



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

TATIANE DE ARAUJO NASCIMENTO

**INSULINAS DE AÇÃO PROLONGADA E DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE
DIABÉTICOS ATENDIDOS EM UMA DAS GERÊNCIAS REGIONAIS DE SAÚDE DO
ESTADO DA PARAÍBA**

CAMPINA GRANDE-PB

2014

TATIANE DE ARAUJO NASCIMENTO

**INSULINAS DE AÇÃO PROLONGADA E DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE
DIABÉTICOS ATENDIDOS EM UMA DAS GERÊNCIAS REGIONAIS DE SAÚDE DO
ESTADO DA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em forma de artigo científico ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de bacharel no curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros

CAMPINA GRANDE-PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

N244i Nascimento. Tatiane de Araujo.

Insulinas de ação prolongada e de ação rápida no tratamento de diabéticos atendidos em uma das gerências regionais de saúde do Estado da Paraíba [manuscrito] / Tatiane De Araujo Nascimento. - 2014.

28 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros, Departamento de Farmácia".

1. Diabetes melito. 2. Insulinas análogas. 3. Controle glicêmico. I. Título.

21. ed. CDD 616.462

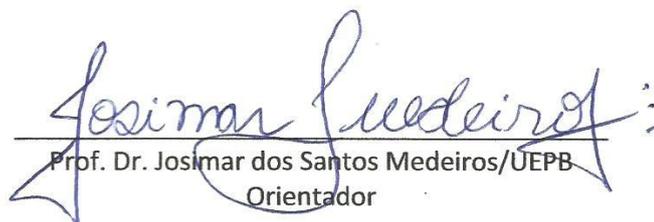
TATIANE DE ARAUJO NASCIMENTO

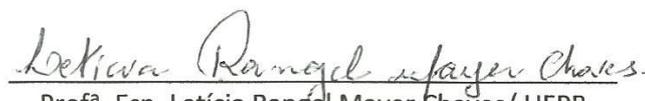
INSULINAS DE AÇÃO PROLONGADA E DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE
DIABÉTICOS ATENDIDOS EM UMA DAS GERÊNCIAS REGIONAIS DE SAÚDE DO
ESTADO DA PARAÍBA

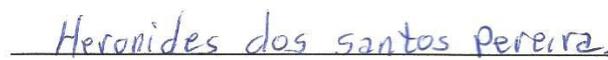
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em
forma de artigo científico ao Departamento de
Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito para obtenção do título de bacharel
no curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros

Aprovado em: 17 / 11 / 2014


Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros/UEPB
Orientador


Profª. Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves/UEPB
Examinadora


Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira /UEPB
Examinador

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Josimar dos Santos Medeiros, por ter acreditado e confiado no desempenho deste trabalho, pela paciência em esclarecer minhas dúvidas, pela tranquilidade inesgotável, pelo exemplo de sua competência, que a todo o momento acreditou na possibilidade da realização deste trabalho, pela inestimável ajuda que contribuiu para concretização deste, pelos conselhos oferecidos, pelo exemplo como professor, orientador e pessoa.

A minha banca examinadora, Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira e Prof^a.Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves por aceitar o convite e pela disponibilidade, em especial a Prof^a Letícia que apesar da perda familiar, não exitou em aceitar o meu convite.

Aos meus pais e a Kaio Lucas porque além de serem as pessoas que mais amo, me proporciona momentos de tranquilidade, de compreensão, ao amor oferecido em todos os momentos, por todos os esforços, cuidados e sacrifícios realizados para que eu pudesse estudar e alcançar os meus objetivos, ao carinho, ao apoio incondicional, de que sempre poderei contar com suas ajuda, aos conselhos, por ser minha fortaleza, meu refúgio. Mas gostaria de agradecer em especial a minha querida e amada mãe, Adrina Araujo por estar sempre do meu lado, por ser o meu maior exemplo de amor, fé, superação, vontade de viver, por confiar e acreditar nos meus sonhos e poder junto comigo realizar todos eles.

Aos meus amados irmãos, sobrinhas, por formarmos essa família a qual amo e não trocaria por nenhuma outra.

A Elton pela paciência inesgotável, por compartilhar comigo momentos de alegria, de emoção, de tristeza também, de ser essa pessoa tão especial em minha vida, de me falar e demonstrar o quanto me ama, porestar do meu lado sempre que precisei e de saber que sempre estará comigo.

INSULINAS DE AÇÃO PROLONGADA E DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE DIABÉTICOS ATENDIDOS EM UMA DAS GERÊNCIAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DA PARAÍBA

Nascimento, Tatiane de Araujo¹.

RESUMO

O diabetes melito é uma síndrome de etiologia múltipla caracterizada pela menor utilização da glicose pelos tecidos periféricos, que decorre da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma de exercer adequadamente seus efeitos, é consenso à necessidade da manutenção de um controle glicêmico satisfatório em todos os pacientes, isto é, um grau de controle que previna a sintomatologia aguda e crônica atribuída à hiperglicemia e à hipoglicemia. Este trabalho teve o objetivo de avaliar a efetividade do uso de insulinas análogas no controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 1 e diabetes melito tipo 2 que pertencem ao protocolo de insulinas análogas de uma das Gerências Regionais de Saúde do Estado do Paraíba. Foi feita uma correlação das insulinas com o objetivo de avaliar os tipos de insulinas, as mais utilizadas de acordo com o tipo de diabetes. Foram analisados: sexo, idade, tipo de diabetes, tipo de diabetes relacionada ao sexo, medicação utilizada no controle do diabetes de acordo com o tipo, presença de retinopatia diabética e necessidade de tratamento oftalmológico. Tratou-se de uma pesquisa avaliativa de estudo transversal, desde julho de 2013 a julho de 2014. Existiu uma grande percentagem do sexo feminino em relação ao sexo masculino, bem como uma grande percentagem da quantidade de diabetes melito tipo 2. Assim sendo, é de fundamental importância a necessidade do uso de insulinas análogas para o controle glicêmico dos portadores de diabetes melito tipo 1 e diabetes melito tipo 2 uma vez que reduz os riscos de complicações crônicas da doença, tais como retinopatias e neuropatias.

Palavras-chave: Diabetes melito. Insulinas Análogas. Controle Glicêmico.

¹ Graduanda do Curso de Farmácia Generalista da Universidade Estadual da Paraíba.
E-mail: Tatyane13araujo@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito é considerado um dos mais sérios problemas de saúde pública, em todo mundo. No Brasil, segundo o Censo do IBGE de 2010, existem cerca de 12.054.827 (Doze milhões cinquenta e quatro mil e oitocentos e vinte e sete) pessoas com diabetes melito. O aumento da doença é consequência do envelhecimento populacional, do estilo de vida como a transição dos padrões nutricionais e sedentarismo, uma vez que estas são as principais causas de diabetes melito tipo 2, sendo o tipo predominante da doença. Ainda fatores genéticos, aumento da circunferência abdominal e obesidade associada à hipertensão são alguns dos principais agentes que contribuem para o desenvolvimento do diabetes melito (BRASIL, 2012; TEIXEIRA et al., 2009).

O diabetes melito é uma síndrome de etiologia múltipla caracterizada pela menor utilização da glicose pelos tecidos periféricos, que decorre da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma de exercer adequadamente seus efeitos, que podem ser tanto pela deficiência de insulina ou por mecanismos que impeçam sua ação (FARIAS, 2007).

A doença é classificada em quatro tipos, o tipo 1 é causado por um ataque autoimune às células β -pancreáticas, que resulta numa depleção gradual dessas células; também em tipo 2, sendo a forma mais comum da doença, correspondendo a mais de 90% dos casos e está praticamente associado a dois mecanismos: disfunção de células β e resistência à ação da insulina; em diabetes gestacional e diabetes associada a outras síndromes (BOSI et al., 2009).

A hiperglicemia crônica está associada à disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Essas consequências do diabetes melito, intituladas como complicações crônicas, decorrem de alterações micro e macrovasculares. Dentre elas a retinopatia, principal causa de cegueira adquirida, insuficiência renal, amputações de membros, manifestações de disfunção do sistema nervoso autônomo e disfunção sexual (ASSUNÇÃO; SANTOS; GIGANTE, 2001). A hiperglicemia apresenta sintomas como poliúria (excesso de urina), polidipsia (muita sede), perda de peso, polifagia (muita fome), visão turva e ainda complicação agudas que podem levar ao risco de vida, por exemplo, a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetônica (UKPDS, 1998; TEIXEIRA et al., 2009).

Devido o impacto social e econômico que tem ocasionado, em relação a termos de produtividade e custos, o diabetes melito em vários países, vem sendo reconhecido como problema de saúde pública com reflexos sociais importantes. Suas manifestações crônicas são ainda, na nossa realidade, causas comuns de hospitalização e absenteísmo no trabalho. As mais comuns são as doenças oculares, renais e vasculares que vem sendo apontadas como principais causas de invalidez e incapacitação para o trabalho (ORTIZ; ZANETTI, 2001).

A estratégia de prevenção das complicações crônicas do diabetes baseia-se no controle da hiperglicemia para tratamento precoce de suas complicações. É consenso a necessidade da manutenção de um controle glicêmico satisfatório em todos os pacientes, isto é, um grau de controle que previna a sintomatologia aguda e crônica atribuída à hiperglicemia e à hipoglicemia (BEM; KUNDE, 2006).

A insulina é o hormônio responsável pela regulação dos níveis de glicose no sangue. O aumento nestes níveis ocorre no caso de danos no pâncreas ou por defeitos nos receptores de membranas celulares, prejudicando a absorção da glicose pelos tecidos. Nesta situação, à medida que o fígado falha em detectar o alto nível de açúcar no sangue, através da quebra sistemática do glicogênio, o fígado continua a liberar glicose resultando assim, em excesso de glicose no sangue. A glicose começa a ser excretada na urina, quando seu nível no sangue excede a faixa de 180 a 200 mg/dl (GHISTA; SARMA, 2009).

O objetivo deste trabalho é avaliar a efetividade do uso de insulinas análogas no controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 1 e diabetes melito tipo 2, pertencentes ao protocolo de insulinas análogas de uma das Gerências Regionais de Saúde do Estado do Paraíba. Foi feita uma correlação dessas insulinas com o objetivo de avaliar os tipos de insulinas e as mais utilizadas de acordo com o tipo de diabetes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Diabetes melito tipo 1

Entre os vários tipos de diabetes, os tipos mais comuns são diabetes melito tipo 1 e tipo 2. O diabetes melito tipo 1 ocorre quando as células β produtoras de insulina, param de secretar o hormônio. Logo, os níveis de glucagon passam a ficar elevados, pois o mesmo continua a ser produzido nas células α (DEVADASON, 2010; LOPES, 2006; GRUNDY et al., 2004).

A prevalência do diabetes melito tipo 1 é de aproximadamente 5% a 10% na maioria dos casos de diabetes, sendo mais frequente em crianças e adultos jovens. Um indivíduo com diabetes melito tipo 1 necessita fazer uso diário de injeções de insulina, devido a não produção de insulina. Com a falta de insulina, a glicose não consegue ser absorvida pelos tecidos periféricos já que necessitam de glicose como energia, ou para ser armazenada no fígado, com isso ocorre um aumento de glicose na concentração sanguínea como consequência (BRAMSWIG; KAESTNER, 2012; GHISTA; SARMA, 2009; TEIXEIRA et al., 2009).

Pessoas com diabetes melito tipo 1, há a necessidade de aplicações diárias de insulina exógena para o controle metabólico. Com o objetivo de alcançar a homeostase na corrente sanguínea, logo a glicose circulante no organismo é mais facilmente captada nos tecidos, músculos e tecido adiposo, promovendo uma melhoria no bem estar geral destas pessoas (DEVADASON, 2010).

2.2 Diabetes melito tipo 2

O diabetes melito tipo 2 é caracterizado pelo aumento significativo da concentração de glicose na corrente sanguínea do organismo, no entanto, às células β não deixam de responder aos estímulos para secretar insulina. As células do corpo que passam a ser resistentes à insulina, ocasionando o acúmulo de glicose na corrente sanguínea promovendo a inibição da síntese de ATP, com o passar do tempo causa danos aos órgãos e tecidos (DEVADASON, 2010; LOPES, 2006; GRUNDY et al., 2004).

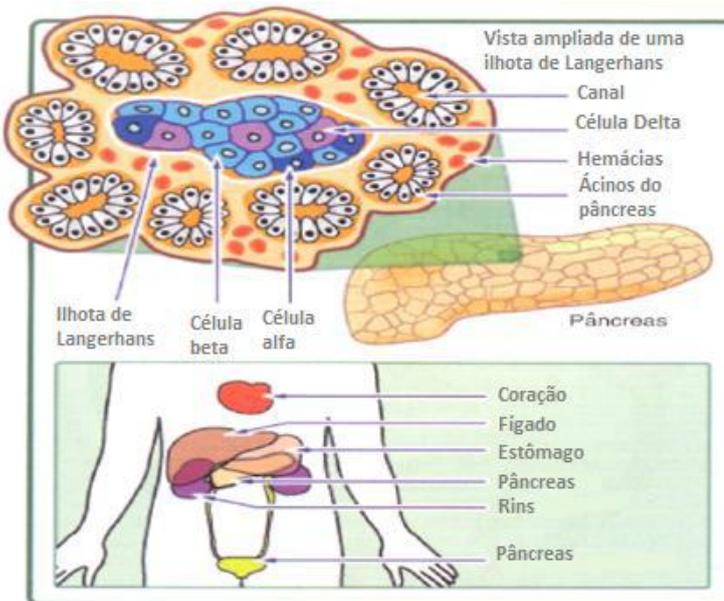
Segundo a Associação Americana de Diabetes o comprometimento aterosclerótico das artérias coronarianas, dos membros inferiores e cerebrais é comum nos pacientes com

diabetes melito do tipo 2, contudo constitui a principal causa de morte destes pacientes. Estas complicações macroangiopáticas podem ocorrer mesmo em estágio precoces do diabetes melito.

2.3 Insulinas

O hormônio insulina é produzido exclusivamente pelas células β do pâncreas. As células β estão localizadas nas ilhotas pancreáticas de Langerhans, as quais são pequenas ilhas de células endócrinas no pâncreas (Figura 1). Ela é responsável pela captação da glicose no músculo, nas células gordurosas e aumenta a síntese de glicogênio (GHISTA; SARMA, 2009; GRUNDY et al., 2004).

Figura 1 – Ilhotas de Langerhans, que contêm as células β produtoras de insulina e células α produtoras de glucagon.



Fonte: Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

A ausência de insulina combinada com o aumento dos hormônios glicagina, cortisol, catecolaminas aumentam a gliconeogênese, levando a liberação de ácidos graxos para a circulação e a oxidação hepática dos ácidos graxos em corpos cetônicos, causando cetonemia e acidose metabólica. Fenômeno este conhecido por Cetoacidose Diabética, sendo uma das complicações metabólicas agudas mais graves (KITABCHI et al., 2001).

A insulina é indicada para todos os pacientes com diabetes melito tipo 1 e para pacientes com diabetes melito tipo 2 que não consegue alcançar o controle glicêmico através de exercícios, dietas e hipoglicemiantes orais. A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, simulando o que ocorre com as secreções fisiológicas de insulina pelas células β -pancreáticas em pacientes não diabéticos (VENANCIO et al., 2012).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes melito as primeiras preparações de insulinas foram extraídas de animais no início da década de 80. Com o uso da tecnologia do DNA recombinante iniciou-se a era das insulinas biossintéticas, análogas das insulinas humanas: de ação rápida, Lispro em 1996; Aspart em 1999 e Glulisina em 2004, as de ação longa, Glargina em 2004 e Detemir em 2006. Na ANVISA estão registradas e disponíveis no mercado quatro marcas de insulinas NPH ou isófana (Insunorm[®], Novolin N[®], InsuneoN[®] e Hamolin[®]) e duas insulinas de ação longa (insulina Glargina – Lantus[®] e Determir - Levemir[®]).

A insulina NPH (Neutral Protamine de Hagedorn) ou isófana é a insulina exógena mais prescrita a diabéticos insulino-dependentes, e é também o composto insulínico mais barato disponível no mercado (VENANCIO et al., 2012).

2.3.1 Insulinas de Ação Prolongada

São consideradas alternativas terapêuticas para o controle glicêmico basal, possuindo o mesmo objetivo da insulina NPH neste sentido, ou seja, destina-se a mimetizar a secreção basal pancreática. Após a inoculação, a droga é lentamente liberada durante um período que varia entre 8 e 24 horas. Neste grupo estão a insulina glargina e a insulina detemir (BRASIL, 2013).

2.3.1.1 Insulina Glargina – Lantus[®]

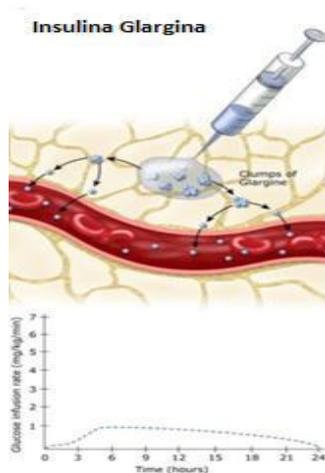
A insulina de ação prolongada comercialmente denominada Lantus[®] apresenta o tempo de ação de 24 horas no organismo e aplica-se apenas uma vez ao dia. Já a NPH, insulina intermediária normalmente possui tempo de ação de 6 horas, sendo aplicada duas

vezes ao dia. Ambas são insulinas basais porque suprem as necessidades do organismo entre as refeições e durante a noite (GUYTON; HALL, 2006; HIRSCH, 2005).

A Insulina Glargina: é insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana. É produzida pela substituição da aspargina na posição A21 da molécula de insulina humana pela glicina e adição de duas moléculas de arginina na posição B30. Essa modificação altera seu ponto isoelétrico reduz a solubilidade quando em contato com pH dos tecidos subcutâneo, já que são solúveis em pH ácido e retarda a absorção resultando num suprimento basal constante assemelhando-se a insulina fisiológica. Com a redução da glicose sem que haja pico com duração de ação longa, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, mas que seja no mesmo horário todos os dias (VENANCIO et al., 2012; WANG et al., 2007).

Apresenta-se na forma de solução ácida e incolor, que quando em contato com o pH neutro dos tecidos subcutâneo forma microprecipitado, permitindo assim uma absorção gradual na corrente sanguínea. Seu início de ação ocorre dentro de 2 a 4 horas mantendo seus níveis estáveis por 24 horas, não apresenta picos significativos(Figura 2). Apresenta também maior estabilidade glicêmica, menor incidência de hipoglicemias graves e noturnas e não há ganho de peso(ROLLIN et al., 2009).

Figura 2 – Absorção da Insulina Lantus para a corrente sanguínea

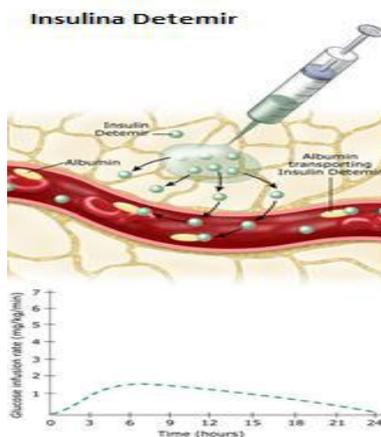


Fonte: Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

2.3.1.2 Insulina Detemir – Levemir®

É um análogo de insulina basal solúvel com longa ação. É produzida pela remoção do aminoácido treonina da posição B30 e a adição do ácido graxo, ácido mirístico na posição B29. O perfil de ação de tempo é significativamente menos diverso que a insulina NPH e a insulina Glargina. A ação longa resulta de forte autoassociação das moléculas de insulina Detemir no lugar da injeção e ligação de albumina na cadeia lateral de ácido graxo. É mais lentamente distribuída pelos tecidos periféricos alvo, em comparação com a insulina NPH. A diminuição da glicose sanguínea é causada pela absorção facilitada de glicose após ligação de insulina aos receptores de células adiposas e musculares e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado (Figura 3). A duração da ação pode chegar a até 24 horas dependendo da dose, podendo ser aplicada uma ou duas vezes ao dia (VENANCIO et al., 2012; REGAN; DUNGER 2006).

Figura 3 – Absorção da Insulina Detemir para a corrente sanguínea



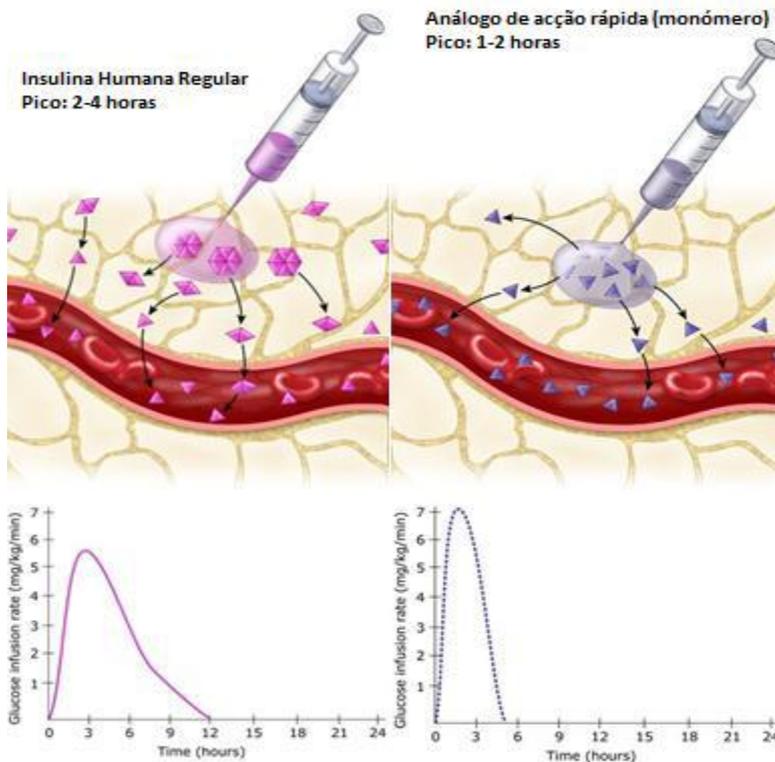
Fonte: Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

2.3.2 Insulinas de Ação Rápida

As insulinas de ação rápida são denominadas insulinas bolus, por apresentar ação mais rápida e curto tempo de absorção, evitando a hiperglicemia pós-prandial (Figura 4).

Deste modo, os fabricantes aconselham para uma melhor eficácia do tratamento, associar a administração de insulina basal com uma insulina bolus (HIRSCH, 2005).

Figura 4 – Comparação entre a Insulina Humana e os Análogos de Insulina de ação rápida



Fonte: Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

2.3.2.1 Insulina Lispro - Humalog®

A insulina lispro é um análogo da insulina humana desenvolvida por engenharia genética pela inversão de dois aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia beta, resultando a sequência da insulina Lis (B28) e Pro (B29). Esta insulina tem uma menor tendência para agregar-se no local de aplicação subcutânea, sendo absorvida mais rápida que a insulina regular, mimetizando o perfil fisiológico da insulina em resposta a uma refeição. Tem seu início ação rápida, entorno de 15 minutos atinge seu pico de ação em 1 hora e possui uma duração de 4 horas (MILECH; CHACRA; KAYATH, 2000).

Estudos clínicos tem demonstrado que esta insulina monômera possui efeitos benéficos, como a incidência de episódios de hipoglicemia, um melhor controle

glicêmicopós-prandial, em comparação a insulina regular. Além disso, a insulina lispro deve ser administrada antes, ou depois das refeições (FORD-ADAMS et al., 2003).

2.3.2.2 Insulina Asparte - Novorapid®

A insulina asparte difere da insulina humana por uma substituição na posição 28, onde a prolina é substituída pelo ácido aspártico inibindo a auto-agregação, facilitando sua dissociação na corrente sanguínea (HOME; LINDHOLM; RIIS, 2000). Devido a esta modificação, a insulina asparte possui um início de ação de 10 a 20 minutos, com concentrações séricas máximas alcançadas em 45 minutos, retornando aos níveis basais em aproximadamente 4 a 6 horas após a dose. Seu pico de ação é alcançado entre 1 e 3 horas com duração de 3 a 5 horas(RASKIN et al., 2000).

Estudos mostram que a substituição da insulina regular humana pela insulina asparte, com administração antes das refeições, melhoraram o controle glicêmico pós-prandial diminuído episódio de hipoglicemia, especialmente à noite (HELLER et al., 2012).Com relação às insulinas de ação basal, os análogos glargina e detemir, demonstram resultados superiores e significantes, apresentando uma menor variabilidade diária das glicemias quando comparados às insulinas humanas regulares(ROLLA, 2008).

2.3.2.3 Insulina Glulisina - Apidra®

É outro análogo de insulina de ação rápida obtido pela troca de asparagina por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia. Até o momento existem poucos estudos com a glulisina, que parece ser semelhante à lispro e à asparte em eficácia e eventos hipoglicêmicos. Devido a sua absorção mais rápida a sua administração deve ser realizada apenas 5-10 minutos antes das refeições, garantindo maior flexibilidade ao paciente e conseqüentemente melhorando a sua qualidade de vida. Sua meia vida mais curta reduz a necessidade de ingerir alimentos 2-3 horas depois de sua administração, o que se faz necessário com a insulina regular, cuja vida média maior, causa hipoglicemia pós-prandial. Apesar de suas estruturas químicas serem diferentes, nenhuma diferença significativa no tempo da ação ou duração foi relatada entre eles (SCHMID, 2007).

2.3.3 Insulina Lispro Protamina - Humalog mix®

A insulina Mix25 e a insulina Mix50 são pré-mistura que contêm insulina Lispro como insulina de ação rápida e insulina NPL como insulina intermediária. A insulina Lispro Mix25 corresponde a 25% de insulina Lispro e 75% da insulina NPL, já a insulina Lispro Mix50 corresponde a 50% de insulina Lispro e 50% de insulina NPL. As pré-misturas de insulina humana mais utilizada na prática clínica em todo mundo são aquelas com proporções de 70/30 ou de 80/20, respectivamente de insulina NPH e insulina regular, não havendo diferenças clínicas significativas entre as duas pré-misturas de insulinas. Por isso, a proporção 75/25 de insulina Mix25 foi à escolhida, por ser uma mistura dentro da variação das proporções mais utilizadas(DEFELIPPIS; BAKAYSA; BELL, 1998).

As pré-misturas Lispro melhoram o controle glicêmico pós-prandial com redução das excursões glicêmicas. Podem ser aplicada antes das refeições, ou em caso especial depois das refeições. Estudos têm demonstrado que o tratamento com insulina Lispro Mix25 pode reduzir o risco global de hipoglicemia, especialmente a hipoglicemia noturna (HANUSCH et al., 1999).

Pacientes que mais podem se beneficiar de insulina Lispro Mix25 são aqueles pacientes que estejam usando uma mistura de insulina curta/intermediária ou apenas NPH, ou que estejam com controle inadequado com agentes hipoglicemiantes orais. A Lispro Mix25 está também indicada para pacientes com diabetes melito tipo 2 que estejam iniciando o tratamento com insulina (MILECH; CHACRA; KAYATH,2001).

2.3.4 Liraglutida – Victoza®

A estrutura da liraglutida é baseada nas modificações de GLP-1(glucagon-like peptide-1) por meio da substituição de Lisina-34 por Arginina-34 e a fixação de uma cadeia de ácido graxo de 16 carbonos nos resíduos de Lisina 26, ligação esta feita por uma molécula de ácido glutâmico, que pode dificultar a clivagem pela DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4). Essa modificação parece ser suficientes para conferir resistência a liraglutida, alterações semelhantes também observadas à GIP (Peptídeo inibidor gástrico). As substituições feitas no GLP-1 (glucagon-like peptide-1)promovem a lenta absorção e degradação do liraglutida tendo em vista o GLP-1 (glucagon-like peptide-1) fisiológico, provavelmente através da

interação com albumina e uma capacidade de formar agregação no tecido subcutâneo, que resulta em um tempo para concentração máxima de 9-14 horas, e meia vida de até 13 horas após administração subcutânea, onde se percebe uma melhor adesão do paciente sem efeitos adversos com doses adequadas (CHIA; EGAN, 2008).

São características importantes da liraglutida na terapia medicamentosa, proporcionar baixo risco de hipoglicemia; melhora o funcionamento das células- β ; não tem correlação com ganho de peso; apresentam pequenos ou moderados efeitos adversos e é indicada administração de uma única dose diária. Com relação aos efeitos adversos mais frequentemente relatados foram náuseas e vômitos, especialmente nas doses mais elevadas (CHIA; EGAN, 2008).

A administração da liraglutida leva a redução da glicemia de jejum, aumento da primeira fase da secreção de insulina após as refeições e ainda supressão da produção pós-prandial do glucagon, somente quando os níveis de glicose encontram-se mais alto do que os normais (COSTA, 2006).

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

Este trabalho foi feito a partir de estudo transversal e experimental com pesquisa de campo, durante o período de Julho de 2013 a julho de 2014. Esta pesquisa faz parte de um projeto maior, intitulado *“Avaliação dos Desfechos Clínicos e Laboratoriais Relacionados à Atenção ao Diabético em Serviços do SUS”*, desenvolvido sob a orientação do professor Josimar Medeiros, em Campina Grande.

Visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, ao(s) sujeito(s) da pesquisa e ao Estado, e a Resolução UEPB/CONSEPE/10/2001 de 10/10/2001, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE- 0456.0.133.095-09) e foram cumpridas neste trabalho as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e suas complementares, outorgadas pelo Decreto nº 93933, de 24 de janeiro de 1997.

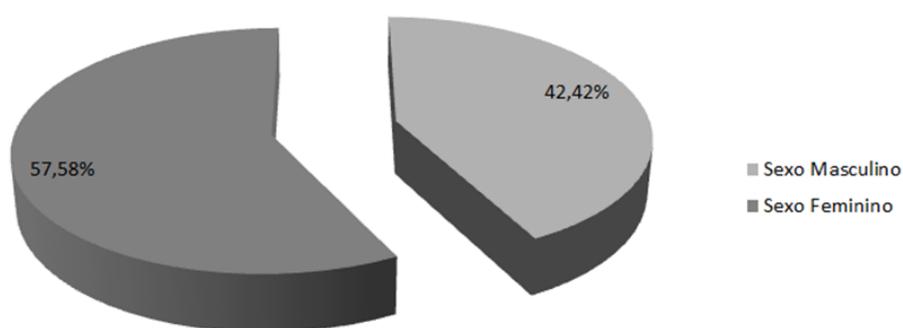
Amostra: foram avaliados 627 prontuários de pacientes atendidos em uma Gerência Regional de Saúde do Estado da Paraíba através de Ação Civil Pública e/ou Ação Judicial com diagnóstico de Diabetes tipo 1 e tipo 2, da zona urbana e rural, habitantes de Campina Grande ou de outras cidades que referenciam pacientes com diabetes para que fossem atendidos na rede de saúde básica de Campina Grande. Foram analisados: gênero, idade, tipo de diabetes, tipo de diabetes relacionada ao gênero, medicação utilizada no controle do diabetes de acordo com o tipo, presença de retinopatia diabética e necessidade de tratamento oftalmológico.

Os resultados da amostra foram registrados em planilhas, os dados foram submetidos à análise estatística descritiva por meio do software Microsoft Excel Enterprise 2007®, com o suplemento da ferramenta de análise de dados VBA.

4 DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

No presente estudo foram avaliados 627 prontuários de pacientes portadores de diabetes melito, destes usuários atendidos, 42,42% (n=266) eram do sexo masculino e 57,58% (n=361) do sexo feminino (Gráfico 1). A notável predominância de mulheres em relação aos homens participando de programas de atenção básica em diabetes pode está associado com uma maior preocupação das mulheres com a saúde.

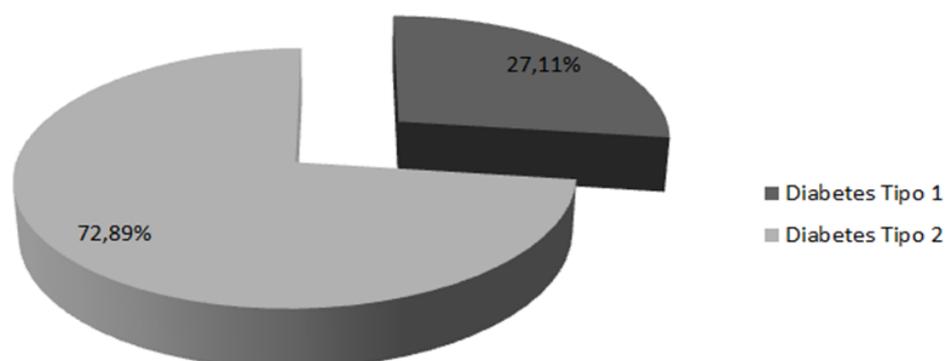
GRÁFICO 1 – Percentual de pacientes atendidos e avaliados segundo o gênero, 2014.



Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação ao tipo de diabetes melito, verificou-se que, a maioria dos pacientes eram portadores do diabetes melito tipo 2 com 72,89% (n=457) e diabetes melito tipo 1 com 27,11% (n= 170) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – Percentual de pacientes atendidos de acordo com o tipo de Diabetes, 2014.



Fonte: Dados da pesquisa.

Cerca de 90% a 95% dos casos de diabetes melito são do tipo 2, a qual geralmente desenvolvem-se em pessoas na idade adulta ou idosos. O diabetes melito tipo 2 está associado com a resistência à insulina no organismo. Os níveis de insulina nestes casos apresentam-se normais ou acima da média, mas as células do corpo respondem à insulina lentamente ou se tornam resistentes a este hormônio. Logo, existe uma falência progressiva da célula β -pancreática em secretar a insulina e devido às hiperglicemias constantes, este quadro pode resultar em danos em tecidos e órgãos com o passar do tempo (BRAMSWIG; KAESTNER, 2012; GHISTA; SARMA, 2009).

Quanto ao controle glicêmico, verificou-se medicação de forma injetável utilizada pelos usuários (tabela 1).

TABELA 1 – Quantificação dos 627 pacientes de acordo com a medicação.

Nome comercial	Princípio ativo	Nº de paciente	%
Lantus®	Glargina	263	41,94 %
Lantus® e Novorapid®	Glargina e Asparte	146	23,28 %
Lantus® e Humalog®	Glargina e Lispro	28	4,46 %
Lantus® e Apidra®	Glargina e Apidra	04	0,68 %
Levemir®	Detemir	13	2,07 %
Levemir® e Novorapid®	Detemir e Asparte	24	3,83 %
Levemir® e Humalog®	Detemir e Lispro	03	0,48 %
Novorapid®	Asparte	49	7,81 %
Novorapid® e NPH	Asparte e NPH	21	3,34 %
Humalog®	Lispro	14	2,23 %
Humalog® e NPH	Lispro e NPH	09	1,44 %
Humalogmix®	Lisproprotamina	03	0,48 %
Victoza®	Liraglutida	50	7,97 %
Total		627	100 %

Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação aos dados apresentados na tabela 1, a insulina Lantus® é a insulina mais utilizada pelos usuários atendidos na Gerência, visto que a mesma é uma insulina basal com

tempo de ação de 24 horas, no caso sendo necessária apenas uma aplicação diária que proporciona aos usuários maior segurança e comodidade na utilização da mesma.

Também é notável a utilização de insulinas basais de ação prolongada e intermediária como a Lantus®, Levemir® e NHP respectivamente, em associação com insulinas de ação rápida como Novorapid®, Humalog® e Apidra®, já que a utilização de uma insulina de ação prolongada e/ou intermediária com uma de ação rápida é recomendável, porque impede episódios de hiperglicemias e hipoglicemias especialmente noturnas.

Sobre as insulinas de ação rápida 7,81% (n=49) e 2,23% (n=14) de usuários utilizam Novorapid® e Humalog®, respectivamente, como única opção de terapia medicamentosa para o controle glicêmico, é importante ressaltar que as insulinas de ação rápida devem ser utilizadas em associação com as insulinas basais. Apenas 0,48% (n=3) de usuários atendidos na Gerência utilizam a Humalog mix® no controle glicêmico, pode ser utilizados antes das refeições e evita episódios de hipoglicemia noturna.

Entre as demais, destaque também para a Victoza® com 7,97% (n=50) de usuários, que apesar de não ser uma insulina, este fármaco permite o aumento da produção de insulinas pelas células-β e supressão do glucagon quando os níveis glicêmicos encontram-se alterados.

A terapia com análogos de insulina humana recombinante que se identifica próxima à insulina basal de uma pessoa normal, sendo definida conforme as necessidades de cada indivíduo, pois existem várias insulinas no mercado como, insulinas de ação prolongada, insulina de ação intermediária, insulina de ação rápida, insulinas de ação ultrarrápida, pois como qualquer outro fármaco, cada uma destas, apresenta farmacodinâmica diferente, elas divergem no início de ação e tempo de meia-vida. Em casos de terapias com insulinas análogas muitas vezes associam-se à contagem de carboidratos dos alimentos em a proporção da quantidade de insulina, sendo assim aplica-se a insulina de acordo com as necessidades de cada indivíduo (HIRSCH, 2005; S.B.D., 2009).

Quanto ao controle glicêmico, verificou-se a medicação de forma injetável utilizadas pelos usuários de acordo com o tipo de diabetes (tabela 2).

TABELA 2 - Quantificação dos 627 pacientes de acordo com a medicação e o tipo de diabetes.

Insulina (nome comercial)	Princípio ativo	Tipo 1	Tipo 2	Total %
Lantus®	Glargina	23,19%	76,81%	41,94 %
Lantus® e Novorapid®	Glargina e Asparte	30,82%	69,18%	23,28 %
Lantus® e Humalog®	Glargina e Lispro	46,43%	53,57%	4,46 %
Lantus® e Apidra®	Glargina e Apidra	25,00%	75,00%	0,68 %
Levemir®	Detemir	38,46%	53,84%	2,07 %
Levemir® e Novorapid®	Detemir e Asparte	33,33%	66,67%	3,83 %
Levemir® e Humalog®	Detemir e Lispro	66,67%	33,33%	0,48 %
Novorapid®	Asparte	34,69%	65,31%	7,81 %
Novorapid® e NPH	Asparte e NPH	0,0%	100%	3,34 %
Humalog®	Lispro	35,71%	64,29%	2,23 %
Humalog® e NPH	Lispro e NPH	0,0%	100%	1,44 %
Humalogmix®	Lisproprotamina	33,33%	66,67%	0,48 %
Victoza®	Liraglutida	0%	100%	7,97 %
Total				100 %

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com os dados da tabela 2, os paciente com diabetes melito tipo 2 são os maiores usuários de insulina dentre os paciente com diabetes tipo 1 e tipo 2 atendidos na Gerência. Dados importantes tendo em vista que o diabetes melito tipo 2 pode ser controlado com hipoglicemiantes orais, atividade física e alimentação correta.

Ainda de acordo com os dados apresentados na tabela 2, usuários com diabetes melito tipo 1, utilizam de forma errônea apenas a insulina Novorapid® (34,69%) e a Humalog® (35,71%), sem nenhuma associação com qualquer outra insulina basal, que pode ser tanto de ação prolongada ou intermediária, visto que pacientes com diabetes melito tipo 1 é incapaz de produz insulina, daí a necessidade de uma insulina basal. Com relação às

insulinas de ação rápida Novorapid® e Humalog®, em associação com a insulina NPH todos os usuários (100%) são diabéticos tipo 2, tendo em vista que a insulina NPH é a insulina mais prescrita e a mais barata em relação as de ação intermediária e prolongada. Sobre a Humalog Mix® 33,33% (n=1) dos usuários com diabetes melito tipo 1, utiliza a mesma como terapia medicamentosa, sendo que a Humalog Mix® é mais indicada para paciente com diabetes melito tipo 2, que estão iniciando o tratamento com insulina.

Sobre a Victoza® todos os usuários assistidos pela Gerência são pacientes diabéticos tipo 2, visto que a utilização da mesma dá-se para o controle glicêmicos em diabéticos tipo 2, e na perda de peso no tratamento da obesidade.

Em um estudo com pacientes diabéticos tipo 2, foi relatado que uma única dose de liraglutida foi capaz de restaurar a sensibilidade das células β à glicose. Além disso, foi demonstrado por meio de um estudo duplo-cego de 12 semanas que a liraglutida melhora a função da célula β e é eficiente no controle da glicemia em pacientes com diabetes melito tipo 2. Em doses de 0,225 a 0,75 mg por dia, a liraglutida diminui os níveis de HbA1c em pacientes com diabetes melito tipo 2, em até 0,75% comparando a um placebo. Outro dado experimental mostra que a liraglutida em doses diárias de 0,45 a 0,75 mg melhorou o controle glicêmico e o peso corporal tanto quanto à metformina (COSTA, 2006).

5 CONCLUSÕES

O diabetes melito é uma doença que atualmente afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e pode ser caracterizada por uma completa ausência de insulina, conhecida como diabetes melito tipo 1, causada pela destruição autoimune das células- β do pâncreas, ou por uma diminuição da produção de insulina, diabetes melito tipo 2. A insulina é responsável por várias funções importantes no organismo, como desenvolvimento dos tecidos, crescimento e homeostase da glicose no corpo. Então, a presença desta doença constitui um grave problema de saúde, caso não seja diagnosticada cedo, uma vez que existem inúmeras complicações adjacentes que podem aumentar a mortalidade.

No que se diz a respeito dos resultados obtidos, a maioria dos pacientes atendidos são diabéticos tipo 2, podendo estar relacionado ao sedentarismo, condições socioeconômicas, escolaridade, tendo em vista que são pacientes de regiões carentes, quanto às mulheres, ainda são as que mais se preocupam com a saúde procurando os programas de atenção básicas aos diabetes.

As insulinas análogas oferecidas pela Gerência Regional de Saúde do Estado da Paraíba, são uma importante alternativa para aos pacientes diabéticos tipo1 e diabéticos tipo 2 que não conseguiram um bom resultado por meio de insulinas convencionais, ou ainda hipoglicemiantes orais nos caso dos diabéticos tipo1 e diabéticos tipo 2 respectivamente. Entretanto, para garantir que o tratamento seja um sucesso bem como o uso racional é de suma importância que os profissionais de saúde analisem as particularidades do uso das insulinas análogas.

INSULINS PROLONGED ACTION AND QUICK ACTION IN THE TREATMENT OF DIABETES TREATED IN ONE OF MANAGERMENTS REGIONAL HEALTH OF THE STATE OF PARAÍBA

Nascimento, Tatiane de Araujo.

ABSTRACT

Diabetes melito is a syndrome of multiple etiologies characterized by lower utilization of glucose by peripheral tissues, which results from lack of insulin and/or the inability of it to properly exert its effects, the consensus is the need of maintaining a satisfactory glycemic control in all patients, that is, a degree of control that prevents chronic hyperglycemia and assigned to the acute symptoms and hypoglycaemia. This work aimed to evaluate the effectiveness of the use of insulin analogues in glycemic control in patients with diabetes melito type 1 and type 2 diabetes melito who belong to the protocol of insulin analogues of the Regional Offices of Health of the State of Paraíba. A correlation of insulin in order to assess the types of insulin, the most used according to the type of diabetes was made. Were analyzed: age, sex, type of diabetes, type of diabetes related to sex, drugs used in diabetes management according to the type, and presence of diabetic retinopathy need for eye care. This was an evaluative research sectional study, from July 2013 to July 2014. There was a large percentage of females compared to males, as well as a large percentage of the amount of diabetes melito type 2. Therefore, it is of fundamental importance to the need of the use of insulin analogues for the glycemic control of patients with diabetes melito type 1 and type 2 diabetes melito since it reduces the risk of chronic complications such as retinopathy and neuropathy.

KEYWORDS: Diabetes melito. Analog insulins. Glycemic control.

REFERÊNCIAS

- ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS, I. S.; GIGANTE, D. P. Atenção primária em diabetes no sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Rev Saúde Pública**, v.35, n.1, p.88-95, 2001.
- BEM, A. F.; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes melito. **Bras Patol Med Lab**, v. 42 , n. 3, p. 185-191, junho 2006.
- BOSI, P. M.; CARVALHO, A. M; CONTRERA, D.; CASALE, G.; PEREIRA, M. A.; GRONNER, M. F.; DIOGO, T. M.; TORQUATO, M. T. C. G.; OISHI, J.; LEAL, A. M. O. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, p.53/6, 2009.
- BRAMSWIG, N. C.; KAESTNER, K. H. Epigenetics and diabetes treatment: an unrealized promise? **Trends Endocrinol Metab.**, Berkeley-CA, v. 23(6), p. 286-91, Jun 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dados sobre Diabetes/n:___., Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – VIGITEL BRASIL**, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Insulinas análogas para diabetes melito tipo I**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 114, 2013.
- CHIA, C. W.; EGAN, J. M. Incretin-based therapies in type 2 diabetes melito. **Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 10, p. 3703-3716, Oct., 2008.
- COSTA, A. F. Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. **Adv Stud Med**, v. 6, p. 618-626, Jul., 2006.
- DEFELIPPIS, M. R.; BAKAYSA, D. L.; BELL, M. A. Preparation and characterization of a crystalline suspension of (Lys B28, pro B29)-human insulin analogue. **J Pharm sci**, v. 87, n.22, p.170-176, 1998.
- DEVADASON B. **Insulin Infusion Pumps and Continuous Monitoring**. Frost & Sullivan [Internet]. 2010. Disponível em: <<http://www.frost.com/sublib/display-market-insight-top.do?id=213722602>>. Acesso em 02 de Out. de 2014.
- FARIAS S. R. **Bioquímica clínica: uma abordagem geral**. Campina Grande: EDUEPB, 2007.
- FORD-ADAMS, M. E.; MURPHY, N. P.; MOORE, E. J.; EDGE, J. A.; ONG, K. L.; WATTS, A. P.; ACERINI, C. L.; DUNGER, D. B. Insulin Lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes melito. **Diabetic Medicine**. v.20, p. 656-660, 2003.

GHISTA, D. N.; SARMA, D. **Applied Biomedical Engineering Mechanics**. New York: CRC Press, 2009.

GRUNDY, S. M.; HANSEN, B.; SMITH, S. C. Jr.; CLEEMAN, J. I.; KAHN, R. A. **Clinical Management of Metabolic Syndrome**. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, *Circulation* nº. 109, p. 551-556, 2004.

GUYTON A. C., HALL J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 11ª. Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HANUSCH U.; WOODWORTH J.; ROACH P.; RISTIC S. Postprandial and Preprandial administration of Humalog mix25 provide comparable glycemc control. **Diabetologia** v.42 n.11 p.240, 1999.

HELLER, S.; BUSE, J.; FISHER, M. BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. **Lancet**. v.379, p.1489-1497,2012 .

HIRSCH I. B. **Insulin Analogues**. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, n. 352, p. 174-183, 2005.

HOME, P. D.; LINDHOLM, A.; RIIS, A.; Insulin aspar tvs human insulin in the management og long-term blood glucose control in type 1 diabetes melito: a randomized controlled trial. **Diabetic Medicine**, v.17, n. 11, p. 762-770, 2000.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; BARRET, E. J.; KREISBERG, R. A.; MALONE, J. I. Management of hyperglycemiccrises in patients with diabetes. **Diabetes Care**. v. 24, p. 131-153, 2001.

LOPES, A. C. Diagnóstico e Tratamento.**Editora Manole**, Barueri, 2006.

MILECH, A.; CHACRA A. R.; KAYATH M. J. Menor incidência de hipoglicemia noturna co o uso de insulina lispro comparada a insulina regular no tratamento de pacientes com diabetes do tipo 1. **Arq Bras. Endocrinol Metab.**, v. 44 n. 2 p. 133-138, 2000.

MILECH, A.; CHACRA A. R.; KAYATH M. J. Revisão da hiperglicemia pós-prandial e a hipo glicemia no controle de diabetes melito – O papel da insulín lispro e suas pré-misturas nos picos e vales. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 45, n. 5, 2001.

ORTIZ, M. C. A.; ZANETTI, M. L. Levantamento dos fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em uma instituição de ensino superior. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 9, n. 3, p. 58-63 2001.

RASKIN, P.; GUTHRIE, R. A.; LEITER, L.; RIIS, A.; JOVANOVIC, L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v.23, n.5, p.583-588, 2000.

REGAN, F.M.; DUNGER, B. Use of new insulins in children. **Ed Arch Dis Child EducPract**, v. 91 p. 47-53, 2006.

ROLLA A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of insulin Analogues ad Preximed insulin Analogues Over Human insulins: Impact on Efficacy and Safety. **The American journalof Medicine**, v. 121 p. 9-19, 2008.

ROLLIN, G.; PUNALES, M.; GEREMIA, C.; CE, G. V.; TSCHIEDEL, B. Utilização da insulina glargina em crianças menores de oito anos de idade. **Arq Bras Endocrinol Metab** v. 53 n.6, 2009.

S.B.D. – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Manual Oficial De Contagem De Carboidratos Para Profissionais Da Saúde**. SBD - Departamento de Nutrição. Ed. Dois C, Rio de Janeiro, 2009.

S.B.D. – Sociedade Brasileira de Diabetes melito. **Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde**. Posicionamento oficial SBD nº 01/2011. São Paulo; 2011.

SCHMID, H. New options in insulintherapy. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. 146-154, 2007.

TEIXEIRA, C. R. S.; ZANETTI, M. L.; LANDIM, C. A. P.; BECKER, T. A. C.; SANTOS, E. C. B.; FRANCO, R. C. Automonitorização da glicemia capilar no domicílio: revisão integrativa da literatura. **Rev Eletr Enf**, v. 11, n. 4, p. 1006-1017, 2009.

UKPDS. UKProspective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** p. 352:837-853, 1998.

VENANCIO, S. I.; DALLORA, M. L. V.; LOESCHSERING, M. L.; NASCIMENTO,A. F. Insulinas de Ação Prolongada no Tratamento de Diabetes melito tipo 2.**Avaliação de Tecnologias de Saúde**., v. 14, n. 2, Fevereiro2012.

WANG, X. L.; LU, J. M.; PAN, C. Y.; MU, Y. M.; DOU, J. T.; BA, J. M. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. **Diabetes Research Clinical Practice**, v. 76, p. 30-36, 2007