondentes[6].

TABELA 1: CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE A1c E OS NÍVEIS MÉDIOS DE GLICOSE PLASMÁTICA DE JEJUM + PÓS-PRANDIAL (*)

A. NÍVEL DE A1c 0 (%)	INTERPRETAÇÃO	GLICEMIA CORRESPONDENTE AO NÍVEL DA MÉDIA DE 24 HORAS (mg/dL)
4	Faixa de resultados normais	65
5		100
6		135
7	**Meta para o tratamento de acordo com a American Diabetes Association**	**170**
8	Ação sugerida(#)	205
9		240
10		275
11		310
12		345

(*) = Os resultados de glicose sangüínea média têm valores 10–15% menores do que os resultados de glicose plasmática. A maioria dos medidores de glicose sangüínea é calibrada para leitura de resultados como glicose plasmática.

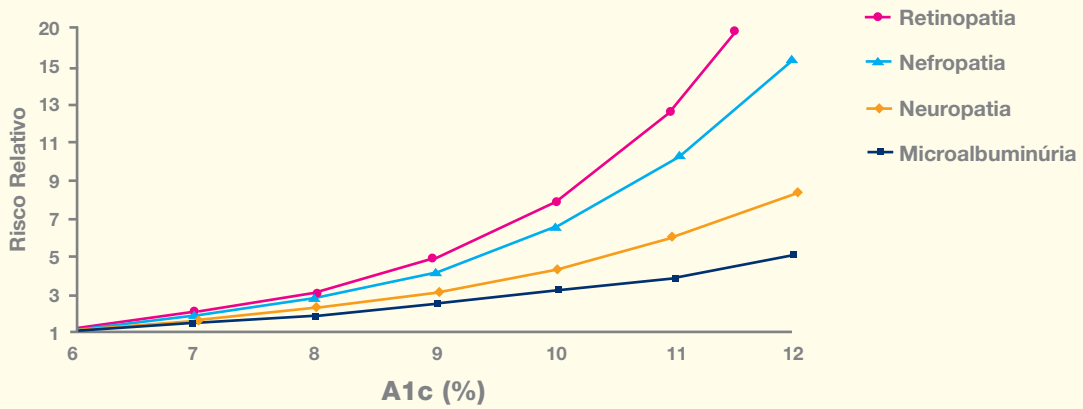
(#) = De acordo com a referência 6.

NÍVEIS RECOMENDADOS DE A1c

Níveis de A1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes por objetivos define 7% como o limite superior acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor [4,5].

As figuras 3 e 4 mostram o impacto do mau controle glicêmico sobre o risco relativo de complicações microvasculares no estudo DCCT e do risco de complicações micro e macrovasculares no estudo UKPDS [4,5].

A1c e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT



DCCT, Diabetes Control and Complications Trial.

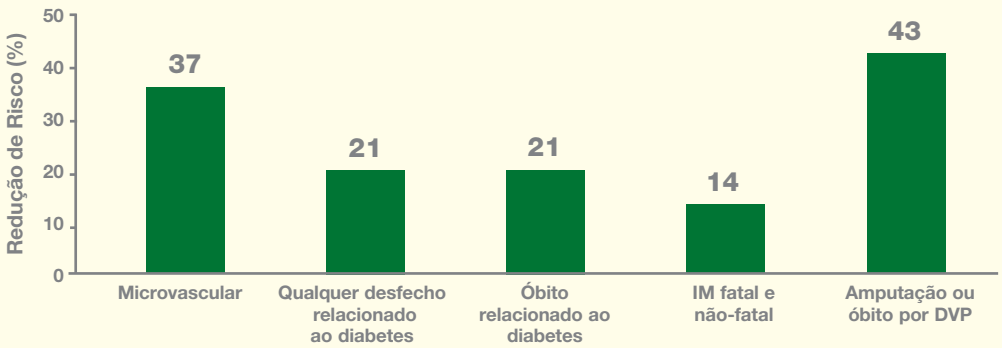
1. Adaptado de Skyler JS. *Endocrinol Metad Clin North Am.* 1996;25:243 -254.
2. DCCT. *N Engl J Med.* 1993;329:977 – 986.
3. DCCT. *Diabetes.* 1995;44:968 – 983.

Figura 3: A1c e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT [4].

Correlação entre A1c e o risco de complicações: UKPDS

DM Tipo 2

Redução no risco de complicações para cada 1% de redução da A1c média



UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; IM, infarto do miocárdio; DVP, doença vascular periférica.

Stratton IM et al. Br Med J. 2000;321:405 -412.

Figura 4: A1c e risco relativo de complicações micro e macrovasculares: UKPDS [5].

5. NÍVEIS RECOMENDADOS DE A1c EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

5.1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES[22,23,24,25]

Os alvos para a A1c em crianças e adolescentes ainda não estão bem determinados, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Com o aumento da prevalência do diabetes nos jovens e o uso crescente da concentração de A1c como um indicador do controle da glicemia, é importante o desenvolvimento de níveis de referência e padrões de bom controle para essa faixa etária. No estabelecimento dos objetivos para um bom controle nas crianças e adolescentes, os principais aspectos que devem ser considerados são:

1. Crescimento e desenvolvimento adequados;
2. Baixo risco de hipoglicemia (principalmente em crianças com menos de 8 anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico ainda não está completo);
3. O nível de controle glicêmico na faixa pré-puberal também é importante para o desenvolvimento futuro de complicações crônicas do diabetes;
4. Durante a puberdade há um aumento dos níveis de A1c.

A freqüência de testes de A1c na infância e na adolescência vai depender das disponibilidades locais e do nível de controle alcançado, podendo variar de dois a quatro por ano. É aconselhável que se tenha pelo menos uma avaliação de A1c por ano.

Com base em vários estudos da literatura, os níveis de A1c que podem ser considerados como aceitáveis no período da infância e da adolescência são os seguintes:

PERÍODO	NÍVEIS ACEITÁVEIS DE A1c
Na faixa pré-puberal	Até 8%
Na faixa puberal	< 8,5%
Fase final da puberdade e adultos jovens	< 7%

5.2 EM DIABÉTICOS IDOSOS[26]

Nos pacientes idosos, o alvo da A1c deve ser individualizado. Os idosos que estão em boas condições clínicas e que apresentam complicações microvasculares são os que provavelmente mais se beneficiariam de um controle glicêmico intensivo. No entanto, os riscos de um controle glicêmico intensivo, incluindo hipoglicemia, tratamentos concomitantes múltiplos, interações entre as drogas e os seus efeitos colaterais, devem ser considerados na equação do risco–benefício. Nos idosos já fragilizados, indivíduos com esperança de vida limitada e outros nos quais os riscos do controle glicêmico intensivo são maiores do que os benefícios potenciais, um nível de A1c de 8% (superior aos 7% geralmente preconizados) pode ser mais apropriado.

5.3 EM GESTANTES COM DIABETES[27,28]

Gestantes com diabetes apresentam um risco aumentado de aborto espontâneo e de má-formação congênita fetal quando engravidam. A magnitude destes riscos depende principalmente do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no 1º trimestre da gestação. A mulher diabética que pretende engravidar deve ser encorajada a atingir o melhor controle metabólico possível antes e durante a gestação. Os níveis de A1c recomendados para minimizar tais riscos também são os menores possíveis, não devendo ultrapassar o limite de 1% acima do valor normal do método. Durante a gestação, a A1c não deve ser usada como parâmetro de avaliação para eventuais alterações da conduta terapêutica devido ao longo período necessário para que os níveis glicêmicos alterados possam se refletir nos níveis de A1c observados. Durante a gravidez é muito mais importante o controle rígido dos níveis de glicemias de jejum e pós-prandiais do que o dos níveis de A1c.

6. A META DE < 7% DE A1c É APLICÁVEL A ALGUNS MÉTODOS LABORATORIAIS, MAS NÃO A TODOS DISPONÍVEIS

Esta é uma questão muito importante: na realidade, a meta de se atingir um nível < 7% foi validada para o método utilizado no DCCT, com base em diferenças na carga iônica (HPLC = "High Performance Liquid Chromatography", representada em português pela sigla CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência).

Com intuito de se evitar problemas na interpretação dos níveis de A1c, obtidos pelos diversos métodos laboratoriais, foi criada uma força-tarefa especial: o National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP (http://web.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html), patrocinado em parte pela American Diabetes Association. Esse programa promove a padronização das determinações do teste de A1c, em relação ao método utilizado no DCCT.

MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DETERMINAÇÃO DA A1c

Recomenda-se que os laboratórios médicos utilizem preferencialmente os métodos de ensaio certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), com rastreabilidade de desempenho analítico ao método utilizado no DCCT. Além disso, os laboratórios que dosam a A1c devem participar de programas de ensaios de proficiência implementados por entidades oficiais[3,4,10].

IMPORTANTE

Para mais detalhes sobre os métodos laboratoriais disponíveis, favor consultar a parte 2 deste Posicionamento Oficial 2004, que trata dos aspectos laboratoriais da A1c.

7. O IMPACTO DAS GLICEMIAS MAIS RECENTES É MAIOR DO QUE O DAS "MAIS ANTIGAS" SOBRE OS NÍVEIS DE A1c

Tradicionalmente, a A1c tem sido considerada como representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos dois a três meses.

Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo o período de vida do glóbulo vermelho, que é aproximadamente 120 dias. Porém, dentro desses 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da A1c.

De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua A1c formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a esse e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame[7].

TABELA 2: IMPACTO DAS GLICEMIAS MAIS RECENTES VERSUS AS "MAIS ANTIGAS" SOBRE OS NÍVEIS DE A1c

1 mês antes	2 meses antes	3 meses antes	4 meses antes
50%	25%	25%	

↑ Data da coleta de sangue para o teste de A1c

Adaptada de referência 7.

O impacto de qualquer variação significativa (em sentido ascendente ou descendente) na glicemia média será "diluído" dentro de três ou quatro meses, em termos de níveis de A1c. A glicemia mais recente causará o maior impacto nos níveis de A1c.

8. TEMPO PARA O RETORNO AO NORMAL DOS NÍVEIS DE A1c DEPOIS DA NORMALIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLICOSE SANGÜÍNEA MEDIANTE TRATAMENTO ADEQUADO

Os níveis de A1c não retornam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sangüínea, demorando de oito a dez semanas, aproximadamente, para serem totalmente normalizados[7], como mostra a figura 5. Isso significa que, para a avaliação da eficácia do tratamento, os níveis de A1c deverão ser avaliados somente após um a dois meses depois do início ou da modificação da terapia. Antes disso, os níveis de A1c não refletirão o verdadeiro efeito da mudança recente do tratamento, que poderá ser verificado através da avaliação dos níveis de glicose sangüínea, que reage mais rapidamente ao início ou à alteração da terapia para o diabetes.

Figura 5: taxa de redução de A1c em pacientes bem controlados com tratamento adequado – adaptado de referência 7.

9. AS AVALIAÇÕES DE A1c NÃO SUBSTITUEM OS EXAMES DE GLICEMIA NA AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

A A1c e a glicemia são muito importantes para a avaliação do controle glicêmico e fornecem informações diferentes sobre os níveis de glicose sangüínea. Os resultados de A1c refletem a glicemia média dentro de dois ou três meses precedentes. Por outro lado, os níveis glicêmicos revelam o nível de glicose sangüínea real na data e hora específicas em que o exame for realizado.

A combinação de determinações de A1c e testes de glicemia fornecerá aos pacientes e médicos as informações que necessitam para avaliar continuamente a eficácia da terapia para o diabetes.

10. OS NÍVEIS DE A1c, ISOLADAMENTE, NÃO DEVEM SER UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO DO DIABETES

O diagnóstico do diabetes deve obedecer às diretrizes recomendadas, as quais são definidas pelas diversas sociedades de diabetes ao redor do mundo. Existem regras muito específicas para a interpretação dos níveis glicêmicos, para diagnosticar o diabetes e outras condições relacionadas, tais como o pré-diabetes.

Portanto, a avaliação dos níveis glicêmicos em condições específicas é o único método validado para o diagnóstico do diabetes. Os níveis de A1c não foram validados para o propósito de diagnóstico dessa condição.

É claro que um indivíduo que apresente níveis de A1c de 10% ou 11% possivelmente será um diabético. Mas, mesmo nesse caso, para se efetuar um diagnóstico definitivo de diabetes, deverão ser seguidas as diretrizes recomendadas, com base nos níveis glicêmicos.

Deve-se ter em mente que a determinação dos níveis de A1c é a melhor opção para a avaliação do controle glicêmico em médio e longo prazos. Entretanto, esse processo não é indicado para o diagnóstico do diabetes.

POR QUE O CLÍNICO DEVE TER CONHECIMENTOS BÁSICOS DE ASPECTOS LABORATORIAIS DO TESTE DE A1c?

Tendo em vista a variabilidade dos métodos laboratoriais disponíveis e, conseqüentemente, a ampla faixa de variação de "valores normais", é absolutamente fundamental que o médico clínico tenha uma noção inteligente dos aspectos laboratoriais do teste de A1c. Somente assim, ele poderá esclarecer suas dúvidas com o laboratório clínico e, dessa forma, acompanhar adequadamente e interpretar corretamente os resultados dos testes de A1c.

PARTE 2: ASPECTOS LABORATORIAIS

RECOMENDAÇÕES PARA A DETERMINAÇÃO DE HEMOGLOBINA GLICADA

1. DEFINIÇÃO

O termo genérico hemoglobina glicada se refere a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares.

Os componentes glicados da hemoglobina são reconhecidos porque alguns deles apresentam diferenças de carga elétrica (menos cargas positivas em pH neutro) e migram mais rapidamente que a HbA não glicada em um campo elétrico. Foram inicialmente chamados de hemoglobinas rápidas. A mais importante dessas hemoglobinas rápidas, no que concerne ao diabetes, é a fração A1c (HbA1c), na qual há um resíduo de glicose ligado ao terminal NH2 (resíduo de valina) de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA. Dependendo do método de análise laboratorial, a A1c corresponde à cerca de 3% a 6% da HbA total em pessoas normais, alcançando até 20% ou mais em diabéticos mal controlados[2,15,19].

2. PROCESSO DE REAÇÃO

A ligação entre a HbA e a glicose é um tipo de glicação não-enzimática, contínua, lenta e irreversível. Entretanto, a primeira fase da reação entre a glicose e a hemoglobina é reversível e origina um composto intermediário denominado pré-A1c, HbA1c lábil ou instável, aldimina ou ainda base de Schiff. A segunda fase resulta num composto estável tipo cetoamina, não mais dissociável, agora denominado de HbA1c[15]. A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, sendo que a hemoglobina fica praticamente exposta às mesmas concentrações da glicose plasmática. A hemoglobina glicada acumula-se dentro das hemácias, apresentando, portanto, uma meia-vida dependente da delas[15].

3. NOMENCLATURA

Os termos hemoglobina glicada ou A1c são os recomendados por esse posicionamento, mas há uma variedade de termos usados no contexto do estudo da glicação da hemoglobina e que podem ou não ter os mesmos significados. Os mais comumente vistos são: hemoglobina glicosilada, hemoglobina glucosilada, glico-hemoglobina, fração rápida da hemoglobina, HbA1c, A1c e A1C, entre outros[15]. Chamamos a atenção de que a denominação mais adequada do teste laboratorial é hemoglobina glicada. Contudo, há metodologias para a dosagem específica de A1c (em geral, rastreáveis ao NGSP) e metodologias que dosam o conjunto da hemoglobina glicada A1 total (em geral, não rastreáveis ao NGSP). Os laboratórios devem estar atentos a essa distinção.

Do ponto de vista químico, o termo glicosilação não deve ser utilizado, sendo restrito a reações enzimáticas entre a glicose e a hemoglobina. Já glicação refere-se ao processo de reação não-enzimática entre a glicose e a proteína[15], sendo, por isso, o termo mais correto.

No indivíduo normal, a fração HbA1c representa aproximadamente 80% da hemoglobina A1 total[15]. As outras frações da hemoglobina A1 originam-se da ligação de outras moléculas ao aminoácido valina presente na porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A: A1a1 (frutose-1,6-difosfato), A1a2 (glicose-6-fosfato) e A1b (ácido pirúvico).

Quando o processo de glicação ocorre em outros pontos da cadeia beta ou da cadeia alfa, ele pode não ser detectado pelos métodos baseados em diferença de carga elétrica, resultando na fração A0[15]. Na tabela 3, estão listados os principais termos referentes ao processo de glicação da hemoglobina, bem como as respectivas definições.

TABELA 3 – NOMENCLATURA DAS HEMOGLOBINAS

HbA	Forma principal e nativa da hemoglobina, que é um tetrâmero formado por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, não modificado.
HbA0	Principal componente da HbA, identificado por suas propriedades cromatográficas e elétricas. Pode apresentar algum grau de glicação, contudo, insuficiente para afetar as propriedades de carga. Na prática, fração não glicada da HbA.
HbA1	Total – formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos (modificações pós-translacionais). Detectáveis cromatográfica ou eletroforeticamente.
HbA1a1, HbA1a2, HbA1b, HbA1c	Componentes cromatograficamente distintos da HbA1, por exemplo, por HPLC.
HbA1c ou A1c	Hemoglobina A glicada, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível tipo cetoamina.
Pré-HbA1c (fração lábil ou fração instável)	Molécula de HbA cujo terminal valina da cadeia beta está unido à glicose por meio de uma ligação instável e reversível tipo aldimina. Hemoglobinas rápidas – conjunto de hemoglobinas carregadas mais negativamente e que migram mais rapidamente na direção do anodo (na eletroforese) ou que eluem mais rapidamente, na cromatografia, quando comparadas à HbA0. Hemoglobina(s) glicada(s) – termo genérico para hemoglobinas ligadas à glicose e (ou) a outros carboidratos.

4. ANÁLISE LABORATORIAL

4.1 FASE PRÉ-ANALÍTICA

a) Variação biológica

Vários estudos têm sugerido que a variação biológica intra-individual da hemoglobina glicada é desprezível, quando não relacionada à glicemia. Quanto à variação biológica interindividual, não ocorrem efeitos clinicamente significativos de idade, gênero, origem étnica ou estação do ano nos resultados de A1c[17].

VARIAÇÃO BIOLÓGICA DA A1c	
Intra-individual	**1,9%**
Interindividual	**4,0%**

Fonte: www.westgard.com/biodatabase1.htm (atualizado em abril de 2004).

b) Interferentes analíticos

Algumas hipóteses devem ser consideradas quando o resultado da hemoglobina glicada não se correlacionar adequadamente com o estado clínico do paciente.

• As doenças que cursam com anemia hemolítica ou estados hemorrágicos podem resultar em valores inapropriadamente diminuídos por encurtarem a sobrevida das hemácias[16,17].

• É importante ressaltar que as situações que interferem na sobrevida média das hemácias, na realidade, diminuem sensivelmente o poder diagnóstico da hemoglobina glicada em refletir a média (ponderada) dos níveis pregressos de glicose e não devem ser consideradas como interferentes diretos sobre a metodologia utilizada.

• A anemia por carência de ferro, vitamina B12 ou folato pode resultar num valor inapropriadamente elevado por aumentar a sobrevida das hemácias[16,17].

• A presença de grandes quantidades de vitaminas C e E é descrita como fator que pode induzir a resultados falsamente diminuídos por inibirem a glicação da hemoglobina[17].

• Hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, uremia, alcoolismo crônico, ingestão crônica de salicilatos e opiáceos podem interferir em algumas metodologias, produzindo resultados falsamente elevados[8,17,18]. Os pacientes em estado de uremia podem produzir um composto quimicamente modificado, denominado hemoglobina carbamilada, resultado da ligação da uréia à hemoglobina[8,17,18].

• A dosagem de hemoglobina glicada em pacientes portadores de hemoglobina variante heterozigótica (exemplos: hemoglobina S, C, Graz, Sherwood Forest, D, Padova) resulta em valores falsamente elevados ou diminuídos, conforme a metodologia aplicada[3,8,9,13]. O método de HPLC pode identificar a presença de alguns tipos de hemoglobina anômala, permitindo uma análise mais crítica do resultado obtido[8,9,13]. Os métodos de imunoensaio não são capazes de detectar a presença de hemoglobinas variantes[8,9,13].

• A quantificação da hemoglobina glicada não é aplicável nas hemoglobinopatias homozigóticas, independente da metodologia utilizada, em função da ausência de hemoglobina A[8,9]. Essa condição necessita ser rastreada e confirmada pelos métodos usuais para o estudo das hemoglobinopatias[8]. Nessas situações, exames alternativos, como frutosamina e albumina glicada, podem ser úteis[8,9].

• A base de Schiff, que é a fração lábil da hemoglobina glicada, pode ser um importante interferente na dosagem. O laboratório deve se certificar acerca da interferência desse composto na metodologia adotada. Para as metodologias afetadas pela fração lábil, deve-se seguir, rigorosamente, as instruções do fabricante para a remoção desse interferente[17].

TABELA 4: INTERFERENTES POTENCIAIS NOS MÉTODOS RASTREÁVEIS AO DCCT, SEGUNDO O NGSP					
	INTERFERÊNCIA (SIM/NÃO)				
	TRAÇO HbC	TRAÇO HbS	TRAÇO HbF	HbF ELEVADA	Hb CARBAMILADA
Abbott IMx	Sim	Não	-	-	Não
Axis-Shield	Não	Não	-	-	-
Bayer DCA 2000	Não	Não	Não	-	Não
Beckman Diatrac	Sim	Sim	-	Sim	Sim
Beckman Synchron CX7	Não	Não	-	-	-
Bio-Rad Variant A1c	Não	Sim	Não	-	Sim
Bio-Rad Variant GHb	Não	Não	-	-	-
Bio-Rad Variant II A1c	Não	**Sim**/Não	-	Não (HbF < 24%)	Não
Helena Glyco-tek	Sim	Não	-	-	-
Menarini	Não	Sim	Sim	Não	**Sim**/Não
Primus	Não	Não	Não	-	Não
Provalis Glycosal	Sim	Não	-	-	-
Roche Cobas Integra	Sim	Sim	-	-	-
Roche Tina-Quant II	Não	Não	Não	Não	Não
Roche Unimate	Sim	Sim	-	-	Não
Tosoh	Não	Não	Sim	-	Sim/**Não**

(-) Não há estudos referenciáveis.

Sim/Não – dados conflitantes, o negrito representa a opinião do NGSP.

ATENÇÃO: INTERFERÊNCIAS POTENCIAIS

Os laboratórios devem conhecer os efeitos das interferências potenciais na metodologia utilizada, incluindo as hemoglobinopatias e os derivados quimicamente modificados, que podem afetar os resultados do teste de A1c. Ao selecionar o método de ensaio, os laboratórios devem considerar o risco potencial dessas interferências e a prevalência dessas moléstias no grupo populacional do paciente avaliado.

c) Coleta, processamento e conservação das amostras

• Preparo do paciente

O paciente não precisa estar em jejum, entretanto resultados mais acurados são obtidos em amostras sem quilomícrons.

• Coleta

O sangue pode ser obtido por punção venosa ou por punção capilar. Os tubos devem conter o anticoagulante especificado pelo fabricante (o EDTA é o mais usado). Em alguns sistemas, a heparina é aceitável.

• Estabilidade

A estabilidade da amostra é específica para o método. Em geral, o sangue total é estável por uma semana sob refrigeração (de 2 a 8 °C). Para a maior parte dos métodos, o sangue total armazenado a -70 °C ou mais frio é estável por longos períodos (pelo menos um ano). O armazenamento a -20 °C ocasiona o aumento da HbA1a+b e não é recomendável.

• Processamento das amostras

Instruções detalhadas para o processamento da amostra devem ser fornecidas nas instruções de uso, por cada fabricante. A formação da A1c é precedida da formação de uma base de Schiff intermediária chamada pré-A1c ou A1c lábil. Essa base é formada rapidamente no evento de uma hiperglicemia aguda e interfere em alguns ensaios, principalmente aqueles baseados em carga. Para os métodos afetados pelos intermediários lábeis, as instruções do fabricante para sua remoção devem ser cuidadosamente seguidas.

4.2 FASE ANALÍTICA

a) Hierarquia da rastreabilidade

• Método de referência internacional

A International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) desenvolveu um método de referência para a dosagem de HbA1c[20]. Na primeira etapa, a hemoglobina é clivada em seus peptídeos por meio da enzima endoproteinase Glu-C, e em uma segunda etapa os hexapeptídeos N-terminais glicados e não glicados obtidos são separados por HPLC e a seguir quantificados, ou por espectrometria de massas com ionização por nebulização elétrica (ESI/MS – Electrospray Ionization/Mass Spectrometry) ou por eletroforese capilar com detecção UV. Ambos os princípios originam resultados idênticos. Os calibradores consistem em misturas de HbA0 e HbA1c altamente purificadas. O desempenho analítico do método de referência foi avaliado por uma rede de laboratórios de referência composta de laboratórios na Europa, nos Estados Unidos e no Japão. Devido à sua alta especificidade, os resultados obtidos por esse método são menores que os obtidos por metodologias comerciais calibradas contra métodos designados ou comparativos, como o usado no DCCT.

• Método comparativo (ou designado) utilizado no DCCT

Devido ao impacto positivo que a padronização interlaboratorial dos resultados de hemoglobina glicada representa no cuidado aos pacientes diabéticos, o American Association for Clinical Chemistry Standards Committee estabeleceu o GHB Standardization Subcommittee, em abril de 1993. O subcomitê definiu que o método de ensaio usado no DCCT (HPLC) fosse adotado como método de referência interino até haver um método de referência definitivo. O subcomitê também propôs a padronização dos conjuntos comerciais (kits) disponíveis em relação ao método de "referência" do DCCT com o uso de amostras de sangue nativas. Uma rede norte-americana de laboratórios de referência, a qual compõe a National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), realiza os estudos comparativos entre diferentes metodologias comerciais e o método de "referência" do DCCT (HPLC). Os métodos certificados pelo NGSP liberam resultados de HbA1c equivalentes aos obtidos com o método do DCCT.

• Métodos de rotina

Existem diversas metodologias disponíveis comercialmente para a realização do teste hemoglobina glicada na rotina laboratorial. Cabe ao laboratório selecionar uma metodologia levando em consideração, principalmente:

- Registro na ANVISA;
- Rastreabilidade ao NGSP (e/ou à IFCC);
- Interferentes potenciais na população atendida, principalmente hemoglobinopatias e insuficiência renal.

IMPORTANTE

Recomendamos que os laboratórios clínicos prefiram utilizar métodos rastreáveis ao DCCT, conforme certificado do NGSP, uma vez que não existe ainda programa semelhante no país. Podem também ser utilizados métodos padronizados com relação ao método de referência da IFCC, realizando-se a devida conversão dos resultados para equivalência aos resultados do DCCT. Em qualquer caso, o laboratório deve participar ativa e regularmente de um programa de ensaios de proficiência específico para o analito hemoglobina glicada.

No website do NGSP (http://www.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html), estão descritas as informações referentes ao processo de certificação e uma lista mensalmente atualizada dos conjuntos diagnósticos comerciais (kits) certificados. Os certificados têm validade de um ano[10].

b) Fundamentos metodológicos para dosagem de hemoglobina glicada

Os métodos atualmente disponíveis para dosagem da hemoglobina glicada incorporam um dos seguintes fundamentos[7,12,15,16].

1. Baseados na diferença na carga iônica

Cromatografia de troca iônica (HPLC); microcromatografia em minicolunas contendo resina de troca iônica, eletroforese em gel de agarose.

2. Baseados nas características estruturais

Imunoensaio turbidimétrico, cromatografia de afinidade, utilizando derivados do ácido borônico.

3. Baseados na reatividade química

Método colorimétrico com formação do 5-hidroximetilfurfural (5HMF).

c) Conjuntos diagnósticos para a dosagem de hemoglobina glicada

Na tabela 5, atualizada até março de 2004, estão listados os conjuntos diagnósticos para a dosagem de hemoglobina glicada mais usados no Brasil.

TABELA 5: CONJUNTOS DIAGNÓSTICOS PARA A DOSAGEM DE HEMOGLOBINA GLICADA MAIS USADOS NO BRASIL

PRINCÍPIO	FABRICANTE	RESULTADO	CERTIFICADO PELO NGSP
Cromatografia – Afinidade ao borato	Pointe Scientific	A1c	Não
	StanBio	A1c	Não
	Bio Systems	A1c	Não
	Axis-Shield Poc AS	A1c	Sim
	Provalis Diagnostics Ltd.	A1c	Sim
Cromatografia – Troca iônica	Katal	A1 Total	Não
	Labtest	A1 Total	Não
	Biobrás	A1 Total	Não
	Doles	A1 Total	Não
	Pointe Scientific	A1 Total	Não
	Stanbio	A1 Total	Não
	Alamar Tecno-Científica	A1 Total	Não
Eletroforese	Sebia	A1c	Sim
	CELM	A1 Total	Não
HPLC – Troca iônica	A. Menarini Diagnostics	A1c	Sim
	Bio-Rad Laboratories	A1c	Sim
	Bio-Rad Laboratories GmBH	A1c	Sim
	Drew Scientific Ltd.	A1c	Sim
	Tosoh Corporation	A1c	Sim
HPLC – Ácido borônico	Primus Corporation	A1c	Sim
Imunoensaio – Turbidimetria	ABX Diagnostics	A1c	Sim
	Bayer Corporation	A1c	Sim
	Beckman Coulter	A1c	Sim
	Dade Behring	A1c	Sim
	Métrica, Inc	A1c	Sim
	Roche Diagnostics GmbH	A1c	Sim

d) Testes rápidos para automonitoração da hemoglobina glicada

Os métodos rápidos certificados pelo NGSP podem ser indicados aos diabéticos. No Brasil, ainda são pouco difundidos e apresentam custo elevado.

e) Requisitos de desempenho analítico

Recomenda-se que o laboratório mantenha um programa de controle interno da qualidade da dosagem de A1c que estabeleça como meta para a imprecisão aceitável um coeficiente de variação interensaio inferior a 5%, embora o percentual desejável seja inferior a 3%. O laboratório deve utilizar dois níveis de amostras-controle (baixo e elevado, aplicados no início e no final da rotina diária). Os controles comerciais liofilizados podem apresentar inconvenientes dependentes do método utilizado em razão do efeito matriz. Recomenda-se, ainda, que o laboratório participe ativamente de programas de proficiência, como o PELM – Programa de Proficiência em Ensaios Laboratoriais, da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, com a finalidade de monitorar o desempenho do método utilizado em termos de erro total. Informações mais completas sobre o PELM poderão ser obtidas no site www.pelm.com.br.

REQUISITOS DA QUALIDADE – COEFICIENTES DE VARIAÇÃO

Os laboratórios devem atingir níveis inferiores a 5% (idealmente inferiores a 3%) para o coeficiente de variação interensaio nos métodos de ensaio para A1c. Recomenda-se que pelo menos duas amostras-controle (níveis elevado e baixo) sejam avaliadas como uma medida do desempenho do ensaio. Os laboratórios devem confirmar os resultados de amostras abaixo do limite inferior do intervalo de referência ou acima de 15%. Se a base de Schiff (fração lábil da hemoglobina glicada) interferir no método de ensaio, ela deve ser removida antes do ensaio.

f) Critérios para a repetição do ensaio laboratorial

Os resultados abaixo do limite inferior da referência necessitam de repetição para confirmação. Se o resultado baixo for confirmado, sugere-se que o laboratório faça contato com o médico solicitante para obtenção de dados adicionais do paciente acerca de suspeita de doença hemolítica, hemorragia ou hemoglobina variante. Os resultados acima de 15% devem ser repetidos e, se confirmados, a hipótese da presença de hemoglobina variante deve ser considerada[16,17]. Nessas circunstâncias, o laboratório pode analisar essa amostra por uma segunda metodologia, sujeita a menor grau de interferência, ou realizar a pesquisa de hemoglobina variante[16,17].

4.3 FASE PÓS-ANALÍTICA

a) Intervalo de referência

Para as metodologias certificadas pelo NGSP, o intervalo de referência deve situar-se entre 4% e 6%, com variação inferior a 0,5%[10]. A utilização de metodologia certificada pelo NGSP com rastreabilidade de desempenho analítico em relação aos estudos do DCCT permite adotar o valor inferior a 7% como meta para o efetivo controle do paciente diabético. Importante ressaltar que esse valor não é considerado valor de referência, mas um valor abaixo do qual os riscos de desenvolvimento de complicações da doença não são significantemente elevados[4,5,6,12,14,16,17,18].

IMPORTANTE

Este Posicionamento Oficial define que o valor de meta para os resultados obtidos com conjuntos diagnósticos comerciais não certificados pelo NGSP deve ser o resultado da soma do limite superior do valor de referência, mais uma unidade.

b) Laudo laboratorial

O laudo laboratorial deve informar o tipo de material analisado, a metodologia utilizada e o intervalo de referência. O laboratório deve acrescentar no laudo um dos textos a seguir, conforme método utilizado.

TEXTOS PADRONIZADOS SUGERIDOS PARA EXPRESSÃO DE RESULTADOS DOS TESTES DE A1c

I. PARA OS MÉTODOS CERTIFICADOS PELO NGSP

Texto sugerido: "O método utilizado nesta dosagem de hemoglobina glicada (citar entre parênteses o nome do fabricante e método ou instrumento utilizado) está certificado pelo NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program – USA). A meta para o nível de hemoglobina glicada para o efetivo controle do *Diabetes mellitus* deve ser inferior a 7% (em adultos)."

II. PARA OS MÉTODOS NÃO CERTIFICADOS PELO NGSP

Texto sugerido: "O método utilizado nesta dosagem de hemoglobina glicada (citar entre parênteses o nome do fabricante e método ou instrumento utilizado) NÃO está certificado pelo NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program – USA). A meta para o nível de hemoglobina glicada, para o efetivo controle do *Diabetes mellitus*, deve ser inferior a 'x,y%' (em adultos)."

Nota: O valor de "x,y" será o resultado da somatória do limite superior do valor de referência estabelecido para o método, mais uma unidade.

5. METAS FUTURAS

• Estimular os laboratórios clínicos a participarem ativamente de programas de ensaio de proficiência para a dosagem de hemoglobina glicada.

• Estimular a criação de pelo menos um laboratório nacional de referência em hemoglobina glicada associado ao NGSP e capacitado a fornecer materiais de referência para calibração, bem como avaliar e certificar conjuntos diagnósticos comerciais e sistemas analíticos disponíveis no mercado brasileiro.

• Estimular a discussão entre os diversos fabricantes de reagentes e equipamentos, laboratórios clínicos e as sociedades científicas, visando ações para controle e melhoria permanentes da qualidade das análises laboratoriais da hemoglobina glicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang F. Hormones – Late Complications of Prolonged Hyperglycemia (Diabetes Mellitus) – In: Silbernagl, S. and Lang, F.; Color Atlas of Pathophysiology. New York, Thieme Stuttgart, 2000. p. 291.
2. Tests of Glycemia in Diabetes – Position Statement – American Diabetes Association – Diabetes Care 2003;26:S106-S108.
3. Sacks, D.B. et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus – The National Academy of Clinical Biochemistry – Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2002. Disponível on line em: http://www.nacb.org/lmpg/diabetes_lmpg_pub.stm
4. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment 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.
5. UK Prospective Diabetes Study Group: intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352:837-853.
6. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus – Position Statement – Diabetes Care 2002; 25 (Suppl. 1):S33-S-49.
7. Chandalia, H.B. and Krishnaswamy, P.R. Glycated Hemoglobin – Current Science 2002; (83)12:1522-1532.
8. Bry, L.; Chen, P.C.; Sacks, D.B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivates on assay for glycohemoglobin. Clin Chem 2001; 47:153-163.
9. Khuu, H.M.; Robinson, C.A.; Goolsby, K.; Hardy, R.W.; Konrad, R.J. Evaluation of a fully automated high-performance liquid chromatography assay for hemoglobin A1c. Arch Pathol Lab Med 1999; 123:763-767.
10. List of NGSP certified methods (updated 03/04, listed by date certified) [on line]. Disponível em: http://www.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html – acesso em: março de 2004.
11. Peterson, K.P.; Pavlovich, J.G.; Goldstein,D; Little, R.; England,J.; Peterson, C.M. What is hemoglin A1c? An analysis of glycate hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. Clin Chem 1998; 44:1951-1958.
12. Pimazoni Netto, A. A importância clínica da hemoglobina glicosilada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos. São Paulo, Aventis Pharma Ltda, 2003.
13. Roberts, W.L.; Chiasera, J.M.; Ward-Cook, K.M. Glycohemoglobin results in samples wiht hemoglobin C or S Trait: a comparison of four test systems. Clin Chem 1999; 45:906-909.
14. Rohlfing, C.L.; Wiedmeyer, H.M.; Little,R.R.; England, J.; Tennill, A.; Goldstein, D. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the diabetes control and complications trial. Diabetes 2002; 25(2):275-278.
15. Sacks, D.B. Carbohydrate. In: Burtis, C.A.; Ashwood, E.R., ed. Tietz Textbook of clinical chemistry. Philadelphia , W.B. Saunders Company 1999; p.750-808.
16. Sacks, D.B. Hemoglobin variants and hemoglobin A1c analysis: Problem solved? Clin Chem 2003; 49:1245-1247.

17. Sacks, D.B.; Bruns, D.E.; Goldstein, D.E.; Maclaren, N.K.; McDonald, J.M.; Parrott, M. Guidelines and recomendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002;48:436-472.
18. Weykamp, C.W.; Miedema, K.; Haan,T.; Doelman C.J.A. Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays. Clin Chem 1999; 45:438-440.
19. Goldstein, D.E.; Little, R.R.;Wiedmeyer, H.M.; England, J.D.; McKenzie, E.M. Glycated Hemoglobin: Methodologies and Clinical Applications. Clin Chem 1986; 32/10(B), B64-B70.
20. Consenso Brasileiro Sobre Diabetes – 2002 – Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito do Tipo 2. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info_medicos/consenso/Consenso_atual_2002.pdf
21. Guias ALAD 2000 para el Diagnostico y Manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2000. Disponível em: http://www.alad.org/pdf/guiascmp.pdf
22. Saadine, JB; Fagot-Campagna A; Rolka D; Narayan KMV; Geiss,L; Eberhardt,M and Flegal,KM. Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the US. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2002; 25:1326-1330.
23. Donague KC; Fairchild JM; Craig ME; Chan AK; Hing S; Cutler LR; Howard NJ and Silink M: Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? Diabetes Care 2003; 26: 1224-1229.
24. Chase HP. Glycemic Control in Prepubertal Years. Diabetes Care 2003; 26(4):1304.
25. Assessment and Monitoring of Metabolic Control – Glycated hemoglobin – 2000 Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD – 2000. Disponível em: www.ispad.org
26. Califórnia Healthcare Foundation / American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus. Journal of the American Geriatrics Society 2003; 51(Suppl):S265-S279.
27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343_53.
28. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004 Diabetes Care 2004; 27:S76-78.

APOIO

Programa de Educação Médica Continuada

Diabetes. Nós cuidamos.
www.diabetesnoscuidamos.com.br