



INSULINA: FORMAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRAÇÃO

INSULIN: ALTERNATIVE FORMS OF ADMINISTRATION

Emilia Siqueira ¹, Ana Camila de Oliveira Campos ¹, Kauana Evelyn da Silva Escarcel ¹,
Hericka Rafaella Bodnar Antunes ¹, Lorena Bavia ²

¹Técnica em Biotecnologia, SENAI-CIC, Paraná, Brasil

² Professora do Curso Técnico em Biotecnologia (2015/2016), SENAI-CIC, Paraná, Brasil

lorena.bavia@gmail.com

Resumo. A diabetes é uma doença crônica de grande relevância para a saúde pública. O tratamento adequado, como a administração de insulina exógena, potencialmente previne complicações de saúde. Entretanto, a frequência das injeções aplicadas no tecido subcutâneo geram desconforto aos pacientes e pode provocar lipodistrofias, edemas, ardor, dor e feridas. Portanto, para a melhora do bem estar do paciente diabético, faz-se necessário o desenvolvimento de vias alternativas para a administração de insulina. Dessa forma, o objetivo desta revisão bibliográfica é reunir informações científicas atuais sobre as vantagens e desvantagens associadas aos métodos alternativos de administração de insulina. A revisão bibliográfica foi realizada por meio de pesquisa nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* e *Google Acadêmico*. As principais vias alternativas de administração de insulina encontradas foram: oral, bucal, nasal, pulmonar, ocular, transdérmica e retal. Apesar da diversidade metodológica e dos efeitos colaterais associados as novas formas de administração de insulina, os resultados destes estudos mostraram que a encapsulação da insulina para administração, seja por via oral ou por via pulmonar, é uma promissora metodologia como alternativa à injeção subcutânea.

Palavras-chave: Diabetes, insulina, administração, métodos alternativos.

Abstract. Diabetes is a chronic illness of great relevance to the public health. Adequate treatment, such as the administration of exogenous insulin, potentially prevents health complications. However, the frequency of the injections applied to the subcutaneous tissue generates discomfort to the patients and might lead to lipodystrophies, edema, burning, pain and wounds. Therefore, in order to improve the comfort to the diabetics, it is necessary to develop alternative routes for the administration of insulin. Thus, the objective of this literature review is to gather the state of art on the advantages and disadvantages associated with alternative methods of insulin administration. This bibliographic review was carried out in the following databases: *Scientific Electronic Library Online* and *Google Scholar*. The main alternative routes of insulin administration are oral, buccal, nasal, pulmonary, ocular, transdermal and rectal. Despite the methodological diversity and side effects related to the new forms of insulin administration, recent studies have shown that the encapsulation of insulin for oral or pulmonary administration is a promising methodology and an alternative to subcutaneous injection.

Key words: diabetes, insulin, administration, alternative methods.



1. INTRODUÇÃO

Diabetes (diabetes mellitus) é uma doença metabólica associada a produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou ao uso ineficiente da insulina pelo corpo. Essa irregularidade leva a um aumento na concentração de glicose no sangue, a qual é denominada hiperglicemia. Conforme revisto pela publicação “Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)”, a Organização Mundial de Saúde e a Associação Americana de Diabetes propoem quatro classes clínicas para a diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes¹. A diabetes tipo 1 pode ser subdividida em 1A e 1B. A tipo 1A, também conhecida como diabetes autoimune, inclui 5 a 10% dos casos¹. Esta é caracterizada pela ausência (ou insuficiência) da produção de insulina devido a morte das células beta pancreáticas produtoras deste hormônio por um processo autoimune, onde auto-anticorpos e células imunológicas (como linfócitos T e macrófagos) atacam as células beta pancreáticas^{1,2}. Já a diabetes tipo 1B, também chamada de idiopática, não possui uma etiologia conhecida¹. A tipo 2, é a forma verificada em 90% a 95% dos casos de diabetes. Esta é caracterizada pelo uso ineficiente da insulina pelo corpo, ou seja, por distúrbios na ação e secreção da insulina e no controle da produção de glicose pelo fígado^{1,3}. A principal característica da diabetes tipo 2 é a resistência à insulina, a qual é acompanhada pela reduzida captação de glicose pelos tecidos². Geralmente, a diabetes tipo 2 pode ser uma consequência do excesso de peso, má alimentação ou falta de atividade física³. Ainda, é possível ocorrer a diabetes gestacional, onde a hiperglicemia é observada pela primeira vez durante a gestação^{1,4}. Além das diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional, a diabetes também pode ser desencadeada por: defeitos genéticos que comprometem a função das células beta ou a ação da insulina, doenças que acometem o pâncreas exócrino, endocrinopatias, medicamentos ou agentes químicos, infecções e formas incomuns de diabetes autoimunes^{1,4}.

Segundo a revisão histórica sobre o descobrimento da diabetes pancreática realiza por Houssay (2015)⁵, o primeiro relato sobre o efeito da remoção do pâncreas e a diabetes foi

realizado experimentalmente em cachorro por Von Mering e Minkowski em 1889. Este experimento demonstrou que a diabetes foi desencadeada como uma consequência da remoção do pâncreas. E ainda, comprovou-se que o pâncreas é um órgão importante para o metabolismo dos carboidratos devido a secreção de insulina⁵. Atualmente, a diabetes é um preocupante problema de saúde pública, uma vez que em 2012, foi estimado 1.5 milhões de mortes causadas pela diabetes e em 2014 estimou-se que 422 milhões de pessoas no mundo sofrem desta doença⁶. Entretanto, uma dieta saudável, atividades físicas regulares, manutenção do peso corporal dentro da normalidade e prevenção contra o uso de cigarro podem evitar ou atrasar o desenvolvimento de diabetes do tipo 2⁷.

2. DESENVOLVIMENTO

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, realizada por meio de pesquisa nas bases de dados SciELO e Google Acadêmico, e também foram incluídas publicações da *World Health Organization* (WHO) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Como material de análise, selecionou-se artigos originais e experimentais, artigos de revisão, dissertações de mestrado e teses de doutorado disponíveis na íntegra. Empregou-se como critérios de inclusão para a seleção: 1) revisões sobre os tipos de diabetes e sua história; 2) artigos de revisão e experimentais sobre as formas de produção de insulina; 3) artigos de revisão e experimentais sobre as formas de administração de insulina; 4) dissertações e teses sobre as formas de administração de insulina. Após a análise dos títulos e resumos dos materiais selecionados, realizou-se uma triagem dos artigos disponíveis na íntegra e que contemplassem os critérios de inclusão. Os anos das publicações variaram de 1999 a 2016. As informações reunidas com os trabalhos selecionados foram divididas em três sessões: 2.1) Formas de produção de insulina; 2.2) Métodos alternativos de administração de insulina; 2.3) Dificuldades no desenvolvimento de novas formas de administração de insulina; as quais serão apresentadas a seguir.

2.1. FORMAS DE PRODUÇÃO DE INSULINA

A insulina é um hormônio produzido pelas células pancreáticas do tipo beta, nas ilhotas de Langerhans. É uma molécula proteica constituída por 51 aminoácidos configurados em duas cadeias (cadeia A e cadeia B), as quais estão ligadas entre si por pontes de dissulfeto⁸ conforme representado na **Figura 1**. A insulina promove a captura da glicose extracelular por meio da ligação com seu receptor específico (do tipo tirosina quinase) localizado na membrana plasmática. Esta ligação ativará vias de sinalização intracelular responsáveis pelo controle do

transporte de glicose, assim como pela síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas^{9,10}. O pâncreas auxilia no processo de digestão dos alimentos por meio da produção de enzimas digestivas. A digestão alimentar tem início na boca devido a ação da enzima amilase presente na saliva. O bolo alimentar gerado durante o trânsito pelo sistema digestivo estimula a secreção de hormônios produzidos pelo pâncreas e pelo fígado, os quais estimulam a liberação da bile (pela vesícula biliar) e das enzimas pancreáticas diretamente no duodeno¹¹.

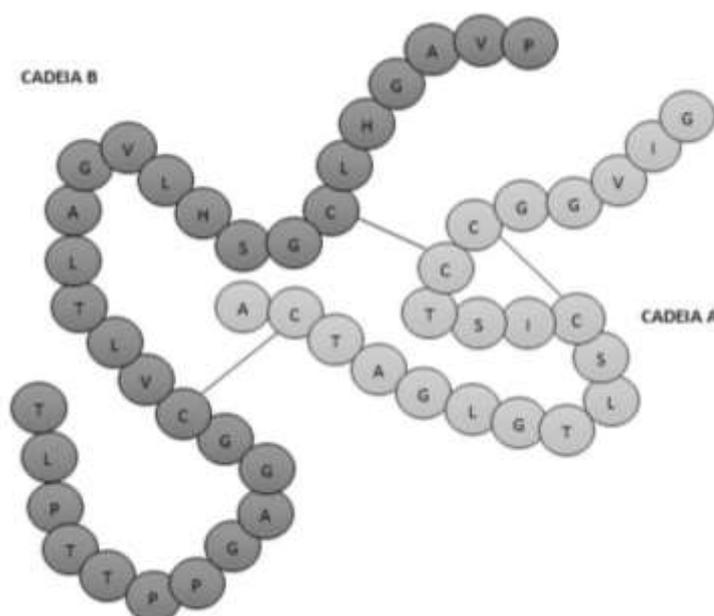


Figura 1. Molécula de insulina. A insulina é composta por duas cadeias A e B, as quais são interligadas por pontes dissulfeto (representadas pelas linhas) entre os resíduos dos aminoácidos cisteínas (C) localizados em diferentes posições (Adaptado de Lima, 2001⁸).

A administração de insulina de origem exógena para pacientes diabéticos foi considerada um marco na história da diabetes, uma revolução médica e uma conquista para a sobrevivência de pacientes diabéticos nos anos 20¹². A administração de insulina exógena a pacientes que apresentam diabetes é denominada insulino terapia¹². Este tratamento é feito através de injeções diárias de insulina, uma vez que a busca pela cura da diabetes ainda é objeto de pesquisa¹³. O primeiro tipo de insulina a ser administrado a pacientes diabéticos foi a insulina de origem animal

extraída a partir do pâncreas de bovinos e suínos¹²⁻¹⁴. A insulina humana quando comparada a insulina animal difere em um aminoácido no caso da insulina suína e em três aminoácidos para a insulina de origem bovina¹⁵. Embora a diferença proteica seja pequena, reações alérgicas foram observadas, assim como lipodistrofias (acúmulo ou perda de gorduras localizadas) nos locais de aplicação, e o mais agravante, casos de resistência imunológica à insulina^{12,13}. Entretanto, modificações nos processos de extração e purificação da insulina a partir do extrato



pancreático animal levou a redução dos efeitos colaterais observados. A primeira insulina, de origem animal, a ser comercializada foi denominada regular devido a necessidade de várias aplicações diárias, uma vez que seu efeito era de curta duração. Com isso, despertou-se o interesse em prolongar o tempo de ação da insulina e, ao mesmo tempo, reduzir os efeitos colaterais ¹².

Em 1978, estabeleceu-se a primeira produção da insulina humana recombinante em laboratórios e posteriormente em escala industrial. A tecnologia do DNA recombinante consiste na inserção do gene da insulina humana em vetores de clonagem que são inseridos em bactérias como a *Escherichia coli* ¹⁰. Os microrganismos transformados, passarão a expressar o gene da insulina humana, tornando-se pequenas fábricas biológicas. A insulina produzida também precisará passar por etapas de purificação para a remoção de resíduos de origem microbiológica ¹⁰. Uma forma de contornar essa situação seria empregar outros tipos celulares para a produção de insulina, por exemplo, a produção em escala comercial em plantas como alface, batata, feijão, tabaco ¹⁰ e também em cártamo (*Carthamus tinctorius*) ¹⁶. Este aperfeiçoamento seria um grande avanço para a indústria biotecnológica pois contribuiria para suprir a alta demanda de insulina. Segundo Andrew Baum ¹⁶, presidente da Sembiosys (indústria canadense que realiza a produção de insulina em escala comercial em plantas de cártamo), estima-se uma redução de 70% ou mais nos custos da produção por essa via, acarretando na redução em cerca de 40% do preço do produto final para o consumidor ¹⁶. Este projeto foi elaborado considerando a incidência de pacientes que sofrem de diabetes, pois, de acordo com a projeção da Federação Internacional de Diabetes, sediada em Bruxelas (Bélgica), o número de pacientes diabéticos poderá progredir para 350 milhões até 2025 ¹⁶.

Além de fábricas de insulina humana, as plantas também podem ser fonte de substâncias com ação similar a da insulina, como a metformina (N,N-dimetilbiguanida) extraída da planta *Galega officinalis*, pertencente a família das leguminosas. A metformina tem um papel anti-hiperglicêmico em pacientes diabéticos, conforme relatos da medicina popular ¹⁴. Curiosamente, os mesmos pesquisadores envolvidos com a descoberta da

insulina no pâncreas de cachorros (Collip e Best) sugeriram a presença de substâncias possivelmente similares à insulina em extratos de diferentes plantas. Ainda, Collip chegou a nomear a molécula isolada como glucocinina, pois imaginou-se que um produto derivado de plantas não poderia receber o nome de insulina (palavra de origem latina que significa ilhota, uma referência às ilhotas de Langerhans do pâncreas onde estão localizadas as células beta produtoras de insulina) ¹⁴. Como consequência do estudo com plantas, proteínas isoladas de folhas de espinafre e de centeio mostraram-se promissoras, uma vez que nestes isolados protéicos foram encontradas: 1) moléculas com pesos moleculares semelhantes aos das insulinas animais; 2) moléculas que reagiram com anticorpos anti-insulina suína; 3) moléculas que exibiram propriedades de ligação ao receptor de insulina humana ¹⁴. Da mesma forma, o feijão-de-porco (*Canavalina ensiformis*) e o feijão-de-corda (*Vigna unguiculata*) também apresentaram proteínas com massa molecular e sequência primária igual a da insulina bovina, a proteína isolada reagiu com anticorpos anti-insulina (humana e bovina) e promoveu o controle da concentração sanguínea de glicose em animais diabéticos. E também, nesses feijões foi detectado a presença de um fragmento protéico com homologia ao receptor da insulina humana ¹⁴. Especula-se que a insulina de plantas, assim como seu respectivo receptor, estejam relacionados com processos de metabolização da glicose e que são moléculas conservadas sob o ponto de vista evolutivo ^{10,14}.

2.1.1. TIPOS DE INSULINA

A insulina pode ser classificada em dois tipos: insulina basal e a insulina bolus. Ambos tipos são produzidos pelo pâncreas, por este motivo a insulina comercial humana recebe o mesmo nome da insulina natural pois busca reproduzir a mesma função destas insulinas no organismo. A insulina basal, é produzida em pequenas quantidades e permanece no organismo em concentração constante, mantendo a glicose em níveis baixos. Já a segunda, a insulina bolus, é produzida em grandes quantidades, geralmente após as refeições ¹⁷. Pacientes diabéticos do tipo 1 necessitam da injeção de insulina tanto basal quanto bolus. Porém, o tratamento para



os pacientes com diabetes do tipo 2 é variável e a insulino terapia deve ser individualizada ¹⁸. Para a maioria dos pacientes com diabetes do tipo 2, sem complicações crônicas, a função pancreática residual é capaz de suprir as necessidades basais, sendo necessária a injeção de insulina bolus para as refeições. Entretanto, alguns diabéticos do tipo 2 necessitam de aplicação basal e bolus ¹⁸ ou são tratados com hipoglicemiantes ou anti-diabéticos (medicamentos ingeridos por via oral, que reduzem o nível de glicose no sangue) aliados com uma alimentação balanceada e a prática de exercícios físicos ^{18,19}.

Esses dois tipos de insulina, basal e bolus, foram utilizados como base para o desenvolvimento de diversos análogos pela indústria farmacêutica. O tempo de ação da insulina é dividida em quatro tipos genéricos: ação ultra-rápida, ação rápida, ação intermediária e ação prolongada ^{1,12,13,15}. Essa divisão é feita de acordo com o tempo que cada uma leva para entrar em ação, seu pico de aproveitamento e duração no organismo. A ultra-rápida atua como a bolus, leva de 5 a 15 min para entrar em ação alcançando o pico de atividade entre 30 min a 1 h. Possui duração de 2 a 4 h, geralmente é aplicada antes das refeições e é utilizada em conjunto com uma

insulina de ação prolongada. A de ação rápida também age de maneira similar a bolus, tem início de ação de 30 min a 1 h após a aplicação, com pico de atividade entre 2 a 3 h e duração de 8 h. Deve ser aplicada 30 min antes das refeições. A de ação intermediária atua como a basal, leva de 1 a 4 h para entrar em ação e seu pico ocorre entre 4 a 10 h. Tem duração de até 35 h e sua ação é ativada ao término das insulinas de ação rápida. Geralmente, é administrada em conjunto com aquelas de ação rápida 2 vezes ao dia. A de ação prolongada age como a insulina basal, tem início de ação de 2 a 4 h, não possui pico de atividade e tem duração de até 24 h. A de ação ultra longa tem duração superior a 42 h. Geralmente são combinadas com insulinas de ação rápida e deve ser aplicada de uma a duas vezes ao dia ^{1,12,13,15}. Essa classificação está apresentada de maneira resumida na Tabela 1 e ilustrada na Figura 2. Com base nas insulinas humanas diversos tipos de insulinas comerciais foram desenvolvidos para atender a insulino terapia direcionada aos pacientes diabéticos. Representa-se de forma generalizada, a farmacocinética das insulinas comerciais de acordo com as suas propriedades de ação (adaptado de Pires e Chacra, 2008 ¹² e Pinto, 2013 ¹⁵).

Tabela 1. Mecanismos de ação das insulinas comerciais.

Insulina	Início da ação	Pico da ação	Duração da ação
Ultra rápida	< 15min	0,5 - 1h	2 - 4h
Rápida	0,5 - 1h	2 - 3h	6 - 8h
Intermediária	1 - 4h	4 - 10h	16 - 35h
Longa	2 - 4h	-	até 24h
Ultra-longa	1 - 2h	-	> 42h

Baseada em Souza e Zanetti (2000), Pires e Chacra (2008), Pinto (2013) e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016), referências (^{13, 12, 15, 1}).

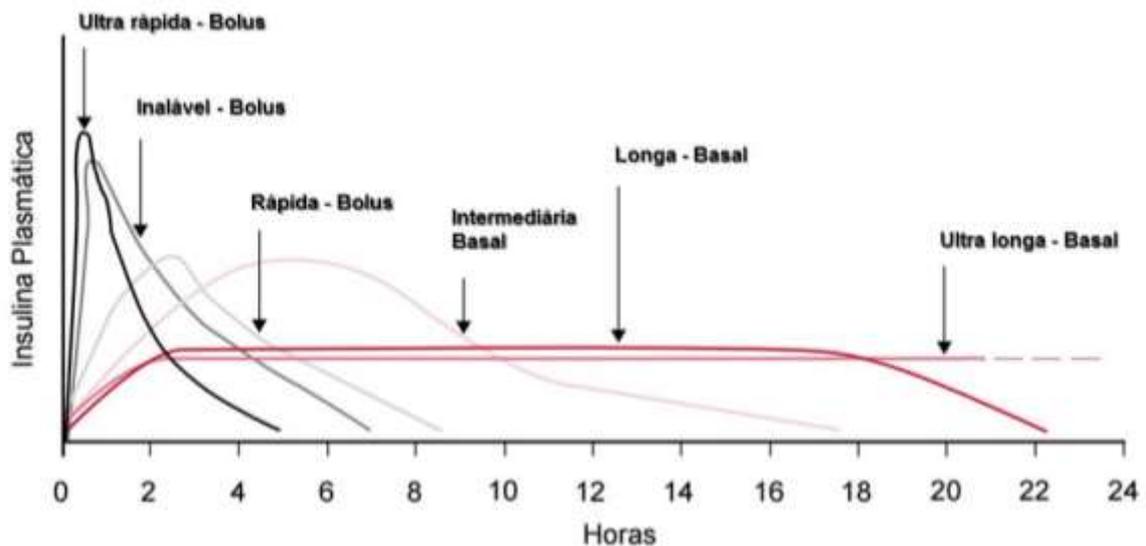


Figura 2. Tempo de ação das insulinas comerciais baseadas nas insulinas humanas basal e bolus.

2.2. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

Os portadores de diabetes necessitam aplicar a insulina exógena (comercial) diariamente através de instrumentos como: seringa descartável ou de vidro, canetas de insulina, injetores a jato e bombas de infusão de insulina¹³. O instrumento mais utilizado é a seringa descartável, a qual é gratuitamente distribuída nos postos de saúde e deve ser utilizada uma única vez¹³. A insulina deve ser aplicada no tecido subcutâneo da coxa, glúteo, braço ou abdômen. O rodízio dos locais de aplicação evita o desenvolvimento de lipodistrofias, como a lipohipertrofia e a lipoatrofia, caracterizadas pelo acúmulo ou perda de gordura tecidual, respectivamente¹³. Para alívio da dor durante a aplicação é indicado remover bolhas de ar presentes na seringa, estabilizar a insulina na temperatura ambiente, e manter os músculos relaxados¹³. Considerando o desconforto das injeções aplicadas no tecido subcutâneo diariamente faz-se necessário o desenvolvimento de vias alternativas para a administração de insulina.

2.2.1. VIA ORAL

A administração de insulina pela via oral, além de ser fácil, prática e cômoda aos pacientes diabéticos, mimetiza uma

distribuição sistêmica similar a da insulina endógena. Entretanto, para que a insulina administrada oralmente alcance a circulação e execute suas funções alguns obstáculos presentes no trato gastro intestinal precisam ser superados^{20,21}. O primeiro deles é resistir a ação das enzimas digestivas como a pepsina produzida pelas paredes estomacais^{21,22}. O segundo obstáculo está na passagem pelo intestino delgado, onde as enzimas digestivas tripsina e alfa-quimotripsina (de origem pancreática) podem clivar as ligações peptídicas expostas presentes na insulina²³. Isso pode levar a inativação ou degradação da insulina exógena durante o trajeto pelo trato gastrointestinal. Embora modificações na quantidade de ligações peptídicas expostas possa driblar a clivagem enzimática, a atividade biológica da insulina seria comprometida²³. O terceiro obstáculo compreende a absorção da insulina pelo epitélio intestinal, pois não há um mecanismo de transporte para absorção de macromoléculas^{20,24,25}. Com isso, cerca de 0,5% atingiria a circulação sistêmica e altas concentrações seriam necessárias para que níveis séricos adequados de insulina sejam estabelecidos. A variabilidade do movimento intestinal de pessoa para pessoa também poderá interferir no tempo de absorção da insulina²⁵.

A fim de ultrapassar os obstáculos físicos e enzimáticos encontrados na administração oral algumas estratégias podem



ser utilizadas para aumentar a biodisponibilidade oral de proteínas e peptídeos como a administração em conjunto com inibidores de enzimas proteolíticas, promotores de absorção, ou ainda, modificações na estrutura química da proteína ou desenvolvimento de formulações farmacêuticas^{23,26}. Dentre as formulações farmacêuticas pode-se encontrar diversas abordagens estratégicas como o encapsulamento da insulina com polímeros ou lipídeos, preparada na forma de emulsões, ou associada a sistemas de liberações em órgãos específicos ou bioadesivos, e ainda a combinação de várias estratégias em um produto final^{20,26}. Conforme apresentado na revisão de Matté e da Rosa²⁷, estudos empregando a encapsulação da insulina em microesferas de quitosana (um aminopolissacarídeo natural) e sua administração por via oral, proporcionou um efeito anti-hiperglicêmico em ratos diabéticos, mostrando o papel protetor da encapsulação frente a degradação enzimática que ocorre no trato gastrointestinal²⁷. Uma das vantagens da microencapsulação é a sua capacidade de liberar corretamente baixas doses de princípios ativos potentes, diminuir a concentração de fármacos em outros locais que não sejam órgãos ou tecidos alvos, proteção dos compostos que se degradam facilmente, antes e depois da sua administração, até realizarem a sua ação farmacológica²³. Outro sistema de transporte e liberação de insulina são os lipossomas, que fazem parte dos sistemas de partículas, os quais podem ser revestidos com quitosana^{22,26}. Os lipossomas são vesículas esféricas formadas por bicamadas lipídicas concêntricas que rodeiam um núcleo aquoso²⁶.

Além da via oral, a via bucal, também pode ser utilizada para a absorção de fármacos. Nesta via a absorção é realizada pelos vasos presentes abaixo da mucosa oral e a substância entra diretamente na circulação sistêmica, sem passar pelo fígado, como ocorre com a insulina administrada pela forma oral²². Ou seja, a diferença entre a via oral e a via bucal é o local de absorção, epitélio intestinal e mucosa oral, respectivamente. A via bucal tem como vantagens o fácil acesso, administração indolor, superfície de absorção vascularizada, pouca atividade proteolítica e motilidade²⁰. Entretanto, o fluxo salivar contínuo e as múltiplas camadas epiteliais constituem uma

barreira à penetração do fármaco. Estratégias como o uso de promotores de absorção, sistemas bioadesivos e conjugação lipofílica podem auxiliar a contornar essas desvantagens²⁰.

2. 2. 2. VIA NASAL

A administração de insulina pela via nasal, ou intra-nasal, tem se mostrado bastante promissora^{20-22,25}, devido a praticidade da aplicação, ampla superfície de absorção, sendo a mesma rica em vasos sanguíneos, o que proporciona a rápida distribuição pela circulação sistêmica^{20,21,22}. Ainda essa via possibilita a administração de doses mais baixas favorecendo a manutenção da concentração sérica de insulina em níveis terapêuticos^{20,21,25}. Entretanto, a administração de insulina exógena pela via nasal também necessita contornar obstáculos presentes no sistema respiratório. Dentre estes estão as defesas mecânicas (barreira epitelial), químicas (muco e enzimas) e imunológicas (células de defesa), componentes essenciais para a proteção pulmonar contra microrganismos e agentes tóxicos^{21,25}. Embora potencializadores, como o glicolato de sódio ou taurofusidato de sódio, contribuam para a otimização da absorção da insulina pela mucosa, estes causam efeitos colaterais como citotoxicidade, indução excessiva da produção de muco, irritação e perda dos cílios epiteliais²¹. Entretanto o sistema mucoadesivo pode ser uma alternativa contra a degradação da insulina pelas enzimas presentes na secreção nasal, aumentando o tempo de interação entre a mucosa e fármaco²⁰. Da mesma forma, o encapsulamento com quitosana favoreceu a mucoadesão e liberação rápida da insulina quando testado experimentalmente em ratos²⁰. Entretanto, a via nasal para a administração de insulina não gerou resultados satisfatórios em estudos clínicos com pacientes diabéticos do tipo 1 e 2, fazendo-se necessária mais investigações para esta via^{20,25}.

2. 2. 3. VIA PULMONAR

A via pulmonar, que é empregada para administração de insulina inalatória na forma de pó, tem se mostrado como uma alternativa eficaz e segura para a insulinoterapia de pacientes diabéticos¹². O pulmão é ideal para



esse tipo de administração devido a sua grande área de superfície ²¹, além disso a insulina que chega aos alvéolos pode ser rapidamente distribuída sistemicamente pelos capilares sanguíneos presentes no local ²⁵. Embora a insulinoterapia inalada tenha sido aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso pré-prandial em pacientes diabéticos adultos ^{19,25}, esta foi retirada do mercado ainda em 2007 pela falta de adesão devido ao tamanho do inalador ²⁵. Alguns anos depois, em 2014, a FDA aprovou novamente a insulina inalatória em conjunto com a reformulação do inalador ²⁸. Apesar de apenas um quinto da insulina inalada ser absorvida, essa porcentagem é reprodutível ²². As principais vantagens associadas a insulinoterapia inalatória inclui início de ação rápido e armazenamento em temperatura ambiente, uma vez que a preparação em pó não requer refrigerador ¹⁷. O perfil farmacocinético da insulina inalatória comercial encontra-se representado na **Figura 2**, junto com os demais tipos comerciais de insulina, adaptado de Pires e Chacra ¹². Embora prático, o uso constante de inalantes não é indicado para pacientes que sofrem de problemas pulmonares como a asma ²². Foram observados como efeitos colaterais da administração de insulina pela via pulmonar a presença de tosse seca e suaves não progressivas e leve diminuição nos valores dos testes de função pulmonar ¹⁷.

Uma outra maneira de administração pulmonar de insulina é na forma de aerossol ^{21,29}. O princípio deste método consiste em encapsular a insulina em microesferas biodegradáveis, que são absorvidas pelo organismo e liberam gradualmente a insulina ²⁹. A eficácia desse tipo de administração dependerá do tamanho e da densidade das partículas presentes no aerossol e do componente encapsulador. Estas devem ser pequenas, com tamanho entre 1-5 µm, para que possam atravessar as vias aéreas superiores e inferiores ²¹. Essas microesferas podem ser compostas, por polímeros de ácido polilático-co-glicólico ou de ciclodextrina, os quais não são tóxicos para o organismo ²⁹.

2. 2. 4. VIA OCULAR

A via ocular de administração de insulina é de fácil acesso, não-invasiva e pode ser utilizada para a liberação de fármacos a

base de peptídeos, pois neste caso não há degradação por enzimas proteolíticas ^{20,22}. Uma vez que a solução farmacológica é instilada sobre a cavidade pré-corneal, esta alcançará os vasos sanguíneos presentes abaixo da mucosa conjuntival ou penetrará no sistema de drenagem nasolacrimal para ser absorvida através da mucosa nasal ²². As vantagens da via de administração ocular consistem na menor sensibilidade dos tecidos oculares para o desenvolvimento de reações imunológicas, baixo desenvolvimento de tolerância à insulina, e ausência de efeitos tóxicos ²⁰. Entretanto, as lágrimas podem formar uma barreira ocular e, também, diluir a concentração insulínica administrada ²⁰. Ainda, o lacrimejo pode reduzir o tempo de permanência da insulina, ou do medicamento, na superfície ocular acarretando uma baixa biodisponibilidade local do fármaco ³⁰. Para contornar a diluição dos medicamentos com as lágrimas, as soluções oftálmicas contêm altas concentrações do fármaco visando manter a dosagem correta no sítio de ação. Entretanto, o uso frequente de altas concentrações de fármacos podem desencadear efeitos tóxicos e danos às células oculares, além de aumentar o custo da produção do medicamento ³⁰. Uma alternativa para driblar a eliminação do fármaco na superfície ocular, é o aumento da frequência de instilação almejando-se a manutenção da concentração terapêutica. Porém essa prática causa muito incômodo e compromete a adesão medicamentosa ³⁰. Outra alternativa é o uso de promotores de absorção da insulina pela via ocular ²⁰. A insulina exógena pode ser dissolvida em soluções aquosas viscosas, soluções oleosas e emulsões que podem ser drenadas através do aparelho lacrimal. Ainda, sistemas para veiculação tópica ocular, como o encapsulamento com quitosana e géis termorreversíveis, estão sendo estudados ³⁰. Entretanto, esses dispositivos tendem a ficar por mais tempo em contato com os tecidos acarretando irritação, entre outras complicações e desconfortos oculares ²⁰.

2. 2. 5. VIA TRANSDÉRMICA

Considerando que a pele é o maior órgão do corpo humano, a administração de insulina transdérmica torna-se bastante atraente pois proporciona vantagens como: complacência, possibilidade de liberação



tempo-controlada, administração indolor ²⁰ e baixa possibilidade de degradação da insulina por enzimas proteolíticas encontradas na via gastrointestinal ²². Entretanto, a composição da pele constitui uma barreira de proteção eficaz, tornando-a impermeável a moléculas estranhas, especialmente as de grande porte e hidrofílicas como a insulina ^{20,22}. A camada mais externa da pele é denominada de estrato córneo, é rica em queratina e lipídios, sendo a responsável pela impermeabilidade cutânea ²⁰. A fim de ultrapassar este obstáculo, e promover a absorção da insulina, existem métodos de enfraquecimento do estrato córneo como: promotores de absorção a base de tripsina, vesículas lipídicas ultraflexíveis e deformáveis (transferossomas), iontoforese (aplicação de corrente elétrica), sonoforese (aplicação de ultrassom), microagulhas (ultrapassam a epiderme e a derme) ^{20,22}. Desta forma, várias metodologias estão sendo testadas e a administração de insulina exógena pela via transdérmica depende da combinação de métodos físico e químicos.

2. 2. 6. VIA RETAL

Essa é a via de administração de insulina menos aceita, pois depende da utilização de supositórios ²². A via retal tem como vantagem a liberação da insulina pelo sistema porta hepático, não possui o inconveniente da proteólise pelas enzimas gástricas, e a capacidade de absorção retal independe do tempo de trânsito intestinal, esvaziamento gástrico e dieta ^{20,22}. Além disso, a camada mucosa retal é mais vascularizada, possui maior motilidade e proporciona uma fuga parcial da degradação enzimática intestinal ²⁰. Outra opção é o uso de mucoadesivos, cuja finalidade é aumentar a disponibilidade insulínica devido ao contato entre a mucosa e o fármaco evitando a migração do supositório ²⁰. Além disso, uma outra maneira de promover a absorção de insulina pela via retal seria a preparação de uma emulsão de insulina com o ácido docosa-hexaenóico, um tipo de ácido graxo. Este tipo de emulsão não induz toxicidade, promove a absorção retal da insulina e induz efeito hipoglicêmico. Entretanto, o uso de promotores de absorção pode causar distúrbios na permeabilidade da membrana mucosa ²⁰. Quando a via de administração retal é

comparada com a via subcutânea, a disponibilidade e a eficácia da insulina exógena é mais baixa mesmo com a utilização dos promotores de absorção. Os obstáculos descritos para essa metodologia de administração são: dor e condições especiais de armazenamento necessárias às formulações ²⁰.

2.3. DIFICULDADES E LIMITAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

Desenvolver novas técnicas de administração de insulina contribuirá para o conforto dos pacientes diabéticos que necessitam da aplicação subcutânea diária. Entretanto, a administração de insulina por outras vias pode causar ou não efeitos colaterais. Considerando-se as vias alternativas de administração de insulina aqui descritas alguns efeitos colaterais podem ser citados: aumento de peso, náuseas (via oral e bucal), diarreia, diminuição exagerada do nível de açúcar no sangue (via oral), irritação tecidual (via nasal, ocular, retal, transdérmica), citotoxicidade (via nasal e ocular), indução excessiva da produção de muco (via nasal), perda dos cílios nasais (via nasal), tosse (via pulmonar) e, em alguns casos, dor (via retal).

Descreve-se na presente revisão inúmeras formas alternativas de se administrar insulina, porém algumas complicações na metodologia ou na absorção impedem o progresso da transposição da pesquisa à aplicação clínica. Pelo fato da insulina ser um hormônio protéico, quando administrada oralmente pode ser facilmente degradada pelas enzimas digestivas. Além disso, a insulina pela via oral é pouco absorvida pelo organismo, onde menos de 2% da insulina alcança a corrente sanguínea, sendo insuficiente para tratar a glicemia do paciente diabético ^{20,24,25}. A administração de insulina pela via nasal poderia ser uma alternativa viável por possuir uma mucosa altamente vascularizada, porém esta área possui peptídeos hidrofílicos de alto peso molecular (o muco) que tornam a mucosa nasal quase impermeável, impedindo assim a passagem da insulina para a corrente sanguínea ^{20,21,25}. A insulina inalada ou instilada diretamente no pulmão vem sendo estudada há



muitos anos e se mostrou muito eficaz, inclusive chegou a ser aprovada pela FDA ²⁸. Porém, a aplicação através da via pulmonar é contra-indicada para os portadores de diabetes que possuem asma ou problemas respiratórios graves pois estes pacientes além de possuírem uma menor absorção da insulina pelo epitélio alveolar necessitam de maiores doses do medicamento ²⁰. No caso da insulina administrada por via ocular a dificuldade encontra-se na aplicação tópica, pois a solução de insulina é rapidamente drenada do olho através de mecanismos naturais como o lacrimejo. Conseqüentemente, a diluição da insulina pela lágrima modifica a concentração de insulina absorvida pelo paciente diabético ^{20,30}. A insulina administrada pela via transdérmica poderia ser uma forma eficaz de administração da insulina, porém a pele é constituída por várias camadas de proteção, as quais dificultam a passagem de uma molécula grande e hidrofílica como a insulina. Além disso, a pele possui uma camada chamada estrato córneo que é rica em queratina e lipídeos, os quais tornam a pele impermeável a moléculas estranhas ^{20,22}. A via de administração retal de insulina apresenta alguns obstáculos pois sua eficácia de administração ainda se mostra baixa quando comparada à insulina injetável, a absorção pode ser errática impedindo a reprodutibilidade, além de trazer ao paciente desconforto e dores no local devido a sucessivas aplicações. Ainda, essa forma de administração de insulina também necessita de condições especiais de armazenamento sendo mais um obstáculo para a administração retal ^{20,22}.

Uma grande dificuldade no desenvolvimento e disponibilização de novos métodos de administração de insulina são as etapas necessárias para a sua validação. Os novos medicamentos passam por uma série de testes chamados ensaios clínicos. Esses testes são realizados para a segurança da população que receberá o novo medicamento. Primeiro define-se a composição química do medicamento, logo após são realizados os testes em animais de diversos tipos e portes até que se tenha a certeza da segurança desse medicamento ³¹. Na sequência, os testes passam a ser realizados em um pequeno grupo de pessoas voluntárias saudáveis que são acompanhadas e examinadas semanalmente.

Observa-se nos voluntários saudáveis a presença de efeitos colaterais graves. Caso efeitos colaterais graves não sejam encontrados, o medicamento passa a ser testado em um grupo de voluntários que possuam a doença. Nessa etapa estuda-se o impacto do medicamento na doença, o paciente é acompanhado durante todo o tratamento onde são realizados exames periódicos. Na última etapa os testes passam a ser realizados em um grupo maior de voluntários portadores da doença. Nesta etapa realiza-se o controle laboratorial que será descrito na bula do medicamento ³¹. Portanto, esses testes podem levar anos, deixando os portadores de diabetes a espera de um medicamento com melhor via de aplicação.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O desenvolvimento de vias de administração alternativas de insulina que substituam a administração clássica subcutânea serão de grande contribuição para o bem estar dos pacientes diabéticos, uma vez que a forma atual como esta é aplicada pode provocar lipodistrofias, edemas, ardor, dor e feridas locais. Considerando que a aplicação de insulina é feita diariamente, e muitas vezes mais de uma dose é necessária, o desenvolvimento de abordagens alternativas para administração de insulina são de grande valia. Embora as abordagens alternativas não sejam perfeitas e possuam pontos positivos e negativos, os resultados são promissores, principalmente para aquelas abordagens associadas a encapsulação da insulina para administração pela via oral e pulmonar.

4. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa Nacional de Acesso ao Ensino Técnico (Pronatec) do Governo Federal do Brasil pela Bolsa-Formação, a qual possibilitou o ingresso das alunas no Curso Técnico em Biotecnologia do Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial do Paraná (SENAI-PR), da unidade Cidade Industrial de Curitiba (CIC). Também, agradecemos ao SENAI-PR-CIC pela estrutura e disponibilidade para a realização desse trabalho, a Dra. Ana Luiza Pamplona Mosimann, a Dra. Letusa Albrecht e a Msc.



Magali Vieira Santiago Bucco pela cuidadosa leitura deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Milech A, al. e, Oliveira Jo, (org.) VS. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica - Grupo Editorial Nacional; 2016.
2. Ferreira T, Saviolli H, Valenti E, Abreu C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. 2011;36(3):182-198.
 3. Gross J, Silveiro S, Camargo J, Reichelt A, Azevedo M. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2002;46(1):116-126.
 4. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance;1999.
 5. Houssay B. El descubrimiento de la diabetes pancreática. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2015;52(1):2-7.
 6. WHO. Global report on diabetes. In: Roglic G, ed. 1. Diabetes Mellitus – epidemiology. 2. Diabetes Mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, Gestational.
 7. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. In: Alwan A, ed. 1. Chronic disease - prevention and control. 2.Chronic disease - epidemiology. 3.Chronic disease - mortality. 4.Cost of illness. 5.Delivery of health care. Geneva: WHO-World Health Organization Press; 2011.
 8. Lima D. A produção de insulina humana por engenharia genética. *Biotecnologia, Ciência e desenvolvimento*. 2001;1(23):28-31.
 9. Carvalheira C, Zecchin G, Saad A. Vias de sinalização da insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2002;46(4):419-425.
 10. Lopes D, Pessoa M, Santos R, Barbosa M. A produção de insulina artificial através da tecnologia do DNA recombinante para o tratamento de diabetes mellitus. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2012;10(1):234-245.
 11. Guerra Ro, Kanagawa A, Santos C, et al. *Cadernos de Ciências Biológicas Virtual 2*. João Pessoa: Editora Universitária UFPB; 2011.
 12. Pires A, Chacra A. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(2):268-278.
 13. Souza C, Zanetti M. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2000;34(3):264-270.
 14. Oliveira A, Azevedo C, Venâncio T, et al. Insulina de Plantas. *Hormônio peptídico em plantas. Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*. 2001;3(19):36-41.
 15. Pinto C. *Novas Insulinas: vantagens reais e controvérsias*. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2013.
 16. Natércia F. Plantas que se transformam em fábricas de proteínas. *Inovação Uniemp – Conhecimento e Cidadania*. 2006;2(5):38-39.
 17. Schmid H. Novas opções na terapia insulínica. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(5):S146-S154.
 18. Melo K. Como e quando usar insulina no pacientes com diabetes mellitus tipo 2: o papel do clínico/cardiologista. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2006;15(8):1-6.
 19. Schmid H. Novas opções na terapia insulínica. 2007;83(5):S146-S154.
 20. Neves A. *Novas vias de administração de insulina*. Coimbra: Faculdade de Medicina



da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra; 2010.

21. Fadista A. Insulinoterapia: vias e sistemas de administração alternativos: Departamento de Química e Farmácia, Universidade de Algarve; 2011.

22. Santos R. O futuro aponta para novas formas de administrar medicamentos. *Revista Jovem Médico*. 2000;5(2):1-2.

23. Silva C, Ribeiro A, Ferreira D, Veiga F. Administração oral de peptídeos e proteínas: III. Aplicação à insulina. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2003;39(1):21-40.

24. Silva C, Ribeiro A, Ferreira D, Veiga F. Administração oral de peptídeos e proteínas: I. Estratégias gerais para aumento da biodisponibilidade oral. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2002;38(2):125-140.

25. Amorim A. Novas abordagens em insulinoterapia: infusão subcutânea contínua de insulina. Covilhã: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; 2008.

26. Silva C, Ribeiro A, Ferreira D, Veiga F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2003;39(1):1-20.

27. Matté G, Rosa S. A Tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2013;14(5):206-218.

28. Food and Drug Administration. FDA approves Afrezza to treat diabetes. 2014; <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>. Accessed 10 de agosto, 2016.

29. Fernandes V, Denadai A, Millán R, Alves R, Cunha Júnior A. Caracterização físico-química de complexos de insulina:dimetil- β -ciclodextrina e insulina:hidroxipropil- β -ciclodextrina e avaliação da influência do tipo de complexo na produção de microesferas biodegradáveis. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2007;43(4):1-20.

30. Cruz E. Avaliação de formulações de uso tópico a base de insulina no distúrbio das glândulas lacrimais e na regeneração da córnea em ratos diabéticos. Ribeirão Preto: Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2014.

31. Miranda E, WS. Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2011;8(2):143-147.