



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 26/ 2012 (atualizada em 3/12/2015)

Princípio Ativo: **insulina glargina**.

Nomes Comerciais¹: **Lantus® e Veluxus®, Toujeo®, Lantus Solostar®**

Sumário

1. O que é a insulina glargina?	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?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	4
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	6

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 n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; Resolução RDC N° 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

6.	Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?	7
7.	Quais foram os alertas sanitários emitidos para a insulina glargina?	7
8.	Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	8
9.	Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	8
10.	O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	10
11.	Outras considerações:	11

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 glargina?

A insulina glargina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. Esse medicamento é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. É uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é uma solução injetável que se encontra disponível na concentração de 100U/mL e na forma de canetas preenchidas descartáveis.

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

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

1. Tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 em adultos.
2. Tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o 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.

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_Q6B8pFm8AQ7gaEBAzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDJxVAQA7-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.

⁴ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 3/12/2015.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

Em estudos clínicos farmacológicos, o uso de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses, também se observou que uma dose diária de insulina glargina é tão efetiva quanto duas doses de insulina NPH no controle da glicemia e resulta em menor número de eventos hipoglicêmicos^{5,6} em portadores de *diabetes mellitus* tipo 1.

Deste modo, as evidências disponíveis não permitem identificar vantagens significativas em relação à utilização dos diferentes tipos de insulinas, considerando eficácia, segurança e comodidade. 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. Ainda não foi confirmada real relevância clínica das novas insulinas em relação as insulinas convencionais (NPH e Regular)³.

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.

⁵ HERSHON KS, BLEVINS TC, BLEVINS TC, BLEVINS TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2004 Jan-Feb;10(1):10-7.

⁶ MASSI BENEDETTI M, HUMBURG E, DRESSLER A, ZIEMEN M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003 Mar;35(3):189-96.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Estudo relata que após extensa revisão bibliográfica e cuidadosa meta-análise é possível concluir que a maior parte dos artigos disponíveis são de baixa qualidade (74,3% com escore Jaded 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.

Cumprindo igualmente informar que recente estudo publicado em dezembro de 2010 pelo Boletim Brasileiro de Avaliação de tecnologias em Saúde nº 13, realizado pelo Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e Agência Nacional de Saúde Complementar – ANS, demonstra que as evidências clínicas atualmente disponíveis não suportam a superioridade clínica das insulinas análogas de ação prolongada e rápida em relação às insulinas NPH e Regular, respectivamente. Além disso, os custos financeiros associados às análogas são superiores, devendo os recursos serem direcionados para a estruturação de programas que visem a maximização dos benefícios do tratamento atualmente disponível no SUS para o controle da *diabetes*⁷. Cabe informar que as insulinas NPH e Regular são disponibilizadas pelo Ministério da Saúde por apresentarem eficácia, segurança e custo compatível com o sistema de Saúde Brasileiro, de caráter universal e gratuito. Com relação à segurança, estudos realizados pela Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, demonstram que são necessários estudos a longo prazo e de qualidade metodológica adequada para avaliar, principalmente, os efeitos das insulinas análogas, razão pela qual não há recomendação de suas incorporações no rol de medicamentos do SUS⁸.

A análise da literatura disponível mostra em geral que os estudos comparativos entre insulinas têm primordialmente desfechos substitutos (hemoglobina glicosilada, peso

⁷ Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf. Acesso 3/12/2015.

⁸ Disponível em: portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?est=%2098. Acesso 12 agosto 2011



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 convencionais⁹.

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

O DECIT financiou um estudo (que não expressa decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS)). No qual, informa que atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem disponível as insulinas Regular e NPH como insulinas de ação rápida e intermediária, respectivamente, para o tratamento do DM. As insulinas glargina e detemir são análogas à insulina NPH e foram desenvolvidas com o objetivo de estender a duração do efeito da insulina e diminuir a variação intra-individual.

Até o momento, com intensidade de recomendação da revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados e, a melhor evidência científica disponível sugere que as insulinas glargina e detemir, análogas à humana, apresentam leve benefício clínico em relação à NPH em indivíduos diabéticos tipo 1 para diminuir eventos de hipoglicemia noturna. Em relação aos dados de segurança, são necessários estudos de longo prazo e de qualidade metodológica adequada para avaliar, principalmente, os efeitos mitogênicos das insulinas análogas.

Não está claro se o modesto benefício clínico, com leve redução da hipoglicemia noturna, promovido pelas insulinas análogas glargina e detemir, supera a adição de custos com o seu uso. Sugere-se um estudo de avaliação econômica para fazer a análise de custo

⁹ Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_insulina.pdf acesso em: 29 de dezembro de 2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

efetividade, considerando a disponibilidade de alocação de recursos em tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde. Conforme documento anexo.

Entretanto, foi submetida à análise da CONITEC a incorporação de insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I e tipo II e decidiu-se pela NÃO INCORPORAÇÃO dessas tecnologias no SUS.¹⁰

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

A Food and Drug Administration – órgão 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).

7. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a insulina glargina?

EMA (European Medicines Agency- órgão regulador de medicamentos na Europa) e a FDA – USA (Food and Drug Administration- órgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos) emitiram um comunicado sobre segurança, no qual, informa sobre possível risco para câncer (de mama, colorretal, pâncreas ou de próstata) em pacientes com *diabetes*, e que estão revendo quatro estudos observacionais publicados, três dos quais sugeriu um risco aumentado de câncer associado com o uso de **insulina glargina**^{11,12}.

¹⁰ CONITEC – disponível em <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao> [Acesso: 3/12/2015]

¹¹ Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>, acessado em: 3/12/2015.

¹² Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500010326.pdf, acessado em 3/12/2015.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

8. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que recusaram o financiamento público do medicamento **insulina glargina**. Como no caso do Canadá¹³, **que rejeita a inclusão do medicamento, devido à baixa quantidade de evidências de eficácia, tendo como base desfechos clínicos**. Esse país analisou a incorporação do medicamento **insulina glargina**, e NÃO RECOMENDOU a incorporação do mesmo em seu sistema público de saúde.

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

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não

¹³ Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf, acessado em: 03 de outubro de 2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão (vide Resultados de Eficácia – resultados do estudo de retinopatia).

Lipodistrofia

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipohipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações. Local da injeção e reações alérgicas Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas. 15 de 16 Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina. Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos 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.

10. 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.

Para o uso como insulina basal, o SUS fornece a **insulina NPH**. 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,



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.

11. 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 ingesta 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)



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.

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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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-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.**



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 terapêutico¹⁴.

¹⁴ 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.