



## Avaliação das limitações de hemoglobina glicada no monitoramento do Diabetes mellitus tipo II: Revisão Integrativa

Ana Flávia Wille da Silva<sup>1</sup>, João Lucas Celestrini Pêgo<sup>1</sup>, Jerônimo Vieira Dantas Filho<sup>2</sup>, Rosineide Vieira Gois<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicos do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Ji-Paraná. Ji-Paraná, RO, Brasil.

<sup>2</sup>Docentes do curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná. Ji-Paraná, RO, Brasil.

\*Autor(a) correspondente: [anaflaviawille@gmail.com](mailto:anaflaviawille@gmail.com)

Editor: Wesley Pimenta Cândido

Recebido em: xx/xx/xxxx Aceito em: xx/xx/xxxx Publicado em: xx/xx/xxxx

### Resumo

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) apresenta crescimento expressivo mundialmente, exigindo estratégias precisas de monitoramento glicêmico. A hemoglobina glicada (HbA1c) permanece como principal marcador de médio prazo; contudo, evidências demonstram limitações importantes em condições que alteram a sobrevida eritrocitária, como anemias, doença renal crônica e hemoglobinopatias, além de interferências genéticas, farmacológicas e analíticas. Tais fatores podem superestimar ou subestimar o controle glicêmico, comprometendo decisões terapêuticas. Esta revisão integrativa analisou publicações de 2009 a 2024 para identificar limitações da HbA1c e métodos complementares. Os achados indicam que frutossamina, albumina glicada e monitorização contínua da glicose (CGM) oferecem maior acurácia em cenários de interferência hematológica, permitindo avaliação de curto prazo e ajustes terapêuticos mais seguros. Conclui-se que a integração entre HbA1c, marcadores alternativos e tecnologias de monitoramento é essencial para abordagem individualizada, reduzindo vieses e aprimorando a precisão clínica no acompanhamento do DM2.

**Palavras-chave:** Albumina Glicada, Frutossamina, Hemoglobina Glicada, Monitorização Contínua da Glicose.

## Assessment of the limitations of glycated hemoglobin in monitoring type II Diabetes mellitus

### Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) continues to increase worldwide, demanding accurate strategies for glycemic monitoring. Glycated hemoglobin (HbA1c) remains the primary medium-term marker; however, evidence shows important limitations in conditions that alter erythrocyte lifespan, such as anemia, chronic kidney disease, and hemoglobinopathies, as well as genetic, pharmacological, and analytical interferences. These factors may overestimate or underestimate glycemic control, compromising therapeutic decisions. This integrative review analyzed publications from 2009 to 2024 to identify the limitations of HbA1c and complementary methods. Findings indicate that fructosamine, glycated albumin, and continuous glucose monitoring (CGM) offer greater accuracy in scenarios of hematological interference, enabling short-term assessment and safer therapeutic adjustments. We conclude that integrating HbA1c with alternative biomarkers and monitoring technologies is essential for individualized care, reducing bias and improving clinical accuracy in the management of T2DM.

**Keywords:** Albumin Glycation, Continuous Glucose Monitoring, Fructosamine, Glycated Hemoglobin.

### 1. Introdução

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) constitui um dos principais desafios contemporâneos da saúde pública, caracterizando-se por resistência à insulina e/ou deficiência relativa de sua secreção, com

consequente hiperglicemia crônica e risco elevado de complicações micro e macrovasculares. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes apresenta crescimento progressivo em escala global, com projeções que estimam 693 milhões de adultos

vivendo com a doença até 2045 (Dos Santos et al., 2023). No Brasil, aproximadamente 16 milhões de pessoas são acometidas, com aumento de 61,8% na incidência na última década, evidenciando impacto clínico, social e econômico significativo (Oliveira et al., 2021). Esse cenário reforça a necessidade de estratégias diagnósticas e de monitoramento cada vez mais precisas.

A hemoglobina glicada (HbA1c) consolidou-se como principal marcador para avaliação do controle glicêmico, por refletir a média da glicemia nos últimos dois a três meses (Lyra et al., 2024). Amplamente utilizada, inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), apresenta valor prognóstico robusto. Entretanto, sua aplicação possui limitações relevantes (Menezes et al., 2012). Condições como anemia, doença renal crônica e hemoglobinopatias podem interferir nos resultados, produzindo valores falsamente elevados ou reduzidos (Alle, 2017). Alterações na sobrevida eritrocitária são determinantes: anemias hemolíticas e estados hemorrágicos reduzem artificialmente a A1C, enquanto deficiência de ferro, vitamina B12 ou folato podem elevá-la indevidamente (Netto, 2009).

Adicionalmente, variáveis genéticas, idade e etnia influenciam o processo de glicação independentemente da glicemia (Bem & Kund, 2006; Rodacki et al., 2024). Medicamentos e substâncias como vitaminas C e E e dapsona também podem interferir na dosagem (Sumita & Andriolo, 2008). Diretrizes recentes alertam que a HbA1c isoladamente pode não ser suficiente em contextos com interferências hematológicas, recomendando associação com outros métodos (Lyra et al., 2024).

Nesse panorama, destaca-se o estudo publicado por Oliveira e Sena (2025), que revisou criticamente a aplicação da frutossamina como marcador alternativo à HbA1c em pacientes com hemoglobinopatias. A revisão narrativa (2020–2025) evidenciou que, em condições que alteram a vida média das hemácias, a HbA1c pode comprometer decisões terapêuticas quando utilizada isoladamente. A frutossamina, por refletir a glicemia média das últimas duas a três semanas, mostrou-se útil para captar mudanças recentes e apoiar ajustes terapêuticos em cenários nos quais a HbA1c sofre viés biológico ou analítico (Oliveira & Sena, 2025).

Os autores concluíram que a frutossamina constitui marcador complementar prático e eficaz, especialmente em portadores de hemoglobinopatias.

Revisões correlatas reforçam que frutossamina e albumina glicada tendem a apresentar desempenho igual ou superior à HbA1c quando há alterações na quantidade ou meia-vida das hemácias, como em anemia, doença renal crônica e hemoglobinopatias; em indivíduos sem tais condições, a eficácia é semelhante. Assim, sua aplicação não substitui indiscriminadamente a HbA1c, mas amplia a segurança interpretativa em contextos específicos (Bem & Kund, 2006).

No âmbito mais amplo dos métodos de monitoramento do controle glicêmico, a literatura descreve três grandes estratégias: automonitorização capilar (SMBG/HGT), monitorização contínua da glicose (CGM/MCG) e marcadores laboratoriais. A CGM melhora HbA1c e tempo no alvo (TIR), oferecendo dados em tempo real, embora com limitações de custo. A SMBG permanece fundamental em contextos de recursos limitados. Entre os biomarcadores, a HbA1c mantém papel central para médio/longo prazo, enquanto a frutossamina e albumina glicada refletem curto prazo e respondem mais rapidamente a mudanças terapêuticas. Protocolos assistenciais ressaltam a importância de monitorização padronizada para melhorar os desfechos.

Diante desse contexto, emergem as seguintes questões: Quais são as limitações clínicas e analíticas da HbA1c no DM2? Em que situações sua utilização isolada pode induzir a erro terapêutico? Quais métodos complementares oferecem maior acurácia em cenários de interferência hematológica?

A hipótese deste estudo sustenta que a dependência exclusiva da HbA1c pode levar a equívocos na conduta clínica em pacientes com condições que alteram a sobrevida eritrocitária, sendo necessária a associação com marcadores como a frutossamina e tecnologias como a CGM (Lyra et al., 2024; Rodacki et al., 2024; Oliveira & Sena, 2025). Justifica-se, portanto, a investigação das limitações da HbA1c e das alternativas disponíveis, considerando o crescimento expressivo

do DM2 e seu impacto na saúde pública (Oliveira et al., 2021; Dos Santos et al., 2023).

O objetivo geral deste estudo é, conforme a literatura, analisar criticamente as limitações da HbA1c no monitoramento do DM2 e identificar estratégias complementares, laboratoriais e tecnológicas, que aprimorem a avaliação do controle glicêmico, promovendo abordagem mais individualizada e segura.

## 2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma Revisão Integrativa da Literatura, método que possibilita a síntese e análise crítica de produções científicas com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo ampla compreensão de determinado fenômeno clínico e subsidiando a prática baseada em evidências. A revisão integrativa distingue-se por incorporar estudos experimentais e não experimentais, revisões, diretrizes clínicas e documentos institucionais, promovendo uma análise abrangente e sistematizada do conhecimento disponível (Mendes, Silveira & Galvão, 2008; Souza, Silva & Carvalho, 2010).

### 2.1. Justificativa do método

A escolha desse método justifica-se pela complexidade do tema investigado, as limitações da hemoglobina glicada (HbA1c) no monitoramento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), que envolve aspectos clínicos, laboratoriais, fisiopatológicos, tecnológicos e epidemiológicos. Considerando que a HbA1c é amplamente utilizada como marcador padrão para avaliação do controle glicêmico de médio e longo prazo, mas apresenta interferências biológicas e analíticas relevantes, tornou-se necessário reunir, analisar e integrar evidências científicas atualizadas que discutam suas limitações e alternativas complementares.

### 2.2. Etapas da revisão integrativa

A condução da revisão seguiu as seis etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): (1) identificação do tema e formulação da questão norteadora; (2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; (3) definição das bases de dados e estratégia de busca; (4) categorização e

organização dos estudos selecionados; (5) análise crítica dos achados; e (6) síntese e apresentação dos resultados.

### 2.3. Questão norteadora

A questão norteadora elaborada para este estudo foi: Quais são as principais limitações clínicas e analíticas da hemoglobina glicada (HbA1c) no monitoramento do Diabetes mellitus Tipo 2 e quais métodos complementares demonstram maior acurácia em contextos de interferência hematológica ou metabólica? Essa questão foi construída a partir da observação de lacunas na prática clínica, especialmente em pacientes com anemia, doença renal crônica, hemoglobinopatias ou condições que alteram a sobrevida eritrocitária.

### 2.4. Bases de dados e fontes complementares

A estratégia de busca foi desenvolvida de forma sistematizada, contemplando as principais bases de dados biomédicas e multidisciplinares. As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases: PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Essas plataformas foram selecionadas por sua relevância científica, abrangência internacional e indexação de periódicos revisados por pares. Além disso, foram consultadas diretrizes e relatórios epidemiológicos disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde e pela International Diabetes Federation, com o objetivo de contextualizar dados epidemiológicos atualizados e recomendações globais sobre monitoramento do diabetes.

### 2.5. Descritores, idiomas e operadores booleanos

Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos (AND, OR), tanto em português quanto em inglês, a fim de ampliar a sensibilidade da busca. Entre os termos empregados destacam-se: “Diabetes Mellitus Type 2”, “Glycated Hemoglobin”, “HbA1c”, “Fructosamine”, “Glycated Albumin”, “Continuous Glucose Monitoring”, “Glycemic Control”, “Hemoglobinopathies” e “Anemia”. As combinações incluíram, por exemplo: (“Type 2 Diabetes” AND “HbA1c limitations”), (“Glycated Hemoglobin” AND “Anemia”), (“Fructosamine” AND “Diabetes Monitoring”) e (“Continuous Glucose Monitoring” AND “Type 2 Diabetes”).

## 2.6. Recorte temporal

O recorte temporal adotado compreendeu o período de 2009 a 2024, priorizando publicações dos últimos 15 anos, considerando os avanços tecnológicos na monitorização glicêmica e a evolução das diretrizes clínicas nacionais e internacionais. Entretanto, documentos clássicos e referências metodológicas anteriores a esse período foram mantidos quando considerados fundamentais para a compreensão teórica do método de revisão integrativa.

## 2.7. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais (ensaios clínicos, estudos observacionais, coortes, estudos transversais), revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas com fundamentação metodológica explícita, além de diretrizes clínicas reconhecidas por sociedades científicas nacionais e internacionais. Foram incluídos trabalhos que abordassem especificamente o monitoramento do DM2, as limitações clínicas, biológicas ou analíticas da HbA1c, bem como estudos que discutissem métodos complementares, como frutossamina, albumina glicada e monitorização contínua da glicose (CGM). Também foram aceitos artigos publicados em português, inglês e espanhol, desde que disponíveis na íntegra.

## 2.8. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não abordassem diretamente o DM2, pesquisas voltadas exclusivamente para Diabetes Mellitus Tipo 1 sem relação com o objetivo do estudo, artigos sem descrição metodológica clara, publicações duplicadas nas bases consultadas, trabalhos de opinião sem embasamento científico consistente e estudos com amostras muito reduzidas que comprometessem a validade externa dos achados. Também foram excluídos artigos cujo texto completo não estivesse disponível.

## 2.9. Processo de seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas sequenciais. Na primeira etapa, realizou-se a leitura dos títulos e resumos identificados nas buscas eletrônicas. Nessa fase, foram excluídos os trabalhos que não se relacionavam diretamente com a temática proposta.

Na segunda etapa, procedeu-se à leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis, aplicando-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Essa etapa permitiu avaliar a consistência metodológica dos estudos, a clareza dos objetivos e a pertinência dos resultados em relação à questão norteadora.

## 2.10. Obtenção e organização dos dados

Após a seleção final, os artigos foram organizados em um instrumento de extração de dados elaborado pelos autores, contendo as seguintes variáveis: autor(es), ano de publicação, país de origem, objetivo do estudo, delineamento metodológico, amostra, principais resultados, limitações apontadas e conclusões. Esse procedimento favoreceu a sistematização das informações e possibilitou análise comparativa entre os estudos.

## 2.11. Estratégia de análise dos dados

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, descritiva e interpretativa. Os achados foram agrupados em categorias temáticas emergentes, construídas a partir da leitura aprofundada dos estudos selecionados. Três grandes categorias foram identificadas: (1) limitações biológicas e hematológicas da HbA1c; (2) interferências analíticas, genéticas e farmacológicas; e (3) métodos complementares e tecnologias alternativas no monitoramento do DM2.

## 2.12. Categoria de análise clínica

### 2.12.1 Categoria 1 — Limitações biológicas e hematológicas da HbA1c

Na primeira categoria, foram analisadas evidências relacionadas às condições que alteram a sobrevivência eritrocitária, como anemia hemolítica, anemia ferropriva, deficiência de vitamina B12, hemorragias recentes, doença renal crônica e hemoglobinopatias. Estudos demonstram que alterações na vida média das hemácias influenciam diretamente os níveis de HbA1c, podendo gerar resultados falsamente elevados ou reduzidos (SACKS et al., 2011). Em casos de anemia hemolítica ou perdas sanguíneas, a redução do tempo de exposição da hemoglobina à glicose pode subestimar o controle glicêmico real. Por outro lado, na deficiência de ferro, observa-se tendência a valores artificialmente elevados.

### 2.12.2. Categoria 2 — Interferências analíticas, genéticas e farmacológicas

Na segunda categoria, foram discutidas interferências analíticas decorrentes de métodos laboratoriais, presença de variantes de hemoglobina, fatores étnicos, idade avançada e uso de determinados medicamentos, como dapsona e altas doses de vitaminas antioxidantes. Evidências recentes indicam que variações genéticas podem influenciar o processo de glicação independentemente da glicemia média, impactando a interpretação clínica da HbA1c (Lyra et al., 2024; RodackI et al., 2024).

### 2.12.3. Categoria 3 — Métodos complementares e tecnologias alternativas

A terceira categoria abordou métodos complementares, como frutossamina e albumina glicada, que refletem a média glicêmica das últimas duas a três semanas, além da monitorização contínua da glicose (CGM), que fornece dados em tempo real e indicadores como tempo no alvo (Time in Range – TIR). Estudos indicam que, em pacientes com interferências hematológicas, esses métodos podem apresentar maior acurácia para ajustes terapêuticos (Oliveira & Sena, 2025). Diretrizes atuais reforçam que a HbA1c não deve ser utilizada isoladamente em contextos clínicos específicos, devendo ser associada a outros parâmetros laboratoriais e tecnológicos (American Diabetes Association, 2024).

### 2.13. Síntese dos resultados

A síntese dos resultados permitiu identificar consenso na literatura quanto à importância da HbA1c como marcador central de controle glicêmico, mas também evidenciou suas limitações clínicas relevantes. A análise integrativa demonstrou que a interpretação isolada da HbA1c pode levar a decisões terapêuticas inadequadas em populações específicas, reforçando a necessidade de abordagem individualizada.

### 2.14. Aspectos éticos

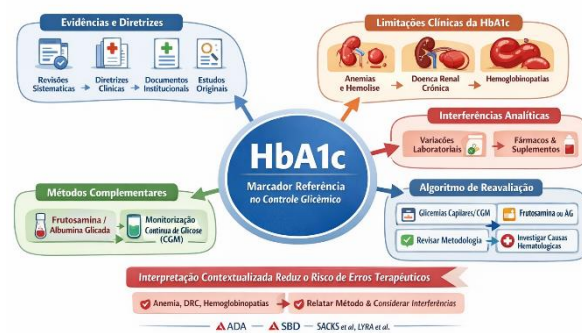
No que se refere aos aspectos éticos, este estudo utilizou exclusivamente dados secundários disponíveis na literatura científica e em documentos institucionais de domínio público. Não houve envolvimento direto de seres humanos, nem utilização de dados identificáveis, razão pela qual

não foi necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme regulamentação vigente para pesquisas bibliográficas.

## 3. Resultados e Discussão

A síntese integrativa evidenciou um conjunto robusto de publicações, diretrizes clínicas, revisões (sistemáticas e narrativas), documentos institucionais e estudos originais, que convergem para um ponto central: a hemoglobina glicada (HbA1c) permanece como o marcador operacional de referência para o monitoramento do controle glicêmico em médio prazo, mas apresenta limitações clínicas e analíticas relevantes em subgrupos específicos, de modo que seu uso isolado pode induzir a decisões terapêuticas equivocadas (Figura 1; Tabela 1).

**Figura 1.** Hemoglobina Glicada (HbA1c) no Monitoramento do Controle Glicêmico: Limitações, Interferências e Estratégias Complementares de Avaliação.



Fonte: Arquivos dos autores.

**Tabela 1.** Síntese dos Estudos e Diretrizes sobre Hemoglobina Glicada (HbA1c), suas Limitações e Métodos Complementares

Título do Artigo / Documento	Área de Conhecimento	Resultado Final / Conclusão Principal	Referência (ABNT)
Proteínas glicadas como biomarcadores de diagnóstico e monitorização de diabetes	Bioquímica Clínica	Análise de proteínas glicadas como biomarcadores diagnósticos e de monitorização do diabetes.	ALLE, Juliana Ferreira Abdalla. Proteínas glicadas como biomarcadores de diagnóstico e monitorização de diabetes. 2017.
The effect of iron	Endocrinologia /	Reposição de ferro	ALQARNI, A. M. et al.

<b>replacement therapy on HbA1c levels</b>	Hematologia	pode reduzir HbA1c independentemente da glicemia.	Journal of Clinical Medicine, 2023. DOI: 10.3390/jcm12237287.
<b>Standards of Care in Diabetes—2024</b>	Diretrizes Clínicas	Atualiza critérios diagnósticos e metas terapêuticas.	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Care, 2024.
<b>IDF Diabetes Atlas (10ª ed.)</b>	Epidemiologia	Apresenta dados globais de prevalência e impacto do diabetes.	INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 2021.
<b>Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024</b>	Diretrizes Nacionais	Atualiza recomendações brasileiras para diagnóstico e tratamento.	LYRA, R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024. 2024.
<b>Global report on diabetes</b>	Saúde Global	Panorama mundial da carga da doença.	WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. 2016.
<b>Guidance on global monitoring for diabetes (2024)</b>	Saúde Global	Define indicadores globais de monitoramento.	WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidance on global monitoring for diabetes prevention and control. 2024.

Fonte: Arquivos dos autores.

Diretrizes internacionais e nacionais, bem como recomendações laboratoriais consolidadas, sustentam a necessidade de interpretação contextualizada e de associação com métodos complementares sempre que houver suspeita de interferência biológica ou analítica (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2011; Lyra et al., 2024).

No âmbito das limitações biológicas e hematológicas, os achados confirmam que alterações na sobrevida eritrocitária modulam diretamente a acurácia da HbA1c. Em anemias hemolíticas e em estados hemorrágicos, a redução do tempo de exposição da hemoglobina à glicose

tende a produzir valores artificialmente reduzidos, o que pode mascarar hiperglicemia persistente; por outro lado, a deficiência de ferro, vitamina B12 ou folato associa-se de forma consistente a elevação indevida da HbA1c, com risco de superestimar o descontrole glicêmico (Sacks et al., 2011; Netto, 2009; Alle, 2017). Na doença renal crônica (DRC), a combinação entre anemia, uremia e uso de agentes estimuladores da eritropoiese compromete a interpretação da A1C, tornando particularmente úteis marcadores de curto prazo (frutosamina/albumina glicada) e tecnologias de monitoramento contínuo, sobretudo quando a clínica e as glicemias capilares não se alinham ao valor reportado de HbA1c (Sacks et al., 2011; American Diabetes Association, 2024). Em hemoglobinopatias, o problema é duplo: além da alteração biológica da vida média das hemácias, muitos métodos de dosagem da A1C, especialmente por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), podem sofrer interferência na separação ou leitura de picos, multiplicando as chances de erro interpretativo (Menezes et al., 2012; Sacks et al., 2011).

A recorrência do fenômeno de “discordância clínico-laboratorial”, quando sinais/sintomas, automonitorização glicêmica (SMBG/HGT) ou monitorização contínua (CGM) não acompanham a HbA1c, emergiu como gatilho prático para reavaliação diagnóstica e complementaridade de métodos. Nesses casos, diretrizes e documentos laboratoriais recomendam investigar causas hematológicas, revisar medicamentos e suplementos em uso e considerar biomarcadores alternativos ou CGM para compor um juízo clínico mais fiel à fisiologia do paciente (Lyra et al., 2024; Sacks et al., 2011). Essa abordagem é particularmente relevante em populações com anemia por deficiência de ferro, gestantes com variações hematológicas fisiológicas, indivíduos com DRC e portadores de hemoglobinopatias, nos quais a magnitude do viés pode ser clinicamente significativa (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2011).

No espectro das interferências analíticas, os resultados mostram que a técnica laboratorial adotada influencia a confiabilidade do resultado e a suscetibilidade a interferentes. Métodos como HPLC, imunoensaio e enzimáticos diferem em sensibilidade a variantes de hemoglobina e a substâncias redutoras/oxidantes; por isso,

Recomenda-se reportar a metodologia utilizada e suas limitações conhecidas, além de manter programas de controle de qualidade e validação interna para mitigar vieses (Menezes et al., 2012; Sacks et al., 2011). Interferentes farmacológicos e nutricionais, como dapsona e altas doses de vitaminas antioxidantes C e E, foram repetidamente citados como potenciais causas de distorção na dosagem, reforçando a importância de uma anamnese laboratorial ativa (Sumita; Andriolo, 2008; Sumita, 2012). Adicionalmente, variações genéticas, idade e etnia parecem modular a propensão à glicação independentemente da glicemia média, gerando heterogeneidade interindividual que deve ser considerada na interpretação clínica da A1C (Rodacki et al., 2024; Lyra et al., 2024).

A literatura revisada sobre métodos complementares destacou o papel da frutossamina e da albumina glicada (AG) como marcadores de curto prazo (duas a três semanas), especialmente vantajosos quando a massa ou a meia-vida eritrocitária estão alteradas. Em cenários com hemoglobinopatias, a frutossamina mostrou utilidade prática ao refletir mudanças terapêuticas recentes e reduzir o risco de decisões baseadas em um marcador enviesado; resultados semelhantes foram relatados para AG, com o adicional de menor influência por alterações de proteínas séricas inespecíficas em alguns contextos (Oliveira; Sena, 2025; Bem; Kunde, 2006; Alle, 2017). As diretrizes reforçam que tais marcadores não substituem indiscriminadamente a HbA1c, mas a complementam quando há suspeita de viés, permitindo leitura mais granulada do controle glicêmico e melhor oportunidade para ajustes finos de terapia (American Diabetes Association, 2024; Lyra et al., 2024).

Quanto às tecnologias, a monitorização contínua da glicose (CGM/MCG) emergiu como estratégia de alto valor clínico por fornecer séries temporais, variabilidade glicêmica e métricas como o Tempo no Alvo (Time in Range - TIR), frequentemente desvelando padrões não captados por uma medida média como a HbA1c. Evidências compiladas indicam que a CGM pode melhorar TIR e facilitar a individualização terapêutica, além de oferecer um “padrão de comparação” quando se suspeita de interferência na A1C; em ambientes com restrição de recursos, a automonitorização capilar (SMBG) permanece essencial, assegurando

monitoramento mínimo necessário para tomada de decisão (American Diabetes Association, 2024; Lyra et al., 2024). Em todos os cenários, a escolha da ferramenta depende da disponibilidade local, do perfil do paciente e do objetivo clínico, integrando-se a marcadores laboratoriais e à avaliação clínica.

A convergência entre diretrizes, revisões e estudos laboratoriais sugere um modelo de interpretação algorítmica: diante de suspeita de interferência (p. ex., anemia hemolítica, DRC, hemoglobinopatia, uso de dapsona ou antioxidantes em altas doses), a equipe deve correlacionar HbA1c com SMBG/CGM, solicitar frutossamina/AG para visão de curto prazo e reavaliar a metodologia laboratorial e possíveis interferentes, ajustando a conduta com base em múltiplas fontes de evidência (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2011; Lyra et al., 2024). Esse arranjo, ancorado em triangulação de dados, reduz o risco de erro terapêutico e favorece metas personalizadas, sobretudo nos pacientes mais vulneráveis a vieses.

Embora haja concordância ampla sobre a centralidade da HbA1c e sobre sua vulnerabilidade em cenários específicos, persistem divergências quanto à magnitude das interferências por método e sobre a preferência entre frutossamina e albumina glicada em subpopulações, com parte da literatura defendendo a escolha conforme disponibilidade local, experiência da equipe e características do paciente. A heterogeneidade metodológica entre estudos e a variação interlaboratorial reforçam a necessidade de protocolos locais claros, com relato do método de A1C utilizado e indicação explícita dos casos em que marcadores alternativos devem ser priorizados (Bem & Kunde, 2006; Alle, 2017; Sacks Et Al., 2011).

Identificaram-se lacunas de conhecimento relevantes: a) necessidade de padronização de pontos de corte e de interpretação para frutossamina e AG em populações com anemia, DRC e hemoglobinopatias; b) ensaios comparativos diretos entre HbA1c, frutossamina/AG e CGM que incorporem desfechos clínicos duros e não apenas métricas intermediárias; e c) estudos de custo-efetividade e de implementação no contexto do SUS, particularmente importantes diante do crescimento do DM2 e das restrições orçamentárias (American Diabetes Association, 2024; International Diabetes Federation, 2021; Lyra et al., 2024). Tais lacunas orientam uma agenda de

pesquisa aplicada e contextualizada à realidade brasileira.

Por fim, a qualidade metodológica global das evidências incluídas variou de diretrizes baseadas em consenso e revisões de alta qualidade a estudos observacionais e relatos laboratoriais, o que limita a possibilidade de síntese quantitativa e metanálise nesta etapa. A ausência de uma matriz de extração com contagem/triagem documentada no presente trabalho impôs um foco preponderantemente qualitativo; ainda assim, o alinhamento consistente entre ADA, SBD e recomendações laboratoriais internacionais confere robustez prática às conclusões e recomendações de uso combinado de marcadores e tecnologias, com ênfase na individualização da conduta e na vigilância ativa de interferentes (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2011; Lyra et al., 2024). Em síntese, os resultados corroboram que a HbA1c deve ser preservada como eixo do monitoramento, mas integrada a biomarcadores de curto prazo e à CGM quando a biologia ou a metodologia possam distorcer sua interpretação, assegurando avaliações mais fiéis e decisões terapêuticas mais seguras.

#### 4. Discussão

Os achados desta revisão integrativa alinham-se ao consenso atual de diretrizes e revisões: a HbA1c permanece marcador central do controle glicêmico em médio prazo, porém não deve ser interpretada isoladamente em cenários com interferências hematológicas, genéticas ou analíticas, sob risco de decisões terapêuticas inadequadas (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2023). Em termos laboratoriais, recomendações atualizadas detalham interferentes por método e orientam a declaração da metodologia no laudo; clinicamente, as diretrizes reforçam a integração com SMBG/CGM e marcadores alternativos quando houver “discordância clínico-laboratorial” (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2023).

Comparando com revisões sistemáticas sobre frutossamina e albumina glicada (AG), observa-se concordância com a presente síntese: em pacientes sem alterações da massa/vida-média eritrocitária, frutossamina/AG têm desempenho semelhante à HbA1c; já em anemia, DRC e

hemoglobinopatias, esses marcadores superam a HbA1c para monitoramento de curto prazo e ajustes terapêuticos (Sousa; Domingueti, 2025; Danese et al., 2015). No subgrupo doença renal crônica (DRC), metanálise em *Kidney International Reports* demonstrou que a AG é superior à HbA1c em DRC avançada para refletir glicemia média, enquanto em estágios iniciais as correlações são semelhantes (GAN; LIU; XU, 2018). De modo convergente, coorte prospectiva (CRIC) mostrou que AG se associa independentemente a ESKD, eventos cardiovasculares e mortalidade, adicionando valor prognóstico à HbA1c em DRC (Tang et al., 2024).

Ainda que tais evidências favoreçam a AG em DRC, recomendações nefrológicas chamam atenção para viés analítico de AG/frutossamina em hipoalbuminemia e proteinúria, frequentes em DRC avançada, motivo pelo qual defendem cautela e contextualização (Fonseca et al., 2022). Essa nuance não contradiz a nossa síntese; ao contrário, qualifica a decisão para combinar AG/frutossamina com CGM/SMBG e parâmetros clínicos, sobretudo quando o estado proteico é instável (fonseca et al., 2022; american diabetes association, 2024). Quanto às interferências analíticas e por variantes de hemoglobina, há consenso de que a suscetibilidade varia por método (HPLC de troca catiônica, imunoensaio, enzimático, afinidade ao boronato, eletroforese capilar) e que HbF elevada pode produzir viés negativo em diferentes plataformas; por isso, além de qualidade/validação interna, recomenda-se declarar o método e potenciais interferentes no laudo (LI et al., 2024; sacks et al., 2023). A NGSP também orienta considerar proteínas glicadas séricas (p.ex., AG) em hemoglobinopatias e DRC, visto que condições que encurtam a sobrevivida eritrocitária tipicamente subestimam a HbA1c, enquanto a deficiência de ferro tende a elevá-la (NGSP, 2024).

No eixo anemia por deficiência de ferro, metanálise recente demonstra que a terapia de reposição de ferro reduz sistematicamente a HbA1c em diabéticos e não diabéticos com IDA, reforçando que a deficiência pode superestimar o controle glicêmico por mecanismos independentes da glicemia (Alqarni et al., 2023). Esse padrão respalda a recomendação prática de tratar a anemia e reavaliar o controle com marcadores de curto

prazo durante a correção hematológica (Alqarni et al., 2023; NGSP, 2024).

Sob a perspectiva genética e étnica, grandes GWAS transétnicos evidenciam variantes que afetam biologia eritrocitária (p.ex., *G6PD*, *ANK1*, *SPTA1*, *TMPRSS6*, *HFE*) e podem modular HbA1c independentemente da glicemia, com impacto particular em alguns grupos (p.ex., afrodescendentes) quadro que reforça a corroboração com CGM/SMBG e marcadores alternativos quando indicado (Wheeler et al., 2017).

No comparativo com metanálises e ECRs de CGM, nossos resultados permanecem alinhados: CGM reduz HbA1c modestamente e melhora TIR, com benefícios consistentes tanto para rt-CGM quanto para flash em T2D, ainda que a maior parte dos estudos tenha curta duração e careça de desfechos clínicos “duros” (Uhl et al., 2024; Maiorino et al., 2020). Além disso, métricas do CGM (TIR, glicose média) guardam forte associação com HbA1c, ao passo que variabilidade e hipoglicemia não são adequadamente capturadas por uma média, justificando o uso complementar das métricas do CGM na prática clínica (ELIASSON et al., 2024; MAIORINO et al., 2020).

Em relação aos biomarcadores alternativos e sua interface com CGM, análises comparativas indicam que a AG se correlaciona melhor com TIR nas primeiras semanas de ajustes terapêuticos do que a HbA1c e a frutossamina, achado útil em contextos em que CGM não está disponível ou quando é cedo demais para a resposta da HbA1c (Desouza et al., 2023). Em condições como ESKD com “burnt-out diabetes”, a CGM expõe hiperglicemia subestimada pela HbA1c, enquanto a AG tende a refletir melhor o estado glicêmico, reforçando a integração desses marcadores em populações complexas (Kaminski et al., 2024).

No plano normativo, documentos OMS/IDF enfatizam monitoramento estruturado e centrado na pessoa, com incorporação de tecnologias e indicadores que ultrapassam um marcador único, perspectiva congruente com as recomendações desta revisão: combinar HbA1c a AG/frutossamina e CGM em contextos de interferência, com atenção à implementação local e

à disponibilidade (Who, 2024; International Diabetes Federation, 2025).

Síntese comparativa: (i) há convergência de que HbA1c é pilar, porém vulnerável em anemia/DRC/hemoglobinopatias, e que AG/frutossamina e CGM complementam a avaliação; (ii) em DRC avançada, a AG frequentemente supera a HbA1c, mas hipoalbuminemia/proteinúria exigem cautela; (iii) o método laboratorial importa e deve ser explicitado; (iv) variantes genéticas podem modular a HbA1c; e (v) a triangulação (clínica + laboratorial + tecnológica) permanece o padrão recomendável para reduzir erros terapêuticos e personalizar metas (American Diabetes Association, 2024; Sacks et al., 2023; Gan; Liu; Xu, 2018).

## 5. Considerações finais

A presente síntese integrativa confirma que a hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser mantida como eixo central do monitoramento do diabetes mellitus tipo 2, dada sua consolidação histórica, padronização internacional e robusta associação com desfechos clínicos. Contudo, as evidências analisadas demonstram de forma consistente que sua interpretação isolada pode ser inadequada em contextos específicos, especialmente na presença de anemias, hemoglobinopatias, doença renal crônica, uso de determinados fármacos e interferências metodológicas laboratoriais. Nessas situações, a HbA1c pode superestimar ou subestimar o controle glicêmico, expondo o paciente ao risco de ajustes terapêuticos imprecisos.

A incorporação de marcadores de curto prazo, como frutossamina e albumina glicada, bem como o uso da monitorização contínua da glicose (CGM), mostrou-se estratégia eficaz para reduzir vieses e aprimorar a acurácia clínica. A triangulação entre dados laboratoriais, métricas tecnológicas e avaliação clínica emerge como abordagem mais segura e individualizada, especialmente em populações vulneráveis. Persistem lacunas quanto à padronização de pontos de corte e à avaliação de custo-efetividade no contexto brasileiro, indicando agenda relevante para futuras pesquisas. Assim, recomenda-se modelo interpretativo integrado, centrado no

paciente, capaz de alinhar evidências científicas, realidade assistencial e segurança terapêutica.

## 6. Referências

Alle, Juliana Ferreira Abdalla. *Proteínas glicadas como biomarcadores de diagnóstico e monitorização de diabetes*. 2017.

Alqarni, A. M. et al. The effect of iron replacement therapy on HbA1c levels in diabetic and nondiabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 23, p. 7287, 2023. DOI: 10.3390/jcm12237287. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/23/7287>.

Acesso em: 23 fev. 2026.

American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, supl. 1, p. S1–S350, 2024. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1). Acesso em: 23 fev. 2026.

Bem, Andreza Fabro de; Kunde, Juliana. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 42, p. 185–191, 2006.

Danese, E. et al. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 9, n. 2, p. 169–176, 2015. DOI: 10.1177/1932296814567227. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1932296814567227>. Acesso em: 23 fev. 2026.

Desouza, C. V. et al. Glycated albumin correlates with time in range better than HbA1c or fructosamine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 11, p. e1193–e1198, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgad298. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/108/11/e1193/7187539>. Acesso em: 23 fev. 2026.

Dos Santos, V. C. et al. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo

terapêutico. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, v. 3, p. 9737–9749, 2023.

Eliasson, B. et al. Associations between HbA1c and glucose time in range using CGM in type 1 diabetes. *Diabetes Therapy*, v. 15, p. 1301–1312, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-024-01572-z>. Acesso em: 23 fev. 2026.

Fonseca, V. et al. KDIGO recommendations for the evaluation of glycemic control in advanced chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 101, n. 2, p. 420, 2022. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)01088-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)01088-7/fulltext). Acesso em: 23 fev. 2026.

Gan, T.; Liu, X.; Xu, G. Glycated albumin versus HbA1c in the evaluation of glycemic control in patients with diabetes and CKD. *Kidney International Reports*, v. 3, n. 3, p. 542–554, 2018. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.11.009. Disponível em: <https://europepmc.org/articles/PMC5976809>. Acesso em: 23 fev. 2026.

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10. ed. Brussels: IDF, 2021.

International Diabetes Federation. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes – 2025. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 222, supl. 1, 112152, 2025. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(25\)00166-4/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(25)00166-4/fulltext). Acesso em: 23 fev. 2026.

Kaminski, C. Y. et al. Assessment of glycemic control by CGM, HbA1c, fructosamine, and glycated albumin in ESKD and burnt out diabetes. *Diabetes Care*, v. 47, n. 2, p. 267–271, 2024. DOI: 10.2337/dc23-1276. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/47/2/267/153982/Assessment-of-Glycemic-Control-by-Continuous>. Acesso em: 23 fev. 2026.

Li, M. et al. Interference of hemoglobin variants with HbA1c measurements by six commonly used methods. *Laboratory Medicine*, v. 55, n. 6, p. 708–712, 2024. DOI: 10.1093/labmed/lmae034.

- Disponível em: <https://academic.oup.com/labmed/article/55/6/708/7683086>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Lyra, R. et al. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024*. São Paulo: Clannad, 2024.
- Lyra, Ruy et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2024. (Dados editoriais/URL não informados).
- Maiorino, M. I. et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of RCTs. *Diabetes Care*, v. 43, n. 5, p. 1146–1156, 2020. DOI: 10.2337/dc19-1459. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/5/1146/35705/Effects-of-Continuous-Glucose-Monitoring-on>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Mendes, K. D. S.; Silveira, R. C. C. P.; Galvão, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.
- Menezes, Maria das Graças Santos et al. Determinação de HbA1c por CLAE: interferência de variantes de hemoglobinas S e C e alta concentração de HbF. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, p. 337–344, 2012.
- Nathan, D. M. et al. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*, v. 63, n. 1, p. 282–290, 2014. DOI: 10.2337/db13-0782. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/63/1/282/17336>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Netto, Augusto Pimazoni et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, p. 31–48, 2009.
- Ngsp. Factors that interfere with HbA1c test results. 2024. Disponível em: <https://ngsp.org/factors.asp>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Oliveira, H. F. de et al. Perfil epidemiológico da diabetes mellitus no Brasil. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 4, p. 198, 2021.
- Oliveira, J.; Sena, M. Aplicação da frutossamina como marcador alternativo à HbA1c em pacientes com hemoglobinopatias: revisão narrativa. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 57, n. 1, p. 45–53, 2025.
- Rodacki, M. et al. Hemoglobina glicada e suas limitações clínicas: atualização 2024. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 68, n. 2, p. 123–134, 2024.
- Rodacki, Melanie et al. Diagnóstico de diabetes mellitus. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2024. (Dados editoriais/URL não informados).
- Sacks, D. B. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, v. 57, n. 6, p. e1–e47, 2011.
- Sacks, D. B. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, v. 69, n. 8, p. 808–868, 2023. DOI: 10.1093/clinchem/hvad080. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/69/8/808/7226244>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Sacks, D. B. et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 46, n. 10, p. 1740–1746, 2023. DOI: 10.2337/dci23-0048. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/10/1740/153424>. Acesso em: 23 fev. 2026.
- Sousa, A. L. L.; Domingueti, C. P. Effectiveness of fructosamine and glycated albumin tests for monitoring glycemic control in diabetes mellitus: a systematic review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 57, n. 1, 2025. Disponível em:

[https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2025/04/RBAC-v57n1-2025\\_artigo05\\_en.pdf](https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2025/04/RBAC-v57n1-2025_artigo05_en.pdf). Acesso em: 23 fev. 2026.

Souza, M. T.; Silva, M. D.; Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

Sumita, Nairo Massakazu. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, n. 5, p. 312, 2012.

Sumita, Nairo Massakazu; Andriolo, Adagmar. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 44, p. 169–174, 2008.

Tang, M. et al. Glycated albumin and adverse clinical outcomes in patients with CKD: a prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 84, n. 3, p. 329–338, 2024. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(24\)00683-8/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(24)00683-8/fulltext). Acesso em: 23 fev. 2026.

Uhl, S. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 109, n. 4, p. 1119–1131, 2024. DOI: 10.1210/clinem/dgad652. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/109/4/1119/7438972>. Acesso em: 23 fev. 2026.

Wheeler, E. et al. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide meta-analysis. *PLOS Medicine*, v. 14, n. 9, e1002383, 2017. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002383. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002383>. Acesso em: 23 fev. 2026.

World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: WHO, 2016.

World Health Organization. *Guidance on global monitoring for diabetes prevention and control: framework, indicators and application*. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/guidance-on-global-monitoring-for-diabetes.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2026.