



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 28/ 2012 (ATUALIZADA EM 3/12/2015)

Princípio Ativo: **insulina lispro**.

Nomes Comerciais¹: **Humalog®**, **Humalog Kwikpen®**, **Humalog Mix® 50**, **Humalog Mix 50 Kwikpen®**,
Humalog Mix® 25, **Humalog Mix 25 Kwikpen®**,

Sumário

- | | |
|---|---|
| 1. O que é a insulina lispro? | 2 |
| 2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... | 3 |

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; RESOLUÇÃO-RDC Nº 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 17, de 05/03/2007; 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

3.	O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4.	Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	4
5.	Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?	7
6.	Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	7
7.	O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	8
8.	Outras considerações:	9

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. O que é a insulina lispro²?

Descrição: A insulina lispro é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de DNA recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Foi criada pela inversão dos aminoácidos nas posições 28 e 29 da cadeia B. A insulina lispro consiste de cristais de insulina zínica lispro dissolvidos em um líquido claro. Não foi adicionado ao lispro nada que modifique a velocidade ou duração de sua ação.

Atividade antidiabética: A atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e

² Informações retiradas da bula do fabricante aprovada pela Anvisa. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10190152013&pIdAnexo=1889396
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4284122015&pIdAnexo=2625493 [Acesso: 3/12/2015]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura. A insulina lispro tem mostrado ser equipotente à insulina humana em base molar

Sua forma de apresentação está disponível em embalagem contendo 1 frasco de vidro com 10 mL de solução; em embalagem contendo 5 refis de vidro com 3,0 mL de suspensão, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

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 de pacientes com *diabetes mellitus* para controle da hiperglicemia.

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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante o site da ANVISA³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{4,5}.

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

Embora haja uma série de novos testes (pós 2007) disponíveis avaliando a comparação das insulinas humana análogas com insulina humana regular, há poucos dados disponíveis dentro destes ensaios para atualizar meta-análises anteriores. Para as análises que podem ser atualizadas houve pouca mudança nos resultados, que mostrou pouca diferença ou nenhuma entre a insulina humana análoga e regular.

Em análises que indicaram vantagens estatisticamente significativas para as insulinas análogas para controle glicêmico, as diferenças entre análogas de insulina humana e regular continuam a ser baixas (ou seja, 0,09%) e não constituem diferenças clinicamente importantes. Conseqüentemente, as evidências disponíveis indicam que insulinas análogas não têm vantagem sobre insulina regular humana para o resultado do controle glicêmico⁶.

Quanto à ocorrência de eventos de hipoglicemia, as insulinas análogas parecem ter vantagens estatisticamente significativas comparadas à insulina humana regular, mas estas vantagens não são consistentes entre tipos de insulina (rápida ou lenta) ou tipos de diabetes, e a importância clínica destas diferenças não são claras. Além disso, muitos ensaios, que demonstram diferença entre a insulina humana análoga e insulina humana regular para a ocorrência de hipoglicemia excluíram pacientes com histórico de maior

³ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁴ANVISA. Disponível

em:http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPwjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDjxVAQA7-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 3/12/2015.

⁵ANVISA. Disponível em:<

[>. Acesso em: 3/12/2015.](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fb4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPRES)

⁶ Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf, acessado em 05 de outubro de 2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

recorrência de hipoglicemia⁷, portanto, não pode ser apropriado para assumir tais vantagens.

Note-se que a avaliação das insulinas análogas é de qualidade relativamente baixa, dada à falta de segmento dos participantes e avaliadores de resultados, com potencial resultante para viés com os pacientes relatados nos resultados (ou seja, hipoglicemia). Além disso, a maioria dos estudos estão ligados à indústria farmacêutica, sugerindo que pode haver algum grau de viés de publicação.

De acordo com a literatura, uma revisão sistemática que avaliou o uso da insulina lispro⁸⁹ mostrou que, quanto à melhora no controle glicêmico, a insulina lispro exibiu 0,1% de redução na hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes tipo 1 e não demonstrou diferença significativa para os pacientes tipo 2, em comparação à insulina Regular. Os autores da revisão sistemática concluíram que a insulina análoga lispro exibiu apenas um benefício mínimo para a maioria dos pacientes diabéticos, em comparação à insulina humana Regular.

Comentários recentes da potencial ligação entre o uso de insulinas análogas e o câncer indicam a necessidade de maiores estudos metodológicos, estatísticos e evidenciais para que desta maneira possa ser tirada conclusões definitivas.

Continua a haver uma falta de provas abordando os resultados de longo prazo no tratamento de diabetes, como mortalidade e complicações. Dada a falta de claros benefícios das insulinas análogas no controle glicêmico, bem como os benefícios inconsistentes e clinicamente discutíveis para ocorrência de hipoglicemia, juntamente com preocupações sobre a qualidade dos estudos, as evidências atuais não indicam uma forte vantagem de insulinas análogas em comparação com insulina humana regular para ambos os tipos de *diabetes mellitus*.

⁷ Singh, SR, Ahmad, F., Lal, A., Yu, C., Bai, Z., & Bpharm, HB (2009). Eficácia e safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ*. 180 (4), 385-397.

⁸ LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. Drug Information Handbook, 12. ed. Lexi Comp: EUA, 2004.

⁹ Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000088/human_med_000820.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=medicines/medicines.jsp, acessado 3/12/2015.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Estudo de custo-efetividade dos análogos de insulina recombinantes a insulinas humanas NPH e regular em portadores de diabetes mellitus tipo 1, foi realizado pelo DECIT em parceria com a FINEP. Tendo em vista que este estudo é uma revisão sistemática com metanálise, o mesmo sugere que não foram encontrados ensaios que tivessem como desfecho a mortalidade ou as complicações vasculares. Na hipoglicemia total, o benefício dos análogos foi estatisticamente não significativo ou pequeno. Houve redução da hipoglicemia grave pelos análogos de ação rápida (especialmente o asparte). As estimativas agregadas também favoreceram claramente os análogos (tanto os de ação rápida quanto os de ação lenta) nos desfechos hipoglicemia noturna e HbA1c no final do seguimento. No entanto, a maioria dos ensaios é de baixa qualidade metodológica e em todos os desfechos houve heterogeneidade substancial ou grave. A análise por metarregressão com as covariáveis pré-especificadas no projeto (idade, imc, sexo, proporção de complicações vasculares, fármaco estudado, dose, qualidade metodológica) não identificou a origem da heterogeneidade em nenhum dos desfechos.

Estudo relata que após extensa revisão bibliográfica e cuidados meta-análise é possível concluir que a maior parte dos artigos disponíveis são de baixa qualidade (74,3% com escore jadad menor que 3), os resultados meta-analíticos possuem heterogeneidade substancial ou grave e não foi possível identificar nenhuma característica como fonte da mesma.

Baseado nesta revisão, fica claro que não há, até agora, evidência suficiente para garantir que estas drogas sejam mais eficientes que a terapia padrão utilizada atualmente.

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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 convencionais¹⁰.

5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

A Food and Drug Administration – orgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos concedeu o registro para esta medicação, entretanto não o indicou para o uso no tratamento das patologias: Diabetes mellitus tipo 1 - perturbação do sistema cardiovascular (profilaxia), Diabetes mellitus tipo 2 - perturbação do sistema cardiovascular (profilaxia), nefropatia diabética (profilaxia), neuropatia diabética (profilaxia) e retinopatia diabética (profilaxia).

6. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

Foi submetida à análise da CONITEC a incorporação de insulinas análogas para Diabetes Melitus tipo I e tipo II e decidiu-se pela **NÃO INCORPORAÇÃO** dessas tecnologias no SUS.¹¹

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento²?

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. A alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido pode ocorrer no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas. Em alguns casos,

¹⁰ Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_insulina.pdf acesso em: 29 de dezembro de 2012.

¹¹ CONITEC – disponível em <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao> [Acesso: 3/12/2015]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

estas reações podem estar relacionadas a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas de injeção. A alergia sistêmica é menos comum, mas é potencialmente mais grave. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção em todo o corpo, dispneia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

Outros: A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes da terapia com insulinas, experimentadas pelos pacientes com diabetes. A hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Casos de edema foram relatados com terapia de insulina, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

8. 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, gliclazida e as insulinas NPH e Regular**, por meio do **Componente Básico da 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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para o uso como insulina bolus, o SUS disponibiliza a **insulina Regular**. Cumpre 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: glibenclamida, 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.

9. 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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.

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**



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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° ou >30° 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-rápida, deve-se observar alguns cuidados técnicos, para que seja possível assegurar a não contaminação do frasco das



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 hipoglicemias**.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

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.

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 terapêutico¹².

¹² 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.