



REDE FARMACÊUTICOS UMP

INFO FARMÁCIA

farmaceuticos@ump.pt | www.ump.pt

Insulina

A insulina é uma hormona crucial para a sobrevivência humana, visto ser responsável pela regulação de glucose no organismo. A glucose é transportada pela insulina para dentro das células onde ocorre a metabolização e produção de energia.

Assim, quando ocorre um aumento na concentração de glucose no sangue, a insulina aumenta a captação de glucose pelo músculo, fígado e células adiposas, onde é convertida em glicogénio por esses tecidos.

A incapacidade de sintetizar esta hormona ou, por outro lado, a resistência das células humanas à insulina leva a uma hiperglicemia crónica designada por *Diabetes Mellitus*.

Existem dois tipos de diabetes:

Diabetes tipo 1: Este tipo de diabetes é uma doença auto-imune, onde ocorre destruição das células β do pâncreas. Consequentemente, não é sintetizada quantidade suficiente de insulina pelo próprio corpo. Este tipo de diabetes afeta sobretudo crianças e adolescentes, podendo, também, ser designado por “insulino-dependente”.

Diabetes tipo 2: Este tipo de diabetes ocorre como resultado de uma resistência das células à ação da insulina acompanhada com uma deficiência relativa da secreção de insulina. No entanto, a insulina é produzida pelas células β destes pacientes, mas inadequada para compensar a resistência das células e a subida dos níveis sanguíneos de glucose. A ação deficiente da insulina também afeta o metabolismo da gordura, resultando num aumento do nível de ácidos gordos livres e triglicérideos, assim como níveis reciprocamente baixos de colesterol HDL.

A causa deste tipo de diabetes ainda não se encontra esclarecida, no entanto, pensa-se que haja influência de fatores genéticos e ambientais (entre eles obesidade, dieta, falta de atividade física e infeções virais). Normalmente, este tipo de diabetes é diagnosticado a partir dos 40 anos. Os sintomas podem envolver poliúria, sede constante, fome, perda de peso, fadiga extrema.

Normalmente não é necessário administrar insulina neste tipo de diabetes. Contudo, cerca de 30% dos doentes beneficiam da sua administração para manter os níveis sanguíneos de glucose controlados.



Um adulto saudável produz insulina num nível basal. Ou seja, a secreção de insulina atinge um pico 1 hora após a refeição e volta ao normal passadas 2 horas. Não é possível, tecnicamente, reproduzir o perfil glicémico normal, devido às limitações inerentes da administração de insulina.

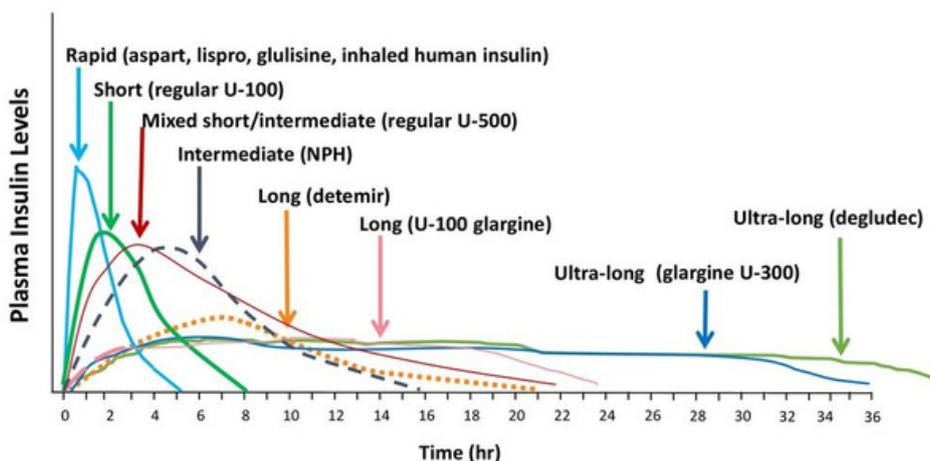
A terapia intensiva de insulina pretende restaurar o perfil de glucose durante o dia enquanto minimiza o risco de hipoglicémia, estes regimes intensivos envolvem múltiplas injeções diárias (MDI), de forma a replicar a secreção fisiológica normal de insulina. Assim, é usada uma insulina de ação longa para fornecer cobertura basal ou de fundo e análogos de insulina de ação rápida para atender às necessidades das refeições.

PRINCIPAIS TIPOS DE INSULINA

Existem quatro grandes grupos de insulinas:

1. insulinas de ação rápida (início de ação muito rápido e de curta duração)
2. insulinas de ação intermédia
3. insulinas de ação lenta com rápido início de ação
4. insulinas de ação longa com início lento de ação

Pharmacokinetic Profile of Currently Available Single Insulin Products



Hirsch IB. *N Engl J Med.* 2005; 352:174-83.
Flood TM. *J Fam Pract.* 2007; 56(suppl 1):S1-S12.
Becker RH et al. *Diabetes Care.* 2015; 38:637-43.

Figura 1-Perfil farmacocinético dos diferentes tipos de insulina

Um adulto saudável produz insulina num nível basal. Ou seja, a secreção de insulina atinge um pico 1 hora após a refeição e volta ao normal passadas 2 horas. Não é possível, tecnicamente, reproduzir o perfil glicémico normal, devido às limitações inerentes da administração de insulina.



A terapia intensiva de insulina pretende restaurar o perfil de glucose durante o dia enquanto minimiza o risco de hipoglicémia, estes regimes intensivos envolvem múltiplas injeções diárias (MDI), de forma a replicar a secreção fisiológica normal de insulina. Assim, é usada uma insulina de ação longa para fornecer cobertura basal ou de fundo e análogos de insulina de ação rápida para atender às necessidades das refeições.

INSULINAS DE AÇÃO RÁPIDA

Estão disponíveis 3 tipos diferentes de análogos de insulina de ação rápida: lispro, aspártica, glulisina.

Este tipo de insulina permite uma reposição mais fisiológica dos níveis de insulina prandial, devido ao início rápido e pico precoce.

A sua principal vantagem é o facto de poder ser tomada antes da refeição sem prejudicar o controlo de glucose. A sua duração de ação é cerca de 4-5 horas, no máximo, reduzindo o risco de hipoglicémias.

INSULINAS DE AÇÃO INTERMÉDIA

Este tipo de insulina refere-se às insulinas NPH, também designadas por protamina neutra de Hagedorn ou insulina isofânica.

Ao contrário da insulina regular, a NPH possui uma ação prolongada que demora entre 4 a 8 horas para fazer efeito, podendo durar até 12 horas. A sua absorção e início de ação são retardados pela combinação de quantidades apropriadas de insulina e protamina. Após a injeção subcutânea, enzimas teciduais proteolíticas degradam a protamina para permitir a absorção de insulina.

O uso clínico da NPH está a diminuir devido à sua farmacocinética adversa e à disponibilidade de análogos de insulina de ação prolongada, que têm ação mais previsível e fisiológica.

INSULINAS DE AÇÃO LENTA COM RÁPIDO INÍCIO DE AÇÃO

Neste grupo encontra-se a insulina regular, uma insulina de ação lenta, bastante idêntica à insulina humana.

O seu efeito inicia-se em 30 minutos, o pico aparece após 2-3 horas da injeção e geralmente dura 5-8 horas. No entanto, quando a insulina regular é administrada com as refeições, a glicose no sangue aumenta mais rapidamente do que a insulina, resultando em hipoglicemia pós-prandial precoce e aumento do risco de hipoglicemia pós-prandial tardia. Portanto, a insulina regular deve ser injetada, no mínimo, 30-45 minutos antes da refeição para minimizar a incompatibilidade.

É particularmente útil para terapia intravenosa no controlo da cetoacidose diabética e quando a necessidade de insulina se altera rapidamente, como após cirurgias ou durante infeções agudas.

INSULINAS DE AÇÃO LENTA COM INÍCIO DE AÇÃO LENTO

Neste último grupo de insulinas incluem-se a insulina detemir, glargina e degludec.



- **Insulina glargina:** é uma insulina análoga, desenvolvida com o objetivo de repor os níveis de insulina basal, fornecendo um nível contínuo, mas baixo, de insulina circulante. É um medicamento solúvel, sem pico, com ampla concentração plasmática. A insulina glargina tem um início de ação lento (1-1,5 h) e atinge um efeito máximo passadas 4-6 horas, durando o efeito entre 11-24 horas. Normalmente, é administrada uma vez ao dia. No entanto, pode ser aumentada para duas vezes ao dia para indivíduos muito sensíveis ou resistentes.
- **Insulina detemir:** é, também, um análogo de insulina de ação lenta, recentemente desenvolvido, estando o uso associado a menos hipoglicemias comparativamente à insulina NPH. A insulina detemir tem um início de ação dependente da dose, de 1-2 horas, e duração de ação de mais de 12 horas. É administrado duas vezes ao dia.
- **Insulina degludec:** as modificações realizadas nesta molécula conferem uma duração de ação superior a 40 horas e reduz a variabilidade plasmática intraindividual com uma dose única diária. Assim, permite uma administração mais flexível nas horas da administração. No entanto, recomenda-se administrar sempre à mesma hora uma vez ao dia, sendo necessário garantir um intervalo mínimo de 8 horas entre administrações.

MISTURA DE INSULINAS

Devido ao facto da insulina intermédia NPH necessitar de várias horas para atingir os níveis terapêuticos, o seu uso necessita normalmente de suplementos de insulina rápida antes das refeições. Por conveniência, estas insulinas são frequentemente misturadas na mesma seringa antes da administração, podendo ter várias concentrações (30-70%, 25-75%, 50-50%). As insulina lispro, aspártica e glulisina podem ser misturadas com a insulina NPH sem afetar a sua rápida absorção. As insulinas de ação lenta não podem ser misturadas. Os principais inconvenientes destas misturas de insulinas pendem-se com os seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos altamente dependentes da dose, assim como, a variabilidade na absorção.

RESUMO DAS INSULINAS

	tipo de insulina	nome comercial	início de ação	pico máximo	duração de ação
PRANDIAL	ação ultra-rápida				
	Lispro	Humalog			
	Aspártico	Novorapid	5 - 15 minutos	45-74 minutos	2-4 horas
	Glulisina	Apidra			
	ação rápida				
	Regular	Actrapid Humulin	30 minutos	2- 4 horas	5 - 8 horas



	tipo de insulina	nome comercial	início de ação	pico máximo	duração de ação	
BASAL	ação intermédia					
		Insulatard				
	NPH	Insuman Basal	2 horas	4-8 horas	12 horas	
		Humulin NPH				
	ação lenta					
		Detemir	Levemir		12-18 horas	
			Lantus			
		Glargina	Abasaglar	2 horas	sem pico	2-4 horas
			Toujeo		mais de 36 horas	
		Degludec	Tresiba		mais de 40 horas	
MISTURAS	com insulina humana					
		Humulin 3070				
	Regular + NPH		30 minutos	duplo	12 horas	
		Mixtard 30				
	com insulina humana					
	Apártica + NPH	Novomix 30, 50 e 70	10-15 minutos	dulpo	12 horas	
Lispro +NPH	Humalog Mix 25, 50 e KwikPen	10-15 minutos	dulpo	12 horas		

CONCLUSÕES

Não há um esquema de tratamento melhor que outro, devendo sempre ser adaptado ao indivíduo e revisto frequentemente. Deve-se ter em conta os valores da glicémia capilar (medidos várias vezes ao dia) e frequência de efeitos adversos, entre os quais, hipoglicémias noturnas, mas também o estilo de vida do doente e a sua adesão à terapêutica.

Fontes

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). Basic And Clinical Pharmacology. 12 ed. :McGraw-Hill, 2017. 1202 p.

Infac- Informacion farmacoterapêutica (2017), vol. 25, Osakideiza

Melo, M.; Rosário, F.; Dores, F. (2019), Insulinas em Portugal – Novas Respostas a Velhas Questões, Revista Portuguesa de Diabetes; 14 (1): 11-20

Ahmad, Kafeel (2014), Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus, JTCM, 34(2): 234-237

Cunha IND, Santos HJ. Atualização na farmacoterapia da diabetes. Boletim Do CIM.2008:3-4

Hirsch IB. Insulin analogues. The New England journal of medicine. 2005;352(2):174-83