



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

## **CONSULTORIA ACADÊMICA- DISCIPLINA: FARMACOTERAPIA**

**BOLSISTA:** LUÍS EDUARDO OLIVEIRA DA SILVA

**ORIENTADOR:** MARIANNA VIEIRA SOBRAL

INSULINA INALATÓRIA: A INOVAÇÃO FARMACOLÓGICA NO  
TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*

### **INTRODUÇÃO**

O Diabetes *Mellitus* (DM) consiste em um distúrbio endócrino-metabólico crônico de etiologia multifatorial, que possui como característica principal o quadro de hiperglicemia crônica. Esse distúrbio origina-se da destruição das células  $\beta$  pancreáticas, resultando na diminuição da produção de insulina ou por comprometimento na ação da insulina, originando a resistência a esse hormônio. Essas condições geram as categorizações Diabetes *Mellitus* tipo 1 e tipo 2, respectivamente (MELMED et al., 2016; BRASIL, 2018).

### **HISTÓRICO**

- 200 d.C.: O médico grego Areteu observou indivíduos que tinham sede insaciável e micção excessiva, denominando assim a doença que estes possuíam de "diabetes" que do grego significa "sifão";
- 1679: Thomas Willis descreve a doença, ficando desde então reconhecida por sua sintomatologia, adicionando "Mellitus" ao nome da doença, que do latim significa "doce mel";
- 1775: Dopson identificou a presença de glicose na urina de diabéticos;
- 1869: Paul Langehans descreveu as células do pâncreas;
- 1886: Von Meringe Minkowski realizou uma cirurgia de remoção do pâncreas de cão, que ocasionou a perda da homeostase da glicose

(hiperglicemia) do animal, demonstrando a importância do pâncreas para o controle da glicemia;

- 1921: Frederick Banting e Charles Best isolaram e caracterizaram o hormônio insulina e foram laureados em 1923 com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina (OLIVEIRA; MILECH, 2006).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes é da ordem de 382 milhões de pessoas e que deverá atingir 471 milhões em 2035. No ano de 2013, estimou-se que existiriam 11.933.580 portadores, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil. Estudos recentes sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciaram a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes (WHO, 2017).

## **HOMEOSTASE ENERGÉTICA**

A glicose consiste em carboidrato redutor encontrado na natureza nas formas linear e cíclica. Esse carboidrato é o combustível de todas as células em mamíferos, logo, o processo de homeostase energética é desenvolvido por diversos órgãos como pâncreas e fígado, por meio de diversos hormônios, especialmente insulina e glucagon, no intuito de manter esses níveis dentro de um intervalo de concentração no sangue (KOEPPEN; STANTON, 2014).

Desregulações na homeostase energética podem gerar quadros de hipoglicemia e hiperglicemia, sendo ambos perigosos. Os quadros de hipoglicemia podem gerar problemas neurológicos, coma e evoluir para morte. Já os quadros de hiperglicemia podem ocasionar no processo de estresse oxidativo celular, resistência à insulina e sobrecarga osmótica, sendo este o quadro característico dos tipos de diabetes (KOEPPEN; STANTON, 2014).

## **FISIOPATOLOGIA**

No Diabetes *Mellitus* tipo 1 ocorre destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas ocasionando na diminuição da produção de insulina. Esse hormônio é responsável por promover a captação da glicose em diversos tecidos, logo, ao

ser diminuído seus efeitos não são desenvolvidos. Ademais, a insulina também estimula os processos de oxidação da glicose, síntese de glicogênio, síntese de gorduras e de proteínas (BRUNTON; CHABNER KOLLMANN, 2018).

No Diabetes *Mellitus* tipo 2 ocorre o comprometimento das ações da insulina, caracterizando o processo de resistência. Esse processo pode ocorrer tanto no momento de liberação do hormônio, bem como por baixa expressão de receptores, além de alterações nas suas vias de transdução. Já o quadro de Diabetes *Mellitus* gestacional ocorre devido a secreção de hormônios com ação diabetogênica, que atuam bloqueando as ações da insulina, a exemplo do hormônio lactogênico placentário (BRUNTON; CHABNER KOLLMANN, 2018).

### **FATORES DE RISCO**

A etiologia do diabetes é multifatorial, porem diversos fatores de risco são relatados, como uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e possivelmente ambientais. As pessoas não herdam o diabetes tipo 1 em si. O que elas herdam é uma predisposição genética, ou tendências para desenvolver este tipo de diabetes. Ademais, os hábitos de vida são extremamente relacionados com o desenvolvimento do diabetes, a exemplo do sedentarismo, etilismo, tabagismo e obesidade (GOLAN et al., 2014).

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

No tipo 1 os sintomas são intermitentes (poliúria, polidipsia, alterações visuais) e só se manifestam quando ocorre a destruição de 80 a 90% da massa funcional de células beta. No período clínico, costumam apresentar sinais de desidratação, perda acentuada de peso e desnutrição grave, de início abrupto. Geralmente, se apresentam com cetose (BRASIL, 2018).

No tipo 2 a hiperglicemia desenvolve-se lentamente, permanecendo assintomática por vários anos. A sintomatologia clínica é vaga, sendo diagnosticada, na maioria das vezes, por exame laboratorial ocasional. O paciente pode queixar-se de poliúria, polidipsia e, ainda, ter complicações infecciosas (BRASIL, 2018).

### **COMPLICAÇÕES**

No diabetes Tipo I não-controlado, a ação dos hormônios contra-reguladores, sem qualquer oposição, leva à cetoacidose, que pode evoluir rapidamente para o coma e a morte (consumação tecidual). Tanto o diabetes Tipo I quanto o Tipo II estão associados a doenças vasculares a longo prazo. Essas complicações crônicas consistem em aterosclerose prematura, retinopatia, nefropatia e neuropatia (GOLAN, 2014).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico do diabetes é estabelecido quando existem as seguintes manifestações clínicas e alterações laboratoriais. Esses critérios não podem ser aplicados a pacientes grávidas. São critérios:

- Sintomas de diabetes e uma glicemia casual de 200mg/dl. Casual é definido como qualquer momento do dia, sem levar em consideração o período de tempo desde a última refeição. Os sintomas clássicos de DM incluem: poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável
- Glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl em mais de uma ocasião. Jejum é definido como ausência de aporte calórico por um período de, pelo menos, 8 horas, e o resultado da glicemia deve ser de plasma venoso.
- Glicemia maior ou igual a 200mg/dl após 2 horas de uma carga oral de 75g de glicose dissolvida em água. Na ausência de hiperglicemia, esses critérios devem ser repetidos num dia diferente.
- Hemoglobina glicada com maior ou igual a 6,5%.

## **FARMACOTERAPIA TRADICIONAL**

Os tratamentos farmacológicos incluem agentes disponíveis por via oral que atuam no sentido de retardar a velocidade de absorção da glicose no intestino (inibidores da  $\alpha$ -glicosidase), aumentar a secreção de insulina pelas células (sulfoniluréias, meglitinidas e compostos miméticos do GLP-1) ou aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo (tiazolidinedionas e biguanidas) (GOODMAN, 2012).

## **INSULINA HUMANA**

A insulina humana consiste em duas cadeias polipeptídicas unidas por ligação dissulfeto, sendo um hormônio produzido nas células  $\beta$  do pâncreas na forma de um precursor inativo denominado de pré-pró-insulina. Esse precursor possui em sua região amino-terminal uma sequência sinalizadora, responsável por direcioná-lo para armazenamento em vesículas. O aumento da concentração de glicose estimula a formação da insulina madura e sua secreção.

## **INSULINA INALATÓRIA**

No ano de 2014 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a especialidade farmacêutica Afrezza® do laboratório Sanofi. Esse medicamento consiste em uma insulina para administração por via inalatória. O Afrezza® não foi o primeiro medicamento com essa finalidade lançado no mercado, no ano de 2006 outra insulina inalatória foi aprovada para uso, a Exubera®, inclusive pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, porém foi retirado do mercado no ano seguinte devido a vários fatores, como baixa adesão, preço e dificuldades na utilização (GOLDBERG; WONG, 2015).

O Afrezza® é uma insulina obtida por meio da tecnologia de DNA recombinante, utilizando cepas de *Escherichia coli* não patogênicas. Para utilização via inalatória utiliza-se o excipiente fumaryl dicetopiperazina, que possui o diâmetro de 2,0  $\mu\text{m}$  a 2,5  $\mu\text{m}$ , permitindo a sua inalação. É realizado o processo de liofilização para obtenção de um pó (GOLDBERG; WONG, 2015; FDA, 2018).

Em relação à posologia, ocorre uma variação, a depender da quantidade de insulina utilizada por via parenteral. Ainda não existe uma faixa de preço no Brasil, porém nos Estados Unidos o preço varia de US \$ 3,54 a 10,00 (FDA, 2018).

Quanto a farmacocinética, sua absorção ocorre nos pulmões devido ao pH neutro, possuindo uma ação rápida, com início de 12 a 15 minutos, meia vida de 34 minutos, 30% de biodisponibilidade, tempo de ação de 3 a 4 e eliminação renal do excipiente (FDA, 2018).

## **REFERÊNCIAS**

MELMED, S. Williams textbook of endocrinology. Elsevier Health Sciences, 2016.

KOEPPEN, B. M; STANTON, B. A. **Editora Elsevier**: 6ª Edição, Rio de Janeiro, 2009.

GOLAN, David E. et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. Diabetes mellitus clínica, diagnóstico tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2006.

BRUNTON, L.L. GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus. Manual de Enfermagem. São Paulo: Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2018

FERREIRA, V. A.; CAMPOS, S. M. B. Avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 8, p. 72-78, 2014.

GOLDBERG, Tamara; WONG, Elaine. Afrezza (Insulin Human) inhalation powder: a new inhaled insulin for the management of type-1 or type-2 diabetes mellitus. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 11, p. 735, 2015.