

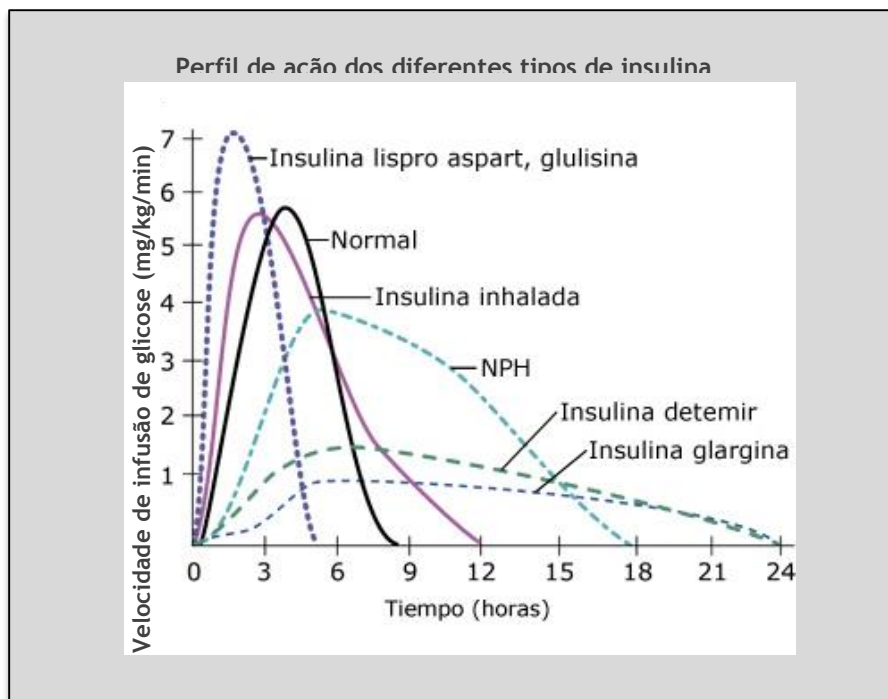
Tipos de insulina disponíveis

Em 1922, Banting e Best produziram e purificaram, com a ajuda de Collip, a insulina humana. Nesse mesmo ano foi tratado o primeiro paciente, um menino com cetoacidose diabética que conseguiu salvar a vida. Desde então, nenhuma outra descoberta foi tão transcendente no tratamento da diabetes.

Apesar de o mecanismo de ação da insulina ser claramente conhecido, é impossível imitar com drogas o perfeito controle da glicemia de um pâncreas saudável.

Em resposta à glicose presente na artéria pancreática, as células beta secretam de forma pulsátil a quantidade exata de insulina necessária para manter a glicemia entre 60 e 90 mg/dl, regulando a gluconeogênese hepática no período interprandial.

No período pós-prandial, a hiperglicemia induz um rápido aumento da secreção da insulina proporcional à ingestão, de forma bifásica, inibindo a neoglicogênese e estimulando a captação de glicose pelo músculo e o tecido adiposo (Quadro 1).



Quadro 1. Curvas de ação das diferentes insulinas

Modificado de: Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco

Nas células beta, em presença de zinco, a insulina forma dímeros ou hexâmeros. A forma de armazenamento, tanto nos grânulos secretórios quanto em preparações farmacológicas, é em hexâmero. A forma biologicamente ativa da insulina é o monômero. Esses conceitos são indispensáveis para compreender a ação das diferentes preparações farmacológicas.

Tipos de insulina

Conhecer a farmacocinética das diversas insulinas disponíveis é fundamental para elaborar um plano terapêutico com o intuito de manter o controle da glicemia o mais próximo possível ao de um paciente saudável.

As insulinas podem ser classificadas segundo os critérios a seguir:

- em função da sua fórmula química (origem): humanas e análogas;
- em função da sua velocidade de absorção e sua curva de ação (farmacocinética): de ação rápida, intermediária e prolongada;
- em função do efeito clínico (reposição): basais e em bolo (prandiais e de correção) Vide Quadro 2.

Entre as humanas, existe a insulina rápida ou regular, e a de ação intermediária ou NPH.

Os análogos são de ação ultrarrápida (lispro, aspártica e glulisina) e de ação prolongada (glargina, detemir).

As insulinas de ação intermediária (NPH) e os análogos de ação prolongada cumprem o papel basal.

A humana rápida e os análogos ultrarrápidos são utilizados como bolos.

As insulinas pré-misturadas ou bifásicas foram desenvolvidas para a correção tanto da glicemia basal quanto da pós-prandial em pacientes com DM2 em que o tratamento com infusão em bolo basal é de difícil implementação.

Muitos pacientes com diabetes tipo 2 podem alcançar o controle glicêmico exclusivamente com insulinas de ação prolongada (tanto a humana quanto os análogos), que são usadas como insulinas basais; outros precisam da associação com insulinas prandiais de ação curta (humanas ou análogos).

Insulinas humanas

As insulinas humanas são produzidas desde 1980 através do uso da tecnologia do DNA recombinante, graças ao desenvolvimento da biotecnologia. São obtidas utilizando *Escherichia coli* ou leveduras, dependendo do laboratório.

A molécula de insulina produzida é quimicamente idêntica à produzida pelas células beta pancreáticas, mas como todo produto biológico, por serem moléculas grandes e complexas, fatores como o processo de

fabricação, as condições de armazenamento e a biotransformação após a administração podem gerar produtos com diferenças na eficácia e na segurança clínica. Isso é aplicável tanto às insulinas humanas quanto aos análogos.

Tipos de insulina - Tempos de ação					
Insulinas	Marcas comerciais	Laboratório	Início	Máximo	Duração
Humanas					
Rápida, regular ou cristalina	Actrapid HM Humulin R Insubest R Wosulin R	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche India/Libra India/Fármaco-uruguaya	30 min	2-4 h	4-6 h
NPH	Insulatard Humulin N Insubest N Wosulin N	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche India/Libra India/Fármaco-uruguaya	1 ½ - 2 h	4-12 h	12-18 h (24 h)
Análogas					
Rápidas	Aspártica - Novorapid Lispro - Humalog Glulisina - Apidra	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche Sanofi-Aventis	5-15 min	60-90 min	2-4 h
Lentas	Detemir - Levemir Glargina - Lantus	NovoNordisk/Roemmers Sanofi-Aventis	2 h	-----	18-24 h
Análogas bifásicas	Aspártica bifásica - Novomix Lispro 20 / 30 - Humalog mix	NovoNordisk/Roemmers	5-15 min	1-4 h	18-24 h

Quadro 2. Tipos de insulina e tempos de ação

Fonte: Grupo Ixchel

Insulina cristalina, rápida ou regular

É a insulina rápida mais utilizada em nível mundial devido ao baixo custo e à longa experiência de seu uso.

Na insulina em solução são formados hexâmeros por agregação. Após a injeção no tecido subcutâneo devem se dissociar em monômeros para se difundir na circulação.

Pela via subcutânea tem início de ação em 30 minutos, atingindo o nível máximo entre duas e quatro horas depois, portanto, está deslocado em relação ao aumento fisiológico da glicemia depois da ingestão.

Por esse motivo, deve ser administrada 30-45 minutos antes das refeições.

Visto que a sua ação pode durar entre 5 e 8 horas, tem um maior risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias.

A injeção intravenosa tem ação quase imediata e uma meia-vida de poucos minutos.

Insulina NPH

A insulina NPH (Neutral Protamin Hagerdon) é uma suspensão de insulina com zinco e protamina que retarda a sua absorção. Tem aparência leitosa e uma variabilidade de 30 a 50% no mesmo indivíduo, pelo que deve

ser homogeneizada para reluzi-la, misturando sem mexer, invertendo o frasco 15 a 20 vezes antes da administração.

Só pode ser administrada por via subcutânea. Começa a agir entre 90 minutos e 2 horas depois, com um pico de ação máximo em entre 4 e 12 horas. A duração pode ser de até 18 horas (Quadro 2). É uma insulina de ação intermediária utilizada para manter o nível basal de insulina no sangue e pode ser misturada com insulina regular e análogos ultrarrápidos.

A combinação de insulinas humanas, NPH e cristalina tenta imitar as curvas de insulinemia do paciente saudável, no entanto, devido às diferenças no perfil de ação, é difícil conseguir imitar o padrão fisiológico de secreção pancreática.

Análogos da insulina

Nenhum agente biológico imita perfeitamente as curvas de insulinemia de uma pessoa saudável, desde a década de 90 vêm sendo desenvolvidos análogos da insulina que tentam imitar melhor este comportamento (aumento bifásico em relação às ingestões e manutenção da insulinemia basal baixa nos períodos interprandiais).

Os análogos da insulina são obtidos ao modificar a estrutura primária da molécula de insulina, através de variações na sequência ou substituição de aminoácidos. Essas modificações alteram em maior ou menor medida a absorção desde o local da injeção.

Análogos de ação rápida

Também são denominadas insulinas ultrarrápidas. São soluções cristalinas.

Os análogos rápidos disponíveis são (Quadro 2):

- aspártica (Novorapid®)
- glulisina (Apidra®)
- lispro (Humalog®).

As mudanças na sequência de aminoácidos destas insulinas determinam uma maior tendência à auto-associação em hexâmeros no local de administração, o que determina uma absorção mais rápida quando comparada com a insulina cristalina ou regular.

Têm início de ação mais rápido, um pico mais precoce (5 a 15 minutos) e uma duração de ação menor (2 a 4 horas). Essas características determinam que a administração deva ser imediatamente antes ou depois das refeições em casos de ingestões não previsíveis (crianças, pessoas idosas).

A equivalência entre insulina regular e análogos rápidos é 1 U - 1 U.

A insulina aspártica foi aprovada para uso durante a gravidez.

Entre as vantagens dos análogos rápidos se destacam:

- maior flexibilidade na administração,
- melhor controle da glicemia, especialmente a glicemia pós-prandial,
- menor taxa de hipoglicemias tardias,
- a decisão de indicá-la é clara para crianças e especialmente em adultos com horários das refeições e atividades imprevisíveis.

Análogos da insulina de ação prolongada

Os análogos de ação prolongada disponíveis são (Quadro 2):

- detemir (Levemir®)
- glargina (Lantus®)

Essas insulinas de ação prolongada, devido à menor variabilidade e maior duração de ação, reproduzem a insulinemia basal melhor do que a NPH. A administração é exclusivamente subcutânea e não podem se misturar com outras insulinas.

Diferentemente da insulina NPH, os análogos lentos da insulina não têm pico de ação. A molécula de insulina é modificada através do uso da tecnologia do DNA recombinante, tornando mais lenta a sua absorção e prolongando o tempo de ação.

Para o detemir, a prolongação do efeito é produzida ao aumentar a auto-associação das moléculas de insulina em hexâmeros-dihexâmeros e a associação com a albumina sérica, tendo como consequência um aumento da meia-vida do hormônio no local da injeção e na circulação. O efeito deste análogo tem uma duração de 16 a 20 horas.

Tem uma menor atividade hipoglicemiante do que a NPH, pelo que são necessárias doses maiores, porém, ela causa menos episódios de hipoglicemia noturna e um menor ganho de peso do que a NPH.

A afinidade da insulina detemir pelo receptor de insulina e pelo receptor do fator de crescimento IGF-1 não difere da insulina humana, portanto, não está associada a um maior potencial mitogênico.

A glargina é um análogo desenvolvido para ser pouco solúvel em pH neutro e, portanto, precipita-se no tecido subcutâneo, retardando a absorção. Além do mais, ela forma hexâmeros estáveis, entrando na circulação de forma lenta e contínua, tendo uma duração de ação de 24 horas.

Diferentemente da insulina detemir, a glargina tem uma maior afinidade pelo receptor de insulina e pelo receptor do fator de crescimento IGF-1, portanto, teria um maior potencial mitogênico. Este efeito não foi confirmado *in vivo*.

Entre as vantagens dos análogos de ação prolongada se enquadram:

- perfil de ação mais plano,
- ação mais previsível,
- duração mais prolongada,
- administração em uma (glargina) ou duas (detemir) injeções por dia,
- menor variabilidade individual,
- menor risco de hipoglicemia fundamentalmente noturna,
- menor aumento de peso (detemir).

Esse perfil de ação os torna na melhor opção como insulina basal, no entanto, cabe ressaltar que a insulina NPH é uma boa insulina para ser indicada a todo paciente que requer insulino terapia. Do outro lado, por ter um custo maior, nem sempre está disponível na prática clínica.

Insulinas pré-misturadas

Também denominadas insulinas bifásicas, elas foram desenvolvidas para a correção tanto da glicemia basal quanto da pós-prandial. São utilizadas fundamentalmente em diabéticos tipo 2 como forma de implementar um regime mais simples com um número menor de injeções, conseguindo incluir em apenas uma injeção tanto insulina basal quanto prandial. Como desvantagem pode ser mencionado que elas têm um regime menos flexível devido à impossibilidade de fazer ajustes da insulina separadamente.

Há diversas preparações de pré-misturas de insulinas humanas ou de insulinas baseadas em análogos. Nem todas estão presentes nos diferentes países latino-americanos, porém, as seguintes serão descritas a título de exemplo:

- insulina pré-mistura 70/30: mistura de insulinas humanas que contém 70% de NPH e 30% da regular.
- insulina pré-mistura bispártica 70/30: mistura de 70% de aspártica com protamina (ação intermediária) com 30% de análogo ultrarrápido (aspártica).
- insulina pré-mistura lispro com protamina 75/25: mistura de 75% de lispro com protamina (ação intermediária) com 25% de análogo ultrarrápido (lispro).

Novas insulinas

Análogos de ultra-longa duração: insulina degludec

Pertence a uma nova geração de análogos de insulina com maior tempo de ação e segurança dos tratamentos basais. É tão efetiva quanto à glargina, mas reduz significativamente o risco de hipoglicemias noturnas. Após a injeção, os dihexâmeros da insulina degludec se auto-associam formando longas cadeias de multi-hexâmeros. Essas estruturas longas e estáveis se dissociam lentamente em unidades menores, resultando em uma lenta liberação de monômeros de insulina. É administrada uma vez ao dia, visto que a meia-vida é de 25 horas.

Fontes:

1. Benzanila C, Sanzana G, Soto N. Uso clínico de la insulina y autocontrol. En: García de los Ríos M. Diabetes mellitus. 3a ed. Santiago de Chile, 2014; p. 115-135.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012 June; 35(6): 1364-1379. [Acesso 31 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357214/pdf/1364.pdf>
3. Grupo Ixchel, Diabetes Uruguay. Insulinización en el joven y el adulto. Colonia, Uruguay. Abril 2011. [Acesso 31 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.ixchel.com.uy/wp-content/uploads/2011/05/Reflexiones-y-conclusiones3.pdf>
4. University of California, San Francisco. Diabetes Teaching Center. Diabetes Education Online. Types of insulin. s.f. [Acesso 31 de outubro de 2014]. Disponível em inglês em: <http://dte.ucsf.edu/types-of-diabetes/type2/treatment-of-type-2-diabetes/medications-and-therapies/type-2-insulin-rx/types-of-insulin/>. Disponível em espanhol em: <http://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. Diabetes Care. 2013 Jan; 36 Suppl 1:S11-66. doi: 10.2337/dc13-S011. [Acesso 31 de outubro de 2014]. Disponível gratuitamente em: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.pdf+html
6. Wikipedia. Insulina. [Acesso 31 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina>

Responsáveis:
 Dra. Silvia García
 Dra. Natalia Miranda
 Dra. Cristina Ferrand
 Dra. Virginia García
 Edição revisada 2015