



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica Nº 72/ 2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: insulina asparte solúvel + insulina asparte protamina.

Nomes Comerciais¹: NovoMix®30.

Medicamento de Referência: NovoMix®30.

Sumário

1. O que é a insulina asparte solúvel + insulina asparte protamina?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	3
6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	3
7. Outras considerações:	4

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

1. O que é a insulina asparte solúvel + insulina asparte protamina?

A insulina asparte solúvel + insulina asparte protamina é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. Esse medicamento é uma suspensão bifásica de insulina asparte (análogo de insulina humana de ação rápida) e insulina asparte cristalizada com protamina (análogo de insulina humana de ação intermediária), esse medicamento é injetado por via subcutânea, a sua ação terá início nos 10 a 20 minutos a seguir à injeção. O efeito máximo é atingido entre 1 e 4 horas após a injeção. A duração da ação é de 24 horas, no máximo. Sua forma de apresentação é em suspensão injetável de 3ml com 5 carpules.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. tratamento da *diabetes mellitus* podendo ser utilizado em doentes com 10 ou mais anos de idade.

Caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED³⁴.

²ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzilPjwqiCDyeMz388iPTdUvyl0wyDlxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 14/05/2012.

⁴ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

A análise da literatura disponível mostra em geral que os estudos comparativos entre insulinas têm primordialmente desfechos substitutos (hemoglobina glicosilada, peso corporal e frequência de hipoglicemia) em vez de primordiais, pouco tempo de seguimento e pequeno número de pacientes. Alguns têm desenhos experimentais discutíveis. Muitos deles são patrocinados pelos produtores farmacêuticos ou escritos por pessoas com conflitos de interesse. Logo, a evidência é fraca para a definição de eficácia. As novas insulinas não se associam a efeitos adversos de monta, porém não há tempo suficiente de uso para detectar riscos de longo prazo. Ainda está para ser confirmada a real relevância clínica dos análogos de insulinas em relação aos tratamentos insulínicos convencionais⁵.

Estudo realizado por Kilo C, 2002 mostrou que uma única injeção no jantar de NovoMix30® em combinação com metformina (medicamento disponibilizado pelo SUS) parece ser pelo menos tão eficaz, seguro e conveniente como terapêutica de associação comparável com insulina NPH (medicamento disponibilizado pelo SUS) ou insulina humana bifásica⁶. Diante do exposto, **as insulinas fornecidas pelo Ministério da Saúde (regular e a NPH) podem suprir as necessidades dos pacientes insulino-dependentes**, desde que administradas corretamente. Não foi confirmada a real relevância clínica das novas insulinas em relação as insulinas convencionais (NPH e Regular)⁷.

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

O efeito colateral mais frequentemente notificado é a hipoglicemia. Podendo ocorrer se a dose de insulina for superior à dose que é necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte.

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudação, desconforto gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade respiratória, palpitações e queda da pressão arterial) é muito rara, mas podem ser potencialmente perigosas. Já a lipodistrofia é notificada como pouco frequente. Pode ocorrer no local da injeção; assim, é recomendada a rotação dos locais de infecção dentro de uma área.

6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos **glibenclamida, metformina e gliclazida e as insulinas NPH e Regular**, por meio do Componente Básico da

⁵ Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_insulina.pdf acesso em: 29 de dezembro de 2012.

⁶ Disponível em: <http://www.novonordisk.com/press/news/news.asp?sNewsTypeGUID=&Month=0&Year=0&sLanguageCode=en-GB&sSearchText=&sShowNewsItemGUID=b13c2e41-77c9-41ea-886f-be3df267af29&sShowLanguageCode=en-GB> acesso em 29 de dezembro de 2012.

⁷ WANNMACHER, L. Novas insulinas: qual a real vantagem? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Vol. 2, N° 8, Brasília, Jul. 2005.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB .

Cumprir informar que, a Lei nº. 11.347/2006 determina que o SUS deve fornecer gratuitamente os medicamentos e materiais necessários a aplicação e monitoramento da glicemia capilar aos portadores de diabetes, que devem estar inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O Ministério da Saúde financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos. Assim, o Sistema Único de Saúde disponibiliza os medicamentos: **glibenclâmida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital** para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos.

Diante do exposto, verifica-se que o SUS possui programa específico aos portadores de diabetes com a disponibilização de insumos e medicamentos seguros, eficazes e com relação custo/efetividade adequada.

7. Outras considerações:

O tratamento da doença Diabetes Mellitus com insulinas é bastante complexo, pois envolve muitas variáveis fisiológicas, bem como fragilidades próprias dos pacientes, além da dificuldade da terapêutica. Por isso, para avaliar a eficácia/ineficácia do uso de insulinas é necessário, inicialmente, que o paciente seja corretamente orientado para a utilização dessas, e que na análise de uma possível falha terapêutica, todos os fatores discutidos abaixo sejam levados em consideração.

Terapia Nutricional:

Indivíduos que têm pré-disposição à diabetes ou diabetes devem receber terapia Nutricional individualizada conforme necessário para atingir os objetivos do tratamento.

Entre os indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2, programas estruturados que enfatizam as mudanças de estilo de vida que incluem perda de peso moderada e atividade física regular (150 min / semana), com estratégias dietéticas, incluindo calorias reduzidas e consumo reduzido de gordura na dieta, podem, reduzir o risco de desenvolver diabetes. Além disso, devem ser incentivados a ingestão de fibra dietética (14 g de fibra / 1.000 kcal) e alimentos que contenham cereais integrais.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O monitoramento de carboidratos, seja pela contagem de carboidratos, escolhas, ou baseada na experiência de estimação, continua a ser uma estratégia fundamental para alcançar o controle glicêmico. Ingestão de gorduras saturadas deve ser <7% das calorias totais, além disso, a ingestão de gordura trans deve ser minimizada, pois a redução de gordura trans diminui o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL.

Outras recomendações nutricionais informam que se os adultos com diabetes optarem por usar álcool, a ingestão diária deve ser limitada a uma quantidade moderada (um drinque por dia ou menos para mulheres adultas e duas bebidas por dia ou menos para homens adultos).

A terapia nutricional é um componente integral de prevenção de diabetes, gestão e auto-gestão da educação. Em adição ao seu papel na prevenção e no controle da diabetes, a American Diabetes Association reconhece a importância da nutrição como um componente essencial de um estilo de vida saudável.

Os ensaios clínicos e estudos de resultados de Terapia Nutricional relataram diminuição da A1C (teste que mede a quantidade de hemoglobina glicada no sangue) em 3-6 meses variando de 0,25% para 2,9%, com reduções maiores vistas em diabetes tipo 2 de curta duração. Vários estudos têm demonstrado melhorias sustentadas em A1C em 12 meses e mais, quando há uma dieta registrada, provida de acompanhamento mensal a três sessões por ano.

A perda de peso também é um importante objetivo terapêutico para indivíduos com sobrepeso ou obesos com pré-diabetes ou diabetes. **Estudos de curto prazo demonstraram que a perda de peso moderada (5% do peso corporal) em indivíduos com diabetes tipo 2 está associado à diminuição da resistência à insulina, as medidas de melhoria de glicemia e lipemia, e redução da pressão arterial.**

A distribuição ideal dos macronutrientes das dietas de perda de peso não foi estabelecida. Embora dietas de baixa gordura têm promovido perda de peso, vários ensaios clínicos randomizados constataram que indivíduos em dietas baixa de carboidrato (<130 g / dia) perderam mais peso em 6 meses do que os indivíduos em dietas de baixa gordura. Alterações em triglicérides e colesterol HDL foram mais favoráveis com as dietas pobres em carboidratos. **Em um estudo, os indivíduos com diabetes tipo 2 demonstraram uma maior diminuição da A1C com uma dieta baixa em carboidratos do que com uma dieta de baixa gordura.**

Atividade física:

Pessoas com diabetes devem ser aconselhadas a realizar pelo menos 150 minutos / semana de intensidade moderada de atividade física aeróbica (50-70% da frequência cardíaca máxima).

Na ausência de contraindicações, as pessoas com diabetes tipo 2 devem ser encorajadas a realizar treino de resistência três vezes por semana. O exercício é



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

uma parte importante do plano de gestão da diabetes. **O exercício físico regular tem mostrado melhorar o controle da glicose no sangue, reduzir os fatores de risco cardiovasculares, contribuir para a perda de peso, e melhorar o bem-estar. Além disso, o exercício regular pode prevenir diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco.**

O Departamento de Saúde dos EUA e Diretrizes de Serviços Humanos de Atividade Física sugerem que os adultos com idade acima de 18 anos devem fazer 150 min / semana de intensidade moderada, ou 75 min / semana de atividade física vigorosa aeróbica, ou uma combinação equivalente dos dois. Além disso, as diretrizes sugerem que os adultos também devem fazer fortalecimento muscular, atividades que envolvem todos os grupos musculares maiores, dois ou mais dias por semana. As diretrizes sugerem que os adultos com idade acima de 65 anos, ou aqueles com deficiência, sigam as orientações para adultos, se possível, ou (se isso não for possível) ser tão fisicamente ativos quanto eles são capazes. **Estudos incluídos na meta-análise dos efeitos das intervenções de exercício no controle da glicemia tiveram um número médio de sessões por semana de 3,4, com uma média de 49 min / sessão. A intervenção estilo de vida, que incluía 150 min / semana de exercício de intensidade moderada, teve um efeito benéfico sobre a glicemia em pacientes com pré-diabetes. Portanto, parece razoável recomendar que as pessoas com diabetes tentem seguir as orientações de atividades físicas para a população em geral.**

O sucesso do tratamento insulínico depende, em grande parte, da utilização de técnicas corretas de aplicação, bem como no armazenamento adequado das insulinas.

Armazenamento de insulinas:

Os frascos de insulina que não estão em uso devem permanecer refrigerados e evitar extremos de temperatura ($<2^{\circ}$ ou $>30^{\circ}$ C). Em armazenagem doméstica devem permanecer na prateleira inferior do refrigerador (gaveta de legumes). Também evitar agitação em excesso, pois levam à **diminuição da potência**, aquecimento, congelamento ou precipitação da insulina. A insulina em uso pode ser mantida na temperatura ambiente, lembrando que independente do local de armazenamento, após aberto o frasco deverá ser usado por até 28 dias e deve-se garantir que a insulina fique em local fresco, protegida da luz solar e de outras fontes de calor.

A pessoa que está administrando a insulina deve inspecionar o frasco antes de cada uso quanto a sinais de aquecimento, congelamento, precipitação ou mudança na cor que podem significar diminuição da potência. O exame visual deve mostrar que as insulinas de ação rápida devem estar claras, límpidas e outras insulinas NPH, ultra-lentas devem estar uniformemente brancas.

Mistura de insulinas:

Objetivando a simplificação e a comodidade do tratamento, muitas vezes os pacientes são orientados a realizarem **misturas de insulinas de ação rápida e intermediária em uma mesma seringa** para que seja feita apenas uma aplicação ao invés de duas. Para realizar a mistura de insulina intermediária com rápida ou ultra-



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

rápida, deve-se observar alguns cuidados técnicos, para que seja possível assegurar a não contaminação do frasco das insulinas rápida e ultra-rápida (cristalina) com os grânulos presentes na insulina intermediária (leitosa). **Um dos cuidados mais importantes é a retirada da insulina cristalina antes da insulina leitosa, pois a prática contrária gera grandes riscos de contaminação das insulinas de ação rápida acarretando em perda dessa característica.**

Técnica correta para aplicação:

Quanto ao local para a aplicação de insulina, esta deve ser aplicada no **tecido subcutâneo**. A utilização de agulhas com o comprimento adequado para liberação da insulina exatamente no tecido subcutâneo é de fundamental importância, uma vez que, se aplicada mais superficialmente, **na derme, a insulina perde bastante de suas propriedades farmacológicas em termos de potência e perfil de ação**. Os locais indicados são face anterior e posterior do braço, abdômen, face anterior da coxa, e superior do glúteo. **O rodízio nos locais de aplicação torna-se importante para prevenir lipohipertrofia ou lipoatrofia insulínica**, que é uma alteração caracterizada pela presença de massas subcutâneas, discretamente hipoestésicas, com **absorção inadequada de insulina**, formadas de gordura e de tecido fibroso, nos locais de aplicação de insulina. A lipo-hipertrofia, por exemplo, pode ocorrer por **repetidas injeções no mesmo local**, tornando a região menos sensível e por isso preferida pelos portadores de diabetes. É recomendado de preferência utilizar um local sistematicamente como o abdômen, por exemplo, respeitando a distância de 3 cm, do que utilizar um local diferente para cada injeção, evitando assim, a variabilidade da absorção de insulina. A velocidade de absorção da insulina depende do local de aplicação (abdômen>braços>pernas>glúteo). Ao selecionar um local é importante considerar a atividade física, pois esta pode levar ao aumento da absorção de insulina. Portanto, deve-se **planejar o rodízio nos locais de aplicação de acordo com as atividades que a pessoa realiza durante o dia**, como por exemplo, um estudante que vai a escola de bicicleta pela manhã, deve aplicar no braço, abdômen, glúteo, evitando os locais dos membros inferiores.

Quando a injeção for muito dolorosa ou voltar sangue após a aplicação, o portador de diabetes deve pressionar o local de 5 a 8 segundos, sem esfregá-lo, pois **o ato de esfregar pode aumentar a velocidade de absorção da insulina, gerando risco de hipoglicemia**.

Ocorrência e manejo de hipoglicemia:

Outro aspecto importante a salientar é que **os portadores de diabetes tipo 2 mal controlados costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo quando os níveis glicêmicos estão em níveis considerados normais**, até mesmo em níveis superiores a 100 mg/dL. Isto se deve ao fato de que esses pacientes já se acostumaram tanto com níveis muito elevados de glicemia (acima de 200-300 mg/dL) que, quando se inicia o processo de normalização dos níveis glicêmicos com o **tratamento adequado**, eles costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo na presença de níveis glicêmicos normais.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Tradicionalmente, a orientação para a correção da hipoglicemia inclui o consumo de alimentos e líquidos moderadamente doces, tais como doces, frutas, biscoitos, balas, suco de laranja, leite ou refrigerante não dietético. Desses, o suco de laranja ou um refrigerante não dietético talvez sejam as melhores opções para elevar os níveis de glicemia mais rapidamente. Esses alimentos contêm, em geral, uma mistura de açúcares simples, de absorção mais rápida (glicose), juntamente com açúcares mais complexos de absorção mais lenta (sacarose ou açúcar comum).

Considerando todas essas orientações, é notável a complexidade da terapia com insulinas e como o controle de diversas variáveis são indispensáveis para o sucesso do tratamento. Com frequência, é a utilização incorreta das insulinas, decorrente da orientação insuficiente do paciente, e o descontrole de fatores associados que acarretam o insucesso terapêutico⁸.

⁸ Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes care, volume 35,supplement 1,january 2012

SOUZA, C.R.; ZANETTI, M.L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. Rev.Esc.Enf.USP, v.34, n.3, p. 264-70, set. 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Medical management of type 1 diabetes. 3.ed. Alexandria, 1998 (Clinical Education Series).

COSTA, A A; ALMEIDA NETO, J.S. Manual de diabetes: alimentação, medicamentos, exercícios. 3 ed. São Paulo, Sarvier, 1998.