

Catarina Isabel de Castro Pinto



“Novas Insulinas: vantagens reais e controvérsias”

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2013**

Catarina Isabel de Castro Pinto



“Novas Insulinas: vantagens reais e controvérsias”

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2013**

Catarina Isabel de Castro Pinto

“Novas Insulinas: vantagens reais e controvérsias”

Atesto a originalidade do trabalho

(Catarina Isabel de Castro Pinto)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas”

Sumário:

Com o intuito de colmatar as lacunas terapêuticas da insulina humana regular (IHR) e da insulina NPH surgiram no mercado, a partir de 1996, novas insulinas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas, designadas de análogos de insulina de ação rápida e de ação longa. São insulinas sintéticas que apresentam modificações específicas na sequência de aminoácidos, que lhes permitem mimetizar mais eficazmente a secreção de insulina endógena.

Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado três tipos de análogos de insulina de ação rápida - a lispro, a aspártico e a glulisina e dois tipos de análogos de insulina de ação longa - a detemir e a glargina. Recentemente foi aprovado, na Europa, um outro análogo de insulina de ação ultra-longa designado por insulina degludec.

Assim, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão crítica da literatura atual acerca dos análogos de insulina, destacando as suas vantagens e controvérsias.

Efetivamente, vários estudos reportam benefícios clínicos significativos dos análogos de insulina, comparativamente às insulinas humanas convencionais (IHR e NPH) em pacientes com diabetes. Estas vantagens incluem, por exemplo: a melhoria dos níveis de glucose pós-prandiais, a redução dos números de episódios hipoglicémicos (especialmente noturnos), o reduzido ganho de peso corporal (no caso particular da insulina detemir) e a melhor flexibilidade e comodidade na administração.

No entanto, apesar de todas as vantagens, algumas limitações/controvérsias têm sido mencionadas em relação à utilização destas novas insulinas, nomeadamente, os elevados custos de aquisição e o maior risco de aparecimento de cancro.

A obesidade e a diabetes são por si só dois fatores de risco para o desenvolvimento de cancro. Associados a eles, vários estudos reportam que a insulina glargina, utilizada no tratamento da diabetes, poderá ser um potencial fator de risco adicional. Contudo, estes resultados têm sido alvo de uma dualidade de posições. Por um lado existem estudos que sugerem um baixo risco de cancro e por outro, estudos que referem uma elevada associação entre o risco de cancro e o elevado tempo de exposição e/ou a utilização de elevadas doses.

Paralelamente, os elevados custos de aquisição são uma outra limitação ao uso destas insulinas quando comparadas com as insulinas humanas convencionais. Porém, existem autores que sugerem que estes custos são superados pela redução das complicações a longo prazo relacionadas com a diabetes, resultando em menores custos para a saúde e numa maior qualidade de vida para o paciente quando comparado com a IHR e a NPH.

Abstract

In order to fill the therapeutic gaps of regular human insulin (IHR) and NPH insulin, new insulins with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties appeared in the market, since 1996. Named rapid or long acting insulin analogues, these synthetic insulins have specific modifications in the amino acid sequence that enable them to more effectively mimic the endogenous insulin secretion.

Currently, there are three types of rapid acting insulin analogues - the lispro, aspart and glulisine, and two types of long acting insulin analogues - the detemir and glargine. Recently, another ultralong acting insulin analog, called insulin degludec, has been approved, in Europe.

The aim of this study is to conduct a critical review of the current literature about the insulin analogues, pointing out their advantages and controversies.

Several studies have reported significant clinical benefits of insulin analogues compared to conventional human insulins (NPH and IHR) in patients with diabetes. These advantages include, for example, the improvement of postprandial glucose, a reduction of the number of hypoglycemic episodes (especially nocturnal hypoglycemia), the reduction body weight gain (especially in the case of insulin detemir) and better flexibility and convenience in administration.

However, despite the advantages, some limitations/controversies have been mentioned regarding the use of these new insulins, namely, high costs of acquisition and higher risk of cancer development.

Obesity and diabetes are on their own two risk factors for developing cancer. Associated with them, several studies reported that insulin glargine used to treat diabetes may be an additional potential risk factor. However, these results have been subjected to a duality of positions as some studies suggest a low risk of cancer while others report a strong association between the risk of cancer and a high exposure time and/or the use of high doses.

At the same time, the high cost of these analogues represents an additional limitation to their use. However, some authors suggest that these higher costs are outweighed by the reduction in long-term complications related to diabetes, leading to lower health costs and higher quality of life for the patient when compared to IHR and NPH.

Agradecimentos

Escrever uma dissertação é um desafio aliciante, é algo muito especial na vida de um estudante, pois é o culminar de uma longa caminhada repleta de esforços. Um muito obrigado a todas as pessoas, que directa ou indirectamente, contribuíram para a concretização deste trajeto de 5 anos na Universidade Fernando Pessoa. Para tal, as minhas palavras de apreço e gratidão vão para:

- A minha família, especialmente aos pais, irmão, cunhada e sobrinha, por todos os esforços incondicionais que fizeram para permitir a concretização de mais uma etapa da minha vida;
- Ao meu namorado pela paciência, tolerância e compreensão prestada ao longo destes anos, pelo apoio e amor incondicional que me deu nos momentos mais complicados deste percurso, demonstrando-me que com esforço e dedicação é possível alcançar o que desejamos;
- A minha orientadora Professora Doutora Adriana Pimenta, e co-orientadora Professora Doutora Renata Souto, por todo o apoio que prestaram na realização desta dissertação com comentários construtivos e acima de tudo pela dedicação, disponibilidade, simpatia com que sempre me receberam;
- As minhas colegas e amigas do coração, pelo apoio, ânimo e ajuda prestada ao longo de todo o percurso universitário.

Índice

Índice de Figuras	iii
Índice de Tabelas	iii
Índice de Gráficos	iv
Abreviaturas	v
Introdução	1
Capítulo I. Perspetiva histórica da insulino-terapia	5
Capítulo II. Insulina	9
2.1. Secreção de insulina.....	11
2.2. Mecanismo de ação da insulina	12
2.3. Efeitos da insulina sobre as células-alvo	12
2.4. Classificação das insulinas de acordo com a sua duração de ação	14
Capítulo III. Análogos de Insulina	17
3.1. Análogos de insulina de ação rápida	18
3.1.1. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	20
3.1.2. Ensaio Clínicos: Eficácia e Segurança.....	24
3.1.3. Vantagens e desvantagens dos AIAR.....	27
3.2. Análogos de insulina de ação longa	29
3.2.1. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	31
3.2.2. Ensaio Clínicos: Eficácia e Segurança.....	33

3.2.3. Vantagens e desvantagens dos AIAL	36
3.3. Análogos de Insulina Ultra-Longa	39
Conclusão	42
Bibliografia.....	45

Índice de Figuras

Figura 1. História cronológica da insulino-terapia.	5
Figura 2. Conversão da pró-insulina em insulina. Por clivagem proteolítica, quatro aminoácidos básicos e o péptido C são removidos, convertendo a pró-insulina em insulina. Os locais de ação das endopeptidases PC2 e PC3 são apresentados (setas)....	10
Figura 3. Fatores de regulação da secreção de insulina	11
Figura 4. Estrutura molecular dos Análogos de insulina de ação rápida: insulina lispro, insulina aspártico e insulina glulisina.....	19
Figura 5. Estrutura molecular dos análogos de insulina de ação longa: insulina glargina, insulina detemir e insulina degludec	31

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características farmacocinéticas gerais das insulinas comercializadas em Portugal.....	16
Tabela 2. Perfis farmacocinéticos dos análogos de insulina de ação rápida na diabetes tipo 2 e sua comparação com os da IHR.	21
Tabela 3. Ensaios clínicos dos Análogos de insulina de ação rápida na diabetes tipo 2.	26
Tabela 4. Custos de aquisição dos análogos de insulina de ação rápida em Portugal... ..	28
Tabela 5. Perfis farmacocinéticos dos análogos de insulina de ação longa: insulina glargina e insulina detemir.	33
Tabela 6. Ensaios clínicos dos análogos de insulina de ação longa: Glar e IDet versus Insulina NPH.	35
Tabela 7. Custos de aquisição dos AIAL em Portugal.	37

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Perfis farmacocinéticos das insulinas comercializadas.	17
Gráfico 2. Perfis farmacocinéticos da insulina lispro, aspártico e glulisina quando comparadas com a IHR.....	20
Gráfico 3. Perfis farmacodinâmicos da insulina lispro e da insulina aspártico comparando com a IHR.....	22
Gráfico 4. Perfil farmacodinâmico da insulina glulisina e da insulina lispro.....	23
Gráfico 5. Perfil farmacodinâmico da insulina glulisina e da insulina aspártico.	23
Gráfico 6. Variabilidade intrapaciente da insulina detemir (27%), insulina glargina (48%) e insulina NPH (68%).....	32
Gráfico 7. Perfil farmacodinâmico dos AIAL: insulina glargina e insulina detemir em comparação com a insulina NPH.....	32
Gráfico 8. A) Taxa de hipoglicemia por hora, expressa em número de eventos por pessoa ao ano; B) Número de eventos hipoglicêmicos (todos os eventos reportados incluindo somente os sintomáticos) durante intervalos de tempo	34
Gráfico 9. Diferenças estatisticamente significativas (* $p < 0.05$) em termos de peso corporal observadas entre a insulina detemir e a insulina NPH em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2.....	36
Gráfico 10. Eficácia clínica da insulina degludec vs. Insulina glargina: A) Níveis de HbA1c; B) Níveis de Glucose plasmática em jejum e C) Glucose plasmática.	40
Gráfico 11. Taxa de episódios hipoglicêmicos observados com a insulina degludec vs. insulina glargina: A) Episódios hipoglicêmicos globais por participante; B) Episódios hipoglicêmicos noturnos por participante.....	41

Abreviaturas

AI: Análogos de insulina

AIAL: Análogos de insulina de ação longa

AIAR: Análogos de insulina de ação rápida

AIM: Autorização à introdução no mercado

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

AL: Almoço

AUC: Área sob a curva

Ca²⁺: Cálcio

Cmax: Concentração plasmática máxima

Compart: Comparticipação

CV: Coeficiente de variação

FF: Forma Farmacêutica

GIR: Taxa de infusão de glucose

GPP: Glucose pós-prandial

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

IAsp: Insulina aspártico

IDeg: Insulina degludec

IDet: Insulina detemir

IGF: Fator de crescimento semelhante à insulina

IGlar: Insulina glargina

IGlu: Insulina glulisina

IHB 30: Insulina humana bifásica 30

IHR: Insulina humana regular

IL: Insulina lenta

ILisp: Insulina lispro

Jant: Jantar

Not: Noturnos

NPH: Protamina Neutra de Hagedorn

NR: Não registado

NS: Não significativo

P.A.: Pequeno-almoço

PD: Propriedades farmacodinâmicas

PK: Propriedades farmacocinéticas

PVP: Preço de venda ao público

Sev: Severa

Sint: Sintomáticos

Sol. Inj: Solução injectável

Susp. Inj: Suspensão injectável

Tmax: Tempo necessário para atingir a concentração máxima

Introdução

A diabetes mellitus atinge cerca de 8,3% da população mundial, correspondendo a mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo (International Diabetes Federation, 2012). Portugal está entre os países com maior prevalência de diabetes tendo, segundo os resultados do observatório da diabetes, atingido em 2011 cerca de 12,7% da população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (Gardete Correia *et al.*, 2013). O presente relatório revelou, ainda, que a incidência de diabetes no mesmo ano foi de aproximadamente 652 novos casos por cada 100 000 habitantes (Gardete Correia *et al.*, 2013).

A diabetes é uma doença crónica de etiologia diversa, caracterizada por níveis elevados de glucose no sangue (OECDiLibrary, 2011; Kuzuya *et al.*, 2002). Pode ser classificada clinicamente em três tipos principais: tipo 1 (diabetes insulino dependente), tipo 2 (diabetes não insulino dependente) e gestacional (Rang *et al.*, 2008).

A diabetes tipo 1 corresponde, aproximadamente a 5-10% de todos os casos, sendo mais frequente em jovens com idade inferior a 20 anos, não obesos (Azevedo, 2006; DGS, 2013). É caracterizada por um défice absoluto de insulina resultante da destruição autoimune das células β pancreáticas (Rang *et al.*, 2008). Já a tipo 2, corresponde a mais de 90% de todos os casos de diabetes, e está por norma associada à obesidade (abdominal), à hipertensão arterial e à dislipidemia (DGS, 2013). É caracterizada por uma diminuição da secreção de insulina, bem como uma resistência a esta, devido a falta de sensibilidade dos tecidos hepáticos e musculares (Kuzuya *et al.*, 2002; Nolte & Karam, 2001; DeFronzo, 1999). Por fim, a gestacional ocorre exclusivamente em grávidas, cuja intolerância à glucose teve início ou foi reconhecida durante a gravidez e desaparece, geralmente, após o nascimento do bebé (Alberti *et al.* 2012).

Paralelamente, existem outros tipos específicos de diabetes mellitus, normalmente, provocados por modificações genéticas funcionais das células β , doenças do pâncreas exócrino, alteração da ação da insulina, endocrinopatias, medicamentos ou agentes químicos e infeções (Alberti *et al.*, 2012).

O diagnóstico precoce da diabetes, bem como o seu controle são medidas fundamentais para evitar as complicações a longo prazo, como por exemplo: a cegueira (retinopatia

diabética), úlceras nos pés, infeções ou amputação dos membros (neuropatia), insuficiência renal (nefropatia), acidentes vasculares cerebrais e doenças cardiovasculares (WHO, 2013).

Consequentemente, recomenda-se que os indivíduos com diabetes mantenham níveis pré-prandiais de glucose capilar entre 70-130 mg/dL (3,9-7,2 mmol/L) e níveis pós-prandiais inferiores a 180 mg/dL (< 10 mmol/L). Neste sentido, também é fundamental analisar os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), uma vez que estes refletem a média dos níveis de glicemia nos três meses antecedentes (American Diabetes Association, 2013).

A HbA1c tem por base uma reação não enzimática, lenta e irreversível, designada de glicação, entre a molécula de glucose e os grupos amina livres da hemoglobina dos eritrócitos. Esta varia em função da exposição dos eritrócitos à concentração de glucose. A HbA1c apresenta, clinicamente, a vantagem de refletir os níveis glicémicos médios das últimas 8 a 12 semanas, tendo em conta que o tempo médio de vida de um eritrócito é de 120 dias (DGS, 2011). Assim sendo, estes níveis devem ser inferiores a 7% em indivíduos diabéticos (American Diabetes Association, 2013). Segundo a Direção Geral de Saúde, os níveis de HbA1c devem ser medidos a cada seis meses. No entanto, existem exceções, em que se aconselha uma medição de três em três meses, concretamente, nos pacientes cujo tratamento tenha sido, recentemente, alterado ou que não tenha obtido os níveis terapêuticos propostos (DGS, 2011).

A diabetes é uma das principais causas de mortalidade e de ausência de qualidade de vida em Portugal, sendo considerada, segundo a Circular Normativa da Direção Geral de Saúde (2007), um problema de saúde pública de elevada magnitude. Por isso, é fundamental prevenir e controlar a diabetes, através de medidas educativas, para evitar a instalação da doença e as complicações a ela inerentes. Há, contudo, situações em que a educação dos pacientes não é suficiente, tornando-se assim imprescindível recorrer a medidas terapêuticas para evitar a evolução da doença (Candeias *et al.*, 2007).

Terapeuticamente, a insulino terapia é a base do tratamento da diabetes de tipo 1 (insulinodependentes), podendo ser também imprescindível no tipo 2 (não insulinodependentes), principalmente, quando não se alcançam níveis controlados de

glicemia pelos métodos não farmacológicos ou antidiabéticos orais (American Diabetes Association, 2011).

Recentemente apareceram no mercado os análogos de insulina (Hartman, 2008). São insulinas sintéticas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas que visam mimetizar mais eficazmente a secreção de insulina endógena (Cameron & Bennett, 2009; Sciacca *et al.*, 2012). Diferem da insulina humana convencional, já que apresentam modificações específicas na sequência de aminoácidos da molécula de insulina (Rolla, 2008).

No que respeita, às modificações introduzidas nos análogos de insulina de ação rápida, estas permitem obter um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta, possibilitando um melhor controlo da hiperglicemia pós-prandial. Por outro lado, as modificações impostas nos análogos de insulina de ação longa possibilitam a obtenção de um perfil de ação mais sustentado com picos de ação mais discretos (perfil similar à secreção basal de insulina), o que permite um melhor controlo dos níveis de glicemia entre as refeições (Rolla, 2008).

Consequentemente, vários estudos demonstram um conjunto de vantagens dos análogos de insulina face à IHR e à insulina NPH, nomeadamente: a melhoria dos níveis de glucose pós-prandiais, o reduzido ganho de peso corporal (insulina detemir), a melhor flexibilidade e comodidade de administração (Luís & Romero, 2013; Rolla, 2008) e a redução do número de episódios hipoglicémicos noturnos (Luís & Romero, 2013; Heller *et al.*, 2007).

Apesar das vantagens enumeradas, outros estudos reportam algumas limitações/controvérsias, concretamente, no que respeita aos elevados custos e ao risco elevado de aparecimento de cancro.

Neste enquadramento, a presente dissertação tem por objetivo rever o conceito atual dos análogos de insulina, bem como, efetuar uma recolha bibliográfica que permita fazer uma revisão crítica da literatura publicada sobre as evidências clínicas, em termos de eficácia e segurança.

O primeiro capítulo incidirá sobre a história e evolução da insulino-terapia. No segundo capítulo abordar-se-á a função fisiológica da insulina (secreção, mecanismo de ação e os

efeitos sobre as células-alvo). Por fim, no terceiro e último capítulo apresentar-se-á os objetivos do trabalho, uma revisão do conceito atual dos análogos de insulina de ação rápida e de ação longa, designadamente a sua estrutura e mecanismo de ação; bem como as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, eficácia clínica, vantagens e desvantagens face à IHR e NPH.

Para a concretização deste trabalho recorreu-se a pesquisa nas bases de dados Pubmed, Science Direct, B-on, utilizando como palavras-chave: análogos de insulina, análogos de insulina de ação rápida, análogos de insulina de ação longa, insulina humana regular, insulina NPH/isofânica. Foram também incluídas informações de livros e publicações de organizações oficiais como a DGS (*Direção Geral de Saúde*), Infarmed, WHO (*World Health Organization*), OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development*) e American Diabetes Association.

Capítulo I. Perspetiva histórica da insulinoaterapia

Uma das mais importantes descobertas da história da medicina data do ano de 1922, com o isolamento e descoberta das ações fisiológicas da insulina, por Frederick Banting e Charles Best (Pillai & Panchagnula, 2001) (Figura 1). Apesar desta descoberta ser atribuída a estes autores, outros investigadores ofereceram também importantes contributos e estudos nesta área de investigação (Davis & Granner, 2006). Cita-se como exemplo, Von Mering e Minkowski que testemunharam em 1889, que a pancreatectomia num cão produzia um efeito semelhante à diabetes mellitus do Homem (Azevedo, 2006). Várias tentativas foram feitas, por outros autores, no sentido de conseguir extrair a substância pancreática responsável pela regulação dos níveis de glucose no sangue (Davis & Granner, 2006). Neste sentido, anos mais tarde, Frederick Banting, um jovem cirurgião canadiano, convenceu o seu professor de fisiologia John Macleod a investigar o princípio antidiabético do pâncreas. Assim, juntamente com Charles Best, um estudante de quarto ano de medicina, Frederick Banting conseguiu obter o extrato pancreático (mais concretamente, a insulina) e demonstrou o seu efeito terapêutico nos cães pancreatectomizados e nos humanos com diabetes (Davis & Granner, 2006; Azevedo, 2006). Um ano mais tarde, efetuaram vários ensaios e depararam-se com uma série de problemas, designadamente, a difícil obtenção de extratos ativos. Para ultrapassar tais obstáculos, Banting solicitou a J. B. Collip, um químico com experiência em extração e purificação da adrenalina, ajuda para obtenção de extratos de insulina mais estáveis.

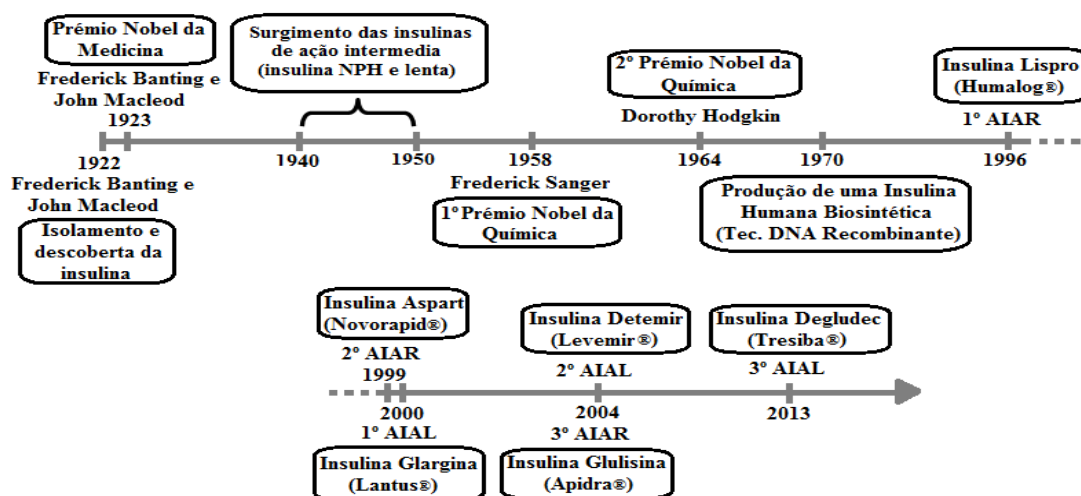


Figura 1. História cronológica da insulinoaterapia.

Com esta descoberta, em 1923, Frederick Banting e John Macleod, receberam o Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina (Pillai & Panchagnula, 2001; Nobel prize.org, 2013). Frederick Banting viria a partilhar o seu prémio com Charles Best, da mesma forma que Macleod o partilhou com Collip.

Posteriormente, em 1926, John Jacob Abel conseguiu cristalizar e purificar a molécula de insulina, levando assim a que esta fosse reconhecida como uma hormona proteica (Pires & Chacra, 2008; Davis & Granner, 2006).

Durante os 50 anos que se sucederam à descoberta, a insulina usada na prática clínica era extraída do pâncreas de animais como o porco e a vaca (Owens *et al.*, 2001). Estes produtos iniciais reduziram significativamente a incidência de mortalidade precoce por cetoacidose diabética, no entanto, não eram capazes de normalizar os níveis de glucose no sangue (Meneghini *et al.*, 2010). A grande dificuldade em alcançar a normoglicemia devia-se ao facto da cinética de absorção da insulina injetada subcutaneamente ter uma reduzida sobreposição com os padrões normais de secreção fisiológica (baixos níveis de produção de insulina “basal” alternados periodicamente por rápidos acréscimos de secreção de insulina em resposta a estímulos, como por exemplo o consumo de alimentos) (Meneghini *et al.*, 2010). Assim, desde 1930, foram efetuadas várias tentativas no sentido de criar dois tipos de insulina de ação modificada, isto é, produtos de ação longa, com absorção prolongada para mimetizar a produção de insulina basal, e de ação rápida que mimetizassem a resposta prandial através de produtos de insulina com rápida absorção (Meneghini, *et al.*, 2010).

Finalmente, após várias tentativas, em 1946, foram criadas as primeiras insulinas de ação intermédia, designadas de Protamina Neutra de Hagedorn (NPH ou isofânica), do inglês, *Neutral Protamine Hagedorn*. Estas eram formuladas com um péptido catiónico (protamina) que permitia à molécula de insulina uma dissolução gradual, quando administrada subcutaneamente, obtendo assim uma absorção mais lenta e um início e intervalo de ação mais prolongados (Heller *et al.*, 2007, *Prontuário Terapêutico Online*, 2013).

Após 4 anos do aparecimento das primeiras insulinas de ação intermédia, foram formuladas novas suspensões de insulina com zinco designadas de insulinas lentas (IL). Estas insulinas têm na sua composição zinco e tampão acetato que conferem uma

absorção mais tardia devido à formação de dímeros e hexâmeros no local de injeção. Assim, obtém-se uma mistura de insulina cristalizada ou ultralenta (composta por cristais pouco solúveis de insulina-zinco) e insulina amorfa ou semilenta (composta por um precipitado amorfo de insulina com íões zinco em tampão acetato) (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001).

De salientar, que os indivíduos com diabetes tipo 1, para além destas insulinas (NPH e IL), necessitavam de suplementos de insulina de ação rápida antes das refeições, uma vez que a insulina intermédia demorava algumas horas até atingir o efeito pretendido. Neste sentido, e para melhorar a comodidade de administração dos pacientes, começaram a aplicar na mesma seringa misturas de insulina de ação intermédia com insulina animal regular. As insulinas NPH eram preferíveis à IL quando misturadas com a insulina de ação rápida, uma vez que o excesso de zinco na IL poderia precipitá-la, retardando a absorção da insulina rápida bem como o efeito biológico da própria mistura (Nolte & Karam, 2001).

Consequentemente surgiram diversas complicações na prática clínica devido ao uso das insulinas de origem animal, entre as quais se destacam as hipoglicémias, os quadros alérgicos, as lipodistrofias nos locais de aplicação e a mais importante a resistência imunológica à insulina (Pires & Chacra, 2008).

Além do prémio nobel supracitado, a investigação na área da insulina recebeu mais dois Prémios Nobel da Química. O primeiro atribuído a Frederick Sanger, em 1958, pela elucidação da estrutura da insulina e o segundo a Dorothy Crowfoot Hodgkin, em 1964, pela determinação da estrutura tridimensional da insulina usando a difração dos raios-X (Pillai & Panchagnula, 2001; Nobel prize.org, 2013).

Nos finais de 1970 era possível a produção de insulina humana biosintética, usando a tecnologia de DNA recombinante. Neste seguimento, em 1980 foram administrados aos primeiros humanos injeções de insulina produzida a partir de genes quimicamente preparados e introduzidos na *E. coli*. (Brange & Vølund, 1999).

Efetivamente, a administração de insulina humana obtida a partir da tecnologia de DNA recombinante permitiu a obtenção de resultados mais fiáveis, a eliminação do risco de

transmissão acidental de doenças (provenientes do tecido pancreático animal) e custos económicos mais atrativos após o investimento do capital inicial (Walsh, 1998).

Ao mesmo tempo, desenvolveram-se pré-misturas de insulina no sentido de melhorar o controlo glicémico da insulina humana regular (IHR) e NPH. Complementando a melhoria do controlo glicémico, estas ofereciam ao paciente um menor número de injeções subcutâneas diárias quando comparada com a terapia basal-bolus clássica, que consistia em administrações, separadas, de insulinas de ação rápida (antes das refeições) com insulinas de ação intermédia (durante a manhã e há hora de deitar) (Tibaldi, 2012).

As pré-misturas de insulina comportavam, assim, uma mistura de insulinas humanas de ação rápida com insulinas de ação intermédia. A insulina humana bifásica 30 (IHB 30) foi uma das pré-misturas desenvolvidas, consistia em 30% de IHR e 70% de insulina NPH, apresentando uma duração de ação até 24 horas em alguns pacientes e um efeito máximo entre 2 a 8 horas (Tibaldi, 2012).

Após 1980, com os avanços conseguidos através da tecnologia de DNA recombinante, foi possível a síntese de preparações de insulina com propriedades melhoradas (Heller *et al.*, 2007; Pillai & Panchagnula, 2001). Em 1988, Danish publicou pela primeira vez o conceito de análogos de insulina (AI) (Heller *et al.*, 2007). Estes consistiam em substituições nos aminoácidos da cadeia B da insulina produzindo assim repulsões de carga nos locais de ligação dos monómeros, mas sem alteração das propriedades de ligação ao recetor (Heller *et al.*, 2007). A mudança efetuada na sequência de aminoácidos permitiu assim superar as lacunas farmacocinéticas da IHR, diminuir a prevalência de episódios de hipoglicemia e possibilitar uma maior flexibilidade e comodidade de administração (Gómez-Pérez & Rull, 2005; Rolla, 2008).

Os primeiros AI comercialmente disponíveis foram os de ação rápida, concretamente, a insulina lispro (em 1996), a insulina aspártico (em 1999) e a insulina glulisina (em 2004) (Pillai & Panchagnula, 2001; Meneghini, *et al.*, 2010; Negrato *et al.*, 2012). Estes análogos, comparativamente com a IHR, apresentam uma menor tendência para autoassociação, contribuindo para um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta, controlando de forma mais eficaz a hiperglicemia pós-prandial (Brange & Vølund, 1999; Rolla, 2008).

Os análogos de insulina de ação longa, tais como, a insulina glargina e a detemir surgiram no mercado somente, em 2000 e 2004 respetivamente (Jovanovic & Pettitt, 2007). Ostentam um perfil de ação relativamente estável ao longo do tempo, controlando os níveis de glicémia entre as refeições (Rolla, 2008) e conseqüentemente, diminuindo os episódios noturnos de hipoglicemia (Lindhholm, 2002). Recentemente, em janeiro de 2013, a Comissão Europeia autorizou para a introdução no mercado de uma nova geração de análogos de insulina de ação ultra longa, a insulina degludec (European Medicines Agency, 2013).

Após o aparecimento dos primeiros AI, surgiram no mercado pré-misturas bifásicas de análogos de insulina. Estas pré-misturas foram desenvolvidas com o objetivo de reduzir os erros de administração dos pacientes, providenciando numa única injeção a terapia basal-bolus (Tibaldi, 2012). Neste âmbito, encontram-se disponíveis no mercado dois tipos de análogos de insulina bifásica: a aspártico bifásica (composta por 30% de insulina aspártico e 70% de insulina aspártico protaminada) e a insulina lispro bifásica (composta por 25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protaminada). Ambas apresentam propriedades farmacológicas melhoradas relativamente às misturas de insulina humana convencionais, mais concretamente, um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta, bem como, uma redução efetiva dos níveis de glucose pós-prandiais. Adicionalmente, proporcionam uma maior comodidade de administração, uma vez que podem ser administrados imediatamente antes ou depois de iniciar a refeição (Sheldon *et al.*, 2009).

Em Portugal, atualmente não se encontram disponíveis insulinas de origem animal, pois existiam evidências de um maior número de reações alérgicas. Contudo, continuam ainda a ser utilizadas insulinas de origem humana, nomeadamente a IHR, NPH e os análogos de insulina, bem com as respetivas pré-misturas de insulina (Azevedo, 2006; Freeman, 2010).

Capítulo II. Insulina

A insulina é uma pequena molécula proteica, composta por 51 aminoácidos dispostos por duas cadeias, A e B, ligadas entre si por pontes dissulfureto (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001).

Esta é sintetizada nas células β pancreáticas a partir da pré-pró-insulina (precursor) no retículo endoplasmático rugoso que é rapidamente clivada em pró-insulina e transportada em pequenas vesículas para o complexo de Golgi (Davis & Granner, 2006). Aqui, por remoção proteolítica de quatro aminoácidos e do peptídeo C (segmento de conexão), a pró-insulina é convertida em insulina (Figura 2) (Nolte & Karam, 2001). A função biológica do peptídeo C não é conhecida, contudo, pode ser usado como índice de secreção de insulina. Além da insulina e do peptídeo C, pequenas quantidades de pró-insulina são também libertadas das células β (possivelmente devido à conversão incompleta da pró-insulina em insulina) (Davis & Granner, 2006).

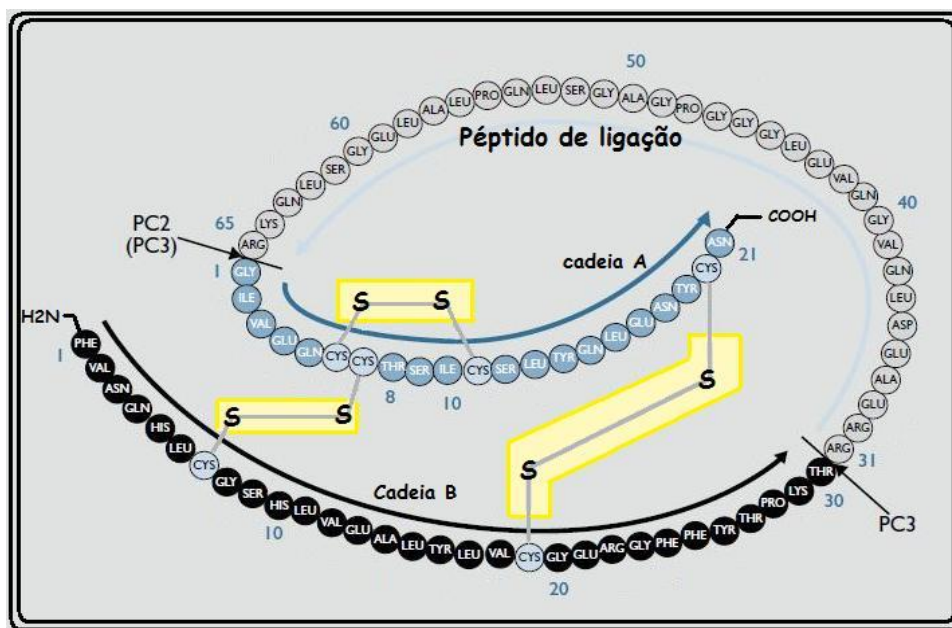


Figura 2. Conversão da pró-insulina em insulina. Por clivagem proteolítica, quatro aminoácidos básicos e o peptídeo C são removidos, convertendo a pró-insulina em insulina. Os locais de ação das endopeptidases PC2 e PC3 são apresentados (setas) [Adaptado de Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed, 2006].

A estrutura básica da insulina é comum a várias espécies de animais, havendo diferenças nalguns aminoácidos de cada uma das cadeias (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001). A insulina bovina e a humana diferem em três aminoácidos, enquanto que a suína difere num só aminoácido (trigésimo aminoácido), sendo por isso a insulina bovina mais antigénica para o homem do que a suína (Azevedo, 2006).

2.1. Secreção de insulina

A insulina é secretada pelas células β pancreáticas em resposta a uma variedade de estímulos (Nolte & Karam, 2001). O principal estímulo decorrente da secreção e síntese de insulina é a glicose (Davis & Granner, 2006). Porém, existem outros que podem desencadear a liberação de insulina (Figura 3), tais como, os aminoácidos de arginina e leucina, os ácidos gordos, as incretinas, a divisão parassimpática do sistema nervoso e os fármacos que atuam sobre os recetores das sulfoniluréias (Rang *et al.*, 2008).

A insulina é libertada de uma forma basal constante, mas também em resposta a um aumento da glicose no sangue. Esta resposta tem duas fases: uma inicial, onde a velocidade da resposta é rápida havendo a liberação da insulina armazenada, e outra mais tardia, onde a velocidade de resposta é mais lenta, havendo a liberação contínua da insulina armazenada e da insulina resultante de uma nova síntese (Rang *et al.*, 2008).

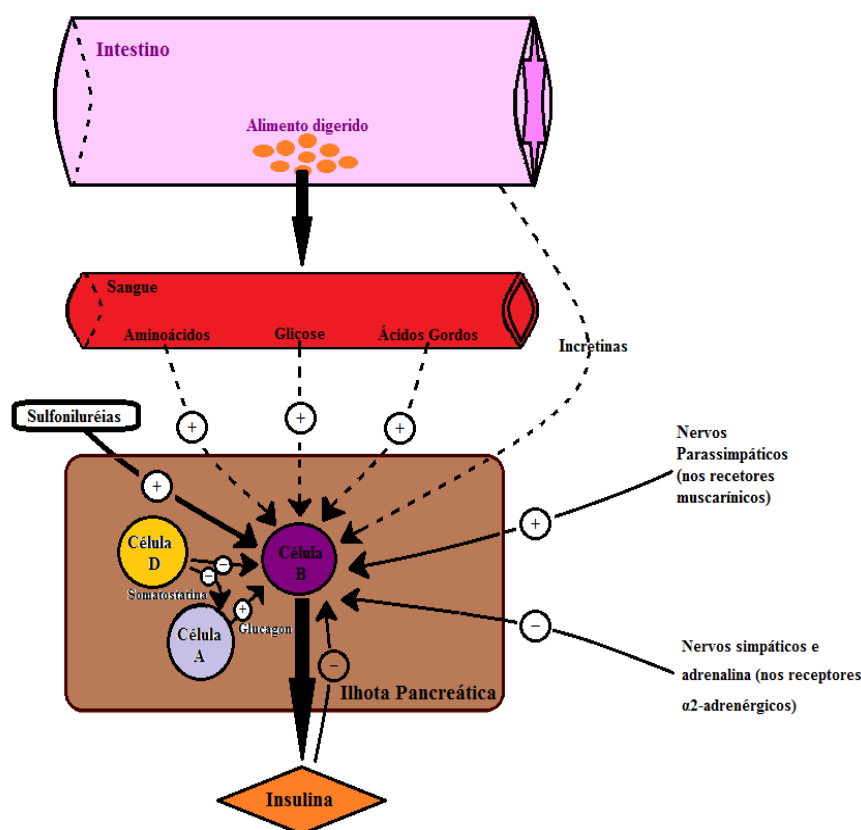


Figura 3. Fatores de regulação da secreção de insulina [Adaptado de Rang *et al.*, 2008].

Quando a concentração de glicose está aumentada, ocorre a despolarização da célula devido ao aumento do ATP fechando os canais de potássio. Por sua vez, os canais de

cálcio (Ca^{2+}) regulados por voltagem abrem-se e ocorre o influxo de Ca^{2+} para o interior da célula. Este aumento associado a presença de mensageiros amplificadores como, diacilglicerol, o ácido araquidônico não-esterificado (facilita ainda mais a entrada de Ca^{2+}) e os produtos da 12-lipoxigenase do ácido araquidônico geram um aumento da secreção de insulina (Rang *et al.*, 2008).

2.2. Mecanismo de ação da insulina

Após ser secretada pelas células β , a insulina penetra na circulação e liga-se a recetores especializados que se encontram nas membranas de grande parte dos tecidos, nomeadamente, no fígado, no músculo e nos tecidos adiposos (Nolte & Karam, 2001).

O recetor de insulina (glicoproteína transmembranar) é constituído por duas subunidades α totalmente extracelulares às quais a insulina se liga, e duas subunidades β que se estendem pela membrana e que contêm uma tirosina cinase (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001). Quando a insulina se liga à subunidade α do recetor ocorre de imediato a autofosforilação da subunidade β (estimulada pela tirosina cinase), seguindo-se várias etapas de fosforilação e desfosforilação, através de uma cascata de sinalização intracelular (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001; Page *et al.*, 1999). A ativação do recetor de insulina induz a translocação de certas proteínas, como o transportador da glucose, do interior da célula para a membrana plasmática, levando assim a uma maior absorção de glucose (Nolte & Karam, 2001; Page *et al.*, 1999). O controlo dos transportadores de glucose é fundamental ao nível dos tecidos periféricos para a libertação energética e nas células β pancreáticas para o mecanismo de perceção da glucose que controla a libertação de insulina.

Por último, as subunidades α e β agregam-se para formar um heterotetrâmero β - α - α - β e dá-se a internalização do complexo insulina-recetor com posterior degradação do recetor ou reciclagem para a membrana celular (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001).

2.3. Efeitos da insulina sobre as células-alvo

A insulina é a principal hormona encarregue pelo controlo da captação, utilização e armazenamento dos nutrientes a nível celular, tendo ações sobre o fígado, o músculo e o tecido adiposo (Davis & Granner, 2006).

O fígado é o principal órgão sobre o qual a insulina endógena atua, através da circulação porta. No que respeita ao metabolismo da glucose, neste órgão, a insulina origina o aumento da glicólise e dos depósitos hepáticos de glicogénio e inibe a glicogenólise (degradação de glicogénio) e gliconeogénese (síntese de glicogénio através de outras fontes que não sejam hidratos de carbono) (Nolte & Karam, 2001; Rang *et al.*, 2008). No músculo, em oposição ao fígado, a captação de glucose faz-se de uma forma lenta, sendo uma etapa limitante do metabolismo dos hidratos de carbono (Rang *et al.*, 2008). Os efeitos da insulina a nível muscular baseiam-se no aumento do transporte facilitado de glucose para as células musculares, através do transportador Glut-4 e na estimulação da glicólise e síntese de glicogénio, repondo assim, as reservas glicogénicas consumidas durante a atividade muscular (Nolte & Karam, 2001; Rang *et al.*, 2008). No tecido adiposo a insulina aumenta a captação de glucose, tal como no músculo, através do Glut-4. O glicerol é um dos produtos decorrentes do metabolismo da glucose. Este poderá afetar por sua vez o metabolismo das gorduras, ao ser esterificado com os ácidos gordos e originar triglicerídeos (Rang *et al.*, 2008).

No que se refere ao metabolismo das gorduras, a insulina atua através da síntese dos ácidos gordos e dos triglicerídeos, tanto ao nível do fígado como do tecido adiposo (Rang *et al.*, 2008). No tecido adiposo, a maneira mais eficaz de armazenar energia é sob a forma de triglicerídeos, assim sendo, a insulina reduz os ácidos gordos circulantes e promove o armazenamento dos triglicerídeos nos adipócitos. Estes podem ser armazenados através de três mecanismos (Nolte & Karam, 2001):

- indução da enzima lipoproteína lípase (que hidrolisa de forma ativa os triglicerídeos a partir de lipoproteínas circulantes);
- transporte da glucose para o interior das células, produzindo-se glicerofosfato como produto do metabolismo, levando a esterificação dos ácidos gordos obtidos da hidrólise das glicoproteínas;
- inibição direta da lípase intracelular, reduzindo a lipólise intracelular dos triglicerídeos armazenados.

Tais efeitos parecem estar envolvidos com a supressão da produção da adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e com a desfosforilação das lípases nos adipócitos (Nolte & Karam, 2001).

No fígado, a insulina promove a síntese de triglicérides e inibe a cetogénese, isto é, a produção de corpos cetónicos (Azevedo, 2006; Nolte & Karam, 2001).

No que concerne, ao metabolismo proteico, a insulina atua por aumento da captação dos aminoácidos e por estimulação da atividade ribossómica, promovendo assim o aumento da síntese de proteínas no músculo (Nolte & Karam, 2001). No fígado, a insulina diminui o catabolismo proteico e a produção de ureia resultantes da oxidação dos aminoácidos (Nolte & Karam, 2001; Rang *et al.*, 2008).

2.4. Classificação das insulinas de acordo com a sua duração de ação

As insulinas podem ser classificadas de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas, isto é, com o seu início de ação, a sua duração de ação e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. Genericamente, são classificadas em *insulinas de ação rápida, ação intermédia, ação longa e ação ultra longa*. O Prontuário Terapêutico, apresenta ainda a subdivisão das insulinas de ação rápida: *insulina de ação ultra-rápida* e de *ação rápida* (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

As *insulinas de ação ultra-rápida* incluem análogos de insulina humana recombinante, mais concretamente a lispro, a aspártico e a glulisina. Comparativamente com a IHR, estas insulinas possuem um início de ação mais rápido (5-10min.), a concentração máxima é atingida mais rapidamente (aos 40-60min) e a duração de ação é mais curta (2-4h). Possibilitam um melhor controlo dos níveis de glucose pós-prandiais, quando comparados com, a IHR (Luis & Romero, 2013; Rolla, 2008; Prontuário Terapêutico Online, 2013).

As *insulinas de ação rápida* ou de curta duração incluem as insulinas humanas regulares (IHR) ou solúveis. Estas insulinas encontram-se sobre a forma de solução cristalina, apresentando um início de ação rápido (25-30min), mas não tão rápido como os das insulinas supracitadas e uma duração de ação que varia entre 6-8h após a administração (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

As *insulinas de ação intermédia* compreendem a insulina com protamina neutra de Hagedorn (NPH) ou isofânica, e a insulina lenta (IL) composta por uma suspensão de insulina com zinco. Este tipo de insulinas apresenta um início de ação entre 1-2h, atingindo uma concentração máxima ao fim de 4-12h e uma duração de ação que se

prolonga por 16-35 h. É de realçar, que esta duração de ação pode variar de acordo com alguns parâmetros tais como, a preparação farmacêutica, local de injeção e características individuais do doente. Neste grupo estão também incluídas pré-misturas de insulina designadas por bifásicas, compostas por uma mistura de insulinas de ação rápida e de ação intermédia, em proporções variáveis. Tais proporções são contudo ponderadas pelo médico, existindo para as pré-misturas medicamentosas identificações numéricas com as proporções em percentagem de ambas as insulinas em associação (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

As *insulinas de ação longa*, por sua vez, abrangem os análogos de insulina humana recombinante, tais como, a insulina detemir e a glargina. Este grupo de insulinas apresenta um pico de ação pouco pronunciado (plano), promovendo um melhor controlo metabólico com risco reduzido de hipoglicemia noturna quando comparado com a insulina NPH (Monami *et al.*, 2008). Além disso, ostentam uma duração de ação mais prolongada (até 24 h) e consistente, sendo necessária apenas uma única administração diária para cobrir as necessidades da maioria dos diabéticos (Hartman, 2008; Klein *et al.*, 2007).

Recentemente foi autorizada pela Comissão Europeia a introdução no mercado de mais uma geração de *insulinas de ação ultra longa*, a insulina degludec (European Medicines Agency, 2013). Esta possui um perfil de ação plano (sem picos de ação) e uma duração ultra longa, superior a 42 horas (Freemantle *et al.*, 2012; Tibaldi, 2012; Zinman, 2013), sendo administrada em regimes de doses diárias únicas com horários flexíveis (8 a 40 h), sem comprometer o controlo glicémico e a segurança da insulina degludec (Wang *et al.*, 2012; Nasrallah & Reynolds, 2012; Tibaldi, 2012; Zinman, 2013).

Em Portugal, são comercializadas uma grande variedade de insulinas. Na Tabela 1 são mencionadas as insulinas disponíveis no mercado português (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

Tabela 1. Características farmacocinéticas gerais das insulinas comercializadas em Portugal (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

Insulinas		Marcas comercializadas	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Ação ultra rápida	Lispro	Apidra	5-10	40-60	2-4h
	Aspártico	NovoRapid Penfill	min	min	
	Glulisina	Humalog Humalog KwikPen			
Ação rápida	Humana Regular	Actrapid Penfill Insuman Rapid	25-30 min	60-120 min	6-8h
Ação intermédia	NPH	Humulin NPH Insulatard Penfill Insuman Basal	1-2h	4-12h	16-35h
	25% IHR+75%NPH	Insuman Comb 25			
	30% IHR+70%NPH	Humulin M3			
	30% IAsp+70% IAsp protaminada	NovoMix 30 Penfill			
	50% ILisp+50% ILisp protaminada	Humalog Mix50 KwikPen			
	25% ILisp+75% ILisp protaminada	Humalog Mix25 KwikPen			
	Ação ultra longa	Detemir Glargina	Levemir Lantus	1-2h	Plano

O Gráfico 1 apresenta a comparação dos perfis farmacocinéticos das diferentes insulinas comercializadas.

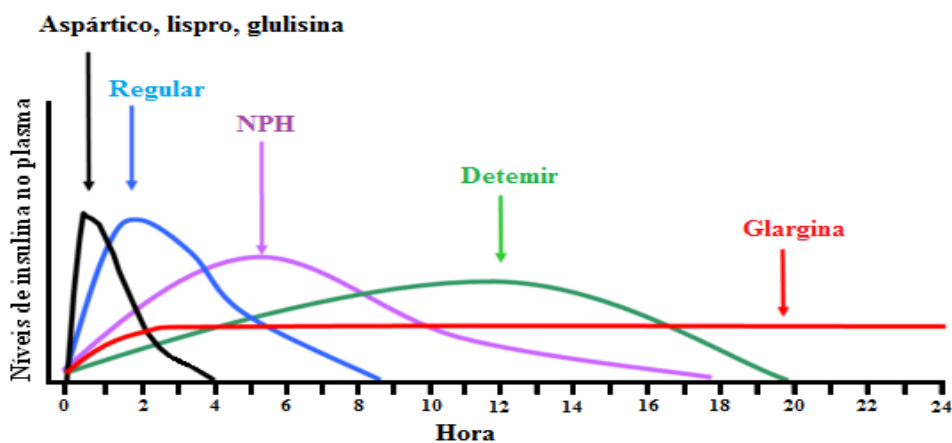


Gráfico 1. Perfis farmacocinéticos das insulinas comercializadas [Barmasse, s/data].

Capítulo III. Análogos de Insulina

Em termos teóricos, a IHR era tida pelos primeiros investigadores como uma insulina de ação rápida, porém verificou-se que tal não era real, uma vez que a lenta dissociação dos hexâmeros em monómeros, após injeção subcutânea, atrasava o seu aparecimento na corrente sanguínea (Sheldon *et al.*, 2009).

Com o mapeamento da insulina foi possível perceber que a posição B26-30 desta molécula não era crítica na ligação ao recetor de insulina e que, pelo contrário, era uma porção fundamental na formação de dímeros e hexâmeros de insulina (Sheldon *et al.*, 2009). Consequentemente, foi possível desenvolver novas insulinas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas, designadas de análogos de insulina (Heinemann, 2008).

Os AI são insulinas sintéticas que consistem em substituições/modificações específicas na sequência de aminoácidos da cadeia B (Rolla, 2008). São estas modificações que vão, no caso dos análogos de insulina de ação rápida, reduzir a tendência para a autoassociação da insulina através de repulsões de carga nos locais de ligação dos monómeros, proporcionando uma rápida absorção destes no local de injeção (Evans *et al.*, 2011). No caso dos análogos de insulina de ação longa, as alterações vão

provocar, por um lado, a deslocação do ponto isoelétrico tornando a insulina menos solúvel a pH neutro, prolongando a sua dissociação e absorção, e por outro lado, permitir que a insulina permaneça em solução, no local de injeção, possibilitando a autoassociação por formação de hexâmeros e dihexâmeros de insulina que se ligam reversivelmente à albumina (Havelund *et al.*, 2004).

O uso deste tipo de insulinas é cada vez mais frequente na prática clínica, dado que usufruem de regimes terapêuticos que atingem um melhor controlo glicémico de forma mais conveniente e com menores efeitos secundários (Sheldon *et al.*, 2009).

Assim, existem atualmente duas categorias principais de AI: os de ação rápida, que mimetizam a insulina pós-prandial, e os de ação longa, que mimetizam a insulina basal (Evans *et al.*, 2011; Sheldon *et al.*, 2009).

3.1. Análogos de insulina de ação rápida

Os análogos de insulina de ação rápida (AIAR) foram desenvolvidos com o objetivo de promover um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta do que a IHR (Hartman, 2008). Possuem pequenas substituições nos aminoácidos que modificam a sua capacidade de autoassociação, isto é, reduzem a tendência de di- e hexamerização promovendo uma mais rápida absorção na circulação sanguínea (Heller *et al.*, 2007; Lindholm, 2002; Rolla, 2008), sem no entanto alterarem as propriedades biológicas dos análogos na sua ligação ao recetor de insulina (Hartman, 2008).

Os AIAR, devido ao seu rápido início de ação, têm a vantagem de poderem ser administrados antes da refeição ou após esta ter iniciado, não sendo necessário que a sua toma ocorra 30 minutos antes como acontece com a IHR (Tibaldi, 2012).

Atualmente, estão disponíveis no mercado três tipos de AIAR: a Insulina lispro (ILisp), a aspártico (IAsp) e a glulisina (IGlu) (Rolla, 2008).

Conforme anteriormente mencionado, todas as insulinas de ação ultra-rápida possuem uma estrutura molecular semelhante à humana diferindo apenas em pequenas substituições nos resíduos de aminoácidos (Home, 2012). Estas substituições encontram-se em particular nas extremidades da cadeia B da molécula de insulina (Home, 2012).

No caso da ILisp, estas substituições ocorrem na posição 28 e 29 da cadeia B por substituição de um resíduo de aminoácido de prolina por um de lisina (Figura 4) (Lindholm, 2002). Esta substituição permite que a ILisp se dissocie rapidamente em monómeros no tecido subcutâneo e que seja rapidamente absorvida (Tibaldi, 2012).

A IGlu difere estruturalmente da insulina humana na posição B3 e B29 por substituição respectivamente, de uma asparagina por uma lisina e de uma lisina por ácido glutâmico (Figura 4) (Heller *et al.*, 2007). São tais substituições que fornecem a esta insulina uma maior estabilidade molecular e um menor ponto isoelétrico (pH 5,1) quando comparado com a IHR (pH 5,5), aumentando a sua solubilidade a pH fisiológico (Yamada, 2009).

Ao contrário de outros AI, a IGlu possui na posição B28 uma prolina que susceptibiliza a autoassociação dos monómeros em dímeros na ausência de ligantes. Consequentemente, não possuem hexâmeros-promotores de Zn mas sim outros excipientes como o polissorbato 20 (Tween 20) estabilizador da solução e o trometamol que funciona como uma solução tampão. A ausência de zinco vai permitir assim, à IGlu, obter uma biodisponibilidade imediata no local de injeção (Yamada, 2009).

Por fim, na IAsp, a modificação dá-se na posição B28 por substituição de uma prolina por ácido aspártico (Figura 4) prevenindo a autoassociação em dímeros e hexâmeros, aumentando assim a taxa de absorção dos monómeros de insulina no sangue (Home, 2012; Tibaldi, 2012).

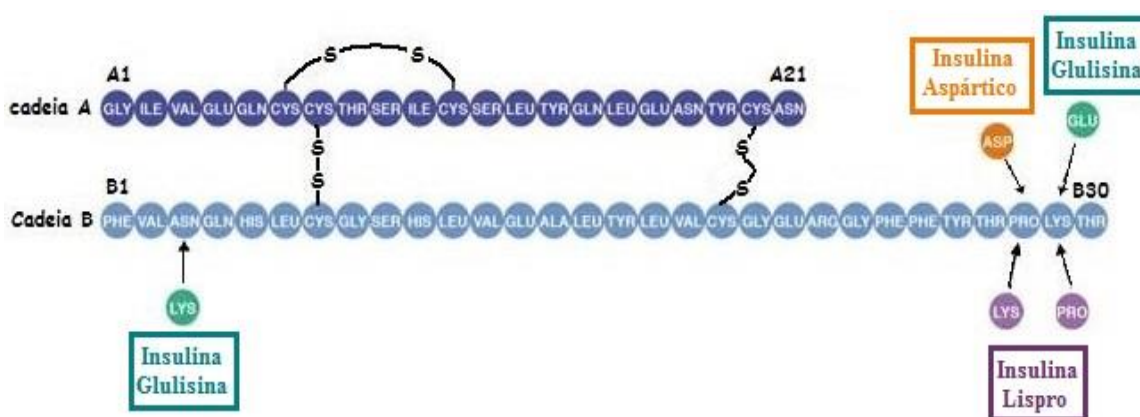


Figura 4. Estrutura molecular dos Análogos de insulina de ação rápida: insulina lispro, insulina aspártico e insulina glulisina [Adaptado de Home, 2012].

3.1.1. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Os AIAR exibem propriedades farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) similares entre si (Tibaldi, 2012) e distintas da IHR (Sheldon *et al.*, 2009). Têm a capacidade de atingir picos de concentração de insulina no soro mais elevados e mais rápidos do que a IHR (Gráfico 2), mimetizando mais eficazmente a resposta da insulina endógena (Hartman, 2008; Rolla, 2008; Tibaldi, 2012), ao mesmo tempo que permitem um melhor controlo da exacerbação de glucose pós-prandial (GPP) (Rolla, 2008).

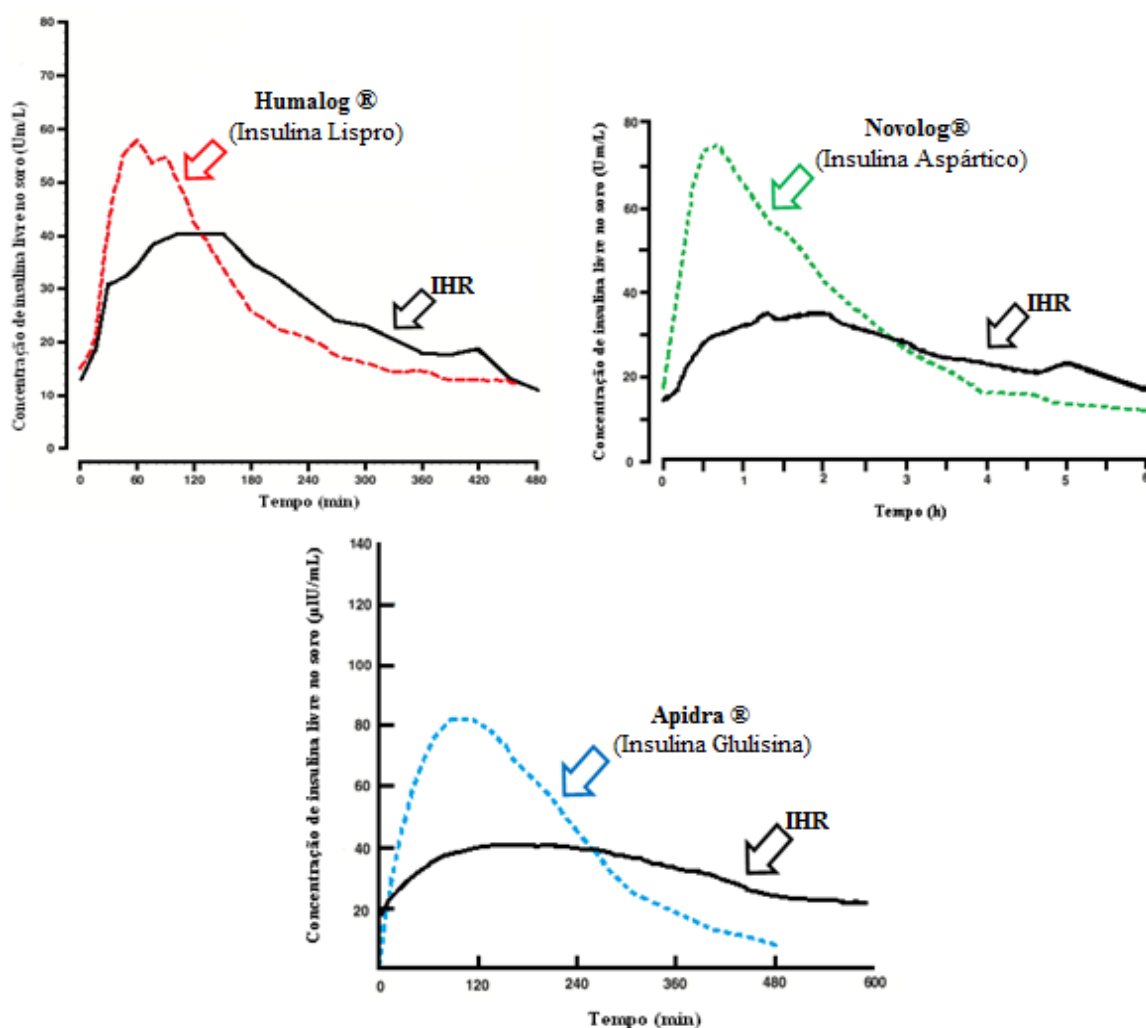


Gráfico 2. Perfis farmacocinéticos da insulina lispro, aspártico e glulisina quando comparadas com a IHR [Adaptado de Eli Lilly and Company, 2013; Novo Nordisk®, 2013; Sanofi-aventis, 2009].

Analisando os vários estudos realizados com a IHR verificou-se que os perfis farmacocinéticos desta insulina não eram os ideais (Tabela 2). O seu pico de atividade é

normalmente atingido com relativa lentidão (superior a 60 min após administração) e deve ser administrada 30 minutos antes das refeições. É de realçar ainda, que esta insulina tem uma duração de ação de cerca de 6-8h e, conseqüentemente, os níveis de insulina no plasma permanecem elevados por longos períodos após a alimentação, aumentando o risco de hipoglicemia (Morello, 2011).

Tabela 2. Perfis farmacocinéticos dos análogos de insulina de ação rápida na diabetes tipo 2 e sua comparação com os da IHR [Adaptado de Morello, 2011].

Tipo de insulina	Início de ação (min)	Pico de ação (min)	Duração de ação (horas)	Cmax^a (mU/mL)	Tmax^b (min)
Insulina Lispro	5-15	30-60	3-4	116	30-90
Insulina Aspártico	10-20	40-50	3-5	82,1	40-50
Insulina Glulisina	20	60	4	82	30-90
IHR	30	60-120	6-8	51	50-120

^aCmax, concentração plasmática máxima; ^bTmax, tempo necessário para atingir a concentração máxima.

No caso da ILisp, vários estudos evidenciam que esta insulina, após administração subcutânea, apresenta um início de ação (5-15min) e um pico de ação (30-60 min) mais rápido do que a IHR. Possui ainda uma duração de ação mais limitada (3-4 horas) reduzindo assim o risco de hipoglicemia. Comparando os parâmetros farmacocinéticos deste análogo com a IHR, a concentração plasmática máxima (Cmax) obtida é mais elevada (116mU/L) e o tempo necessário para atingir a concentração máxima (Tmax) é mais curto (30-90min) (Shedon *et al.*, 2009; Eli Lilly and Company, 2013; Morello, 2011).

A IAsp demonstrou igualmente um início de ação mais rápido (10-20 min), bem como uma duração de ação mais curta (3-5 horas) com picos de concentração plasmática máxima (82,1mU/mL em 40-50 min) mais elevados do que a IHR em indivíduos jovens (Morello, 2011; Novo Nordisk[®],2013; Krones, 2009).

Resultados similares foram encontrados com a IGlu num estudo efectuado em indivíduos com diabetes do tipo 2 onde se verificou uma absorção mais rápida, com um início de ação (20 min) e um pico de concentração plasmática máxima (82 mU/mL em 30-90 min) mais elevados (Helms & Kelly, 2009).

Relativamente aos estudos farmacodinâmicos, os níveis de concentração de glucose no sangue após as refeições (Gráfico 3), quer para a IAsp, quer para a ILisp (administradas imediatamente antes das refeições) foram significativamente mais reduzidos em relação à IHR (administrada 30 min antes das refeições). Contudo, observou-se uma maior redução destes níveis com a ILisp do que com a IAsp (Anderson *et al.*, 1997; Perriello *et al.*, 2005; Rosenfalck *et al.*, 2000).

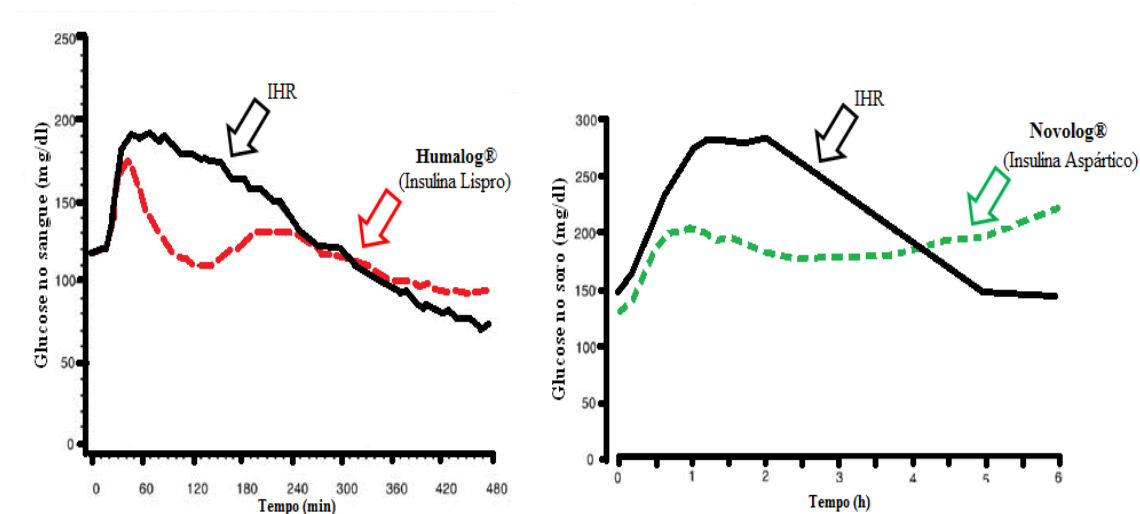


Gráfico 3. Perfis farmacodinâmicos da insulina lispro e da insulina aspártico comparando com a IHR [Adaptado de Eli Lilly and Company, 2013; Novo Nordisk[®], 2013].

Nos estudos efetuados com a ILisp e IGlu em indivíduos obesos com diabetes do tipo 2, os perfis de concentração de glucose no plasma foram equivalentes para ambos AI (Gráfico 4) (Luzio *et al.*, 2008).

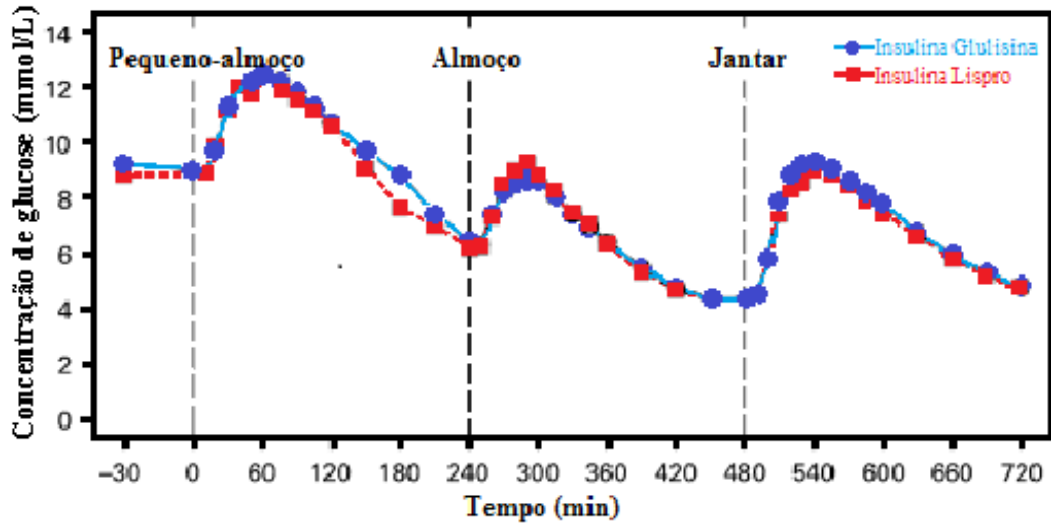


Gráfico 4. Perfil farmacodinâmico da insulina glulisina e da insulina lispro [Adaptado de Luzio *et al.*, 2008].

Num outro estudo realizado em indivíduos obesos com diabetes do tipo 2, a IGlu apresentou perfis de concentração de glicose no plasma, consideravelmente menores durante a primeira hora do que com a IAsp (Gráfico 5). Também, o pico de concentração de glicose no plasma foi ligeiramente mais baixo na IGlu do que na IAsp (Bolli *et al.*, 2011).

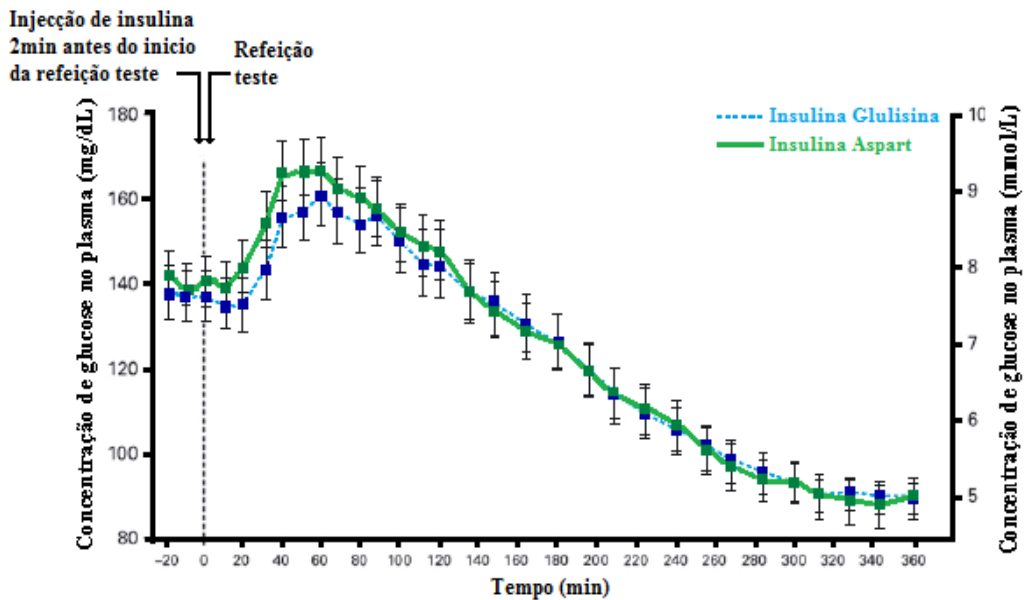


Gráfico 5. Perfil farmacodinâmico da insulina glulisina e da insulina aspártico [Adaptado de Bolli *et al.*, 2011].

3.1.2. Ensaios Clínicos: Eficácia e Segurança

Múltiplos estudos têm demonstrado que os indivíduos tratados com os AIAR apresentam melhores resultados clínicos do que os tratados com a IHR.

A Tabela 3 evidência algumas das diferenças clínicas, em termos de controlo glicémico e episódios hipoglicémicos, entre os AIAR e a IHR.

Assim, no que diz respeito aos níveis de glucose pós-prandial (GPP), todos os AIAR apresentaram uma melhoria expressiva destes níveis em relação à IHR, demonstrando obter uma maior eficácia em termos de controlo glicémico (Ross *et al.*, 2001; Bretzel *et al.*, 2004; Pala *et al.*, 2007; Daily *et al.*, 2004; Rayman *et al.* 2007).

A IAsp foi o AIAR no qual se verificou um maior decréscimo dos níveis de GPP (IAsp: 0,44 vs. IHR:>1,67 mmol/L) (Bretzel *et al.*, 2004). Este decréscimo foi, contudo, igualmente evidente com a ILisp e IGlu (Daily *et al.*, 2004; Rayman *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2001).

Por outro lado em três dos seis estudos analisados, os níveis de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) obtidos, com os AIAR mostraram não exibir decréscimos significativos em relação à IHR (Gallagher *et al.*, 2007; Rayman *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2004). Contudo, nos restantes, este decréscimo foi mais evidente, registando-se uma ligeira redução dos níveis de HbA1c, com a IGlu e IAsp em comparação com a IHR (Bretzel *et al.*, 2004; Daily *et al.*, 2004; Pala *et al.*, 2007).

A redução dos episódios hipoglicémicos totais, relativamente à IHR, foram pouco evidentes em ambos os estudos com os AIAR, todavia em alguns casos observou-se uma redução significativa dos episódios hipoglicémicos noturnos (Bretzel *et al.*, 2004; Daily *et al.*, 2004; Gallagher *et al.*, 2007; Pala *et al.*, 2007; Rayman *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2001). Num estudo randomizado de fase 3 efetuado em 890 pacientes com diabetes tipo 2 (448 tratados com a IGlu e 442 tratados com a IHR), o número de episódios hipoglicémicos noturnos foram significativamente menores com os pacientes tratados com a IGlu (9,1% dos pacientes) do que com os tratados com IHR (14,5% dos pacientes) (Rayman *et al.*, 2007). Estes resultados poderão ser clinicamente relevantes, já que tem sido demonstrado que o medo de ocorrência de fenómenos hipoglicémicos

poderão estar associados a uma baixa adesão à insulinoterapia e por consequência contribuir para uma frequente falha dos níveis ideais da HbA1c (Rayman *et al.*, 2007).

A redução dos episódios hipoglicémicos sintomáticos e severos foi reportada em alguns dos ensaios com a IAsp e com a IGlu (Bretzel *et al.*, 2004; Daily *et al.*, 2004; Pala *et al.*, 2007; Rayman *et al.*, 2007). De realçar que as reduções dos episódios hipoglicémicos nos restantes estudos não foram significativas, extrapolando-se que este acontecimento se pode dever ao baixo número de eventos em ambas insulinas.

Tabela 3. Ensaios clínicos dos Análogos de insulina de ação rápida na diabetes tipo 2.

AIAR	Referência	Grupo de Tratamento	Nº de pacientes /Duração do tratamento	Resultados (diferenças entre tratamento com AIAR vs. IHR)		
				Glucose pós-prandial (GPP) em 90min ou 2h	HbA1c	Hipoglicémia
ILisp	Ross <i>et al.</i> , 2001	ILisp vs. IHR	148/5,5 meses	decreceu 1,3-1,4 mmol/L	NS ^a	<i>Sint</i> : ILisp : 1,8; IHR : 1,7 episódios/mês; <i>Not</i> : ILisp : 0,08; IHR : 0,16 episódios/mês (p = 0,057)
	Eli Lilly and Company, 2013		722/6 meses	–	NS	NS
IAsp	Bretzel <i>et al.</i> , 2004	IAsp vs. IHR	231/3 meses	IAsp : decresceu de 0,44 vs. IHR : > 1,67 mmol/L	IAsp : -0,91±1,00% vs. IHR : -0,73±0,87% (p = 0,025)	IAsp : 0,40 episódios/mês; IHR : 0,56 episódios/mês.
	Pala <i>et al.</i> , 2007	IAsp vs. IHR	25/90 dias	IAsp : de 20,2 ± 4,3 para 20,9 ± 5,2 vs. IHR : de 22,1 ± 5,0 para 17,5 ± 4,4 mmol/L (p=0,08)	IAsp : -0,4±0,7% vs. IHR : +0,1±0,7% (p <0,05)	IAsp : 2,2 ± 1,7 episódios/mês; IHR : 2,3 ± 1,6 episódios/mês.
IGlu	Daily <i>et al.</i> , 2004	IGlu vs. IHR	876/26 semanas	P.A.^b : 8,66 vs. 9,02 mmol/L (p < 0,05); Jant.^c : 8,54 vs. 9,05 (p<0,05)	IGlu : -0,46 vs. IHR : -0,30% (p = 0,0029)	<i>Sint</i> ^d : IGlu : 0,95 vs. IHR : 1,04 episódios/mês (p= 0,186); <i>Not</i> ^e : IGlu : 0,14 vs. IHR : 0,21 episódios/mês (p=0,109); <i>Sev</i> ^f : IGlu : 0,0041 vs. IHR : 0,0037 episódios/mês (p= 0,353).
	Rayman <i>et al.</i> , 2007	IGlu vs. IHR	890/26 semanas	decreceu 1,14 mmol/L (p = 0,0025)	NS	<i>Sint/ Sev</i> : NS; <i>Not</i> : (a partir 4 mês): IGlu : 9,1% vs. IHR : 14,5% (p = 0,029).

(-) Sem resultados; ^aNS, Não Significativo; ^bP.A., Pequeno-almoço; ^cJant., Jantar; ^dSint., Sintomáticos; ^eNot., Noturnos; ^fSev., Severa.

3.1.3. Vantagens e desvantagens dos AIAR

Os AIAR têm apresentado significativas vantagens no tratamento dos pacientes com diabetes (Morello, 2011). Estas prendem-se com o facto destes análogos possuírem um perfil de ação similar à insulina endógena, mimetizando eficazmente a insulina pós-prandial (Evans *et al.*, 2011; Luis & Romero, 2013).

Adicionalmente apresentam um melhor controlo dos níveis de glucose pós-prandiais, atingindo picos de ação com o dobro da rapidez e num período de tempo mais curto que a IHR, podendo assim ser administrados imediatamente antes das refeições, oferecendo aos pacientes uma melhor flexibilidade e comodidade na administração (Luis & Romero, 2013; Rolla, 2008). Devido à sua curta duração de ação, contribuem também para uma redução dos números de episódios hipoglicémicos noturnos (Luis & Romero, 2013; Heller *et al.*, 2007).

Paralelamente, estes análogos apresentam algumas desvantagens, partilhadas também pela IHR, concretamente: episódios hipoglicémicos sintomáticos, reações alérgicas locais e sistémicas, lipodistrofias verificadas pelas sucessivas injeções no mesmo local, edema periférico, dor no local de injeção e ganho de peso (Sanofi-aventis, 2009; Eli Lilly and Company, 2013; Novo Nordisk[®], 2013). Possuem, ainda, a desvantagem de em estados pós-prandiais mais tardios (4 a 6 h após as refeições) perderem a sua ação, sendo necessário um aumento das doses de insulina basal (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2011).

Além das desvantagens supracitadas, os AIAR apresentam também custos mais elevados quando comparados com a IHR, conforme se pode verificar na Tabela 4.

Tabela 4. Custos de aquisição dos análogos de insulina de ação rápida em Portugal (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

Insulina	Nome Insulina	FF^a	Embalagem	PVP^b (€)	Compart^c	Titular – AIM^d
IHR	Insuman Rapid	Sol. Inj. ^e	Caneta pré-cheia -5 unid(s) - 3ml	28.72	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)
	Insuman Rapid	Sol. Inj.	Cartucho - 5unid(s) - 3ml	28.72	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)
	Actrapid Penfill	Sol. Inj.	Cartucho - 5unid(s) - 3ml	31.56	100%	Novo Nordisk (Dinamarca)
Insulina Aspártico	NovoRapid Penfill	Sol. Inj.	Cartucho - 5unid(s) - 3ml	39.66	100%	Novo Nordisk (Dinamarca)
Insulina Lispro	Humalog KwikPen	Sol. Inj.	Caneta pré-cheia -5 unid(s) - 3ml	41.82	100%	Eli Lilly (Holanda)
	Humalog	Sol. Inj.	Cartucho - 5unid(s) - 3ml	38,29	100%	Eli Lilly (Holanda)
Insulina Glulisina	Apidra	Sol. Inj.	Caneta pré-cheia -5 unid(s) - 3ml	38.37	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)
	Apidra	Sol. Inj.	Cartucho - 5unid(s) - 3ml	33.96	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)

^aFF, Forma Farmacêutica; ^bPVP, preço de venda ao público; ^cCompart., Participação; ^dAIM, Autorização à Introdução no mercado; ^eSol. Inj., Solução Injectável.

Estes custos, de acordo com a informação descrita no Prontuário Terapêutico de 2013, são significativamente superiores à IHR observando-se por cada embalagem para as canetas de insulina pré-cheias e cartuchos de insulina uma diferença de aproximadamente 9 a 13 € (25-31%) e de 5 a 11 € (7-28%), respetivamente. De todos AIAR, a insulina glulisina (Apidra) é a que apresenta preços mais económicos em ambos os tipos de embalagem, observando-se uma diferença de preços menor quando comparado com a IHR.

No entanto, apesar dos elevados custos de aquisição, estes análogos tem demonstrado ser mais efetivos do que a IHR em pacientes com diabetes tipo 1 e 2, uma vez que reduzem as complicações crónicas da diabetes a longo termo (Cameron & Bennett, 2009).

Os poucos estudos efetuados em crianças (com idade inferior a 6 anos), idosos, grávidas e em mulheres a amamentar são uma outra limitação destes análogos, já que são necessários mais ensaios para avaliar a segurança e eficácia nestes pacientes (Luis & Romero, 2013).

3.2. Análogos de insulina de ação longa

Os análogos de insulina de ação longa (AIAL) foram desenvolvidos com o intuito de alcançar as características ideais da insulina basal (Hartman, 2008). Existem atualmente disponíveis dois tipos de AIAL, a insulina glargina (IGlar) e a detemir (IDet) (Hartman, 2008). Mais recentemente (21 de janeiro de 2013), a Comissão Europeia concebeu uma Autorização de Introdução no Mercado de uma nova geração de insulinas de ação ultra longa, a insulina degludec (IDeg) (European Medicines Agency, 2013).

Os AIAL apresentam pequenas modificações na sequência de aminoácidos (Figura 5) que lhes permite obter perfis de ação mais longos, com picos de ação menos pronunciados e com menor risco hipoglicémico do que a insulina NPH (Hartman, 2008; Meneghini *et al.*, 2010; Pieber *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2003).

A IGlar foi o primeiro análogo de insulina basal a ser aprovado na prática clínica (Jovanovic & Pettitt, 2007). Possui três alterações na sequência de aminoácidos: uma na cadeia A na posição A21, por substituição de uma asparagina por uma glicina e duas na posição C-terminal da cadeia B (B31 e B32) por adição de duas argininas (Figura 5)

(Guerci & Sauvanet, 2005). Tal alteração provoca a deslocação do ponto isoelétrico de 5,4 para 6,7, tornando-se assim uma substância menos solúvel a pH neutro e mais solúvel e estável a pH ligeiramente ácido. Após a administração subcutânea, a IGLar (a única insulina formulada como uma solução acídica a pH 4), precipita em hexâmeros estáveis por neutralização desta no local de injeção (a pH fisiológico) prolongando assim a sua dissociação e absorção (Guerci & Sauvanet, 2005; Sheldon, 2009).

Por sua vez, a IDet trata-se de um análogo de ação prolongada com um mecanismo completamente diferente do supracitado (Havelund *et al.*, 2004). Difere da insulina humana por remoção na posição 30 da cadeia B de um aminoácido de treonina e por acetilação na posição 29 da cadeia B de uma lisina com um resíduo de ácido mirístico (Figura 5) (Havelund *et al.*, 2004). Tal modificação permite que a insulina permaneça em solução, no local de injeção, possibilitando que as moléculas se combinem umas com as outras (autoassociação) através das cadeias laterais dos ácidos gordos formando hexâmeros e dihexâmeros de insulina que se ligam reversivelmente à albumina (Havelund *et al.*, 2004).

Realça-se que ambos os AIAL são normalmente administrados uma vez por dia, porém em pacientes cuja secreção de insulina seja baixa ou residual poderá ser necessário duas injeções (Ashwell *et al.*, 2006). Estas insulinas só podem ser administradas por via subcutânea, não sendo adequada a administração intravenosa ou intramuscular devido à suscetibilidade de causar hipoglicemias graves. Também, não devem ser misturadas ou diluídas com outras insulinas pois podem alterar o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, nomeadamente, o início e pico ação (Sanofi-aventis, 2007; Levemir®, 2013).

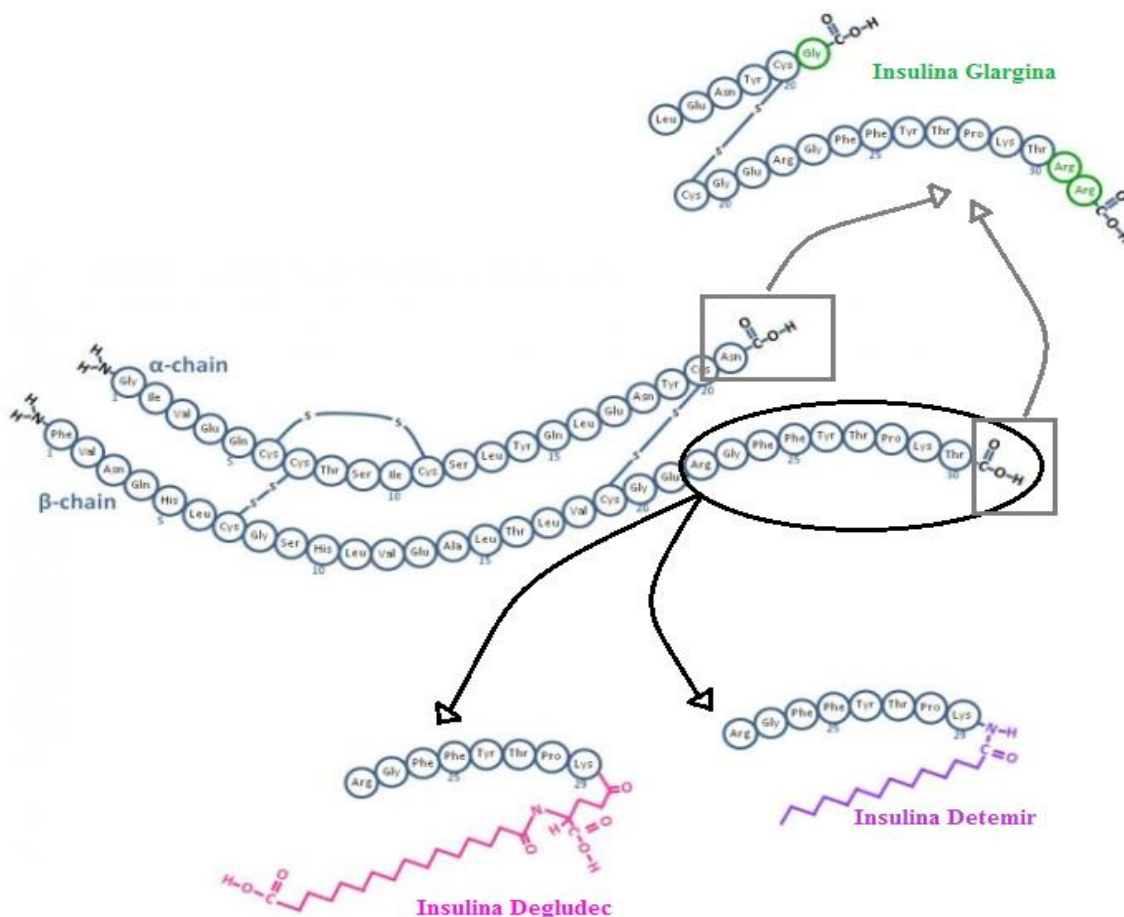


Figura 5. Estrutura molecular dos análogos de insulina de ação longa: insulina glargina, insulina detemir e insulina degludec [Adaptado de Diapedia, 2012].

3.2.1. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Tal como já foi referido anteriormente, os AIAL foram desenvolvidos com o objetivo de ultrapassar as limitações da insulina NPH. Estas limitações incluem a variabilidade de absorção da insulina após injeção subcutânea resultando num perfil de ação imprevisível e num risco aumentado de episódios hipoglicémicos. Além disso a insulina NPH possui outra limitação em termos farmacodinâmicos, concretamente, a necessidade de recorrer a várias injeções para cobrir as 24 horas (Plank *et al.*, 2005).

No que respeita a variabilidade intrapaciente, avaliada pelo coeficiente de variação (CV) da taxa de infusão de glucose (*GIR*), do inglês, *glucose infusion rate*, medida através da área sob a curva (AUC) entre a 0 e as 24 horas (Gráfico 6), vários estudos têm reportado que a IDet (CV 27%) e a IGLar (CV 48%) apresentam um melhor controlo glicémico e uma menor variabilidade intrapaciente do que a NPH (CV 68%) (Arnolds *et al.*, 2010).

Porém, tal variabilidade é significativamente menor com a IDet do que com a IGLar em pacientes com diabetes tipo 2 (Klein *et al.*, 2007).

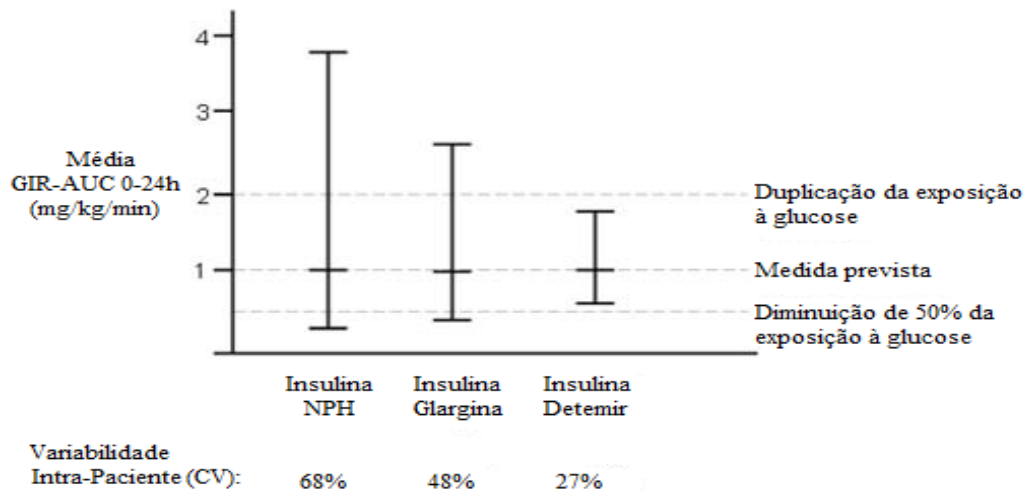


Gráfico 6. Variabilidade intrapaciente da insulina detemir (27%), insulina glargina (48%) e insulina NPH (68%) [Adaptado de Hartman, 2008].

Relativamente à duração de ação dos AIAL, vários estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos têm certificado que estes análogos apresentam uma duração de ação similar entre si, mais prolongada e consistente do que a NPH (Gráfico 7). Klein *et al.* (2007) observaram que a duração de ação dos AIAL foi aproximadamente de 24h nas doses compreendidas entre 0,35 – 0,8U/Kg. (Hartman, 2008; Klein *et al.*, 2007). Estes dados experimentais demonstraram, que quer a IGLar quer a IDet, eram adequadas para administrar uma única vez ao dia na maioria dos diabéticos do tipo 2 (Klein *et al.*, 2007).

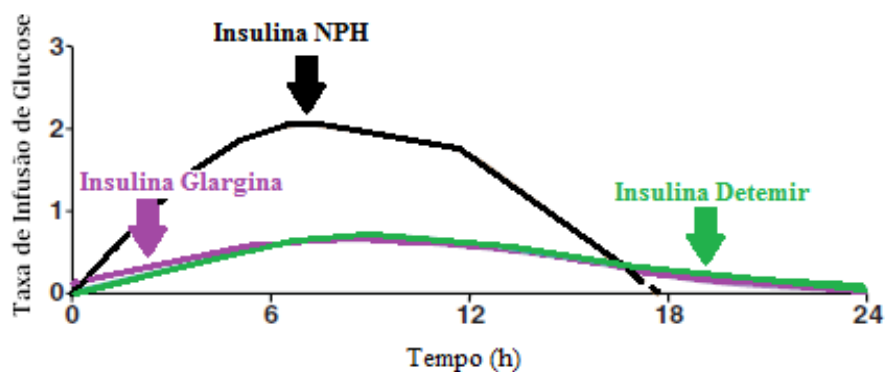


Gráfico 7. Perfil farmacodinâmico dos AIAL: insulina glargina e insulina detemir em comparação com a insulina NPH [Adaptado de Arnold *et al.*, 2010].

Os AIAL demonstram ainda não exibir um pico de ação tão marcado após injeção subcutânea como a insulina NPH. No entanto, comparando o pico de ação da IDet com a IGLar observou-se que estes apresentam picos muito semelhantes entre si (Tabela 5). (Hartman, 2008; Klein *et al.*, 2007).

Tabela 5. Perfis farmacocinéticos dos análogos de insulina de ação longa: insulina glargina e insulina detemir.

Tipo de insulina	Referências	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Insulina NPH	Plank <i>et al.</i> , 2005	1.8 ± 1.2 horas	7 horas	12.7 ±9.9 horas
	Schmid, 2007	1-2 horas	3-8 horas	12-15 horas
Insulina Glargina	Klein <i>et al.</i> , 2007		Plano	12.5 - 26 horas
	Sanofi-aventis, 2007	1-2 horas	Plano	~24 horas
Insulina Determir	Levemir®, 2010 e Plank <i>et al.</i> , 2005	1-2 horas	Plano	até 24 horas
	Klein <i>et al.</i> , 2007		Plano	10-24horas

3.2.2. Ensaios Clínicos: Eficácia e Segurança

Os AIAL têm demonstrado melhores resultados clínicos do que a insulina NPH. Na Tabela 6 estão referenciados alguns estudos realizados com os AIAL que demonstram esses mesmos resultados.

Analisando os níveis de glucose pré e pós-prandiais regista-se uma redução significativa, para ambas as insulinas (AIAL e NPH) se bem controladas sendo esta redução maior com os AIAL do que com a NPH.

Por outro lado, os níveis de HbA1c após tratamento demonstram uma redução significativa quer nos AIAL, quer na NPH, observando-se resultados próximos de 7,0 % (Yokoyama *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2007; Hermansen *et al.*, 2006; Philis-Tsimika *et al.*, 2008). No entanto, os resultados foram mais expressivos com os AIAL do que com a NPH, demonstrando assim um melhor controlo dos níveis de glucose no sangue, bem como uma maior redução dos episódios hipoglicémicos (Ykoyama *et al.*, 2006).

Conforme se verifica no Gráfico 8, os episódios hipoglicêmicos estão reportados na maioria dos estudos com os análogos de insulina, porém com menor incidência do que com a NPH (Haak *et al.*, 2005; Hermansen *et al.*, 2006; Philis-Tsimika *et al.*, 2008; Riddle *et al.*, 2003; Yokoyama *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2007). Esta redução foi mais evidente nos episódios hipoglicêmicos noturnos, verificando-se uma redução de cerca de 42% com a IGlár e 55% com a IDet, comparativamente à NPH (Hermansen *et al.*, 2006). Por sua vez, os episódios de hipoglicemia severa foram reportados somente no estudo de Philis-Tsimika *et al.* (2008), registrando-se apenas dois episódios com a IDet (no grupo de doentes cuja administração de IDet era realizada à tarde).

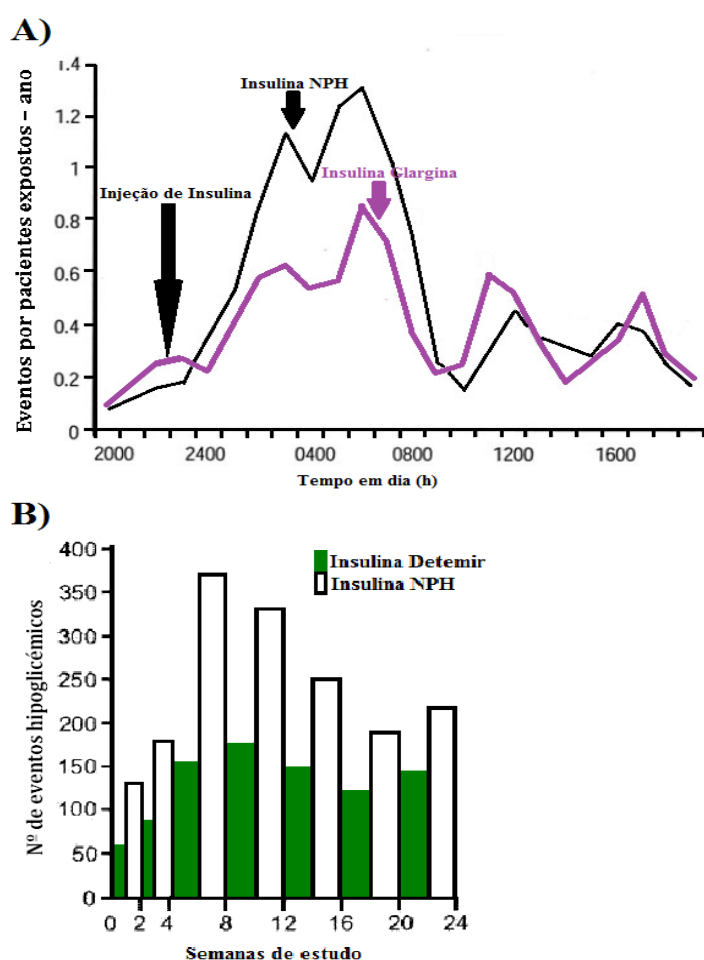


Gráfico 8. A) Taxa de hipoglicemia por hora, expressa em número de eventos por pessoa ao ano [Adaptado de Riddle *et al.*, 2003]; B) Número de eventos hipoglicêmicos (todos os eventos reportados incluindo somente os sintomáticos) durante intervalos de tempo [Adaptado de Hermansen *et al.*, 2006].

Tabela 6. Ensaios clínicos dos análogos de insulina de ação longa: Glar e IDet versus Insulina NPH.

Referência	Grupo de Tratamento	Nº de pacientes/ Duração Tratamento	Resultados (AIAL vs. Insulina NPH)						
			Glucose pós-prandial (GPP)	Glucose pré-prandial	HbA1c (%)		Hipoglicemia (episódios/mês)		
					Valor de base	Resultado final	Total	Noturna	Severa
Yokoyama et al., 2006	IGlar/ NPH	62 pacientes/ 6 meses	8,1±3,0 vs. 8,6±2,7 mmol/L	–	7,2 vs. 6,9	6,6 vs. 7,0	0,85 para 0,78 vs. 0,69 para 0,79	^a NR	NR
Riddle et al., 2003	IGlar/ NPH	756 pacientes/ 24 semanas	–	–	8,61 vs. 8,56	6,96 vs. 6,97	<i>IGlar</i> : redução de 44% (≤ 72 mg/dl) e 48% (≤ 56 mg/dl) relativa/ à NPH	<i>IGlar</i> : redução de 42% relativa/ à NPH.	–
Wang et al., 2007	IGlar/ NPH	24 pacientes/ 12 semanas	P.A.^b e AL^c: 9,8±2,6 vs. 10,4±1,9 mmol/L; Jant^d: 10,8±1,6 vs. 11,7±1,4 mmol/L	P.A.: 5,5 ±0,8 vs. 5,8 ±1,5 mmol/L; Jant: 6,0±0,7 vs. 7,1±0,7 mmol/L	8,77 vs. 8,75	7,62 vs. 7,43	2 vs. 4	1 vs. 4	NR
Hermansen et al., 2006	IDet / NPH	475 pacientes/ 24 semanas	–	P.A.: 0,88 vs. 0,99 mmol/L; Jant: 1,38 vs. 1,53 mmol/L	8,6 vs. 8,5	6,8 vs. 6,6	<i>IDet</i> : redução em 47% relativa/ à NPH	<i>IDet</i> : redução em 55% relativa/ à NPH	–
Philis-Tsimikas et al., 2008	IDet / NPH	504 pacientes/ 20 semanas	–	P.A.: 6,50 vs. 6,78 mmol/L; Jant: 7,76 vs. 7,95 mmol/L	8,88 vs. 9,15	7,40 vs. 7,35	82/ 153 após 24h	8 vs. 22	2 vs. 0 após 24h

^a NR, não registado; ^b P.A., Pequeno-almoço; ^c AL., Almoço; ^d Jant, Jantar.

3.2.3. Vantagens e desvantagens dos AIAL

Os AIAL têm sido propostos como uma alternativa à NPH no tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 e 2. Estes apresentam uma melhor reprodutibilidade de absorção após injeção subcutânea promovendo, assim, um melhor controlo metabólico com risco reduzido de hipoglicemia total e noturna (Monami *et al.*, 2008).

Adicionalmente, apresentam a vantagem de estarem associados a um reduzido ganho de peso corporal quando comparado com a NPH, sendo uma mais-valia em pacientes com diabetes tipo 2 que frequentemente têm excesso de peso. No entanto, as diferenças na redução de peso (Gráfico 9) são apenas observadas em ensaios clínicos efetuados com a IDet (Hartman, 2008; Monami *et al.*, 2008).

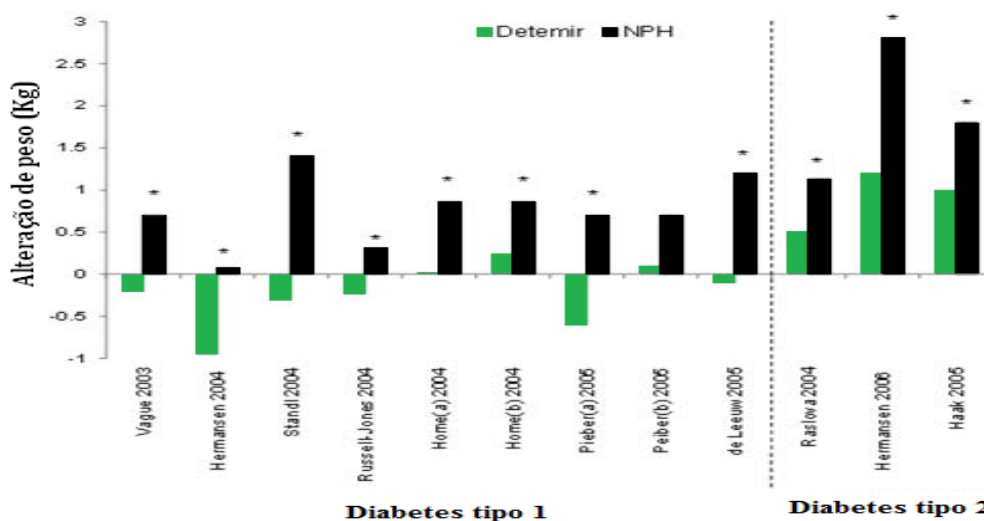


Gráfico 9. Diferenças estatisticamente significativas (* $p < 0.05$) em termos de peso corporal observadas entre a insulina detemir e a insulina NPH em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 [Adaptado de Hartman, 2008].

Embora sejam apontados como uma ótima alternativa à NPH em termos de eficácia e segurança, estes apresentam algumas desvantagens, que incluem os efeitos adversos decorrentes da própria administração de insulina. Estes efeitos adversos, também partilhados pela NPH abarcam: episódios hipoglicémicos, reações alérgicas, dor no local de injeção, distúrbios gastrointestinais (no caso da IDet), taquicardia e maior frequência de infeções no trato respiratório (como a IGLar) (Singh *et al.*, 2009).

Paralelamente, estes análogos apresentam custos de aquisição mais elevados do que a NPH (Tabela 7) (Gundgaard *et al.*, 2010). Assim, constata-se que os AIAL ostentam

preços muito superiores, na ordem dos 50-55%, em relação à insulina convencional (Prontuário Terapêutico Online, 2013). Contudo, esta comparação, entre os AIAL e a NPH, só pode ser feita nos cartuchos de insulinas, pois nas restantes (canetas pré-cheias e frascos para injeções) não existem elementos de comparação com a NPH. Apesar dos custos elevados, há estudos que sugerem que estes são colmatados por uma diminuição das complicações relacionadas com a diabetes, levando a uma redução da necessidade de visitas médicas, a uma redução nos custos da saúde a longo prazo, bem como uma maior qualidade de vida para os pacientes (Gundgaard *et al.*, 2010).

Tabela 7. Custos de aquisição dos AIAL em Portugal. (Prontuário Terapêutico Online, 2013).

Insulina	Nome Insulina	FF^a	Embalagem	PVP^b (€)	Compart.^c	Titular – AIM^d
NPH	Insulatard Penfill	Susp. Inj. ^e	Cartuchos - 5 unid(s) 3mL	31,56	100%	Novo Nordisk (Dinamarca)
	Humalin NPH	Susp. Inj.	Cartuchos - 5 unid(s) 3mL	29,86	100%	Lilly
Insulina Detemir	Levemir	Sol. Inj. ^f	Caneta pré-cheia – 5 unid(s) 3mL	67,69	100%	Novo Nordisk (Dinamarca)
Insulina Glargina	Lantus	Sol. Inj.	Frasco p/ injeções - 1unid(s) 10mL	44,30	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)
	Lantus	Sol. Inj.	Caneta pré-cheia – 5 unid(s) 3mL	65,64	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)
	Lantus	Sol. Inj.	Cartuchos - 5 unid(s) 3mL	66,11	100%	Sanofi Aventis (Alemanha)

^aFF, Forma Farmacêutica; ^bPVP, preço de venda ao público; ^cCompart., comparticipação; ^dAIM, Autorização à Introdução no mercado; ^eSusp. Inj., suspensão injectável; ^fSol. Inj., Solução Injetável.

Estes análogos, nomeadamente a IGLar, têm sido alvo de alguma controvérsia no que respeita ao risco de cancro em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Luis & Romero, 2013). Efetivamente, a obesidade e a diabetes são dois fatores de risco importantes no desenvolvimento de cancro. Assim, a IGLar, aliada a estes dois fatores, tem sido apontada como um potencial fator de risco no desenvolvimento de cancro por meio dos promotores de crescimento e efeitos anabólicos mediados pela ligação ao recetor IGF (Fator de crescimento semelhante a insulina), do inglês *Insulin-Like Growth Fator* (Luis & Romero, 2013; Evans *et al.*, 2011).

Neste sentido, desde 2009, vários estudos epidemiológicos têm sido efetuados com o objetivo de compreender a relação entre o uso dos análogos de insulina e o risco de cancro (WHO, 2011). Contudo, estes estudos não são consensuais.

O estudo de coorte de Hemkens *et al.* (2009) efetuado a 127 031 pacientes reportou uma associação positiva entre o risco de cancro e doses mais elevadas de insulina. Referiu, ainda, uma relação elevada entre o risco de cancro e o tempo de exposição à insulina; sendo esta associação superior nos pacientes tratados com a IGLar do que nos tratados com NPH. Também Jonasson *et al.* (2009), observaram uma incidência mais elevada de risco de cancro da mama nos indivíduos tratados com a IGLar do que com outras insulinas.

Contrariamente, existe um conjunto de outros estudos que defendem não existir uma relação direta entre o risco de cancro e o uso dos AI (Currie *et al.*, 2009; Sciacca *et al.*, 2012; WHO, 2011). Por exemplo, a meta-análise de Tang *et al.* (2012) demonstrou uma baixa probabilidade de incidência de cancro nos indivíduos tratados com a IGLar quando comparado com pacientes tratados com outras insulinas. Este estudo demonstrou, ainda, uma baixa incidência do cancro em geral e de cancros específicos como o gastrointestinal, o colorectal, o hepatobiliar e da bexiga. Similarmente, uma meta-análise realizada com 8693 indivíduos demonstrou que a ocorrência de cancro nos pacientes tratados com a IDet era similar aos tratados com a IGLar e NPH (Dejgaard *et al.*, 2009).

3.3. Análogos de Insulina Ultra-Longa

A IDeg é a mais recente geração de insulinas de ação ultra longa. Esta insulina difere estruturalmente da insulina humana por remoção do aminoácido treonina, na posição 30 da cadeia B, e pela conjugação do ácido hexadecanodioico, por acetilação via ácido glutâmico, com o aminoácido lisina, na posição 29 da cadeia B, conforme se pode verificar na Figura 5 (já apresentada anteriormente) (Nasrallah & Reynolds, 2012, Tahrani *et al.*, 2012). A adição de ácido hexadecanodioico permite a formação de várias cadeias multi-hexâmericas nos tecidos subcutâneos, possibilitando a formação de um depósito subcutâneo, que resulta na libertação contínua e lenta de insulina para a circulação sistémica (Wakil & Atkin, 2012).

É este mecanismo de ação, baseado na formação de multihexâmeros, que vai permitir à IDeg obter uma duração de ação ultra longa (> 42 horas), com perfis farmacocinéticos planos (sem picos de ação) e estáveis ao longo do tempo (Freemantle *et al.*, 2013; Tibaldi, 2012; Zinman, 2013). Trata-se de uma insulina com baixa variabilidade farmacocinética inter e intrapaciente, podendo ser administrada uma vez ao dia ou até três vezes por semana, devido à sua flexibilidade de administração (8 a 40h), sem comprometer o controlo glicémico e a segurança da IDeg (Wang *et al.*, 2012; Nasrallah & Reynolds, 2012; Tibaldi, 2012; Zinman *et al.*, 2012).

A maioria dos estudos apresentados para a IDeg são comparações, em termos de eficácia e segurança, desta insulina com a IGlár. Estes estudos têm evidenciado que a IDeg apresenta um controlo glicémico e níveis de HbA1c similares (ou não inferiores) à IGlár (Gráfico 10), como por exemplo no estudo randomizado de Zinman *et al.* (2012), que se observou um decréscimo de HbA1c de 1,06 para 7,1% e de 1,19 para 7,0%, para a IDeg e IGlár, respetivamente. Ainda, neste estudo, verificou-se que os níveis de glucose no plasma eram similares, observando-se um decréscimo do início ao fim do ensaio para ambas as insulinas (Gráfico 10) (Zinman *et al.*, 2012).

Em contrapartida, os níveis plasmáticos de glucose em jejum eram significativamente melhores com a IDeg (redução de 3,8 para 5,9 mmol/L) do que com a IGlár (redução de 3,3 para 6,4 mmol/L) (Zinman *et al.*, 2012).

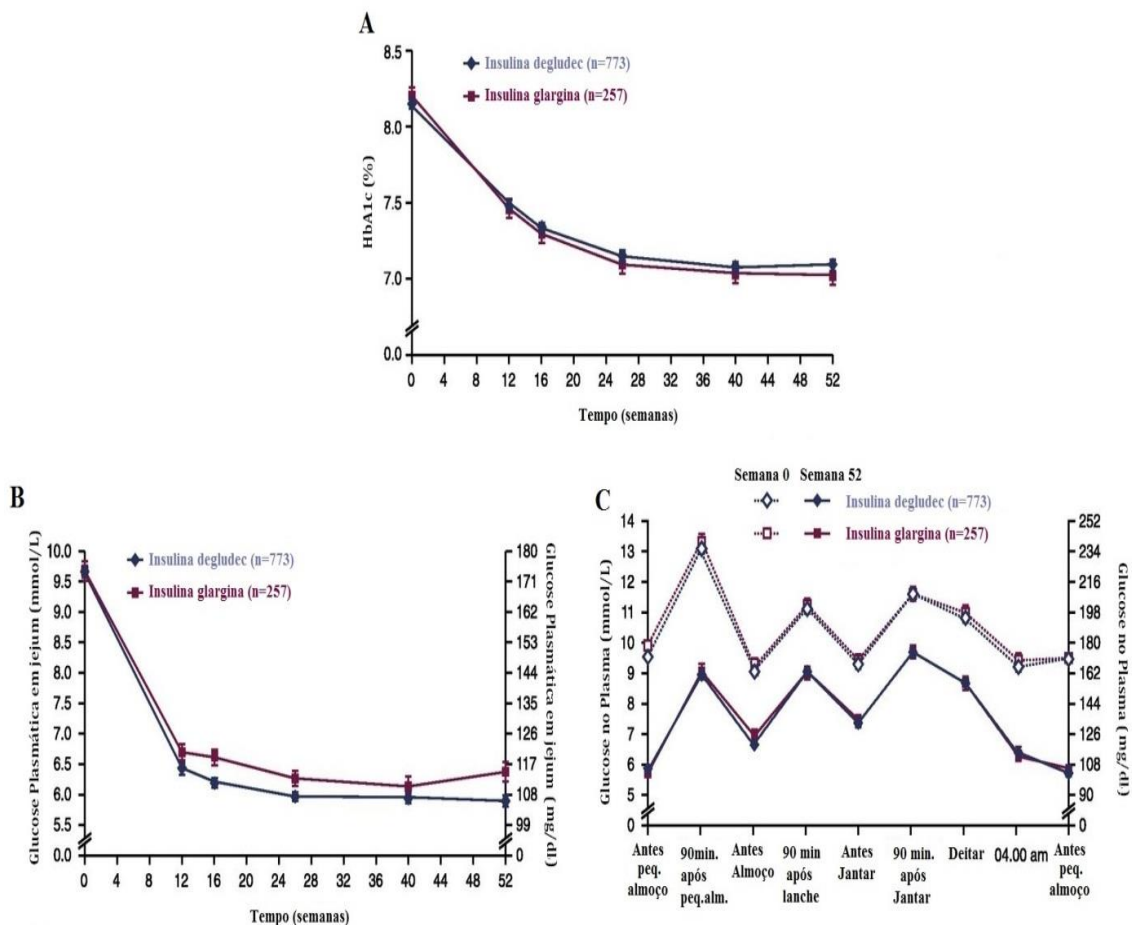


Gráfico 10. Eficácia clínica da insulina degludec vs. Insulina glargina: A) Níveis de HbA1c; B) Níveis de Glucose plasmática em jejum e C) Glucose plasmática [Adaptado de Zinman *et al.*, 2012].

O presente estudo revelou, ainda, que a taxa de episódios hipoglicémicos totais confirmados foi ligeiramente menor com a IDeg do que com a IGLar (diferença de 18 %) (Gráfico 11). Por outro lado, a taxa de episódios hipoglicémicos noturnos confirmados foram expressivamente menores com a IDeg, diferença de cerca de 34% relativamente à IGLar (Gráfico 11) (Zinman *et al.*, 2012).

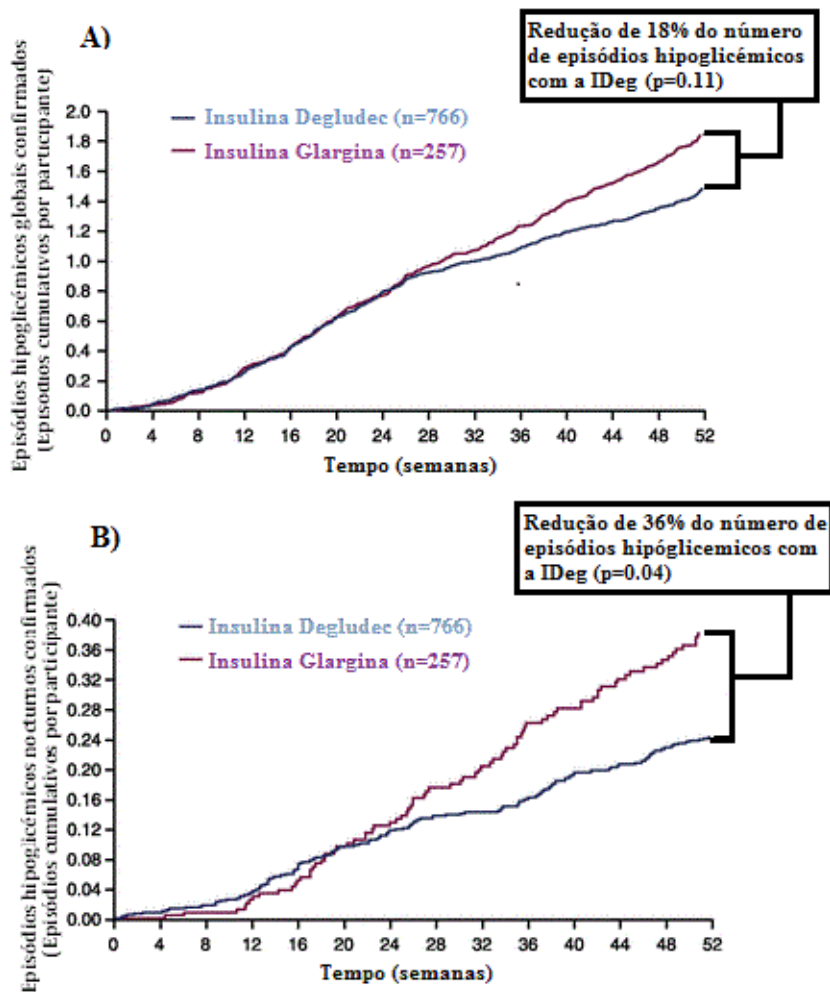


Gráfico 11. Taxa de episódios hipoglicêmicos observados com a insulina degludec vs. insulina glargina: A) Episódios hipoglicêmicos globais por participante; B) Episódios hipoglicêmicos noturnos por participante [Adaptado de Zinman *et al.*, 2012].

Conclusão

Nos últimos anos verificaram-se importantes avanços na terapêutica da diabetes. No entanto, existe uma necessidade proeminente de encontrar estratégias que diminuam a prevalência e incidência desta doença. Trata-se, pois, de um alarmante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade e de redução da qualidade de vida dos pacientes (DGS, 2013; Gardete Correia *et al.*, 2013).

A insulinoterapia é uma das medidas fulcrais para os pacientes com diabetes que não conseguem alcançar níveis controlados de glicemia através da dieta, exercício físico ou com antidiabéticos orais (American Diabetes Association, 2011).

Os análogos de insulina, de ação rápida e de ação lenta, são as mais recentes e eficazes alternativas à insulinoterapia clássica. Tratam-se de insulinas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas, apresentando diversos benefícios relativamente à IHR e NPH (Heinemann, 2008).

Tais benefícios incluem, no caso dos AIAR, um melhor controlo dos níveis de glucose pós-prandiais, atingindo picos de ação com o dobro da rapidez e num período de tempo mais curto que a IHR, sendo capaz de mimetizar eficazmente a secreção de insulina endógena prandial (Shedon *et al.*, 2009; Eli Lilly and Company, 2013; Morello, 2011; Novo Nordisk[®], 2013; Krones, 2009; Helms & Kelley, 2009). Adicionalmente tem a vantagem, devido ao seu rápido início de ação, de poderem ser administrados imediatamente antes das refeições, oferecendo aos pacientes uma melhor flexibilidade e comodidade na administração (Luís & Romero, 2013; Rolla, 2008; Tibaldi, 2012).

Já os AIAL apresentam uma duração de ação mais prolongada, de aproximadamente 24 h, com picos de ação pouco pronunciados, reproduzindo fielmente a normal secreção da insulina basal endógena (Klein *et al.*, 2007). Além disso, apresentam um melhor controlo glicémico e uma menor variabilidade intrapaciente quando comparadas com a NPH (CV 68%). É de realçar, contudo, que esta redução é mais evidente com a IDet (CV 27%) do que com a IGLar (CV 48%). Para finalizar, parecem existir evidências de um reduzido ganho de peso corporal (IDet), sendo uma mais-valia em pacientes com diabetes tipo 2, pois geralmente apresentam excesso de peso (Hartman, 2008; Monami *et al.*, 2008).

A melhor reprodutibilidade de absorção após injeção subcutânea permite a ambos análogos obterem um melhor controlo metabólico, resultando assim num reduzido risco de episódios hipoglicémicos, especialmente noturnos, e por consequência numa melhor adesão à terapia (Monami *et al.*, 2008; Rayman *et al.*, 2007).

Apesar das vantagens supracitadas, alguns estudos referenciam limitações ao uso destes análogos. Tais limitações incluem, por exemplo, o risco aumentado para o desenvolvimento de cancro com os AIAL, mais concretamente com a IGLar. Este é contudo, um assunto alvo de uma grande controvérsia, pois há estudos como os de Hemkens *et al.* (2009), que referem a existência de uma elevada associação entre o risco de cancro e doses elevadas de insulina e/ou a exposição prolongada a esta, e outros, como os de Tang *et al.* (2012), que referem a inexistência de uma relação direta entre o risco de cancro e o uso destes análogos de insulina, demonstrando que estes apresentam uma baixa incidência no cancro em geral e em cancros específicos como, o gastrointestinal, coloretal, hepatobiliar e da bexiga. Neste sentido, existe uma dualidade de opiniões no que respeita a este assunto, sendo necessário um maior número de estudos para avaliar a segurança efetiva destes análogos.

Os elevados custos de aquisição são uma outra limitação ao uso destas insulinas na terapêutica da diabetes. Estas insulinas apresentam efetivamente preços muito superiores às insulinas humanas convencionais, observando-se aumentos de 7-31% para os AIAR em relação às IHR e de 50-55% para os AIAL em relação à insulina NPH. Há porém estudos, que apontam que os elevados custos destes análogos podem ser superados por uma redução do número de complicações a longo prazo e consequentemente, uma redução da necessidade de visitas médicas e de internamentos hospitalares, bem como, de uma redução a longo prazo dos custos na saúde e de uma maior qualidade de vida para os pacientes (Gundgaard *et al.*, 2010).

Além das limitações supramencionadas, os análogos de insulina detêm ainda uma outra limitação que diz respeito aos poucos estudos efetuados em crianças (com idade inferior a 6 anos), idosos, grávidas e mulheres a amamentar, sendo por isso necessário mais ensaios para avaliar a segurança e eficácia nestes pacientes (Luis & Romero, 2013).

Em suma, ambos os análogos de insulina podem ser considerados uma ótima alternativa à terapia basal-bolus em pacientes com diabetes tipo 1 e 2, pois administrados

subcutaneamente, reproduzem de forma eficaz a secreção de insulina prandial e basal permitindo também uma melhor flexibilidade e comodidade de administração comparativamente com a IHR e a NHP.

Bibliografia

Alberti, K.G. M. M.; Aschner, P.; Assal, J-P. *et al.* (2012). Definição, Diagnóstico E Classificação Da Diabetes Mellitus [Em Linha]. Disponível em <http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid>.[Consultado em 23/07/2013].

American Diabetes Association (2011). Standards Of Medical Care In Diabetes—2011. *Diabetes Care*, 34(1), pp. S11-S66.

American Diabetes Association (2013). Standards Of Medical Care In Diabetes—2013. *Diabetes Care*, 36(1), pp. S11-S61.

Anderson, J.H.; Brunelle, R.L. e Koivisto V.A. *et al.* (1997). Improved Mealtime Treatment Of Diabetes Mellitus Using An Insulin Analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clinical Therapeutics*, 19(1), pp. 62-72.

Arnolds, S.; Kuglin, B.; Kapitza, C. *et al.* (2010). How pharmacokinetic And Pharmacodynamic Principles Pave The Way For Optimal Basal Insulin Therapy In Type 2 Diabetes. *The International Journal Of Clinical Practice*, 64 (10), pp. 1415-1424.

Ashwell, S.G., Gebbie, J.; Home, P.D. (2006). Twice-Daily Compared With Once-Daily Insulin Glargine In People With Type 1 Diabetes Using Meal-Time Insulin Aspart. *Diabetes Medicine*, 23(8), pp. 879-886.

Azevedo, I. (2006). Insulina E Outros Antidiabéticos. In: Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P.S. (Ed.). *Terapêutica Medicamentosa E As suas Bases Farmacológicas*. 5ª Edição. Porto, Porto Editora, pp. 574-579.

Barmasse, A. (s/data). Comparison of Human Insulin and Insulin Analogs: Literature Review. [Em linha]. Disponível em <<http://www.personal.psu.edu/~users/a/e/aeb5305/Insulin%20reiveiw2.0>> [Consultado em 14/09/2013].

Bolli G.B.; Luzio, S.; Marzotti, S. *et al.* (2011). Comparative Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Characteristics Of Subcutaneous Insulin Glulisine And Insulin Aspart Prior To A Standard Meal In Obese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*,13(3), pp. 251–257.

Brange, J. e Vølund, A. (1999). Insulin Analogs With Improved Pharmacokinetic Profiles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 35 (2-3), pp. 307–335.

Bretzel, R.G.; Arnolds, S.; Medding, J. *et al.* (2004). A Direct Efficacy And Safety Comparison Of Insulin Aspart, Human Soluble Insulin, And Human Premix Insulin (70/30) In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(5), pp.1023-1027.

Cameron, C. G. e Bennett, H. A. (2009). Cost-Effectiveness Of Insulin Analogues For Diabetes Mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 180 (4), pp. 400-407.

Candeias, A. C.; Pipa, C.; Boavida, J. M. *et al.* (2007). Programa Nacional De Prevenção E Controlo Da Diabetes [Em Linha]. Disponível em<
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS/DGS-CircularNormativa23_2007.pdf> [Consultado em: 21/07/2013].

Currie, C. J.; Poole, C.D. e Gale, E. A. (2009). The Influencie Of Glucose-Lowering Therapies On Cancer Risk In Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, 52 (9), pp. 1766-1777.

Daily, G.; Rosenstock, J.; Moses, R.G. *et al.* (2004). Insulin Glulisine Provides Improved Glycemic Control In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(10), pp. 2363-2368.

Davis, S.N. e Granner, D.K. (2006). Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, And The Pharmacology Of The Endocrine Pancreas. *In*: Bruton, L.L., Lazo, J.S. e Porker, K.L. (Ed.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition. United States of American, McGraw-Hill companies, pp.1613-1634.

DeFronzo, R.A. (1999). Pharmacologic Therapy For Type 2 Diabetes Mellitus. *Annual of Internal Medicine*, 131(4), pp. 281-303.

Dejgaard, A.; Lynggaard, H.; Rastam, J. *et al.* (2009). No Evidence Of Increased Risk Of Malignancies In Patients With Diabetes Treated With Insulin Detemir: A Meta-Analysis. *Diabetologia*, 52 (12), pp.2507-2512.

DGS, *Direção Geral de Saúde* (2007). *Programa Nacional de Prevenção e controlo da diabetes*. Lisboa, Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde / Divisão de Prevenção e Controlo da Doença.

DGS, *Direção Geral de Saúde* (2011). *Prescrição E Determinação Da Hemoglobina Glicada A1c*. Lisboa, Departamento Da Qualidade Da Saúde – Edição Inicial.

DGS, *Direção geral de saúde* (2013). *Processo Assistencial Integrado Da Diabetes Mellitus Tipo 2*. Lisboa, Departamento Da Qualidade Da Saúde – Edição Inicial.

Diapedia [Em Linha]. Disponível em: <<http://www.diapedia.org/management/8104096127/long-acting-insulin-analogues>>. [Consultado em:17/06/2013].

Eli Lilly and Company (2013). *Humalog (insulin lispro injection, USP [rDNA origin]) for injection*. United States of America, Eli Lilly and Company.

European Medicines Agency (2013). Tresiba [Em Linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_Pt/document_library/EPAR-summary_for_the_public/human/002498/wc500138964.pdf>. [Consultado em: 20/06/2013].

Evans, M.; Schumm-Draeger, P.M.; Vora, J. *et al.* (2011). A Review Of Modern Insulin Analogue Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Profiles In Type 2 Diabetes: Improvements And Limitations. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 13(8), pp.677-684.

Freeman, J. S. (2010). Are Analogue Insulins Superior To Human Insulin In Clinical Practice?. *Currents Diabetes Reports*, 10, pp. 176-183.

Freemantle, N.; Meneghini, L. e Christensen, T. *et al.* (2013). Insulin Degludec Improves Health-Related Quality Of Life (SF-36®) Compared With Insulin Glargine In People With Type 2 Diabetes Starting On Basal Insulin: A Meta-Analysis Of Phase 3a Trials. *Diabetic Medicine*, 30 (2), pp.226-232.

Gallegher, A.; Butler, T.J. e Home, P.D. (2007). The Effect Of The Optimal Use Of Rapid-Acting Insulin Analogues On Insulin Secretion In Type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 76, pp. 327–334.

Gardete Correia, L.; Boavista, J. M.; Fragoso de Almeida, J. P. *et al.* (2013). Diabetes: Factos E Números 2012 – Relatório Anual Do Observatório Nacional Da Diabetes. *Sociedade Portuguesa De Diabetologia*, pp.1-64.

Gómez-Pérez, F.J. e Rull, J.A. (2005). Insulin Therapy: Current Alternatives. *Archives Of Medical Research*, 36 (3), pp. 258-272.

Guerci, B. e Sauvanet, J.P. (2005). Subcutaneous Insulin: Pharmacokinetic Variability And Glycemic Variability. *Diabetes & Metabolism*, 31(4PT2), pp. 4S7-4S24.

Gundgaard, J.; Christensen, T. E. e Thomsen, T. L. (2010). Direct Healthcare Cost Of Patients With Type 2 Diabetes Using Long-Acting Insulin Analogues Or NPH Insulin In A Basal Insulin-Only Regimen. *Primary Care Diabetes*, 4 (3), pp. 165-172.

Haak, T.; Tiengo, A.; Draeger, E. *et al.* (2005). Lower Within-Subject Variability Of Fasting Blood Glucose And Reduced Weight Gain With Insulin Detemir Compared To NPH Insulin In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 7(1), pp.56-64.

Hartman, I. (2008). Insulin Analogs: Impact On Treatment Success, Satisfaction, Quality Of Life, And Adherence. *Clinical Medicine & Research*, 6(2), pp. 54-67.

Havelund, S.; Plum, A.; Ribel, U. *et al.* (2004). The Mechanism Of Protraction Of Insulin Detemir, A long-Acting, Acylated Analog Of Human Insulin. *Pharmaceutical Research*, 21(8), pp. 1498-1504.

Heinemann, L. (2008). Insulin Analogues: A Critical View On Their Future. *Journal of Diabetes Science And Technology*, 2(1), pp. 164-168.

Heller, S.; Kozlovski, P. e Kurtzhals, P. (2007). Insulin`s 85th Anniversary – An Enduring Medical Miracle. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 78 (2), pp. 149-158.

Helms, K.L. e Kelley K.W. (2009). Insulin Glulisine: An Evolution Of Its Pharmacodynamics Properties And Clinical Application. *The Annals Of Pharmacotherapy*, 43(4), pp. 658-668.

Hemkens, L. G.; Grouven, U.; Bender, R. *et al.* (2009). Risk Of Malignancies In Patients With Diabetes Treated With Human Insulin Or Insulin Analogues: A Cohort Study. *Diabetologia*, 52 (9), pp.1732–1744.

Hermansen, K.; Davies, M.; Derezinski, T. *et al.* (2006). A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin As Add-On Therapy To Oral Glucose-Lowering Drugs In Insulin-Naïve People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(6), pp. 1269-1274.

Home, P.D. (2012). The Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Rapid - Acting Insulin Analogues And Their Clinical Consequences. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(9), pp. 780-788.

International Diabetes Federation [Linha]. Disponível em < [http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/update 2012](http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/update%202012) >. [Consultado em: 08/06/2013].

Jonasson J. M.; Ljung, R.; Talback, M. *et al.* (2009). Insulin Glargine Use And Short-Term Incidence Of Malignancies - A Population-Based Follow-Up Study In Sweden. *Diabetologia*, 52 (9), pp. 1745-1754.

Jovanovic, L. e Pettitt, D.J. (2007). Treatment With Insulin And Its Analogs In Pregnancies Complicated By Diabetes. *Diabetes Care*, 30(S2), pp. S220-S224.

Klein, O.; Lyng, J.; Endahl, L. *et al.* (2007). Albumin-Bound Basal Insulin Analogues (Insulin Detemir And NN344): Comparable Time-Action Profiles But Less Variability Than Insulin Glargina In Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9 (3), pp. 290-299.

Krones, R.; Schütte, C. e Heise, T. (2009). The Rapid-Acting Properties Of Insulin Aspart Are Preserved In Elderly People With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 11(1), pp. 41-44.

Kuzuya, T.; Nakagawa, S.; Satoh, J., *et al.* (2002). Report Of The Committee On The Classification And Diagnostic Criteria Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 55, pp. 65-85.

Lindholm, A. (2002). New insulins In The Treatment Of Diabetes Mellitus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 16(3), pp. 475-492.

Luis, D.A. e Romero, E. (2013). Análogos De Insulina: Modificaciones En La Estructura, Consecuencias Moleculares Y Metabólicas. *Semergen*, 39 (1), pp. 34-40.

Luzio, S.; Peter, R.; Dunseath, G.J. *et al.* (2008). A Comparison Of Preprandial Insulin Glulisine Versus Insulin Lispro In People With Type 2 Diabetes Over a 12-h Period. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 79(2), pp. 269-275.

Meneghini, L., Liebl, A. e Abrahamsonc, M. J. (2010). Insulin Detemir: A historical Perspective On A Modern Basal Insulin Analogue. *Primary Care Diabetes*, 4, pp. S31-S42.

Monami, M.; Marchionni, N. e Mannucci, E. (2008). Long-Acting Insulin Analogues Versus NPH Human Insulin In Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Research Clinical Practice*, 81(2), pp. 184-189.

Morello, C.M. (2011). Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Insulin Analogs In Special Populations With Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of General Medicine*, 4, pp. 827-835.

Nasrallah, S.N. e Reynolds, L.R. (2012). Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin?. *Clinical Medicine Insights Endocrinology and Diabetes*, 5, pp.31-37.

Negrato, C. A.; Junior, R. M. M.; Von Kostrisch, L. M. *et al.* (2012). Insulin Analogues In The Treatment Of Diabetes In Pregnancy. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 56 (7), pp. 405-414.

Nobel Prize.org [Em Linha]. Disponível em <<http://www.nobelprize.org/>>. [Consultado em 19/02/2013].

Nolte, M.S. e Karam, J.H. (2001). Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs. *In: Katzung, B.G. (Ed.). Basic & Clinical Pharmacology*. 8ª Edition. United States of America, The McGraw-Hill companies, pp. 711-723.

Novo Nordisk® (2013). *Levemir® (insulin detemir [rDNA origin] injection)*. United States, Novo Nordisk®.

Novo Nordisk® (2013). *NovoLog® (insulin aspart [rDNA origin] injection)*. United States, Novo Nordisk®.

OECDiLibrary. [Em linha]. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-13-en>. [Consultado em: 08/06/2012].

Owens, D. R., Zinman, B. e Bolli, G.B. (2001). Insulins today And Beyond. *The Lancet*, 358, pp. 739-746.

Page, C.P.; Curtis, M.J.; Sutter, M.C. *et al.* (1999). *Farmacologia Integrada*. Brazil, Editora Manole LTDA, pp.262-266.

Pala, L.; Mannucci, E.; Dicembrini, I. *et al.* (2007). A Comparison Of Mealtime Insulin Aspart And Human Insulin In Combination With Metformin In Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 78 (1), pp. 132-135.

Perriello, G.; Pampanelli, S. e Porcellati, F. *et al.* (2005). Insulin Aspart Improves Meal Time Glycaemic Control In Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Stratified, Double-blind And Cross-Over Trial. *Diabetic Medicine*, 22(5), pp. 606-611.

Philis-Tsimikas, A.; Charpentier, G.; Clauson, P. *et al.* (2006). Comparison Of Once-Daily Insulin Determir With NPH Insulin Added To A Regimen Of Oral Antidiabetic Drugs In Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*, 28(10), pp. 1569-1581.

Pieber, T.R.; Treichel, H.C.; Hompesch, B. *et al.* (2007). Comparasion Of Insulin Detemir And Insulin Glargine In Subjects With Type 1 Diabetes Using Intensive Insulin Therapy. *Diabetic Medicine*, 24 (6), pp. 635-642.

Pillai, O. e Panchagnula, R. (2001). Insulin Therapies – Past, Present And Future. *Drug Discovery Today*, 6(20), pp. 1056-1061.

Pires, A.C. e Chacra, A. R. (2008). A Evolução Da Insulinoterapia No Diabetes Melito Tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52 (2), pp. 268-278.

Plank, J.; Bodenlenz, M. e Sinner, F. (2005). A Double-Blind, Randomized, Dose-Response Study Investigating The Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties Of The Long-Acting Insulin Analog Detemir. *Diabetes Care*, 28(5), 1107-1012.

Prontuário Terapêutico online [Em Linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=insulina&rb1=0&x=0&y=0>>. [Consultado em 15/06/2013].

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. *et al.*(2008). *Rang & Dale's Farmacologia*. Brazil, Elsevier Editora Ltda, pp.397-401.

Rayman, G.; Profozic, V. e Middle, M. (2007). Insulin Glulisine Imparts Effective Glycaemic Control In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 76(2), pp. 304-312.

Riddle, M.C.; Rosenstock, J. e Gerich, J. (2003). The Treat-to-target Trial: Randomized Addition Of Glargine Or Human NPH Insulin To Oral Therapy Of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 26(11), pp. 3080-3086.

Rolla, A. (2008). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages Of Insulin Analogues And Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact On Efficacy And Safety. *The American Journal Of Medicine*, 121, pp. S9-S19.

Rosenfalck, A.M.; Thorsby, P. e Kjems, L. *et al.* (2000). Improved Postprandial Glycaemic Control With Insulin Aspart In Type 2 Diabetic Patients Treated With Insulin. *Acta Diabetologica*, 37(1), pp. 41-46.

Ross, S.A.; Zinman, B.; Campos, R.V. *et al.* (2001). A Comparative Study Of Insulin Lispro And Human Regular Insulin In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus And Secondary Failure Of Oral Hypoglycemic Agents. *Clinical and Investigative Medicine*, 24 (6), pp. 292-298.

Sanofi-aventis (2007). Lantus® (insulin glargine [rDNA origin] injection). United States, Sanofi-aventis.

Sanofi-aventis (2009). *Apidra (insulin glulisine [rDNA origin] solution for injection)*. United States, Sanofi-aventis.

Schmid, H. (2007). New options in insulin therapy. *Jornal de Pediatria*, 85(5), pp. S146-S154.

Sciacca, L.; Le Moli, R. e Vigneri, R. (2012). Insulin Analogues And Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 3 (21), pp. 1-9.

Sheldon, B.; Russell-Jones, D. e Wright, J. (2009). Insulin Analogues: An Example Of Applied Medical Science. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11(1), pp. 5-19.

Singh, S.R.; Ahmad, F. Lal, A. *et al.* (2009). Efficacy And Safety Of Insulin Analogues For Management Of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 180 (4), pp. 385-397.

Sociedade Brasileira de Diabetes (2011). *Revisão Sobre Análogos De Insulina: Indicações E Recomendações Para A Disponibilização Pelos Serviços Públicos De Saúde*. São Paulo, Sociedade Brasileira de Diabetes.

Tahrani, A. A.; Bailey, C. J. e Barnett, A. H. (2012). Insulin Degludec: A New Ultra-Longacting Insulin. *Lancet*, 379 (9825), pp.1465-1467.

Tang, X.; Yang, L.; He, Z. *et al.* (2012). Insulin Glargine And Cancer Risk In Patients With Diabetes: Meta-Analyses. *Plos One*, 7 (12).

Tibaldi, J.M. (2012). Evolution Of Insulin Development: Focus On Key Parameters. *Advances in Therapy*, 29(7), pp. 590-619.

Wakil, A. e Atkin, S.L. (2012). Efficacy And Safety Of Ultra-Long-Acting Insulin Degludec. *Therapeutic Advances In Endocrinology Metabolism*, 3(2), pp. 55-59.

Walsh, G. (1998) *Biopharmaceuticals: Biochemistry And Biotechnology*. England, John Wiley & Sons.

Wang, F.; Carabino, J.M.; Vergara, C.M. (2003). Insulin Glargine: A Systematic Review Of Long-Acting Analogue. *Clinical Therapeutics*, 25 (6), pp. 1541-1577.

Wang, F.; Justine, S. e Kaur, M. (2012). Insulin Degludec As An Ultralong-Acting Basal Insulin Once A Day: A Systematic Review. *Diabetes, Metabolism Syndrome And Obesity: Targets And Therapy*, 5, pp.191-204.

Wang, X.L.; Lu, J.M.; Pan, C.Y. *et al.* (2007). Evaluation Of The Superiority Of Insulin Glargine As Basal Insulin Replacement By Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 76(1), pp. 30-36.

WHO, *World Health Organization*. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html>. [Consultado em: 23/07/2013].

WHO, *World Health Organization* (2011). *Review Of The Evidence Comparing Insulin (Human Or Animal) With Analogue Insulins*. Accra, Ghana, 18th Expert Committee On The Selection And Use Of Essential Medicines.

Yamada, S. (2009). Insulin Glulisine In The Management Of Diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy*, 2, pp. 111-115.

Yokoyama, H.; Tada, J.; Kamikawa, F. *et al.* (2006). Efficacy Of Conversion From Bedtime NPH Insulin To Morning Insulin Glargine In Type 2 Diabetic Patients On Basal-Prandial Insulin Therapy. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 73(1), pp. 35-40.

Zinman, B. (2013). Newer Insulin Analogs: Advances, In Basal Insulin Replacement. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 15 (1), pp.6-10.

Zinman, B.; Philis-Tsimikas, A.; Cariou, B. *et al.* (2012). Insulin Degludec Versus Insulin Glargine In Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 1-Year, Randomized, Treat-To-Treat Trial (Begin Once Long). *Diabetes Care*, 35 (12), pp. 2464-2471.