

# Exames Laboratoriais e o Cuidado Farmacêutico ao Paciente com Diabetes Mellitus: uma Revisão da Literatura

*Laboratory Tests and the Pharmaceutical Care for Patients with Diabetes Mellitus: a Literature Review*

Recebido em: 06/02/2023

Aceito em: 23/03/2023

**Caroline Pereira DOMINGUETI**

*Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296. Divinópolis, MG, Brasil.*

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

## ABSTRACT

The clinical pharmacist has several attributions related to the care of patients with diabetes *mellitus* (DM), and to perform them, it is necessary to have extensive knowledge about the laboratory tests that can be used for screening, diagnosis and laboratory monitoring of DM. Therefore, this literature update aims to review the general aspects of DM and provide updated information on laboratory tests that can be used for screening, diagnosis, and monitoring of Type 1 Diabetes *mellitus* (DM1), type 2 diabetes *mellitus* (DM2), and gestational diabetes *mellitus* (GDM), such as fasting blood glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) and glycated hemoglobin (HbA1c), and for screening for diabetes kidney disease (DRD), such as albuminuria and glomerular filtration rate (GFR). It is expected that clinical pharmacists can update their knowledge on the subject, being able to adequately promote health education, therapeutic monitoring, and care for patients with DM by requesting and interpreting laboratory tests, in addition to making DM patients aware of the importance of self-care and adherence to treatment to achieve satisfactory glycemic control, which is essential for the prevention of chronic complications..

**Keywords:** pharmaceutical care; health judicialization; right to health; health policies

## RESUMO

O farmacêutico clínico possui diversas atribuições voltadas ao cuidado ao paciente com diabetes *mellitus* (DM), e para executá-las, é necessário amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, diagnóstico e monitoramento laboratorial do DM. Portanto, esta revisão da literatura tem como objetivo abordar os aspectos gerais do DM e fornecer informações sobre os testes laboratoriais que podem ser empregados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Dentre os exames laboratoriais incluem-se a glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c), além daqueles exames voltados para a triagem da doença renal do diabetes (DRD), tais como a albuminúria e

a taxa de filtração glomerular (TFG). Espera-se que o farmacêutico clínico possa ampliar seu conhecimento sobre o tema, podendo promover de modo adequado a educação em saúde, o monitoramento terapêutico e o cuidado ao paciente com DM por meio da solicitação e interpretação dos exames laboratoriais, além de conscientizar o paciente com DM sobre a importância do autocuidado e da adesão ao tratamento para se obter um controle glicêmico satisfatório, o qual é essencial para a prevenção das complicações crônicas.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus*; prática farmacêutica baseada em evidências; glicemia; hemoglobina a glicada; albuminúria; taxa de filtração glomerular.

## INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por um quadro persistente de hiperglicemia decorrente de uma deficiência na produção de insulina e/ou de resistência à ação da insulina(1). De acordo com a *International Diabetes Federation* (2), 537 milhões de pessoas convivem com DM no mundo, o que corresponde a 1 indivíduo com DM a cada 11; e estima-se que, em 2045, 783 milhões de pessoas apresentarão a doença, o que corresponderá a 1 indivíduo com DM a cada 10.

O Brasil corresponde ao quarto país com maior número de pessoas portadoras da doença, apresentando 15,7 milhões de pessoas com DM, e a estimativa é de que, em 2045, 23,2 milhões de pessoas apresentarão a doença (2). A prevalência de DM no Brasil é de 9,2%, sendo maior nas regiões Sudeste (12,8%) e Nordeste (12,2%) em comparação com as regiões Centro-Oeste (7,6%), Sul (7,2%), e Norte (6,3%). Considerando uma proporção de subnotificação de 42,5% do DM no Brasil, a prevalência corrigida da doença no país é de 9,4% (3).

Diante da elevada prevalência e incidência do DM no Brasil, torna-se necessário que os profissionais da área da saúde, incluindo os farmacêuticos, sejam capacitados para realizar o cuidado ao paciente com DM (4). De acordo com a Resolução número 585 de 29 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia (5), o farmacêutico clínico possui como atribuições a realização de ações de rastreamento em saúde; a solicitação de exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia; a avaliação dos resultados de exames

laboratoriais do paciente para individualizar a farmacoterapia; a prevenção, identificação, avaliação e intervenção nos problemas relacionados à farmacoterapia; a identificação, avaliação e intervenção das interações medicamentosas indesejadas e clinicamente significativas. Para executar estas atividades com foco no cuidado ao paciente com DM, é necessário amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, o diagnóstico e o monitoramento laboratorial do DM (4).

Portanto, essa revisão da literatura teve como objetivo abordar os aspectos gerais do DM e fornecer informações sobre os testes laboratoriais que podem ser empregados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do Diabetes *mellitus* Tipo 1 (DM1), Diabetes *mellitus* Tipo 2 (DM2) e Diabetes *mellitus* gestacional (DMG), incluindo a triagem da doença renal do diabetes (DRD), com o intuito de que o farmacêutico clínico possa ampliar seu conhecimento sobre o tema, e assim promover a educação em saúde, o acompanhamento e o cuidado ao paciente com DM por meio da solicitação e interpretação dos exames laboratoriais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Diabetes Mellitus.** O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis plasmáticos elevados de glicose resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Está associado com alta morbidade e mortalidade, e gera elevados custos sociais e econômicos para o paciente e para os sistemas de saúde (1). De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6), o DM pode ser classificado em quatro classes clínicas (Quadro 1): DM1, o qual

é caracterizado por uma deficiência grave na produção de insulina; DM2, o qual decorre de resistência à insulina e perda progressiva e parcial da secreção de insulina; DMG, o qual surge durante a gestação; e outros tipos específicos de DM (6)

**Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2.** DM1 geralmente é diagnosticado durante a infância ou adolescência e corresponde a cerca de 10% dos casos de DM. A instalação do quadro de DM1 é relativamente abrupta, ocorrendo quando 80 a 90% das células beta pancreáticas foram destruídas. Os pacientes geralmente apresentam índice de massa corporal normal e maior susceptibilidade à cetoacidose.

O DM1 é subclassificado em imunomediado (DM1A), o qual é caracterizado pela presença de insulite e de autoanticorpos circulantes, e idiopático (DM1B), no qual há ausência de insulite e de autoanticorpos. O tratamento do DM1 é realizado por meio de insulinoterapia (6, 7).

O diabetes latente autoimune no adulto (LADA) é uma subclassificação do DM1, em que o processo de destruição das células beta pancreáticas é mais lento, de modo que o diagnóstico geralmente é feito após os 35 anos. Os indivíduos

com LADA não apresentam resistência à insulina, mas possuem deficiência na secreção de insulina e presença de autoanticorpos circulantes. O paciente geralmente é tratado com hipoglicemiantes orais inicialmente, sendo necessária a insulina somente entre 5 e 10 anos após o diagnóstico. No caso de adultos com DM e autoanticorpos positivos que não necessitam de insulina por pelo menos seis meses após o diagnóstico, deve-se considerar o diagnóstico de LADA (8).

O DM2 ocorre principalmente em indivíduos com mais de 40 anos, apesar de poder se manifestar em indivíduos mais jovens, inclusive em crianças e adolescentes. Corresponde a 90% dos casos de DM, sendo geralmente associado à obesidade, principalmente ao acúmulo de gordura na região abdominal. Os pacientes com DM2 não são propensos à cetoacidose, podendo esta eventualmente ocorrer em caso de infecções ou situações de estresse. O DM2 possui uma relação genética significativa, de modo que se o indivíduo apresentar parentes de primeiro grau que possuem a doença, ele apresentará maior risco de desenvolvê-la. Contudo, o DM2 é multifatorial, não bastando apenas a genética predisponente (9).

### Quadro 1. Classificação do diabetes *mellitus*

<b>I. DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)</b>
Imunomediado - Deficiência grave de insulina por destruição autoimune das células beta Idiopático - Deficiência grave de insulina de natureza idiopática
<b>II. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)</b>
Resistência à insulina e perda progressiva e parcial da secreção de insulina
<b>III. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)</b>
<b>IV. OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeitos monogênicos da função das células beta (MODY, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial)</li> <li>• Defeitos genéticos na ação da insulina (síndrome de resistência à insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófico)</li> <li>• Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, trauma ou pancreatectomia, neoplasia pancreática, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa)</li> <li>• Associado a endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertireoidismo, somatostatina, aldosteronoma)</li> <li>• Secundário a infecções (rubéola congênita, citomegalovírus)</li> <li>• Formas incomuns de DM imunomediado (síndrome da pessoa rígida, síndrome de resistência à insulina tipo B - por anticorpos antirreceptor de insulina)</li> <li>• Outras síndromes genéticas associadas ao DM (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, síndrome de Prader Willi, ataxia de Friedreich, coreia de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, porfiria)</li> <li>• Secundário a drogas (quimicamente induzido)</li> </ul>

O DM2 é caracterizado por resistência das células à ação da insulina, ou seja, a insulina é produzida, mas não consegue promover adequadamente a entrada da glicose na célula. A resistência à insulina pode ocorrer em função de uma menor atividade dos receptores de insulina, por uma diminuição no número destes, por alterações estruturais que levam a uma deficiência da ligação insulina-receptor, ou ainda por uma diminuição da proteína transportadora específica para glicose, *glucose transporter* (GLUT), responsável pelo transporte de glicose para o interior das células (10).

Inicialmente, o paciente com DM2 apresenta hiperinsulinemia, e com o passar dos anos, ocorre uma deficiência parcial e progressiva na produção de insulina. Deste modo, o tratamento geralmente se inicia com o uso de hipoglicemiantes orais que diminuem a resistência à insulina, como a metformina, e com a evolução da doença, estes são associados com hipoglicemiantes orais que estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, como a glibenclamida a glicazida, podendo ainda ser necessária a associação do hipoglicemiante oral com a insulina com o passar dos anos (11).

As principais manifestações clínicas do DM são a polifagia, poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada. Estas manifestações clínicas são mais evidentes em indivíduos que possuem DM1, o qual tende a ser rapidamente diagnosticado. O DM2 geralmente é assintomático, o que dificulta o diagnóstico, sendo este muitas vezes realizado quando o paciente já convive com a doença há muitos anos e já apresenta complicações crônicas. O paciente com DM também pode apresentar visão turva, desânimo, fraqueza, cansaço, dificuldade de cicatrização, diminuição da imunidade, o que pode resultar em maior predisposição para infecção urinária e micose (10).

As complicações crônicas do DM1 e DM2 são resultantes de um estado hiperglicêmico crônico e se caracterizam por alterações vasculares e neuropáticas. As alterações vasculares resultam de um processo de glicação não-enzimática irreversível das proteínas, de uma alteração do potencial redox celular, de um aumento do estresse oxidativo e do estado inflamatório, e do desenvolvimento de disfunção endotelial e de um

estado de hipercoagulabilidade. Portanto, o controle glicêmico é fundamental para a prevenção das complicações do DM (12).

A macroangiopatia diabética está associada com o desenvolvimento de processos ateroscleróticos. De acordo com o local acometido, a obstrução arterial pode expressar-se clinicamente por infarto agudo do miocárdio, angina *pectoris*, acidente vascular encefálico ou obstrução arterial periférica (13). Os pacientes com DM possuem um risco quatro a cinco vezes maior de desenvolver doenças cardíacas e cerebrovasculares do que os indivíduos sem DM, sendo que as complicações cardiocirculatórias representam a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DM (14).

A microangiopatia diabética é representada pelo desenvolvimento da retinopatia diabética e da DRD. A retinopatia diabética consiste na principal causa de cegueira em adultos em idade produtiva, sendo a quinta causa mais comum de cegueira evitável e de comprometimento visual moderado a grave. A diminuição da acuidade visual impede o exercício das atividades laborais e compromete a qualidade de vida dos pacientes com retinopatia diabética. O acompanhamento oftalmológico deve ser realizado periodicamente nos pacientes com DM1 e DM2, com a finalidade de que seja realizado o tratamento adequado da retinopatia antes do surgimento de sequelas irreversíveis (15). A DRD acomete de 20 a 40% dos pacientes com DM1 e DM2, e consiste na segunda principal causa de doença renal crônica terminal no Brasil e em fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (16).

A neuropatia diabética autonômica pode acometer os sistemas cardiovascular, urogenital e gastrointestinal, levando ao surgimento de diversas manifestações clínicas, tais como taquicardia, hipotensão ortostática, gastroparesia, constipação, diarreia, impotência sexual e incontinência urinária. A neuropatia somática ainda está associada com a perda de sensibilidade, o surgimento de dor neuropática e o desenvolvimento de úlceras nos membros inferiores, as quais podem evoluir para gangrena, podendo ser necessária a amputação (17).

**Diabetes Mellitus Gestacional.** O DMG é definido como a hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio. Acomete cerca de 3 a 25% das mulheres grávidas (6). O DMG está associado a risco aumentado de complicações materno-fetais, tais como infecções urinárias e candidíase na gestante, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, prematuridade, aborto espontâneo, malformações congênitas, macrossomia, hipoglicemia neonatal, icterícia e complicações respiratórias no recém-nascido. Para evitar o surgimento destas complicações, é necessário um rigoroso controle da glicemia por meio de dieta e prática de atividade física e, se necessário, insulinoterapia (18)

Em torno de 30% das mulheres com DMG podem evoluir para DM2 dentro dos 20 anos posteriores ao parto. Portanto, as mulheres com história de DMG devem ser reavaliadas para verificar a possível persistência do DM, 4 a 12

semanas após o parto, por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Caso não tenham desenvolvido o DM2 nos três primeiros meses após o parto, estas mulheres devem realizar a triagem do DM pelo menos a cada três anos, pois pertencem a um grupo de risco para o desenvolvimento do DM2(19). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DMG estão apresentados no Quadro 2.

**Medicamentos que podem alterar a glicemia.** Alguns medicamentos podem causar como reação adversa a hiperglicemia, podendo ocasionar o desenvolvimento de DM secundário ao medicamento (Quadro 3). Pacientes que irão iniciar o uso de medicamentos com potencial efeito hiperglicemiante devem realizar a triagem do DM antes e após o início do tratamento. No caso de pacientes com DM que iniciam tratamento com medicamentos potencialmente hiper ou hipoglicemiantes, pode ser necessário ajustar a dose da insulina ou do hipoglicemiante oral (20).

**Quadro 2.** Fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* gestacional.

- Idade materna avançada
- Sobrepeso ou obesidade (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade central
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual
- História familiar de DM2 ou DMG
- História prévia de DMG ou pré-diabetes
- Hipertrigliceridemia
- Hipertensão arterial sistêmica
- Presença de acantosis nigricans
- Síndrome dos ovários policísticos
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
- Hemoglobina glicada acima de 5,7% no primeiro trimestre
- Feto macrossômico ou natimorto
- Crescimento fetal excessivo
- História de abortamentos de repetição
- Malformações
- Polidrâmnio

DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2, DMG = diabetes *mellitus* gestacional, IMC = índice de massa corporal. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

**Quadro 3. Principais fármacos potencialmente hiper e hipoglicemiantes.**

PRINCIPAIS FÁRMACOS POTENCIALMENTE HIPERGLICEMIANTES	PRINCIPAIS FÁRMACOS POTENCIALMENTE HIPOGLICEMIANTES
<b>ANALGÉSICO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opioide (Meperidina)</li> </ul>	<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-inflamatórios não esteroidais (Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno)</li> </ul>
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina)</li> <li>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina)</li> </ul>	<b>ANTI-HIPERTENSIVOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inibidores da enzima conversora de angiotensina (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril)</li> <li>Bloqueadores dos receptores de angiotensina (Candesartana, Eprosartana, Ibersartana, Losartana, Telmisartan, Valsartana)</li> <li>Bloqueadores dos canais de cálcio (Anlodipino, Diltiazem, Felodipina, Nicardipina, Nifedina, Verapamil)</li> </ul>
<b>ANTI-EPILEPTICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepina, Fenitoína</li> </ul>	<b>ANTIMICROBIANOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Delafloxacino, Gatifloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino)</li> <li>Sulfametoxazol-Trimetoprim</li> </ul>
<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-inflamatórios esteroidais (Beclometasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, Prednisona)</li> </ul>	<b>ESTABILIZADOR DE HUMOR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lítio</li> </ul>
<b>ANTI-HIPERTENSIVOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Betabloqueadores (Atenolol, Metoprolol, Propranolol)</li> <li>Clonidina, Diazóxido</li> <li>Diuréticos de alça (Bumetamida, Furosemida)</li> <li>Diuréticos tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida)</li> </ul>	<b>TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alopurinol</li> </ul>
<b>ANTIMICROBIANO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Isoniazida</li> </ul>	
<b>ANTIPROTOZOÁRIO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pentamidina</li> </ul>	
<b>ANTIPSICÓTICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amisulprida, Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona</li> </ul>	
<b>ANTIVIRAL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inibidores de protease (Atazanavir, Lipinavir, Ritonavir, Saquinavir)</li> <li>Interferon alfa</li> </ul>	
<b>BRONCODILATADORES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agonistas beta-adrenérgicos (Fenoterol, Formoterol, Metaproterenol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalina)</li> </ul>	
<b>HIPOLIPEMIANTES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estatinas (Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina)</li> <li>Niacina</li> </ul>	
<b>HORMÔNIOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progesterona, Levotiroxina, Hormônio do crescimento</li> </ul>	
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclosporina, Tacrolimus</li> </ul>	
<b>TRATAMENTO DO TABAGISMO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicotina</li> </ul>	

Adaptado de Mello e cols. (2022) (20)

Diagnóstico Laboratorial do Diabetes Mellitus. Os critérios para o diagnóstico do DM1 e DM2, de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6), estão apresentados no Quadro 4. Em indivíduos assintomáticos, é necessário que pelo menos dois exames (glicemia de jejum, TOTG

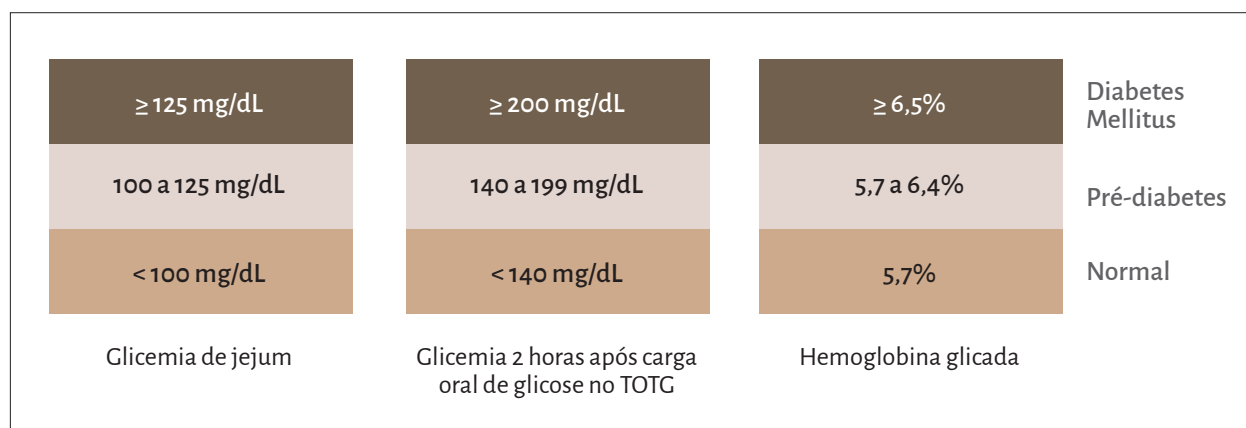
ou HbA1c) estejam alterados para confirmação do diagnóstico. Caso apenas um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação. Na presença de glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl e HbA1c  $\geq 6,5\%$  em uma mesma amostra de sangue, deve-se considerar o diagnóstico de DM (6).

**Quadro 4.** Critérios para o diagnóstico do diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2.

INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia de jejum <math>\geq 126</math> mg/dL</li> <li>• Glicemia 2 horas após carga oral de 75 g de glicose <math>\geq 200</math> mg/dL no TOTG</li> <li>• Níveis de HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 6,5\%</math></li> </ul>
INDIVÍDUOS COM SINTOMAS INEQUÍVOCOS DE HIPERGLICEMIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia casual ou aleatória (sangue venoso) <math>\geq 200</math> mg/dL</li> </ul>

HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glicada, TOTG = teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

**Figura 1.** Valores de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após carga oral de glicose no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e de hemoglobina glicada normais e que indicam a presença de pré-diabetes e de diabetes mellitus.



Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Há ainda um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM, contudo, são muito elevados para serem considerados normais. Neste grupo estão incluídas as categorias de glicemia de jejum alterada, em que a glicemia de jejum se encontra entre 100 e 125 mg/dL, a tolerância à glicose diminuída, em que a glicemia 2 horas após carga oral de glicose no TOTG se situa entre 140 e 199 mg/dL, e HbA<sub>1c</sub> alterada, na qual os níveis de HbA<sub>1c</sub> estão entre 5,7 e 6,4% (Figura 1). Indivíduos que se encontram nestas categorias apresentam pré-diabetes e, por isso, apresentam maior risco de desenvolver DM2 e doenças cardiovasculares. Portanto, estes indivíduos devem realizar medidas não farmacológicas para reduzir a glicemia, podendo

ser necessária a associação de terapias farmacológicas, principalmente nos casos de maior risco ou HbA<sub>1c</sub> acima de 6,0% (6).

Para realização do exame de glicemia de jejum, o paciente deve ser orientado a realizar pelo menos 8 horas de jejum, se abster de ingerir bebidas alcólicas 72 horas antes do exame e não deve praticar atividade física intensa antes da coleta. Caso o paciente apresente DM, ele não deverá usar insulina ou hipoglicemiantes orais antes da coleta da amostra de sangue (21). Os métodos mais utilizados para a dosagem laboratorial da glicemia são os enzimático-colorimétricos da glicose oxidase e da hexoquinase (21). Alguns medicamentos podem interferir *in vitro* na dosagem laboratorial da glicemia (Quadro 5) (20).

**Quadro 5.** Principais fármacos que podem interferir in vitro na dosagem laboratorial da glicemia.

<b>FÁRMACOS QUE CAUSAM FALSA REDUÇÃO DA GLICEMIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido ascórbico - Interfere no método da glicose oxidase</li> <li>• Metronidazol - Interfere no método da hexoquinase</li> <li>• Paracetamol - Interfere no método da glicose oxidase e nos glicosímetros</li> </ul>
<b>FÁRMACO QUE CAUSA FALSO AUMENTO DA GLICEMIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetraciclina - Interfere no método da hexoquinase</li> </ul>

Adaptado de Mello e cols. (2022) (20)

O exame de glicemia casual ou aleatória pode ser realizado a qualquer momento do dia, não sendo necessário jejum ou qualquer preparo específico. A amostra utilizada deve ser o sangue venoso, não podendo ser utilizada a glicemia capilar para estabelecer o diagnóstico do DM. Na presença de sintomas inequívocos, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso inexplicada, uma glicemia casual ou aleatória maior ou igual a 200 mg/dL confirma o diagnóstico do DM (21).

Para realização do TOTG, o paciente deve ser orientado a realizar pelo menos 8 horas de jejum, se abster de ingerir bebidas alcoólicas 72 horas antes do exame e não deve praticar atividade física intensa antes da coleta. Além disso, o paciente deverá ingerir pelo menos 150 g de carboidratos por dia nos três dias que antecedem o teste e deverá permanecer em repouso e não fumar durante o teste (21).

No TOTG, é coletada a amostra de sangue do paciente em jejum para dosagem da glicemia de jejum e, então, é administrado ao paciente carga oral de 75 g de glicose anidra, no caso de adultos, ou 1,75 g/kg peso, no caso de crianças. A seguir, são coletadas amostras de sangue a cada 30 minutos durante 2 horas após a ingestão da carga oral de glicose anidra. Contudo, é suficiente medir a glicemia em jejum e 2 h após a carga oral de 75 g glicose. Os outros valores glicêmicos não são necessários para estabelecer o diagnóstico de DM, mas podem auxiliar na sua confirmação (21). Além disso, os níveis de insulina também podem ser medidos nas amostras de sangue coletadas a cada 30 min no TOTG, possibilitando a avaliação da resistência à insulina. Neste caso, quanto menor o aumento dos níveis de glicose por unidade de insulina, maior a sensibilidade à insulina (22).

O TOTG é mais sensível do que a glicemia de jejum no início do DM2, por isso, ele é indicado para diagnóstico do DM2 quando a glicemia de jejum se encontra entre 100 e 125 mg/dL, caracterizando pré-diabetes. Quando há discordância entre a glicemia de jejum e a HbA1c, o TOTG é mais preciso para diagnóstico do DM. O TOTG também pode ser utilizado para avaliação da persistência do DM após o parto nas mulheres que apresentaram DMG, além de ser utilizado para diagnóstico do DMG com algumas adaptações. Contudo, devido ao fato de ser um exame desconfortável, oneroso, demorado e pouco prático, a glicemia de jejum é mais utilizada para o diagnóstico do DM (6).

A HbA1c pode ser dosada por meio de imunoturbidimetria ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Não é necessário jejum, abstinência de bebida alcoólica ou da prática de atividade física, e os pacientes podem usar a insulina ou os hipoglicemiantes orais antes da coleta, pois a HbA1c não sofre interferência das flutuações diárias da glicemia (23). Contudo, algumas situações clínicas limitam o uso da HbA1c para o diagnóstico do DM, tais como variantes de hemoglobina, hemoglobinopatias (em homozigose ou se houver interferência do método), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, gestação e período puerperal, anemias agudas, transfusões sanguíneas, uso de drogas antirretrovirais, insuficiência renal crônica dialítica, uso de eritropoetina. Nestas situações, os exames de glicemia de jejum ou TOTG devem ser utilizados (6).

Triagem do Diabetes Mellitus Tipo 2. A triagem ou rastreamento de uma doença consiste na realização de exames em indivíduos assintomáticos visando o diagnóstico precoce da



doença. A triagem do DM2 deve ser realizada em grupos de risco para DM2 (Quadro 6) (6). Os testes de triagem devem ser realizados pelo menos a cada três anos. Caso ocorra ganho de peso acelerado ou mudança nos fatores de risco, os testes devem ser realizados em intervalos de tempo mais curtos. Indivíduos com pré-diabetes ou que apresentem mais de um fator de risco para DM2 devem realizar os testes de triagem anualmente. O rastreamento do DM pode ser realizado por meio da glicemia de jejum, TOTG ou HbA1c. Todos os métodos possuem limitações metodológicas (Quadro 7) (6).

Triagem da Doença Renal do Diabetes. A triagem da DRD deve ser realizada anualmente em todos os pacientes com DM por meio da dosagem dos níveis de albuminúria e determinação da taxa de filtração glomerular (TFG), pois 25% dos pacientes com DM podem apresentar diminuição da TFG na presença de albuminúria normal. Além disso, a albuminúria e a TFG são preditores independentes de perda de função renal ao longo do tempo e de mortalidade. Valores de albuminúria  $\geq 30$  mg/g de creatinina (ou  $\geq 30$  mg/24 horas) e/ou TFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, por um período maior que três meses, confirma o diagnóstico da DRD (16).

#### Quadro 6. Indivíduos que devem realizar a triagem para diabetes *mellitus* tipo 2.

<b>ADULTOS</b>
<p><b>APÓS OS 45 ANOS DE IDADE</b></p> <p>Adultos de qualquer idade com sobrepeso ou obesidade (IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>) que apresentem um ou mais fatores de risco para DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• História familiar de DM2 em parente de primeiro grau</li> <li>• História de doença cardiovascular</li> <li>• Níveis de triglicérides acima de 250 mg/dL</li> <li>• Níveis de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dL</li> <li>• Etnias de maior risco (afro descendentes, hispânicos, indígenas)</li> <li>• Sedentarismo</li> <li>• Síndrome dos ovários policísticos</li> <li>• Presença de acantose nigricans</li> <li>• Pacientes com pré-diabetes</li> <li>• História de DMG prévio</li> <li>• Indivíduos com HIV           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pessoas com comorbidades relacionadas ao DM secundário, como endocrinopatias e doenças pancreáticas</li> <li>- Indivíduos com condições frequentemente associadas ao DM, como doença periodontal e esteatose hepática</li> <li>- Pacientes que irão iniciar o uso de medicamentos com potencial efeito hiperglicemiante (realizar a triagem antes e após o início do tratamento)</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>CRIANÇAS E ADOLESCENTES <math>\geq 10</math> ANOS OU APÓS INÍCIO DA PUBERDADE:</b></p> <p>Presença de sobrepeso ou obesidade (IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>) e um ou mais fatores de risco para DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• História familiar de DM2 em parente de primeiro grau</li> <li>• História de DMG materna</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Etnias de maior risco (afro descendentes, hispânicos, indígenas)</li> <li>• Síndrome dos ovários policísticos</li> <li>• Presença de acantose nigricans</li> <li>• Baixo peso ao nascimento</li> </ul>

DM = diabetes *mellitus*, DMG = diabetes *mellitus* gestacional, DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2, HDL = *high density lipoprotein*, HIV = vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

**Quadro 7.** Limitações dos métodos utilizados para triagem do diabetes mellitus.

<b>GLICEMIA DE JEJUM</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de jejum</li> <li>• Sofre interferências decorrentes de condições agudas</li> <li>• Menor reprodutibilidade do que a HbA1c</li> </ul>
<b>TOTG</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oneroso</li> <li>• Desconfortável</li> <li>• Demorado</li> <li>• Pouco prático</li> </ul>
<b>HBA1C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior custo</li> <li>• Menor sensibilidade diagnóstica do que os outros métodos</li> <li>• Sofre interferências de alterações no número ou meia-vida das hemácias</li> </ul>

HbA1c = hemoglobina glicada, TOTG = teste oral de tolerância a glicose. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

A triagem da DRD deve ser iniciada logo após o reconhecimento do diagnóstico do DM em pacientes com DM2, e após 5 cinco anos do início do DM a partir dos 11 anos de idade, em pacientes com DM1, ou mais cedo, se o paciente apresentar descompensação da glicemia cronicamente ou se estiver na puberdade. A detecção da DRD nos estágios iniciais é fundamental, pois possibilita a instituição precoce do tratamento, que envolve medidas não farmacológicas e o emprego de fármacos nefroprotetores (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina), o que pode retardar ou até mesmo evitar a progressão da DRD para os estágios mais avançados (16).

A albuminúria pode ser medida em amostra de urina de 24 horas, urina cronometrada de 4, 6, 8 ou 12 horas, urina aleatória (coletada após pelo menos 2 horas de retenção urinária) ou primeira urina da manhã (Quadro 8) (24). Diante das dificuldades relacionadas à coleta das amostras de urina de 24 horas e cronometrada, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

(24) recomenda a utilização da amostra de urina aleatória ou primeira urina da manhã, e emprego da relação albumina/creatina (RAC) com o intuito de corrigir o erro de diluição da amostra de urina. Contudo, uma meta-análise (25) mostrou que não há diferença significativa entre a concentração isolada de albumina (CA) e a RAC e, por isso, tanto a RAC quanto a CA são recomendadas pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6). A albuminúria aumentada deve ser confirmada em duas de três amostras coletadas em um intervalo de três a seis meses, devido a variabilidade diária da excreção urinária de albumina. A dosagem laboratorial da albuminúria é realizada por meio do método imunoturbidimétrico e diversas condições clínicas podem alterar a excreção urinária de albumina, tais como menstruação, febre, exercício físico rigoroso 24 horas antes da coleta, mau controle glicêmico, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca descompensada, presença de infecção do trato urinário, gestação, e após cirurgia, sendo importante evitar a realização do exame nestas situações (16, 26).

### Quadro 8. Valores que indicam albuminúria normal e aumentada em diferentes amostras de urina.

Amostra	Albuminúria normal	Albuminúria moderadamente aumentada	Albuminúria intensamente aumentada
Urina 24 horas	< 30 mg/24 horas	≥ 30 e < 300 mg/24 horas	≥ 300 mg/24 horas
Urina cronometrada de 4, 6, 8 ou 12 horas	< 20 µg/min	≥ 20 e < 200 µg/min	≥ 200 µg/min
Urina isolada ou primeira da manhã	< 30 mg/g de creatinina (RAC) < 14 mg/L (CA)	< 30 mg/g de creatinina (RAC) ≥ 14 e < 174 mg/L (CA)	≥ 30 e < 300 mg/g de creatinina (RAC) ≥ 174 mg/L (CA)

RAC = relação albumina/creatinina, CA = concentração isolada de albumina. Adaptado de KDIGO (2012) (24).

A TFG pode ser determinada por meio do cálculo do *clearance* de creatinina ou pode ser estimada por meio das equações de Cockcroft-Gault, Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD), Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (CKD-EPI) (24). Como o cálculo do *clearance* da creatinina envolve a coleta da amostra de urina de 24 horas, a qual é pouco confiável, pois que muitas vezes é realizada de modo inadequado pelo paciente, o KDIGO

(2012) recomenda a utilização de equações para estimar a TFG, especialmente a equação Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (CKD-EPI), a qual tem se mostrado mais precisa do que as demais. O *clearance* da creatinina deve ser utilizado nos casos de limitações do uso das equações (Quadro 9) (24). Devido à miscigenação da população brasileira, o coeficiente etnia não deve ser empregado para estimar a TFG em nossa população (26).

### Quadro 9. Limitações do uso das equações para estimar a taxa de filtração glomerular.

EXTREMOS DE IDADE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massa muscular acentuadamente grande ou pequena</li> <li>• Doenças da musculatura esquelética</li> <li>• Dietas não usuais com excesso ou escassez de creatinina (suplementação com creatina ou dieta vegetariana)</li> <li>• Redução da massa muscular (amputações, desnutrição, atrofia muscular)</li> <li>• Obesidade mórbida</li> <li>• Introdução de drogas nefrotóxicas</li> <li>• Avaliação da necessidade de iniciar diálise</li> <li>• Doença renal aguda</li> </ul>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012) (24).

### Quadro 10. Apresentações clínicas atípicas do diabetes *mellitus*.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças e adolescentes com sintomas leves ou assintomáticos, especialmente na presença de acantose nigricans, obesidade e alteração leve da glicemia;</li> <li>• Adultos com surgimento abrupto de sintomas, especialmente na ausência de hiperglicemia prévia recente ou fatores que podem desencadear hiperglicemia (medicamentos hiperglicemiantes ou infecções), sem obesidade e/ou com história de autoimunidade pessoal ou familiar;</li> <li>• Adultos que necessitam iniciar a insulino terapia nos primeiros anos após o diagnóstico para atingir o controle glicêmico adequado;</li> <li>• Adultos que apresentam cetoacidose ao diagnóstico, evoluindo com necessidade de baixas doses de insulina, especialmente em associação com obesidade.</li> </ul>
--

Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

**Quadro 11.** Estágios de desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1 autoimune.

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Autoimunidade	Autoanticorpos positivos	Autoanticorpos positivos	Autoanticorpos positivos
Níveis glicêmicos	Normoglicemia	Hiperglicemia	Hiperglicemia
Sintomas	Ausentes	Ausentes	Presentes

Adaptado de *American Diabetes Association* (2021) (19).

O DM1 autoimune apresenta três estágios de desenvolvimento (Quadro 11). Os autoanticorpos geralmente precedem a hiperglicemia por meses a anos, durante um estágio pré-diabético, contudo, não é recomendada rotineiramente a investigação de autoimunidade com dosagem dos autoanticorpos para predição do risco de desenvolvimento de DM1 (19).

Dosagem do Peptídeo C. O pâncreas produz a pró-insulina, a qual é clivada, resultando na

produção de quantidades equimolares de insulina e peptídeo C. Portanto, os níveis de peptídeo C refletem a produção endógena de insulina. A dosagem laboratorial do peptídeo C é realizada por quimioluminescência, e deve ser realizada sem jejum a qualquer momento do dia ou, preferencialmente, após estímulo com refeição mista. A avaliação dos níveis de peptídeo C apresenta algumas vantagens em relação à insulina (Quadro 12) (27).

**Quadro 12.** Vantagens da dosagem do peptídeo C em relação à insulina.

- Os ensaios não medem a insulina exógena, de modo que a dosagem do peptídeo C reflete apenas a produção endógena de insulina;
- Não há reação cruzada com os autoanticorpos contra insulina;
- O peptídeo C não é metabolizado pelo fígado e, por isso, apresenta meia-vida maior do que a insulina, o que acarreta em níveis plasmáticos cinco vezes maiores, facilitando a dosagem laboratorial;
- O peptídeo C não sofre metabolismo hepático e, por isso, seus níveis refletem com maior precisão a produção de insulina pelo pâncreas.

Jones e Hattersley (2013) (27).

A dosagem de peptídeo C é recomendada em caso de dúvida quanto à classificação do DM em indivíduos com autoanticorpos negativos. Neste caso, níveis de peptídeo C inferiores a 0,6 ng/mL no paciente com cinco anos ou mais de duração do DM indica a presença de DM1 idiopático. No caso de níveis de peptídeo C acima de 0,6 ng/mL após cinco anos de duração do DM, deve-se excluir o diagnóstico de DM1 e considerar DM2 ou diabetes monogênico (6,27). Os níveis de peptídeo C podem se encontrar falsamente elevados em pacientes com doença renal crônica, já que ele é metabolizado e excretado pelos rins (27).

Diagnóstico do Diabetes Mellitus Gestacio-

nal. A triagem do DMG deve ser realizada na primeira consulta pré-natal, quando é recomendado realizar o exame de glicemia de jejum com o objetivo de detectar DM pré-gestacional e DMG (Quadro 13). A avaliação da HbA1c também pode ser considerada com o objetivo de detectar DM pré-gestacional ou risco de desenvolver DMG. Níveis de HbA1c maiores ou iguais a 6,5% estabelecem o diagnóstico de DM pré-gestacional, e níveis entre 5,7 e 6,4% indicam risco aumentado de desenvolver DMG (6).

Nas gestantes sem diagnóstico prévio de DM, ou seja, naquelas que apresentaram glicemia de jejum menor que 92 mg/dL e HbA1c inferior a 6,5%

na primeira consulta pré-natal, deve ser realizada a triagem para DMG entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semanas de gestação por meio do exame TOTG com carga oral de 75 g de glicose anidra. O diagnóstico do DMG é estabelecido quando pelo menos um dos

valores de glicemia (jejum, 1 ou 2 horas após carga oral de glicose) estiver alterado (Quadro 13). É importante salientar que a glicemia de jejum entre 92 e 125 mg/dL estabelece o diagnóstico de DMG em qualquer trimestre da gestação (6).

### Quadro 13. Triagem do diabetes mellitus gestacional.

TRIAGEM NA PRIMEIRA CONSULTA PRÉ-NATAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia de jejum <math>\geq 126</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DM pré-gestacional</li> <li>• Glicemia de jejum <math>\geq 92</math> e <math>&lt; 126</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DMG</li> </ul>
TRIAGEM ENTRE A 24 <sup>a</sup> E A 28 <sup>a</sup> SEMANAS DE GESTAÇÃO EM TODAS AS GESTANTES SEM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE DIABETES POR MEIO DO EXAME TOTG COM CARGA ORAL DE 75 G DE GLICOSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia de jejum <math>\geq 92</math> e <math>&lt; 126</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DMG</li> <li>• Glicemia após 1 hora <math>\geq 180</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DMG</li> <li>• Glicemia após 2 horas <math>\geq 153</math> e <math>&lt; 200</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DMG</li> <li>• Glicemia de jejum <math>\geq 126</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DM pré-gestacional</li> <li>• Glicemia após 2 horas <math>\geq 200</math> mg/dL <math>\rightarrow</math> DM pré-gestacional</li> </ul>

DM = diabetes *mellitus*, DMG = diabetes *mellitus* gestacional. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6)

**Monitoramento Laboratorial do Diabetes Mellitus.** A dosagem da HbA1c é utilizada para o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo em pacientes que possuem DM1 e DM2. Como as hemácias são permeáveis à glicose, quando os níveis glicêmicos se encontram elevados, ocorre aumento da glicação da hemoglobina. Esta glicação ocorre por meio da ligação irreversível das moléculas de glicose ao grupo amino do aminoácido valina da cadeia beta da hemoglobina. Como a glicação da hemoglobina é irreversível, esta permanecerá glicada até que a hemácia seja metabolizada. Portanto, como a meia-vida das hemácias é de aproximadamente 120 dias, os níveis de HbA1c representam a glicemia média dos últimos dois a quatro meses,

possibilitando o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo (23).

Recomenda-se que o exame de HbA1c seja realizado a cada três a quatro meses em crianças e adolescentes, a cada seis meses em adultos com controle glicêmico estável e a cada três meses no caso de controle glicêmico instável ou caso ocorra mudança na terapia (1). As metas de HbA1c a serem atingidas se encontram no Quadro 14. O objetivo destas metas é reduzir o risco de complicações crônicas neuropáticas, micro- e macrovasculares relacionadas ao DM1 e ao DM2. Estas metas de HbA1c devem ser flexibilizadas e individualizadas de acordo com as condições clínicas apresentadas pelos pacientes com DM (6).

#### Quadro 14. Metas de HbA1c para pacientes com diabetes mellitus.

METAS GERAIS DE HBA1C A SEREM ATINGIDAS PELOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 7,0% em adultos com DM1 ou DM2</li> <li>• &lt; 7,0% em crianças e adolescentes</li> <li>• &lt; 7,5% em idosos saudáveis (idosos com poucas comorbidades crônicas*, estado funcional preservado e estado cognitivo preservado)</li> <li>• &lt; 8,5% em idosos comprometidos (idosos com múltiplas comorbidades crônicas*, comprometimento funcional leve a moderado, comprometimento cognitivo moderado)</li> </ul>
METAS DE HBA1C FLEXIBILIZADAS E INDIVIDUALIZADAS DE ACORDO COM AS CONDIÇÕES CLÍNICAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6,5% em indivíduos com DM1 quando não aumentar o risco de hipoglicemia, não piorar a qualidade de vida, não trazer sobrecarga exagerada no cuidado com o DM</li> <li>• &lt; 7,5% em crianças e adolescentes com DM1 quando houver hipoglicemia assintomática e/ou grave, falta de acesso aos análogos de insulina, impossibilidade de monitoramento regular da glicemia</li> <li>• &lt; 8,0% ou &lt; 8,5% em indivíduos com história de hipoglicemia assintomática e/ou grave, baixa expectativa de vida, comorbidades limitantes (neoplasia avançada, doença cardiovascular, doença renal avançada), DM de longa duração, função cognitiva comprometida, capacidade funcional comprometida</li> </ul>

\*Comorbidades crônicas: câncer, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva, depressão grave, enfisema, doença de Parkinson, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica classe III ou pior.

DM = diabetes mellitus, DM1 = diabetes mellitus tipo 1, DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

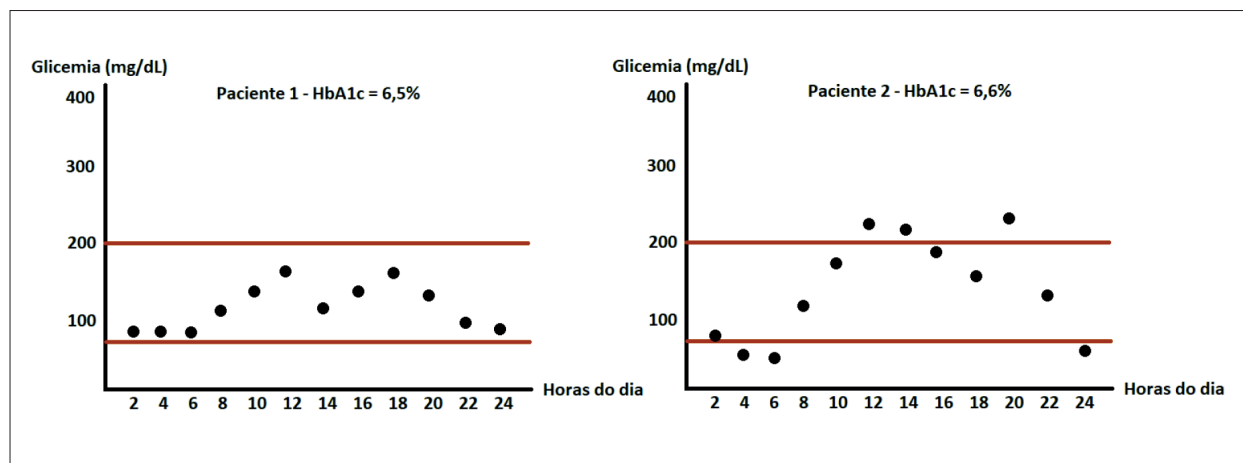
Vários fatores que afetam a meia-vida ou o número de hemácias podem interferir na dosagem da HbA1c, podendo causar discrepâncias entre os valores de HbA1c e a glicemia média estimada (Quadro 15) (23,28). Além disso, a variabilidade glicêmica não é corretamente representada pela HbA1c, já que pacientes com extremos de glicemias (picos de hiper e hipoglicemia ao longo do dia) podem apresentar níveis de HbA1c semelhantes aos de pacientes com glicemias estáveis (Figura 2) (23). Portanto, idealmente a dosagem da HbA1c deve ser combinada com o automonitoramento da glicemia capilar (6).

Na presença de hemoglobinopatias ou de alteração no número ou meia-vida das hemácias, as alternativas para o monitoramento do controle glicêmico do paciente com DM consistem no automonitoramento da glicemia capilar e na realização dos exames de frutossamina ou albumina glicada. A frutossamina corresponde às proteínas glicadas existentes no sangue, das quais a maior parte é albumina. Como a meia-vida da albu-

mina é de aproximadamente 20 dias, os níveis de frutossamina e de albumina glicada refletem a glicemia média das últimas duas a três semanas, possibilitando o monitoramento do controle glicêmico a curto prazo. Em situações nas quais é necessário monitorar o controle da glicemia a curto prazo, tais como no DMG, pré-operatório, início do tratamento ou mudança na terapia, os exames de frutossamina e de albumina glicada também podem ser utilizados (29).

A dosagem laboratorial da frutossamina pode ser realizada por método colorimétrico ou CLAE, e imunoenaios e CLAE são empregados para a dosagem da albumina glicada, sendo necessário jejum de 8 horas para a realização destes exames. Qualquer condição clínica que resulte em alteração dos níveis das proteínas plasmáticas, tais como síndrome nefrótica, hepatite crônica e doenças da tireoide, pode interferir nos exames de frutossamina e de albumina glicada. Contudo, o emprego da relação albumina glicada/albumina total pode minimizar esta interferência (29).

**Figura 2.** Reflexo da ampla variação diária da glicemia nos níveis de HbA1c.



O paciente 1 apresenta bom controle glicêmico, o que reflete em níveis de HbA1c inferiores a 7,0%. O paciente 2 apresenta mau controle glicêmico, contudo, a ampla variação diária da glicemia, com picos de hiper e hipoglicemia,

resulta em níveis de HbA1c inferiores a 7,0%, os quais não refletem o real controle glicêmico do paciente. HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018 (23).

### Quadro 15. Fatores que podem interferir na dosagem da HbA1c.

#### FATORES QUE PODEM REDUZIR OS NÍVEIS DE HBA1C

- Anemias hemolíticas (↓ meia-vida das hemácias)
- Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, tumores (↓ número de hemácias)
- Perda sanguínea (↓ número de hemácias)
- Deficiência de eritropoetina secundária à doença renal (↓ número de hemácias)
- Presença de grandes quantidades de vitamina C ou E (inibição da glicação da Hb)
- Uso de antirretrovirais, ribavirina ou dapsona (↓ meia-vida das hemácias)
- Algumas hemoglobinopatias (dependendo do método)
- Gestação

#### FATORES QUE PODEM AUMENTAR OS NÍVEIS DE HBA1C

- Deficiência de ferro ou vitamina B12 ou ácido fólico (↑ sobrevida das hemácias)
- Presença de hemoglobina carbamylada em pacientes com doença renal (Hb ligada a ureia)
- Presença de hemoglobina acetilada em pacientes que utilizam doses elevadas de ácido acetilsalicílico (Hb ligada ao salicilato)
- Alcoolismo crônico (Hb ligada ao acetaldeído)
- Fenobarbital (↑ reatividade da glicose à Hb)
- Algumas hemoglobinopatias (dependendo do método)
- Condições que promovem aumento do número de hemácias e/ou do hematócrito

Hb = hemoglobina, HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Sumita (2012) (28) e Posicionamento Oficial (SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018) (23).

Automonitoramento da Glicemia Capilar. Medidas diárias de glicemia capilar devem ser realizadas com utilização do glicosímetro, principalmente por pacientes que utilizam insulina. É recomendado que o automonitoramento da glicemia seja realizado no mínimo quatro vezes ao dia (antes das refeições principais e antes de deitar), e idealmente seis vezes ao dia (antes e duas horas depois das refeições principais). Uma vez ao mês ainda deve ser medida a glicemia capilar de madrugada entre 3 e 4 horas. Além disso, é importante medir a glicemia antes e depois de um exercício intenso para ajustes da dose de insulina e da ingestão de carboidratos, e deve-se aumentar a frequência da medição em período de doenças. As metas de glicemia capilar para o paciente com DM encontram-se no Tabela 1 (1).

Durante a gestação, ocorre uma redução da concentração de hemácias devido ao aumento do volume plasmático, resultando em uma anemia fi-

siológica, o que resulta em falsa redução dos níveis de HbA1c. Ainda não estão estabelecidos valores de referência da HbA1c para cada trimestre gestacional, além de ser necessário o monitoramento do controle glicêmico a curto prazo no DMG, já que muitas vezes o diagnóstico do DMG é realizado entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semanas de gestação, não havendo a possibilidade de se esperar três meses para realização do teste de HbA1c. Portanto, é recomendado utilizar o automonitoramento da glicemia capilar, ao invés da dosagem da HbA1c, para monitoramento do controle glicêmico no DMG (6).

No caso da gestante que já apresentava DM antes da gestação (DM pré-gestacional), é recomendado medir a HbA1c na primeira consulta pré-natal, e esta pode ser medida mensalmente até atingir valores inferiores a 6%, quando então poderá ser avaliada a cada dois ou três meses. Contudo, é imprescindível realizar concomitantemente o automonitoramento da glicemia capilar (6).

**Tabela 1.** Metas de glicemia capilar para o paciente com diabetes *mellitus*.

	Pacientes com DM1 ou DM2	Idoso saudável*	Idoso comprometido**	Idoso muito comprometido***	Criança e adolescente
Glicemia de jejum e pré-prandial	80 - 130 mg/dL	80 - 130 mg/dL	90 - 150 mg/dL	100 - 180 mg/dL	70 - 130 mg/dL
Glicemia 2 horas pós-prandial	<180 mg/dL	<180 mg/dL	<180 mg/dL	-	<180 mg/dL
Glicemia ao deitar	90 - 150 mg/dL	90 - 150 mg/dL	100 - 180 mg/dL	110 - 200 mg/dL	90 - 150 mg/dL
Tempo no alvo 70 - 180 mg/dL	>70%	>70%	>50%	-	>70%
Tempo de hipoglicemia < 70 mg/dL	<4%	<4%	<1%	0	<4%
Tempo de hipoglicemia < 54 mg/dL	<1%	<1%	0	0	<1%

\*Idoso com poucas comorbidades crônicas, estado funcional preservado e estado cognitivo preservado. \*\*Idoso com múltiplas comorbidades crônicas, comprometimento funcional leve a moderado, comprometimento cognitivo moderado. \*\*\*Idoso com doença terminal (câncer metastático, insuficiência cardíaca congestiva classes 4 a 5, doença pulmonar crônica demandando oxigenioterapia, pacientes em diálise), comprometimento funcional grave, comprometimento cognitivo grave. Comorbidades crônicas: câncer, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva, depressão grave, enfisema, doença de Parkinson, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica classe III ou pior. DM1 = diabetes *mellitus* tipo 1, DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Nas gestantes com DMG em tratamento não farmacológico, as medidas da glicemia capilar devem ser realizadas quatro vezes ao dia (em jejum e uma hora após as refeições principais). Para as gestantes com DMG em tratamento farmacológico, a glicemia capilar deve ser medida seis vezes ao dia (antes e uma hora após as refeições principais). As gestantes que possuem DM pré-gestacional devem realizar o automonitoramento da glicemia capilar sete

vezes ao dia (antes e uma hora após as refeições principais e ao deitar-se), e esporadicamente, a glicemia deve ser medida de madrugada entre 2 e 4 horas. A glicemia uma hora pós prandial das gestantes com DMG ou DM pré-gestacional deve ser mantida inferior a 140 mg/dL e a glicemia pré-prandial deve ser mantida entre 65 e 95 mg/dL (6).

Exames Laboratoriais e Cuidado Farmacêutico. O farmacêutico clínico possui como



atribuição a realização de ações de rastreamento em saúde (5). Portanto, ele pode solicitar a realização do exame de glicemia de jejum ou HbA1c ou TOTG aos indivíduos que possuem fatores de risco para o desenvolvimento do DM com o intuito de realizar a triagem do DM. Ele também pode solicitar a realização dos exames de albuminúria e TFG aos pacientes com DM1 e DM2 com o intuito de realizar a triagem da DRD.

Outra atribuição clínica do farmacêutico consiste na identificação de problemas relacionados à farmacoterapia, tais como as reações adversas aos medicamentos (4). Portanto, pode solicitar a realização do exame de glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c) aos indivíduos que realizam o tratamento com fármacos potencialmente hiperglicemiantes com a finalidade de identificar o surgimento desta reação adversa.

Além disso, o farmacêutico possui como atribuição a solicitação e interpretação de exames laboratoriais com o objetivo de monitorar os resultados da farmacoterapia e a identificação das interações medicamentosas indesejadas e clinicamente significativas. Deste modo, pode solicitar a realização dos exames de HbA1c ou frutossamina aos indivíduos que possuem DM para monitorar o controle glicêmico, e caso o paciente com DM inicie a utilização de algum medicamento que pode aumentar ou diminuir a glicemia, o farmacêutico clínico pode monitorar o controle glicêmico do paciente com menor intervalo de tempo, a fim de verificar a ocorrência desta interação medicamentosa e a necessidade de ajuste da dose da insulina ou do hipoglicemiante oral.

## REFERÊNCIAS

1. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019 - 2020. Sociedade Brasileira de Diabetes.
2. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10th ed, Brussels, Belgium: International diabetes Federation, 2021.
3. Muzi J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS, Schramm JMA. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(5):1-18. DOI: 10.1590/0102-311X00076120
4. Nicoletti MA, Kubota LT. Benefícios decorrentes de prática do cuidado farmacêutico em hipertensão e diabetes tipo 2 para sua efetivação em unidades de saúde. *Infarma - Cien Farm* 2017;29(4):302-312. DOI: 10.14450/2318-9312
5. CFF. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia.

## CONCLUSÃO

O farmacêutico clínico, no âmbito das suas atribuições, pode contribuir amplamente para a promoção da educação em saúde e do cuidado ao paciente com DM. Com amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do DM1, DM2, DMG e DRD, o farmacêutico clínico pode auxiliar na detecção precoce do DM em grupos de risco, incluindo os indivíduos que utilizam medicamentos potencialmente hiperglicemiantes; acompanhar e monitorar os resultados da farmacoterapia dos pacientes com DM que utilizam hipoglicemiantes orais ou insulina; identificar interações medicamentosas indesejáveis que podem diminuir a eficácia dos hipoglicemiantes ou acentuar seu efeito, causando maior risco de hipoglicemia; auxiliar na detecção precoce da DRD nos pacientes com DM1 e DM2; orientar o paciente sobre o preparo adequado para a realização dos exames laboratoriais; conscientizar o paciente com DM sobre a importância do autocuidado e da adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico para se atingir as metas terapêuticas e conseguir um controle glicêmico satisfatório, o qual é essencial para a prevenção das complicações crônicas.

## CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não haver conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

6. SBD. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021-2022. Sociedade Brasileira de Diabetes.
7. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:16-26. DOI: 10.1590/S0004-27302002000100004
8. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmet JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latente. *Diabetologia.* 2005;48:2206-2212. DOI: 10.1007/s00125-005-1960-7
9. Montero AC. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:3H-11H. DOI: 10.1016/S1131-3587(07)75268-8
10. Knudson PE, Weinstock RS, Henry JB. Carboidratos. In: Henry JB. *Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais.* Barueri, SP: Manole, 2008. p. 245-258.
11. -I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(suppl 1):3-28.
12. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho MG, Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-745. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018
13. Annichino-Bizzacchi JM. Tromboses arteriais. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004. p. 739-748.
14. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJ. Macrovascular angiopathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:436-460. DOI: 10.1002/dmrr.1195
15. Drummond KRG, Malerbi FK, Morales PH, Mattos TCL, Pinheiro AA, Mallmann F, Perez RV, Leal FSL, Melo LGN, Gomes MB. Regional differences in the prevalence of diabetic retinopathy: a multi-center study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:17. DOI: 10.1186/s13098-018-0319-4
16. SBD/SBEM/SBN. Prevenção, Diagnóstico e Conduta Terapêutica na Doença Renal do Diabetes. Posicionamento Oficial Tripartite no 01/2016 SBD/SBEM/SBN. 2016.
17. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Ljuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care.* 1992;15(12):1926-1975. DOI: 10.1007/s001250051477
18. OTIS. Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood: Organization of Teratology Information Specialists; 1994. *Diabetes gestacional.* 2021.
19. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2021;39(1): 14-43. DOI: 10.2337/cd21-as01
20. Mello PA, Rocha BG, Oliveira WN, Mendonça TS, Domingueti CP. Interferência in vivo e in vitro de medicamentos na avaliação da glicemia: uma revisão da literatura. *Rev Bras An Clin.* 2022;54(2):111-118. DOI: 10.21877/2448-3877.202200039
21. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular.* 7 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016.
22. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial de diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):208-215. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200007
23. SBD/SBPC-ML/SBEN/FENAD. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018. 2018.
24. CKD Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013;3:1-150.
25. Wu H, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Diagnostic performance of Random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin and creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-1115. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1363
26. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Rev Bras An Clin.* 2017;49(1):26-35. DOI: 10.21877/2448-3877.201500320
27. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803-817. DOI: 10.1111/dme.12159
28. Sumita. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). *J Bras Patol Med Lab.* 2012;48(5):312-313.
29. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):169-176. DOI: 10.1177/1932296814567227