

## INOVAÇÃO TERAPÊUTICA NO DIABETES *MELLITUS*: RISCOS E BENEFÍCIOS DA INSULINA INALATÓRIA

Sandna Larissa Freitas dos Santos  
Hévilla Suellen Teixeira Tavares  
Karla Bruna Nogueira Torres Barros  
Regilane Matos da Silva Prado

### RESUMO

O tratamento do diabetes mellitus (DM) visa o desaparecimento dos sintomas, melhorar a qualidade de vida e minimizar o risco de complicações através de um bom controle glicêmico. Dentre as diversas metodologias de tratamento atualmente tem-se a insulina inalatória que se apresenta como inovação terapêutica trazendo benefícios ao organismo do diabético. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde a busca realizou-se nas seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, MEDLINE e BVS, utilizando as palavras-chaves em português e inglês selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: diabetes, inovações terapêuticas, insulina inalatória. Foram incluídas pesquisas que abordassem a utilização de insulina, fatores de risco e benefícios da insulina inalatória, e abordagens de inovações do tratamento do diabetes mellitus, que fossem publicadas em inglês, português ou espanhol; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses publicados de 2007 a 2014. Observou-se que a insulina inalatória oferece uma alternativa não invasiva de controle dos níveis glicêmicos em diabéticos tipo 1 e tipo 2, ao invés de múltiplas injeções diárias. É melhor aceita pelos pacientes e sua eficácia no controle glicêmico é discretamente menor que a insulina regular subcutânea, no entanto seu custo é maior e pode ter efeitos deletérios na função pulmonar. Assim, esta nova insulina necessita de estudos a longo prazo sobre sua eficácia e segurança para que seja possível considerar sua efetividade e determinar seu papel no conjunto de terapias para o diabetes.

**Palavras-chave:** Diabetes. Tratamento. Insulina Inalatória.

### ABSTRACT

The treatment of diabetes mellitus (DM) is intended the disappearance of symptoms, improving the quality of life and minimize the risk of complications through a good glycemic control. Among the various methods of treatment currently has inhaled insulin which is presented as therapeutic innovation bringing benefits to the diabetic body. This study deals with an integrative literature review, where the search was conducted in the following databases: LILACS, SciELO, MEDLINE and VHL, using keywords in Portuguese and English selected in consultation with Descriptors Sciences Health (DeCS) of Bireme: diabetes, therapeutic innovations, inhaled insulin. Surveys were included referring to the use of insulin, risk factors and benefits of inhaled insulin, and approaches to the treatment of diabetes mellitus innovations, to be published in English, Portuguese or Spanish; in the shape of articles, reviews, theses and dissertations published from 2007 to 2014. It was observed that inhaled

insulin offers a noninvasive alternative control of blood glucose levels in diabetic type 1 and type 2, rather than multiple daily injections. It is better accepted by patients and their effectiveness in glycemic control is slightly lower than subcutaneous regular insulin, but its cost is higher and can have deleterious effects on lung function. Thus, this new insulin need of long-term studies on its efficacy and safety so that you can consider its effectiveness and determine its role in the set of therapies for diabetes.

**Keywords:** Diabetes. Treatment. Insulin Inhalation.

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus*, também caracterizada como intolerância a carboidratos, é designada por um conjunto de síndromes relacionadas à hiperglicemia, na qual ocorrem alterações no metabolismo lipídico, de carboidratos e de proteínas no organismo, apresentando diurese frequente e abundante, sede incontrolável e emagrecimento acentuado como suas principais manifestações clínicas. As consequências metabólicas da hiperglicemia e da dislipidemia prolongadas incluem aterosclerose acelerada, doença renal crônica e cegueira, entre outros efeitos severos (CALLIARI & MONTE, 2008).

Atualmente, o progresso populacional, o aumento da perspectiva de vida e, principalmente, o crescente domínio da obesidade associada ao sedentarismo e aos hábitos alimentares modernos, vem contribuindo para o aumento do número de indivíduos com Diabetes mellitus (DM). Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2012) 5,3% da população brasileira tinha a doença em 2006. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) em torno de 50% dos diabéticos não sabem que têm a doença, o que impossibilita o tratamento e antecipa as complicações relacionadas à hiperglicemia.

De acordo a Associação Americana de Diabetes, dentre os principais fatores de risco que desencadeiam a doença estão, o sedentarismo, histórico familiar de diabetes, obesidade, idade 45 anos ou mais, hipertensão e histórico de doença vascular. O Diabetes mellitus promove drásticas consequências sociais e econômicas devido à natureza crônica, à gravidade de suas complicações e o procedimento que é necessário para controlá-la (LOPES et al., 2012). Dentre os tipos existentes de diabetes mellitus pode-se classificar os pacientes como portadores da diabetes tipo 1 (insulinodependentes ou diabetes juvenil, com deficiência total na secreção de insulina) ou tipo 2 (não insulinodependente, com

deficiência parcial na secreção de insulina), a diabetes gestacional e outros tipos que incluem principalmente o tipo MODY ou *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MATOS & BRANCHTEIN, 2006).

A aplicação de insulina constitui a principal base da terapêutica dos pacientes com diabetes devido a essa deficiência na produção de insulina, no qual é o hormônio responsável pela entrada de glicose nas células e desempenha papel importante no metabolismo de lipídeos e proteínas (KING, 2003). Esse tratamento é providenciado através bombas ou injeções, que previne complicações agudas e crônicas causadas pela doença, e funciona como o pâncreas do paciente ajudando a reduzir os níveis de açúcar sanguíneo, pois, com a ausência de insulina as células não obtêm a glicose que precisam para abastecer o corpo, assim, a glicose não é utilizada como combustível e acaba se acumulando no organismo, fazendo com que os níveis de açúcar no sangue só aumentem. Existem hoje disponíveis no mercado vários tipos e marcas de insulinas para o tratamento da diabetes, sendo a subcutânea a mais usada (LEITE, 2008).

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem progredido no desenvolvimento de medicamentos e outros produtos usados no tratamento de pacientes com doenças crônicas. No caso do diabete *mellitus*, as canetas para aplicação, os diversos tipos de insulina, os modernos glicosímetros e suas tiras, e até mesmo as bombas de infusão são considerados avanços que facilitam a adesão e a otimização do paciente ao tratamento. A última novidade na busca por melhoras na terapêutica de Diabetes foi a aprovação pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) de uma nova versão da insulina inalatória equivalente às insulinas de ação ultrarrápidas (ALMEIDA et al., 2013).

Diante de tantas opções medicamentosas disponíveis no mercado e com toda evolução no segmento farmacêutico, a escolha por um determinado tratamento pode se tornar uma tarefa difícil para o profissional e o paciente acaba se tornando um alvo de testes até que a melhor combinação seja adequada (LOPES et al., 2012). É de fundamental importância para os profissionais de saúde compreender o que caracteriza a doença e conhecer em detalhes a gama de medicamentos disponíveis no mercado para promover orientações adequadas. Afinal, capacitar e dar suporte à pessoa diabética para o autocontrole domiciliar é uma responsabilidade conferida

aos profissionais de saúde, que nem sempre se encontram adequadamente preparados ou disponíveis (ALMEIDA et al., 2013).

Perante o exposto, o trabalho busca apresentar uma revisão dos riscos e benéficos do uso da insulina inalável como um tratamento inovador do Diabetes *Mellitus*.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo utiliza como método a revisão integrativa da literatura, a qual apresenta como finalidade reunir e resumir o conhecimento científico já produzido sobre os benefícios e risco do uso da insulina inalatória no tratamento de diabetes mellitus, permitindo buscar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis para contribuir com o desenvolvimento do conhecimento na temática.

Para o desenvolvimento da presente revisão integrativa as seguintes etapas foram percorridas: definição da questão norteadora (problema) e objetivos da pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão das publicações (seleção da amostra); busca na literatura; análise e categorização dos estudos, apresentação e discussão dos resultados (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008). Para guiar a pesquisa, formulou-se a seguinte questão: Quais riscos e benefícios do uso da insulina Inalatória para o paciente diabético?

A busca realizou-se nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem* on-line e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chaves em português e inglês selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: insulinas, diabetes mellitus, inovações terapêuticas, insulina inalatória. Os critérios de inclusão foram: pesquisas que abordassem a utilização de insulina, fatores de risco e benefícios da insulina inalatória, e abordagens de inovações do tratamento do DM, que fossem publicadas em inglês, português ou espanhol; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses publicados de 2007 a 2014. Como critérios de exclusão: trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados

e na biblioteca pesquisadas, que fosse publicações de anos anteriores e com duplicidade.

Os resumos foram avaliados, e as produções que atenderam os critérios estabelecidos previamente, foram selecionadas para este estudo, e lidas na íntegra. Elaborou-se um instrumento para a coleta das informações, a fim de responder a questão norteadora desta revisão, composto pelos seguintes itens: título, autores, profissão dos autores, método, periódico, ano de publicação, local de origem da pesquisa, objetivo do estudo e principais resultados. Os dados foram descritos, utilizando-se frequência absoluta (n) e percentual (%).

Após a leitura das pesquisas selecionadas na íntegra, prosseguiu-se com a análise e organização das temáticas: Diabetes e princípios da insulinoterapia; Principais Insulinas disponíveis no mercado e novas alternativas terapêuticas; Riscos e Benefícios da Insulina Inalável. Assim, realizou-se a análise, categorização e síntese das temáticas, com o intuito de descrever e classificar os resultados, apresentando o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

### **3 RESULTADOS E DISCURSÕES**

Foram encontrados 42 estudos, dos quais 15 apresentaram-se fora dos critérios de inclusão. Assim, das 27 publicações elencadas, 15 (55,5%) eram publicações em português, 7 (26 %) eram em inglês e 5 (18,5%) em espanhol.

Ao analisar o tipo de publicação, verificou-se que 19 (70,5%) eram pesquisas científicas e 6 (22%) eram revisão de literatura e 2 (7,5%) eram teses.

Quanto ao período de publicação, constatou-se que os anos que apresentaram maior número de artigos publicados foram 2006, com sete publicações, correspondendo a 26% de publicações incluídas no estudo.

Os artigos foram categorizados quanto ao paradigma metodológico de estudo, sendo assim distribuídos: 12 (44,5%) estudos qualitativos, 9 (33,5%) estudos quantitativos e 6 (22%) estudos quantitativos/ qualitativos.

#### **3.1 DIABETES E PRINCÍPIOS DA INSULINOTERAPIA**

A homeostasia da glicose é regulada com base em três processos: a produção de glicose no fígado; sua captação e utilização pelos tecidos periféricos,

principalmente os músculos esqueléticos; e as ações da insulina e dos hormônios contrarreguladores, incluindo o glucagon. No DM tipo 2 essa homeostasia é rompida e, como efeito final, tem-se a hiperglicemia, esse tipo é caracterizado pela resistência a atuação da insulina e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas (MAITRA & ABBAS, 2008).

Os ensaios clínicos *The Diabetes Control and Complications Trial* e *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC, 2005) demonstraram que o controle glicêmico próximo do normal protege contra o início e a progressão das complicações microangiopáticas, sendo assim, o ideal na reposição insulínica é proporcionar, da melhor maneira possível, uma cobertura basal ao longo das 24 horas (HANAS et al., 2007).

A finalidade da terapia é reduzir a produção hepática de glicose e concomitante, a combinação de bólus de insulina regular ou análogos de ação ultrarápida em pré-refeições para prevenir picos hiperglicêmicos pós-prandiais. Assim, é importante salientar que, por causa de riscos de hipoglicemias assintomáticas, principalmente noturnos, nenhum método de reposição diária de insulina pode otimizar os resultados sem a monitorização glicêmica apropriada (HANAS et al., 2007; DEISS et al., 2006).

A molécula de insulina age se ligando a um receptor celular que é uma proteína heterotetramérica com atividade quinase, composta por duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ . Esse receptor atua como uma enzima alostérica na qual a subunidade  $\alpha$  inibe a atividade tirosina quinase da subunidade  $\beta$ . Uma vez ativado, o receptor de insulina fosforila vários substratos protéicos em tirosina. Atualmente, dez substratos do receptor de insulina já foram identificados. Essa sinalização promove a translocação de vesículas que contêm transportadores para glicose. Essas vesículas aumentam a população de transportadores na superfície da célula, favorecendo assim a regulação da entrada de glicose. Entre esses transportadores, podemos citar o GLUT 4, que é o transportador insulino-sensível que promove a captação de glicose nos tecidos adiposo e muscular esquelético. O resultado final dessa conduta é fundamental para a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose no organismo (LOPES et al., 2012; GENUTH, 2008).

Conforme Brunton, Lazo, Parker et al. (2006) no diabetes mellitus tipo 1, ocorre destruição das células  $\beta$  pancreáticas. Esse tipo de diabetes inclui casos

decorrentes de doença autoimune e aqueles nos quais a causa da destruição das células  $\beta$  não é conhecida. Consequentemente, com a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, a produção de insulina endógena cessa no organismo acometido pela doença e se faz necessário uso de insulina exógena.

Diversos esquemas terapêuticos podem ser preconizados no tratamento de indivíduos com diabetes. Sabe-se hoje que o tratamento com insulina e as metas glicêmicas a serem atingidas devem ser individualizadas, considerando a idade do paciente, hábitos, histórico de hipoglicemias, nível socioeconômico, e estilo de vida, realização ou não de atividades físicas, e doenças cardiovasculares severas (PIRES & CHACRA, 2008).

Na prática, o tratamento com insulina deve incluir a reposição de insulina basal, que evita a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interdigestivo, de insulina prandial (chamada de bolus refeição) e doses complementares de insulina para corrigir as hiperglicemias pré-prandiais e/ou inter-alimentares (chamada de bolus correção). A insulinoterapia pode ser estabelecida com insulinas de ação longa (glargina e detemir), de ação intermediária (NPH), de ação rápida (regular) e de ação ultrarrápida (aspart e lispro). Todas as insulinas no Brasil têm a concentração U-100, definida como 100 unidades de insulina por 1 ml (SBD, 2011).

### 3.2 PRINCIPAIS INSULINAS DISPONÍVEIS NO MERCADO E NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Produzida a partir da tecnologia de DNA recombinante, e substituindo no mercado a insulina suína, utilizada até meados da década de 70, a insulina regular, também chamada de insulina humana tem início de ação com 30 a 60 minutos após a aplicação, com pico de ação de 2 a 3 horas e duração de 5 a 8 horas após a injeção (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2006). É indicada no tratamento da cetoacidose diabética e também associada com insulina humana de ação intermediária ou com análogos basais no período de 20 a 30 minutos pré-refeições, com o objetivo de reduzir o pico de glicemia pós-prandial (LOPES et al., 2012).

A lispro e a asparte são análogos de insulina de ação rápida, que estão disponíveis para o uso clínico e mostram propriedades farmacocinética e farmacodinâmica similares. A lispro em sua preparação farmacêutica com fenol e zinco forma hexâmeros estáveis que se dissociam rapidamente em monômeros no

tecido subcutâneo. A insulina regular em comparação a estes análogos apresenta dissociação em monômeros de maneira mais lenta. Em uso subcutâneo, ambos têm início entre 5 e 15 minutos com pico entre 1 e 2 horas e término de ação entre 4 a 6 horas. São opções indicadas para as bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, imediatamente antes das refeições em esquema basal/bólus e também, ao longo do dia em picos hiperglicêmicos esporádicos.

Um novo análogo de ação rápida ainda não disponível no mercado brasileiro é a glulisina. É sintetizada a partir da insulina humana com 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. Este análogo tem propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas similares às insulinas lispro e asparte (ALMEIDA et al., 2013).

De acordo com Hirsch (2005) as preparações de insulina lenta e NPH representam a categoria das insulinas de ação intermediária. Elas apresentam início de ação entre 1 e 2 horas com pico entre 4 e 8 horas e término entre 12 e 20 horas. São utilizadas em regimes basais em duas ou mais aplicações diárias. Podem ser misturadas à insulina regular na mesma seringa para facilitar a adesão da insulinoterapia, principalmente em crianças na fase pré-escolar. É importante ressaltar que pelo excesso de zinco na insulina lenta este procedimento pode prolongar o efeito da insulina regular.

Outro análogo disponibilizado no mercado foi a insulina detemir, produzida a partir da adição de um ácido graxo saturado ao grupo amino do resíduo lisina na posição B<sub>29</sub>. Possui início de ação de 1 a 3 horas, com pico entre 6 e 8 horas e duração de efeito entre 18 e 22 horas após a injeção (PIRES & CHACRA, 2008). Vários ensaios clínicos envolvendo pacientes adultos demonstraram que a detemir tem uma vantagem adicional que é causar menor ganho de peso do que a insulina NPH (CHAPMAN & PERRY, 2005; ROBERTSON et al., 2007).

Em um interessante estudo randomizado duplo cego, em 12 pacientes com diabetes mellitus do tipo 1, onde o qual foi possível avaliar a duração de ação da insulina Detemir com diferentes e crescentes doses de 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 e 1,6 IU/kg comparadas com uma dose de 0,3 IU/kg de insulina NPH. Os pesquisadores observaram que com maiores doses, o tempo de ação da insulina detemir foi mais

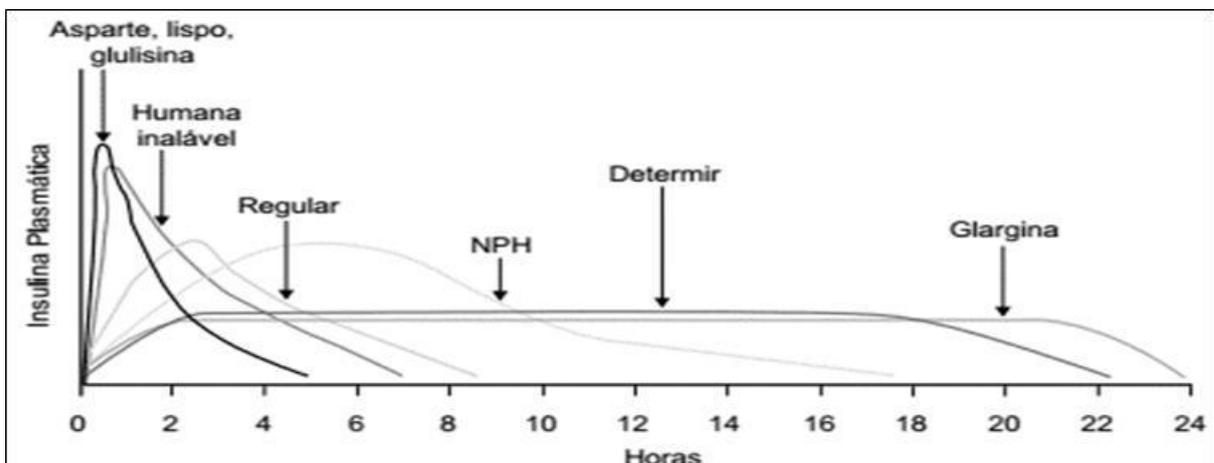
prolongado e, além disso, de maneira inexplicada, mostrou tendência a apresentar picos de ação conforme o aumento das doses (ROBERTSON et al., 2007).

Conforme Pires & Chacra (2008) em pacientes pediátricos, em uso de Detemir, exige, na maioria das situações, duas aplicações diárias para o melhor controle metabólico.

A insulina inalada é mais uma alternativa eficaz e segura para a insulinoterapia em adultos com diabetes tipo 1 ou tipo 2. É a própria insulina humana, disponível na forma de pó para o uso de maneira inalável. Está disponibilizada em blisters de 1 e 3 mg. Cada blister de 1 mg equivale a aproximadamente 3 U e os de 3 mg corresponde a 8 U de insulina humana regular quando usada por via subcutânea. 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 (GERALDES, 2014). Na **Figura 01** demonstra de forma representativa da farmacocinética e os picos de ação dos diferentes tipos de insulina disponíveis no mercado.

Atualmente as novas abordagens terapêuticas incluem a terapia gênica e celular e o transplante de pâncreas, implicando o transplante de células tronco. O transplante de pâncreas é uma alternativa que vem sendo utilizada e muito estudada nos últimos anos. Até o ano de 2006, aproximadamente 23 mil transplantes foram realizados no mundo, sendo que no Brasil foram realizados 800 (SA et al., 2008).

**Figura 01** – Representação aproximada das farmacocinéticas das insulinas e análogos para uso clínico.



Fonte: Adaptado de Hirsch (2005).

### 3.3 RISCOS E BENEFÍCIOS DA INSULINA INALÁVEL

A via subcutânea manteve-se como a principal forma de administração desde que a insulina foi isolada em 1922. No entanto, em virtude da falha de aderência dos pacientes a essa via de administração, outros métodos foram pesquisados ao longo dos anos para resolução desses problemas. A insulina inalatória oferece uma alternativa não invasiva de controle dos níveis glicêmicos em diabéticos tipo 1 e tipo 2, ao invés de múltiplas injeções diárias. Tem melhor aceitação pelos pacientes e sua eficácia no controle glicêmico é discretamente menor que a insulina regular subcutânea, porém seu custo é elevado e pode ter efeitos nocivos na função pulmonar (CÂMARA et al., 2006).

Exubera foi a primeira insulina inalatória aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) no ano de 2006, sendo uma insulina humana em pó, e de ação rápida, usada antes das refeições. Ela era apresentada por meio de um dispositivo de fácil manuseio, sendo contra indicada para menores de 18 anos, para tabagistas ou pessoas que abandonaram o cigarro, ou por portadores de asma, bronquite ou enfisema. Porém, por questões comerciais e também por quesitos de segurança ela foi retirada do mercado em cerca de 1 ano após seu lançamento (CÂMARA et al., 2006; CUNHA, 2009).

A insulina aplicada por via inalatória apresenta proveitos como a ampla área de superfície alveolar (50 -150 m<sup>2</sup>), perfundida por aproximadamente cinco litros de sangue por minuto e menor número de enzimas para clivar peptídeos em comparação ao trato gastrointestinal, por exemplo (CUNHA, 2009). Conforme Câmara et al. (2006) a insulina inalatória em forma de pó ou aerossol líquido mostra-se maior estabilidade química, maior resistência ao crescimento bacteriano e maior quantidade de droga atinge os alvéolos.

Devido a perdas através da aderência ao dispositivo de administração, da deposição na orofaringe e árvore brônquica superior, exalação de partículas, clivagem por enzimas e fagocitose por macrófagos, a biodisponibilidade da insulina inalatória é aproximadamente 10 a 20 % da dose subcutânea, no entanto pode variar entre os pacientes e até mesmo entre diferentes doses no mesmo paciente (PIRES & CHACRA, 2008).

Nos ensaios clínicos, a insulina inalatória foi usada nos casos de diabetes mellitus tipo 1 e 2, 10 a 15 minutos antes das refeições, de maneira que a mesma não dispensa o uso de injeções de insulina de ação longa durante o dia. Apesar dos

fatores favoráveis, ela é contraindicada em pacientes com redução da função pulmonar, fumantes ativos ou que pararam de fumar há menos de 6 meses e exige monitoração mais rígida dos níveis glicêmicos em vigência de infecção do trato respiratório (devido à possibilidade de alteração da absorção da dose usual de insulina). Em virtude dessas ressalvas, antes de iniciar a administração de insulina inalatória é necessário submeter o paciente ao teste da espirometria para excluir doença pulmonar oculta, assim como é necessário repeti-lo periodicamente (MCMAHON & ARKY, 2007).

Hollander et al. (2004) compararam dois grupos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: insulina inalável Exubera antes das refeições e insulina ultralenta “bedtime”, o outro grupo com insulina NPH duas vezes ao dia e insulina regular em uma pré-mistura de 70/30. Após 6 meses a queda da hemoglobina A1c foi similar. Contudo, com a insulina inalável a incidência de hipoglicemia foi menor e mais pacientes alcançaram nível de hemoglobina A1c abaixo de 7,0%.

Em um ensaio clínico de fase III, Quattrin et al. (2006) avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da insulina inalada em dois grupos de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 com esquemas terapêuticos diferentes. Um grupo randomizado para insulina inalada 10 minutos antes das refeições mais insulina ultralenta ao deitar-se e o outro grupo, com duas a três injeções de insulina humana regular mais insulina NPH de manhã e ao deitar-se por período de 24 semanas. A redução da HbA1c foi similar em ambos os grupos, com menor número de episódios hipoglicêmicos no grupo com insulina inalada. Não houve alterações significantes da função pulmonar durante o estudo.

Estudos mostram que em pacientes com asma, a absorção e o efeito hipoglicêmico da insulina Exubera apresentavam-se diminuídos e a variabilidade individual nos níveis de insulina foi maior do que nos controles. A biodisponibilidade da insulina Exubera foi 50% maior em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em relação aos controles (CÂMARA et al., 2006; PIRES & CHACRA, 2008).

Assim, em 27 de junho de 2014 o rigoroso órgão americano que avalia segurança e eficácia de medicamentos, o FDA, aprovou uma nova versão da insulina inalada com nome comercial de Afrezza. Os estudos comprovaram que ela seria equivalente às insulinas de ação ultrarrápidas existentes no mercado como a Humalog, Apidra ou Novorapid só que administrada via inalatória. Sua ação se inicia

após 15 minutos da inalação do pó e tem pico de ação após cerca de 50 minutos. Sua ação termina completamente após cerca de 2,5 horas. Por isso, ela deve ser administrada como uma insulina prandial, ou seja, a ser usada quando da alimentação para reduzir a glicemia pós-prandial. O correto é inalá-la imediatamente antes das refeições (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

Ainda de acordo com a *American Diabetes Association* (2014) como a insulina inalatória foi aprovada recentemente no mercado americano e ainda não foi sequer aprovada no Brasil, a segurança em longo prazo é incerta na prática clínica diária. Nos estudos clínicos pré-lançamento mostrou-se segura e bem tolerada. Os efeitos colaterais mais notificados pelos usuários foram tosse, irritação a garganta e dor de cabeça, além de baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem ser graves e com risco de vida, tremores, sudorese, batimentos cardíacos acelerados, e visão turva, podendo causar danos ao coração ou cérebro. Por questões de segurança seu uso é somente indicado para maiores de 18 anos, pois os estudos em crianças estão sendo conduzidos.

Ficou evidenciado que por questões de segurança, não deve realizar o uso de Afrezza como um substituto da insulina de ação prolongada, deve ser utilizado em combinação com a insulina de ação prolongada em pacientes com diabetes tipo 1, e ressaltando que não deve utilizá-la para tratar a cetoacidose diabética (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Nos estudos prévios ao lançamento, usuários de Afrezza tiveram discreta redução da função pulmonar, daí a importância de executar exames como espirometria antes do início do uso, após 6 meses e em seguida repetidos anualmente para monitorizar eventuais os efeitos adversos pulmonares (GERALDES, 2014). Contudo, a Afrezza não pode ser considerada a cura do diabetes, pois medidas como dieta, exercícios físicos e medição da glicose precisam ser feitas, apesar de toda confortabilidade de seu uso, o qual evita as aplicações subcutâneas pode-se observar seus efeitos prejudiciais ao organismo humano. Mas sem dúvida trata-se de um grande avanço para uma melhor qualidade de vida para os pacientes diabéticos.

#### **4 CONCLUSÃO**

A ocorrência de diabetes está aumentando rapidamente, principalmente em indivíduos mais jovens. A busca por terapias com elevada eficácia e menor ocorrência de efeitos indesejáveis é constante e o conhecimento mais detalhado da fisiopatologia aliado a caracterização dos genes envolvidos no desenvolvimento dessa doença configura-se como um caminho promissor para a obtenção de uma terapia mais racional e específica.

A insulina inalatória parece oferecer uma alternativa à insulina subcutânea pré-prandial com um resultado confiável. A redução do número de injeções diárias, a melhor aderência ao tratamento e a maior flexibilidade nas doses de insulina, são ditas como pontos benéficos que esse novo método terapêutico pode oferecer ao paciente diabético. Porém, a possibilidade a longo prazo de alterações na vasculatura e arquitetura pulmonares e o desconhecimento quanto à possibilidade de formação de anticorpos antiinsulina, são descritas como riscos danosos ao organismo.

Enfim, a insulina inalatória oferece uma alternativa não-invasiva de administração de insulina comparável com subcutânea, mas devido aos seus efeitos pulmonares ainda ocultos, deve ser reservada a pacientes sem pneumopatias e com dificuldades a administração na forma subcutânea. Apesar de já ter sido comercializada, esta nova insulina necessita de estudos a longo prazo sobre sua eficácia e segurança para que assim seja possível estimar sua efetividade e determinar seu papel no conjunto de terapias para o diabetes.

## REFERENCIAS

- ALMEIDA, M. O.; FERRÃO, A. L. M.; ZANGERONIMO, M. G. Aspectos farmacológicos da insulinoterapia no Diabetes Mellitus Tipo 1. **Revista Científica**. v. 2, n. 2, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Insulina inalabile: è in arrivo il futuro: 71st **Scientific Sessions** 2014. Disponível em: <http://www.diabetes.org/>. Acesso em: 22 fev 2015.
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (ED). Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1821p., 2006.
- CALLIARI, L. E.; MONTE, O. Abordagem do diabetes mellitus na primeira infância. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol.52, n.2, p. 243-249, 2008.
- CÂMARA, R. C.; MACIEL, T. A. C.; CORRALO, G. C. M. B.; APRAHAMIAN, I. Insulina inalatória. **Perspectivas Médicas**, vol. 17, enero-diciembre, p. 48-50, Faculdade de Medicina de Jundiaí, 2006.
- CHAPMAN, T.M.; PERRY, C.M. Spotlight on insulin detemir in type 1 and 2 diabetes mellitus. **Bio Drugs**. 2005.
- CUNHA, R.M.S. **Produção de forma farmacêuticas contendo insulinas para Administração Pulmonar**. Monografia: Univerdidade Fernando Pessoa- Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2009.
- DEISS, D.; HARTMANN, R.; SCHMIDT, J.; KORDONOURI, O. Results of a randomized controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. 2006.
- DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2014-2015/**Sociedade Brasileira de Diabetes**; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.
- DCCT/EDIC- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Study Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **N Engl J Med**. 2005.
- GENUTH, S. Type 1 diabetes mellitus. **ACP Medicine**, p. 1-19, 2008.
- GERALDES, E. Insulinas – Novas versus antigas. **Endocrinologista Clinica**, 2014.
- HANAS, R, URAKAMI, T.; JAROSZ-CHOBOT, P.; DEEB, L.C.; DANNE, T.; BANGSTAD, H.J. Insulin treatment. Pediatric Diabetes. **Clinical Practice Consensus Guidelines**, 2007.

HIRSCH, I.B. Insulin analogues. **N Engl J Med.** 2005;352:174-83.

HOLLANDER, P.A, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR. - Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. **Diabetes Care**, 27, 2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas**, 5ed, 2012. Disponível em: <[http://www.idf.org/sites/default/files/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf)>. Acesso em: 13 fev 2015.

KING, K. M. A history of insulin: from discovery to modern alternatives. **Br J Nurs.** 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14593261>> Acesso em: 12 fev 2015.

LEITE, S. A. O. et al. Pontos básicos de um programa de educação ao paciente com diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.** Vol.52, n.2, p. 233-242, 2008.

LOPES, V. P.; JÚNIOR, M. C. S.; JÚNIOR, A. F. S.; SANTANA, A. I. C. Farmacologia do Diabetes Mellitus Tipo 2: Antidiabéticos Orais, Insulina E Inovações Terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia** v. IX (3), 69 - 90, 2012.

MAITRA, A, ABBAS, A.K. **O Sistema endócrino.** In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. **Patologia estrutural e funcional.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MATOS, M.C.G.; BRANCHTEIN, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, ano XV, n. 08, 2006.

MCCMAHON, G. T.; ARKY, R. A. Terapêutica clínica – Insulina inalada para a diabetes mellitus. **Revista Portuguesa de Pneumologia** - Vol XIII N.º 4 Julho/Agosto 2007.

MENDES, K.D.D.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enferm.** 2008; Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>> Acesso em: 19 fev 2015.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.** v.52, n.2, p. 268-278, 2008.

QUATTRIN. T, BELANGER A., BOHANNON N.J.V, et al. - Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6 month, randomized, comparative trial. **Diabetes Care**, 27:2622-7, 2006.

ROBERTSON, K.J.; SCHOENLE, E, GUCEVT, Z, MORDHORST, L, GALL, M.A, LUDVGSSON, J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes**. 2007.

SA, J. R. et al. Transplante de pâncreas e ilhotas em portadores de diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n.2, p. 355-366, 2008.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Revisão sobre análogos de insulina: Indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 23 p., 2011.

## **SOBRE OS AUTORES**

### **Sandna Larissa Freitas dos Santos**

Discente do curso de Farmácia da Faculdade Católica Rainha do Sertão- FCRS.  
**Contato:** sandy.lary@hotmail.com

### **Hévilla Suellen Teixeira Tavares**

Discente do curso de Farmácia da Faculdade Católica Rainha do Sertão- FCRS.  
**Contato:** hevillatavares@hotmail.com

### **Karla Bruna Nogueira Torres Barros**

Mestre em Ensino na Saúde pela UECE. Docente e Coordenadora do Curso de Farmácia da FCRS.  
**Contato:** karlabruna1@hotmail.com

### **Regilane Matos da Silva Prado**

Doutora em Farmacologia pela UFC. Docente do Curso de Farmácia da FCRS.  
**Contato:** regimatosilva@fcrs.edu.br