

JOÃO PEDRO GARCIA BARROS

*Centro Universitário das Faculdades
Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP,
Brasil.*

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,
SP, Brasil; Universidade Federal de São
Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em julho de 2019.
Aprovado em dezembro de 2019.*

INSULINAS UTILIZADOS NO CONTROLE DA GLICEMIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

RESUMO

Introdução: O hormônio insulina possui um papel relevante na regulação de diferentes atividades metabólicas do organismo, particularmente na homeostase e regulação dos níveis séricos de glicose. A falta relativa ou absoluta na síntese e secreção de insulina, causa grave hiperglicemia, como observado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Assim, todos os pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 necessitam da administração de insulina exógena para o controle glicêmico. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em bases de dados como LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultado:** Estão disponíveis a insulina humana (NPH e regular), e os análogos da insulina, produzidos a partir da insulina humana, e que possuem ação mais curta, como a lispro, aspart ou glulisina; e também estão disponíveis as insulinas de ação mais prolongada, como a glardina, detemir e degludeca. Outra opção para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus inclui o uso de pré-misturas de insulina, como a insulina NPH e insulina regular, ou a combinação de análogos da insulina de ação prolongada com insulina de ação rápida. **Conclusão:** A existência de diferentes tipos de insulina no mercado favorece o tratamento de diferentes tipos de pacientes, aumentando a taxa de adesão ao tratamento e diminuição da taxa de abandono.

Palavras-Chave: glicose; hiperglicemia; insulina; análogos da insulina; diabetes mellitus tipo 1.

INSULINS USED TO CONTROL OF BLOOD GLUCOSE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction: The hormone insulin plays a relevant role in the regulation of different metabolic activities of the body, particularly in homeostasis and regulation of serum glucose levels. The relative or absolute lack of insulin synthesis and secretion causes severe hyperglycemia, as observed in patients with type 1 diabetes mellitus. Thus, all patients with type 1 diabetes mellitus require the administration of exogenous insulin for glycemic control. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained by searching in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Result:** Human insulin (NPH and regular), and insulin analogues produced from human insulin, which have a shorter action, such as lispro, aspart or glulisine are available; and longer-acting insulins such as glardine, detemir and degludeca are also available. Another option for treating patients with diabetes mellitus includes the use of insulin premixes, such as NPH insulin and regular insulin, or the combination of long-acting insulin analogues and fast-acting insulin. **Conclusion:** The existence of different types of insulin in the market favors the treatment of different types of patients, increasing the treatment adherence rate and decreasing the dropout rate.

Keywords: glucose; hyperglycemia; insulin; insulin analogues; type 1 diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio anabólico produzido pelas células beta das ilhotas Langerhans do pâncreas, que promove a regulação dos níveis séricos de glicose e aminoácidos após a ingestão de alimentos. A insulina regula a glicemia através da diminuição da gliconeogênese e glicogenólise hepática; promove aumento da captação periférica de glicose pelos tecidos muscular e adiposo; estimula a lipogênese e reduz a lipólise hepática e pelos adipócitos; aumenta a síntese, e estimula a inibição da degradação de proteínas. Também, a glicose é fundamental para a produção de energia pelas células em diferentes seres vivos, incluindo o ser humano (CARVALHEIRA, ZECCHIN, SAAD, 2002).

As células do corpo humano possuem receptores para a insulina, e, a insulina ao se ligar a estes receptores, mobiliza os transportadores de glicose (GLUT), que transportam a glicose para o interior das células (MACHADO, SCHAAN, SERAPHIM, 2006).

O diabetes mellitus é uma síndrome que altera o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, em função da incapacidade de o pâncreas secretar insulina, ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos a insulina. Esta incapacidade de secreção de insulina ou resistência periférica leva a utilização inadequada de carboidratos, em especial a glicose, levando a um quadro de hiperglicemia (CAMPOS, 2011).

Existem no mercado brasileiro a insulina humana (NPH e regular), e os análogos da insulina, produzidos a partir da insulina humana, e que possuem ação mais curta, como a lispro, aspart ou glulisina; e também estão disponíveis as insulinas de ação mais prolongada, como a glardina, detemir e degludeca. Outras opções incluem o uso de pré-misturas de insulina, como a insulina NPH e insulina regular, ou a combinação de análogos da insulina de ação prolongada com insulina de ação rápida (CAMPOS, 2011).

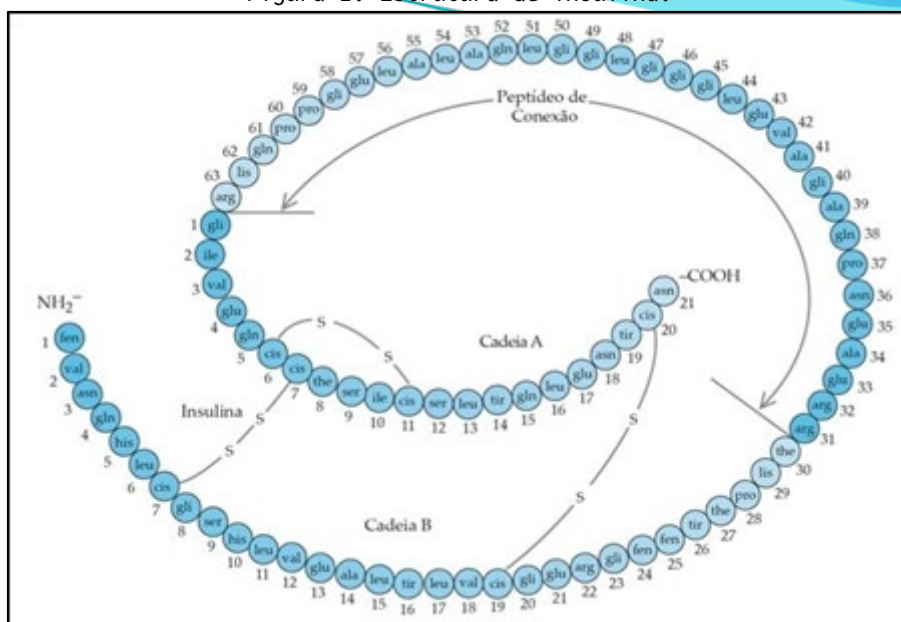
Insulina

A insulina é um hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase da glicose, além de possuir relevante papel na diferenciação e crescimento celular. A insulina é secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas toda vez que ocorre um aumento dos níveis séricos de glicose e de aminoácidos após a ingestão de alimentos (DIB, 2006).

A insulina possui a capacidade de promover a gliconeogênese e glicogenólise hepática, além de aumentar a captação de glicose pelos tecidos periféricos, como músculos e tecido adiposo. Também a insulina estimula a lipogênese pelo fígado e tecidos adiposos, além de reduzir a lipólise e promover o aumento da síntese e a inibição da degradação de proteínas (WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016).

A insulina (Figura 1) é um hormônio polipeptídico formado por duas cadeias peptídicas unidas por pontes dissulfeto. Ela é sintetizada como um precursor (pró-insulina) que sofre hidrólise proteolítica para formar insulina e peptídeo C, ambos secretados pelas células B do pâncreas (WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016).

Figura 1. Estrutura de insulina.



Fonte: <https://www.lipidofobia.com.br/2014/05/saude-mental-e-insulina-parte-i.html>

A insulina após ser secretada, se liga a receptor específico com atividade quinase, que possui uma estrutura heterotetramérica, localizado na superfície da membrana plasmática das células. Quando a insulina se liga a este receptor, este sofre autofosforilação, e depois fosforila inúmeros substratos proteicos em tirosina. Esta sinalização intracelular mobiliza os transportadores de glicose (GLUT), para que estes possam transportar a glicose para o interior das células (CARVALHEIRA, ZECCHIN, SAAD, 2002).

Uma vez captada, a glicose é fosforilada pela glicocinase, que atua como um sensor de glicose. Os produtos do metabolismo da glicose entram na cadeia respiratória mitocondrial, e geram trifosfato de adenosina (ATP) (WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016).

O aumento dos níveis intracelulares de ATP acarreta bloqueio nos canais de K⁺, levando a despolarização de membrana e influxo de Ca²⁺ intracelular, e causa exocitose pulsátil de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas. Existem vários fatores que levam a secreção de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas, sendo principal fator secretor o aumento súbito dos níveis séricos de glicose. Também alguns aminoácidos, como a arginina e leucina; e hormônios como a gastrina, pancreatozimina-colescistocinina, secretina e entero-glicagina potencializam o efeito da glicose sobre a secreção de insulina (WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016).

Uma vez secretada, a insulina regula a síntese de glicogênio através da inibição da produção e liberação de glicose pelo fígado ao realizar o bloqueio da gliconeogênese e glicogenólise. A insulina estimula o acúmulo de glicogênio através do aumento do transporte da glicose para os músculos estriados esqueléticos e síntese de glicogênio pelo fígado e tecidos musculares (CARVALHEIRA, ZECCHIN, SAAD, 2002).

A insulina também regula a síntese e a degradação de lipídios, em especial em situações onde existe um aumento da quantidade de carboidratos no corpo; aumenta a síntese, e estimula a inibição da degradação de proteínas (DIB, 2006).

DIABETES

O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia secundária à ausência absoluta ou relativa na produção de insulina pelo pâncreas. Existem dois principais tipos de diabetes, o diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, e outros tipos especiais, como o diabetes mellitus gestacional, diabetes secundário a defeitos monogênicos com herança autossômica dominante (Maturity Onset Diabetes of

the Young/MODY), secundário ao uso de drogas, doenças pancreáticas, endocrinopatias, infecções e síndromes genéticas (PIRES, CHACRA, 2008).

Anteriormente, o diabetes mellitus tipo 1 era conhecido como diabetes mellitus insulino dependente, diabetes juvenil, ou com tendência a cetose. Esta enfermidade acomete preferencialmente crianças e adolescentes, embora possa se manifestar até os 30 anos de idade (SALES et al., 2009).

O diabetes mellitus tipo 1 é considerada a forma mais agressiva de diabetes, com risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética, representando 10 a 20% de todos os casos de diabetes (80 a 90% são representados pelo diabetes mellitus do tipo 2), onde as células betas são destruídas, incapacitando o pâncreas de secretar insulina. O diabetes mellitus tipo 1 é considerado uma doença autoimune órgão específica, associada a determinados alelos do complexo principal de histocompatibilidade humano ou antígeno leucocitários humanos (HLA), como o HLA-DQ, e HLA-DR (ALVES et al., 2006).

Didaticamente, o diabetes mellitus tipo 1 é subdividido em diferentes estágios evolutivos que se iniciam com a suscetibilidade genética, seguido da ativação do sistema imune, desencadeado por fatores precipitantes ambientais e finalmente falência das células beta pancreáticas em produzir e secretar insulina. Esta enfermidade é classificada pela American Diabetes Association Expert Committee em diabetes mellitus tipo 1A, imuno mediada, e diabetes mellitus tipo 1B não imuno mediada ou idiopática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1997).

Nestes pacientes podem ser observados auto anticorpos contra células beta das ilhotas pancreáticas, tecido glutâmico descarboxilase e contra a tirosina fosfatase, além da presença de um infiltrado inflamatório linfocitário no tecido pancreático (ALVES et al., 2006).

Uma vez que estes pacientes são incapazes de secretar insulina, ocorre aumento dos níveis séricos de glicose, limitando as células a absorverem aminoácidos e outros nutrientes, levando ao surgimento de emagrecimento e aumento do apetite. Em casos extremos ocorre cetoacidose diabética, desencadeada pela produção excessiva de corpos cetônicos pela lipólise hepática acelerada. Também ocorre degradação excessiva de lipídios a partir de reservas adiposas, promovendo aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres (KOCH et al., 2019).

A hiperglicemia leva a glicosúria e perda excessiva de líquidos pela urina, que leva a perda excessiva de líquido, e conseqüentemente, aumento da ingestão hídrica. As complicações decorrentes da evolução do diabetes incluem um aumento no risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, doenças vasculares periféricas, esteatose hepática, nefropatia diabética e catarata (FERREIRA et al., 2011; KOCH et al., 2019).

Reposição de insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Uma vez que a insulina sofre degradação no tubo digestivo (estômago), ela deve ser aplicada sob a forma injetável. É recomendado que a insulina seja administrada sob a pele na camada gordurosa, na região da coxa ou na parede abdominal. Utiliza-se agulha fina, que evita o surgimento de dor no local da aplicação (COSTA, ROSSI, GARCIA, 2003; RANG et al., 2011).

Comercialmente, estão disponíveis seringas com agulhas finas, canetas de insulina e bombas de infusão de insulina. Existem diferentes esquemas de aplicação de insulina, que variam de uma a quatro injeções diárias (COSTA, ROSSI, GARCIA, 2003).

As bombas de insulina são utilizadas no ambiente hospitalar, e algumas vezes, por especialistas em pacientes que se encontram hospitalizados. As bombas mais sofisticadas regulam a dose utilizando um sensor que avalia a glicemia de forma

continua. Entretanto, esta tecnologia não se encontra disponível de forma rotineira (MINICUCCI, 2008).

Também existem combinações de insulina de curta e de longa duração para aplicação nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Isto é realizado uma vez que o pâncreas em condições normais secreta pequenas quantidades de insulina durante o dia, embora um pico de secreção de insulina ocorra sempre depois da ingestão de alimentos, sendo proporcional ao efeito da glicemia induzido pela ingestão de alimentos (RANG et al., 2011).

Basicamente, existem dois tipos de esquemas de aplicação de insulina, o esquema convencional e o esquema intensivo. No esquema convencional, são utilizadas uma a duas aplicações de insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ao dia, de manhã e ao se deitar, combinadas com insulina regular 20 a 30 minutos antes das refeições; ou análogos de insulina de ação ultrarrápida antes das refeições. Este protocolo visa evitar as complicações agudas decorrentes do quadro de hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, como hiperglicemia sintomática (PIRES, CHACRA, 2008).

No esquema intensivo são utilizadas três a quatro doses diárias de insulina, onde se obtêm um melhor controle glicêmico, além de permitir que os pacientes possam alterar as doses diárias de insulina conforme ocorrem alterações na dieta ou na intensidade de realização das atividades físicas (RANG et al., 2011).

No esquema intensivo podem ser utilizados diferentes esquemas, como; 1) uma aplicação ao dia de insulina glargina ou uma a duas aplicações de insulina detemir, combinada com insulina de ação ultrarrápida ou rápida antes das refeições; 2) três a quatro aplicações ao dia de insulina pré-mistura; 3) três a quatro aplicações ao dia de insulina regular ou ultrarrápida antes das refeições em combinação com a insulina NPH, detemir ou glargina antes de dormir; 4) três a quatro aplicações ao dia de insulina NPH em combinação com insulina regular ou ultrarrápida antes das refeições de antes de dormir (PIRES, CHACRA, 2008).

A dosagem de insulina é individual, com o intuito de promover o controle glicêmico sem causar hipoglicemia, e depende da idade, peso, estado e comprometimento nutricional, e doenças intercorrentes (PIRES, CHACRA, 2008).

Tipos de insulina

Inicialmente, a insulina para uso clínico era de origem porcina ou bovina; atualmente sua estrutura é quase inteiramente humana, produzida pela tecnologia do DNA recombinante (RANG et al., 2011).

Como a insulina é degradada no trato gastrointestinal, ela deve ser administrada por via parenteral, geralmente por via subcutânea, mas pode ser aplicada pela via intravenosa ou intramuscular em situações de emergência. A insulina administrada pela via intraperitoneal é utilizada em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal em estágio terminal, tratados com diálise peritoneal ambulatorial (MOREIRA et al., 2008; RANG et al., 2011).

Existe absorção de insulina pelos pulmões, no entanto a formulação de insulina em aerossol foi retirada do mercado para uso terapêutico. Outras abordagens em potencial incluem a incorporação de insulina em microesferas de polímero biodegradável como uma formulação de liberação lenta, e sua encapsulação com uma lectina em uma membrana permeável a glicose. Uma vez absorvida, a insulina possui meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 minutos (VILLANOVA, OREFICE, CUNHA, 2010; RANG et al., 2011).

A insulina exógena administrada é inativada enzimaticamente no fígado e rins, e apenas 10% são eliminados juntamente com a urina. O comprometimento da função renal reduz a necessidade de grandes doses de insulina (RANG et al., 2011).

As preparações disponíveis comercialmente incluem a insulina isófanica e as suspensões de insulina zinco amorfa ou cristalina. Estão disponíveis no mercado

combinações em proporções fixas de diferentes formulações de insulina. A insulina lispro é um análogo de insulina no qual os resíduos de lisina e prolina são trocados. A insulina lispro atua rapidamente, porém por um período mais curto de tempo do que a insulina normal, o que permite que os pacientes possam injetar-se imediatamente antes de uma refeição (RANG et al., 2011).

A insulina glargina é outro análogo de insulina modificada desenvolvido com a intenção oposta, de proporcionar um aporte basal constante de insulina e mimetizar a secreção fisiológica basal pós-absortiva de insulina. A insulina glargina apresenta prolongamento na absorção a partir do local da injeção no tecido subcutâneo. Quando utilizada em conjunto com insulina de ação curta, ela reduz a concentração plasmática pós-absortiva de glicose (HIRSCH, 2005; RANG et al., 2011).

Em 2006 foi aprovada pela agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), e a seguir disponibilizada no mercado, a insulina humana inalável de ação rápida. Esta insulina é indicada para o uso pré-prandial em pacientes com diabetes mellito tipo 1, e possui ação similar aos análogos de efeito rápido e duração de atividade hipoglicemiante semelhante a insulina humana regular para uso subcutâneo (GUNTUR, DHAND, 2007; GHOSH, COLLIER, 2007).

As preparações de insulina são classificadas como de ação rápida, curta, intermediária e longa. Um resumo destes tipos de insulina é apresentado no quadro 1. A coluna “início de ação” refere-se à velocidade de efeito da insulina após a sua administração, o “pico” indica a hora em que a insulina atinge seu pico máximo de redução da glicemia, e a “duração” corresponde ao tempo de ação da insulina no corpo humano (WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016).

Quadro 1. Insulinas disponíveis para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Tipo de insulina	Início da ação	Pico	Duração	Horário
Aplicação em bolus				
Ultrarrápida (Análogos Ultrarrápidos) Apidra® (Glulisina) Humalog® (Lispro) NovoRapid® (Asparte)	10-15 minutos	1-2 horas	3-5 horas	Antes das refeições.
Rápida (Insulina Regular Humana) Humulin® Novolin®	30 minutos	1-3 horas	6:30 a 18 horas	30 a 45 minutos antes das refeições
Aplicação basal				
Ação intermediária (NPH-humana) Humulin® N Novolin® N	1-3 horas	5-8 horas	Até 18 horas	Uma vez ao dia, antes de dormir. Pode ser indicada uma a duas vezes ao dia.
Longa duração (Análogos lentos) Lantus® (Glargina) Levemir® (Detemir) Tresiba® (Degludeca)	90 minutos	Sem pico	Glargina: até 24 horas Detemir: 16 a 24 horas Degludeca: > 24h	Aplicação uma vez ao dia, antes de dormir. Detemir pode ser indicada uma a duas vezes ao dia. Degludeca sempre uma vez ao dia, podendo variar o horário de aplicação.
Pré-mistura				
Insulina pré-misturada regular Humulin® 70/30 Novolin® 70/30	10 a 15 minutos (componente R) 1 a 3 horas (componente N)	30% da dose como insulina R 70% da dose com insulina N	30% da dose como insulina R 70% da dose com insulina N	Junto a uma ou mais refeições ao dia, 30 a 45 minutos antes do início das refeições.
Insulina pré-misturada análoga NovoMix® 30 Humalog Mix® 25 Humalog Mix® 50	0 número indica o percentual de ultrarrápida na mistura 0 restante tem perfil de ação compatível com a insulina N	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Junto a uma ou mais refeições ao dia, 0 a 15 minutos antes do início das refeições.
Insulina inalável	10 a 15 minutos	15 minutos	2 a 3 horas	Antes das refeições

Fonte: MCMAHON, ARKY, 2007; WHALEN, FINDEL, PANAVELLI, 2016.

Preparação de insulina de ação curta

Nesta categoria estão incluídas quatro preparações: insulina regular, insulina lispro, insulina asparte e insulina glulisina. A insulina regular é uma insulina zinco cristalina solúvel e de curta ação. As insulinas lispro, asparte e glulisina são classificadas como insulina de ação ultrarrápida (WHALEN, 2016).

A insulina de ação rápida, como a insulina regular, é a que possui a ação mais rápida e curta. Este tipo de insulina frequentemente começa a diminuir a concentração sérica de glicose em 20 minutos, e atinge a atividade máxima em 2 a 4 horas, com tempo de ação de 6 a 8 horas. A insulina de ação rápida é utilizada por pacientes com diabetes mellitus tipo 1 que utilizam várias injeções subcutâneas diárias. É recomendável a aplicação deste tipo de insulina 15 a 20 minutos antes das refeições. Ela é indicada no tratamento da cetoacidose diabética e pode estar associada a insulina humana de ação intermediária ou análogos basais 20 a 30 minutos antes das refeições para redução do pico de glicemia pós-prandial (RANG et al., 2011).

A insulina asparte e a insulina glulisina têm propriedades cinéticas e dinâmicas similares a da insulina lispro. As insulinas de ação rápida ou lenta são administradas para mimetizar a liberação prandial (refeição) de insulina e controlar a glicose pós-prandial. Elas podem ser utilizadas também em casos onde são necessárias correções rápidas de níveis séricos elevados de glicose. Normalmente as insulinas de

ação rápida e curta são usadas em conjunto com uma insulina basal de ação mais longa, que promove o controle da glicemia de jejum (WHALEN, 2016).

A insulina lispro e a asparte possuem propriedades farmacocinética e farmacodinâmica similares. A insulina lispro apresenta preparação farmacêutica com fenol e zinco, formando hexâmetros estáveis que sofrem rápida dissociação em monômeros no tecido subcutâneo, com início da atividade 5 a 15 minutos após a administração, pico de ação 1 a 2 horas e término da ação após 4 a 6 horas da aplicação. Estes tipos de insulina podem ser aplicados através de bomba de infusão contínua subcutânea de insulina antes das refeições em esquema basal ou bolus, ou na presença de picos hiperglicêmicos ao longo do dia (RANG et al., 2011).

Também se encontra disponível no mercado brasileiro o análogo de ação rápida da insulina, a glulisina, com atividade farmacodinâmica e farmacocinética similar as insulinas lispro e asparte. A insulina glulisina é sintetizada a partir da insulina humana, porém apresentando duas mudanças na sequência dos aminoácidos da cadeia B. Na posição B3, a asparagina é substituída pela lisina, e na posição B29, a lisina é substituída pelo ácido glutâmico (PIRES, CHACRA, 2008).

A insulina regular deve ser injetada por via subcutânea 30 minutos antes da refeição, ao passo que as insulinas de ação rápida devem ser administradas 15 minutos antes, ou 15 a 20 minutos depois do início da refeição. As insulinas de ação rápida são comumente utilizadas em bombas externas de insulina e são apropriadas para administração endovenosa, embora a insulina regular seja usada mais comumente quando a via endovenosa é necessária (WHALEN, 2016).

Preparação de insulina de ação intermediária

As insulinas de ação intermediária são representadas pela insulina de ação lenta e NPH, e possuem início de ação 1 a 3 horas depois da aplicação, e atingem atividade máxima após 5 a 8 horas, apresentando efeito por até 18 horas. Esse tipo de insulina pode ser utilizado pela manhã, para dar cobertura durante a primeira parte do dia, ou ao entardecer, para prover a quantidade necessária de insulina durante o período noturno (PIRES, CHACRA, 2008).

Estes tipos de insulina podem ser misturados juntamente com a insulina regular na mesma seringa para facilitar a adesão ao tratamento, especialmente em crianças em fase pré-escolar. O excesso de zinco na insulina lenta pode prolongar o efeito da insulina regular (PIRES, CHACRA, 2008).

Preparação de insulina de ação prolongada ou análogos de insulina basal

As formulações glargina, detemir e degludeca representam as preparações de insulina de ação prolongada ou análogos de insulina basal. Estes tipos de insulina apresentam início de ação entre 1 a 2 horas, com platô de efeito biológico 4 a 6 horas e término do efeito após 20 a 24 horas. Como a insulina NPH, a insulina glargina e a insulina detemir são utilizadas para controle basal da glicemia, e devem ser administradas somente pela via subcutânea. Nenhuma insulina de longa ação deve ser misturada na mesma seringa com outros tipos de insulinas, pois elas podem alterar o perfil farmacodinâmico da insulina (PIRES, CHACRA, 2008).

O ponto isoelétrico da insulina glargina é menor do que o da insulina humana, levando a formação de um precipitado no local da injeção, que libera insulina por um período prolongado. A insulina glargina possui início mais lento de ação do que a insulina NPH, com um efeito hipoglicêmico achatado e prolongado, porém sem apresentar um pico de ação (WHALEN, 2016).

Uma vez que a insulina glargina possui pH levemente ácido, ela não pode ser misturada a outros tipos de insulina na mesma seringa, além de causar uma sensação de queimação no local da aplicação. Ela pode ser aplicada antes da ingestão do café da

manhã, antes do jantar ou antes de dormir. Os seus efeitos hipoglicêmicos noturnos pouco surgem quando administrada pela manhã (PIRES, CHACRA, 2008).

A insulina detemir possui uma cadeia lateral de ácido graxo que aumenta a associação com a albumina sérica. A dissociação lenta desta insulina da albumina resulta na sua propriedade de longa ação, similar a insulina glargina (WHALEN, 2016).

Em pacientes pediátricos, a aplicação da insulina detemir exige a utilização de duas aplicações diárias para o controle metabólico da glicemia (PIRES, CHACRA, 2008).

A insulina degludeca corresponde a um tipo de insulina basal de ação ultra prolongada (superior a 24 horas), que deve ser administrada uma vez ao dia através de injeção subcutânea, a qualquer momento do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias. Esta insulina não promove o surgimento de picos de ação, além de manter em equilíbrio a glicemia durante várias horas, favorecendo a flexibilidade de sua aplicação (LANE et al., 2017).

De forma geral, a insulina degludeca está associada a uma redução significativa da taxa de hipoglicemia global, noturna e grave, quando comparada a insulina glargina U100, e proporciona um menor risco de hipoglicemia tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 2 (LANE et al., 2017).

A insulina degludeca é recomendado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano de idade (THALANGE et al., 2015), e deve ser administrada em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida (VORA et al., 2014). No Brasil a insulina degludeca é disponibilizado, conforme registro na Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), em sistemas de aplicação com canetas preenchidas em 3 ml de solução injetável na dose de 100 U/ml.

Pré-misturas

São exemplos desta categoria a insulina lispro cristalizada com a protamina, denominada Neutral Protamine Lispro (NPL) (CAMPOS, 2011). Já quando misturada com insulina lispro não cristalizada, leva a formação de um composto contendo 25% lispro e 75% NPL, denominado Humalog MIX 75/25, que promove um longo período de controle glicêmico (JOVANOVIC et al., 2015).

Também existe a associação 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligado a protamina, denominado insulina Novomix 30, indicado para o controle glicêmico de pacientes com diabetes tratados com insulinas basais (análogos de ação prolongada e análogos de ação intermediária) (Valensi et al., 2009).

A insulina Humalog MIX 25/75 é uma suspensão constituída de 25% de solução de insulina lispro (agente de ação rápida na redução da glicose sanguínea) e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL) (agente de ação intermediária na redução da glicose sanguínea). Sua administração é exclusivamente subcutânea em adultos acima de 18 anos de idade. Este tipo de insulina é indicado para pacientes com diabetes tratados com insulinas basais (análogos de ação prolongada e análogos de ação intermediária) mas que não conseguem obter um bom controle glicêmico (TIBALDI, 2011).

A insulina lispro é rapidamente absorvido e atinge níveis sanguíneos máximos 30 a 70 minutos após uma injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina é consistente com a de uma insulina de ação intermediária como a NPH. A farmacocinética do Humalog MIX 25 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos dois componentes (CAMPOS, 2011).

A Humalog MIX 25/75 tem duas fases de absorção. A fase inicial representa a insulina lispro e suas características distintas de ação rápida. A fase tardia representa a ação prolongada da suspensão de insulina lispro protamina (THAM et al., 2017).

A Humalog MIX 50/50 é uma suspensão constituída de 50% de solução de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL). É apresentado

sob a forma de caneta injetora descartável (sistema de aplicação descartável) contendo um refil de vidro de 3 ml, com uso exclusivo para administração subcutânea em adultos acima de 18 anos de idade. Este tipo de insulina se mostrou superior em relação ao Humalog Mix 75/25 no controle da glicemia em estudo realizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (ZAFAR et al., 2014).

Insulina inalável

Quando comparada com a insulina regular em regime subcutâneo, a insulina inalável tem absorção e pico de ação mais rápida comparáveis aos análogos de ação rápida (MCMAHON, ARKY, 2007).

Em outubro de 2007, a única preparação de insulina inalável (Exubera®) no mercado nacional foi retirada por motivos econômicos. Em junho de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a comercialização da insulina inalável no Brasil, denominada Afrezza®. Esta insulina tem por objetivo substituir em parte, as injeções diárias de insulina necessárias pelos pacientes com diabetes, antes das refeições, a fim de melhorar o controle glicêmico. Este tipo de insulina é comercializado na forma de pó, sendo administrada através de um dispositivo inalador (ANVISA, 2019).

Após ser inalada, ela atinge os pulmões e a seguir é absorvida pela corrente sanguínea, e começa a agir após 10 minutos, com pico de ação em 15 minutos, e efeito de 2 a 3 horas de duração (MCMAHON, ARKY, 2007).

Este tipo de insulina é mais uma alternativa eficaz e segura para a insulino terapia em adultos com diabetes tipo 1, disponível na forma de pó para o uso de maneira inalável, disponibilizada em blisters de 1 e 3 mg (PETTUS, SANTOS CAVAIOLA, EDELMAN, 2018). Este tipo de insulina é contraindicado em pacientes que apresentam asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar e por tabagistas, uma vez que a absorção da insulina nestes pacientes se torna inadequada, além do risco de desencadeamento de crise de asma. O produto não foi avaliado em menores de 18 anos de idade, sendo não recomendado para pacientes abaixo desta faixa etária (MCMAHON, ARKY, 2007; PETTUS, SANTOS CAVAIOLA, EDELMAN, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diabetes mellitus tipo 1 é uma doença que pode levar ao surgimento de várias complicações que podem culminar com a morte do paciente. Dessa forma, é imprescindível a disponibilidade de diferentes formas de insulina para o controle glicêmico destes pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. et al. Distribuição e frequência de alelos e haplótipos HLA em brasileiros com diabetes mellito tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. v.50, n.3, p.436-444, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. v.20, p.1183-1197, 1997.

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019.
http://portal.anvisa.gov.br/resultado-debusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5520565&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=afrezza-novo-registro&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dinsulina%2Binalavel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true
- CAMPOS, R.A. Insulinoterapia. *Nascer e Crescer*. v.XX, n.3, p.182-184, 2011.
- CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.46, n.4, p.419-425, 2002.
- COSTA, A. C. F.; ROSSI, A.; GARCIA, N. B. Análises dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência a insulina. *J Bras Patol Med Lab*. v. 39, n. 2. p. 125-130, 2003.
- COSTA, J.A.; et al. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Ciênc Saude Coletiva*. v. 16, n.3, p.2001-2009, 2011.
- DIB, S.A. Resistência a insulina e Síndrome Metabólica no diabetes mellitus do tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.50, n.2, p.250-263, 2006.
- FERREIRA, T.L. et al. Diabetes mellitus: hiperglicemia crônica e suas complicações. *ABCS*. v.36, n. 3, p. 182-188, 2011.
- GHOSH, S. A inhaled insulin. *Postgrad Med J*. v.83, n.977, p.178-181, 2007.
- GUNTUR, V.P.; DHAND, R. Inhaled insulin: extending the horizons of inhalation therapy. *Respiratory Care*. v.52, n.7, p.911-922, 2007.
- HIRSCH, I.B. Insulin analogues. *N Engl J Med*. v.352, n.2, p.174-183, 2005.
- JOVANOVIĆ, L. et al. Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. v.26, n.2, p.115-121, 2014.
- KOCH, M. et al. Avaliação sobre o armazenamento da insulina em uma amostragem de usuários. *Revista UNIGÁ*. v. 56, n. 1, p. 17-25, 2019.
- LANE, W. et al. Effect of insulin degludeca vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. v.318, n.1, p.33-44, 2017.
- MACHADO, U.F.; SCHAAN, B.D.; SERAPHIM, P.M. Transportadores de glicose na Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.50, n.2, p.177-189, 2006.
- MCMAHON, G.T.; ARKY, R.A. Terapêutica clínica. Insulina inalada para a diabetes mellitus. *Rev Port Pneumol*. v.13, n.4, p.639-641, 2007.
- MINICUCCI, W.J. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.52, n.2, p.340-348, 2008.
- MOREIRA, H.G. et al. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. *Rev Bras Hipert*. v.15, n.2, p.111-116, 2008.
- PETTUS, J.; SANTOS CAVAIOLA, T.; EDELMAN, S.V. Recommendations for initiating use of Afrezza inhaled insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. v.20, n.6, p.448-451, 2018.

- PIRES, A.C.; CHACRA, A.R. A evolução da Insulinoterapia no diabetes mellito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.52, n.2, p.268-278, 2008.
- RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. *Farmacologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2011. p. 778.
- SALES, C.A. et al. O cuidar de uma criança com diabetes mellitus tipo 1: concepções dos cuidados informais. *Rev Eletrôn Enferm.* v.11, n.3, p.563-572, 2009.
- THALANGE, N. et al. Insulin degludeca in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* v.16, n.3., p.164-176, 2015.
- THAM, L.S. et al. Modeling pharmacokinetic profiles of insulin regimes to enhance understanding of subcutaneous insulin regimens. *J Clin Pharmacol.* v.57, n.9, p.1126-1137, 2017.
- TIBALDI, J.M. Intensifying insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: dosing options for insulin analogue premixes. *Clin Therapy.* v.33, n.11, p.1630-1642, 2011.
- VALENSI, P. et al. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (Novomix 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract.* v.63, n.3, p.522-531, 2009.
- VILLANOVA, J.C.O.; OREFICE, R.L.; CUNHA, A.S. *Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.* Polímeros. v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.
- VORA, J. et al. Insulin degludeca versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Therapy.* v.5, n.2, p.435-446, 2014.
- WHALEN, K.; FINDEL, R.; PANAVELLI, T.A. *Farmacologia Ilustrada.* 6ª ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2016. p. 670.
- ZAFAR, M.I. et al. Effectiveness and safety of Humalog Mix 50/50 versus Humalog Mix 75/25 in Chinese patients with type 2 diabetes. *Therapeutic and Clinical Risk Management.* v.19, n.11, p.27-32, 2014.