

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

BRENDA MARCELA GONÇALVES DE LORENZI

**Estudo cientométrico e descritivo da evolução das estratégias
biofarmacêuticas para administração oral da insulina**

GOIÂNIA

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Brenda Marcela Gonçalves de Lorenzi

Título do trabalho: Estudo cientométrico e descritivo da evolução das estratégias biofarmacêuticas para administração oral da insulina.

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concordo com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

1. Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

2. Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva**, Professor do Magistério Superior, em 17/07/2024, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA



Documento assinado eletronicamente por **Brenda Marcela Gonçalves De Lorenzi**, **Discente**, em 18/07/2024, às 12:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4648301** e o código CRC **A26CC682**.

Referência:	Processo	nº	23070.032423/2024-46
SEI nº 4648301			

BRENDA MARCELA GONÇALVES DE LORENZI

**Estudo cientométrico e descritivo da evolução das estratégias
biofarmacêuticas para administração oral da insulina**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Farmácia da Universidade
Federal de Goiás como requisito para obtenção
do grau de farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Lorenzi, Brenda Marcela Gonçalves De

Estudo cientométrico e descritivo da evolução das estratégias biofarmacêuticas para administração oral da insulina [manuscrito] / Brenda Marcela Gonçalves De Lorenzi. - 2024.
XLIV, 41 f.

Orientador: Prof. Dr. Luis Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Farmácia, Goiânia, 2024.

1. Oral delivery. 2. Insulin. 3. Diabetes Mellitus. I. Silva, Luis Antônio Dantas, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos quinze dias do mês de julho do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Estudo cientométrico e descritivo da evolução das estratégias biofarmacêuticas para administração oral da insulina”, de autoria de Brenda Marcela Gonçalves de Lorenzi, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Da Silva - FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Jader Pires - PPGCF-FF/UFG e Yanka Machado De Paula Santos - PPGCF-FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de formareservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,5 (**nove vírgula cinco**), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 15/07/2024, às 15:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



Documento assinado eletronicamente por **Jader Pires, Discente**, em 18/07/2024, às 10:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Yanka Machado De Paula Santos, Discente**, em 18/07/2024, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4648300** e o código CRC **37F8D476**.

Referência: Processo nº 23070.032423/2024-46

SEI nº 4648300

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir a realização de mais um sonho, sendo meu alicerce nesta trajetória.

Ao meu marido, que foi meu suporte para finalizar o curso após o nascimento do meu filho.

Aos meus pais e irmãos que foram fundamentais nessa caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Antônio Dantas, por toda sua dedicação e paciência.

E por fim, ao meu filho, Theo, que mesmo sem saber, se tornou o motivo de minha determinação e resiliência para terminar este trabalho, por você que finalizo mais este ciclo. Te amo, meu filho.

RESUMO

Introdução: O crescente domínio da obesidade, associada ao sedentarismo e aos hábitos alimentares modernos, contribuem para o aumento do número de indivíduos com Diabetes Mellitus. A aplicação de insulina em pacientes com diabetes insulino-dependentes constitui o principal tratamento terapêutico desenvolvido para sanar os impasses advindos da produção endógena deficiente de insulina, visto ser o hormônio responsável por promover a redução da glicose no sangue. O tratamento para pacientes diabéticos a partir da administração de insulina pela via parenteral, apesar de contribuir para mitigar os agravos provenientes da doença, acarreta diversos efeitos adversos da sua aplicação. Diante do desconforto decorrente das injeções subcutâneas de insulina, pesquisas têm sido realizadas ao longo das últimas décadas para propor abordagens de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para sua administração. Em face disso, a via oral tem sido alvo de pesquisas para administração da insulina, por ser prática e cômoda para os pacientes diabéticos. No entanto, alguns obstáculos como, por exemplo, barreiras físicas e químico-enzimáticas do trato gastrointestinal, relacionadas à absorção pelo epitélio intestinal, devem ser superados para que a insulina administrada alcance a circulação e exerça suas devidas funções. **Objetivo:** Nesse sentido, este trabalho teve o intuito de apresentar uma revisão cientométrica e descritiva sobre a evolução das diferentes estratégias biofarmacêuticas desenvolvidas ao longo dos anos para contornar os obstáculos da administração de insulina pela via oral. **Resultados e Discussão:** A evolução do desenvolvimento dessas estratégias biofarmacêuticas foram projetadas de acordo com as preocupações de cada época em que entre 1970 a 1990 o principal obstáculo incluía a degradação enzimática, em que se desenvolveu abordagens com polímeros e inibidores enzimáticos. Posteriormente, no final da década de 90 houve uma crescente preocupação com a instabilidade da molécula de insulina o que acarretou no avanço de pesquisas sobre abordagens de formulação com modificações químicas da proteína, uso de modificadores de acidez, tensoativos e o uso de moléculas que promoviam a endocitose mediada pelos receptores de membrana. Por fim, no final de 2010 a preocupação voltou-se para a baixa difusão e permeabilidade da insulina, ocasionando o desenvolvimento de estratégias como o uso de agentes quelantes e peptídeos de penetração celular. Na década atual, 2020 a 2024, os pesquisadores, ao combinar essas estratégias descobertas nas décadas anteriores, esperam melhorar significativamente a eficácia da insulina oral, oferecendo uma alternativa conveniente e menos invasiva à administração subcutânea tradicional. **Conclusão:** A pesquisa revisada destaca uma evolução significativa nas estratégias biofarmacêuticas para administrar insulina via oral ao longo das décadas. Desde os anos 1970 até o presente, os esforços se concentraram em superar desafios como a degradação enzimática, a instabilidade molecular e a baixa permeabilidade intestinal. Inovações como o uso de polímeros, inibidores enzimáticos, modificações químicas na insulina e agentes de penetração celular refletem a adaptação contínua às necessidades clínicas e tecnológicas. A combinação dessas abordagens promete melhorar a eficácia da insulina oral, oferecendo uma opção mais conveniente e menos invasiva para pacientes com diabetes, alinhando-se às demandas por tratamentos mais acessíveis e eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabete Mellitus, Administração oral de insulina, Estratégias biofarmacêuticas.

ABSTRACT

Introduction: The growing prevalence of obesity, associated with a sedentary lifestyle and modern eating habits, contributes to the increase in the number of individuals with Diabetes Mellitus. The application of insulin in patients with insulin-dependent diabetes is the main therapeutic treatment developed to resolve the problems arising from deficient endogenous insulin production, as it is the hormone responsible for promoting the reduction of blood glucose. Treatment for diabetic patients through parenteral insulin administration, despite helping to mitigate the problems arising from the disease, leads to several adverse effects from its application. Faced with the discomfort resulting from subcutaneous insulin injections, research has been carried out over the last few decades to propose approaches for developing new therapeutic strategies for its administration. Given this, the oral route has been the target of research for insulin administration, as it is practical and comfortable for diabetic patients. However, some obstacles, such as physical and chemical-enzymatic barriers in the gastrointestinal tract, related to absorption by the intestinal epithelium, must be overcome for the administered insulin to reach the circulation and exert its proper functions. **Objective:** In this sense, this work aimed to present a scientometric and descriptive review on the evolution of different biopharmaceutical strategies developed over the years to overcome the obstacles to oral insulin administration. **Results and Discussion:** The evolution of the development of these biopharmaceutical strategies was designed according to the concerns of each era in which between 1970 and 1990 the main obstacle included enzymatic degradation, in which approaches with polymers and enzyme inhibitors were developed. Subsequently, at the end of the 90s there was a growing concern about the instability of the insulin molecule, which led to the advancement of research into formulation approaches with chemical modifications of the protein, the use of acidity modifiers, surfactants and the use of molecules that promoted endocytosis mediated by membrane receptors. Finally, at the end of 2010, concern turned to the low diffusion and permeability of insulin, leading to the development of strategies such as the use of chelating agents and cell-penetrating peptides. In the current decade, 2020 to 2024, researchers, by combining these strategies discovered in previous decades, hope to significantly improve the effectiveness of oral insulin, offering a convenient and less invasive alternative to traditional subcutaneous administration. **Conclusion:** The reviewed research highlights a significant evolution in biopharmaceutical strategies for delivering oral insulin over the decades. From the 1970s to the present, efforts have focused on overcoming challenges such as enzymatic degradation, molecular instability, and low intestinal permeability. Innovations such as the use of polymers, enzyme inhibitors, chemical modifications to insulin, and cell-penetrating agents reflect continued adaptation to clinical and technological needs. Combining these approaches promises to improve the effectiveness of oral insulin, offering a more convenient and less invasive option for patients with diabetes, aligning with demands for more accessible and effective treatments.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Oral insulin administration, Biopharmaceutical strategies.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	7
2.OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVOS GERAIS	8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3. METODOLOGIA	9
3.1 COLETA DOS TEXTOS	9
3.2 TRATAMENTO DE DADOS	10
3.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS	10
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
4.1 ABORDAGENS BIBLIOMÉTRICAS E CIENTOMÉTRICAS	11
4.2 ASPECOS FISIOPATOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS.....	11
4.3 DESAFIOS BIOFARMACÊUTICOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE INSULINA.....	12
4.4 DESAFIOS BIOFARMACÊUTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DA INSULINA.....	13
4.4.1 Degradação enzimática	14
4.4.2 Instabilidade físico-química	14
4.4.3 Baixa difusão e permeabilidade	15
4.5 Estratégias biofarmacêuticas para administração oral da insulina	15
4.5.1 Uso de polímeros	15
4.5.2 Inibidores enzimáticos	16
4.5.3 Modificadores de acidez.....	16
4.5.4 Agentes quelantes	16
4.5.5 Tensoativos	17
4.5.6 Modificações químicas	17
4.5.7 Endocitose mediada por receptores	18
4.5.8 Peptídeos de penetração celular.....	18
5. RESULTADOS	18
5.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA DAS PUBLICAÇÕES	19

5.2 PAÍSES COM PUBLICAÇÕES SOBRE ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DA INSULINA	20
5.3 O USO DAS ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS AO LONGO DAS DÉCADAS	21
5.4 ALGUMAS ABORDAGENS DE FORMULAÇÃO CONFORME ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS	22
5.4.1 Nanopartículas	23
5.4.2 Micropartículas	25
5.4.3 Hidrogéis	25
6. DISCUSSÃO	26
6.1 ESTRATÉGIAS PARA SUPERAR OS OBSTÁCULOS DA ADMINISTRAÇÃO ORAL DA INSULINA	27
6.1.1 Estratégias contra a degradação enzimática	28
6.1.2 Promotores de estabilidade físico-química	29
6.1.3 Promotores da absorção	30
6.2 NOVAS ABORDAGENS	31
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

3. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica a nível metabólico caracterizada pela elevação da glicemia do indivíduo. Esta doença associa-se a produção insuficiente do hormônio da insulina pelas células beta pancreáticas. Em face disso, existem três principais tipos de diabetes, classificadas como: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). A DM1 é caracterizada pela deficiência grave de insulina devido a destruição das células beta do pâncreas, associada como uma doença autoimune. A DM2 ocorre devido à resistência à insulina e a deficiência na secreção deste hormônio pelas células beta pancreáticas (RODAKLI et al., 2022; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022). Por fim, a DMG é um tipo de diabetes que ocorre no período gestacional, sendo os principais fatores associados a obesidade, a idade materna e histórico familiar de DM (NATIONAL HEALTH SERVICE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Atualmente, o crescente domínio da obesidade associada ao sedentarismo e aos hábitos alimentares modernos contribuem para o aumento do número de indivíduos com DM. De acordo com a Organização das Nações Unidas, a população mundial aumentará para 9,7 bilhões até 2050. Por conseguinte, segundo o editorial *The Lancet*, a prevalência global de diabetes padronizada por idades entre os anos de 2021 e 2050 aumentará em aproximadamente 60%, em relação a previsão de aumento para 9,7 bilhões, resultando em 1,31 bilhão de pessoas vivendo com diabetes, ou seja 13% da população mundial.

A aplicação de insulina em pacientes com diabetes constitui o principal tratamento terapêutico desenvolvido para sanar os impasses advindos da produção deficiente de insulina, como a hiperglicemia, visto ser o hormônio responsável por promover a redução da glicose no sangue (KING, 2003). Desta forma, o primeiro tipo de insulina a ser administrado a pacientes diabéticos foi a insulina de origem animal extraída a partir de pâncreas de bovino e suínos, entretanto, devido a reações alérgicas observadas houve a necessidade de modificações nos processos de extração e purificação da insulina. Com isso, a fim de prolongar o tempo de ação da insulina e ao mesmo tempo mitigar seus efeitos adversos houve o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante para produção de insulina (PIRES, 2008). Esta técnica é comercializada e administrada atualmente pela via parenteral,

principalmente no tecido subcutâneo para promover o tratamento por meio da insulinoterapia (CHATURVEDI K et. al 2013).

O tratamento para pacientes diabéticos a partir da administração de insulina pela via parenteral, apesar de contribuir para mitigar os agravos provenientes da doença acarreta diversos efeitos adversos da sua aplicação. Em relação as complicações locais cutâneas, observa-se no início da insulinoterapia, a ocorrência de lipodistrofia insulínica, em que se caracteriza-se por pequenas lesões devido a deposição do tecido subcutâneo na mesma área da pele onde a insulina é aplicada (VAISMAN; TENDRICH, 1994). Além disso, podem ocorrer nódulos enrijecidos como resultado de microtraumas da utilização das agulhas, acompanhadas de hematomas, fibroses e calcificações (SOUZA, C.R.; ZANETTI, 2000). Diante do exposto, evidencia-se alguns desafios dos pacientes referentes as aplicações das injeções de insulina.

Diante do desconforto decorrente das injeções subcutâneas de insulina, necessita-se do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para sua administração. Em face disso, a via oral é prática e cômoda para os pacientes diabéticos. No entanto, alguns obstáculos devem ser superados para que a insulina administrada alcance a circulação e exerça suas devidas funções como, por exemplo, barreiras químico-enzimáticas do trato gastrointestinal e barreiras físicas, relacionadas à absorção pelo epitélio intestinal. Desta forma, estratégias como a utilização de promotores de absorção, sistemas adesivos e conjugação lipofílica podem auxiliar a contornar essas desvantagens (NEVES, 2010).

Perante o exposto, o trabalho tem o intuito de apresentar uma revisão cientométrica e descritiva sobre a evolução das estratégias terapêuticas desenvolvidas ao longo dos anos para promover a administração de insulina pela via oral.

4. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar as diferentes estratégias biofarmacêuticas para a administração oral da insulina utilizadas por pesquisadores e avaliar seu progresso desde os primeiros artigos encontrados a respeito do assunto até 2024.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar um estudo da literatura sobre as diferentes estratégias terapêuticas desenvolvidas ao longo das últimas décadas visando a administração oral da insulina;
- b) Levantar dados relevantes sobre o avanço das técnicas de administração oral da insulina descobertas em um intervalo de tempo determinado;
- c) Relacionar as estratégias biofarmacêuticas e suas abordagens de formulação para administração oral da insulina.

5. METODOLOGIA

Para sistematizar e direcionar a escrita de uma revisão narrativa, o seguinte projeto propõe a utilização do método de pesquisa cientométrica, que seria um estudo quantitativo, com a finalidade de descrever a evolução das estratégias biofarmacêuticas da administração por via oral da insulina. Desta forma, o estudo foi realizado em três etapas, apresentadas a seguir: coleta, tratamento de dados e análise dos resultados.

3.1 COLETA DE DADOS

Foi realizado um estudo exploratório, que utilizou, a princípio, como fonte de informação as bases de dados Scopus, Web of Science e PubMed. Desta forma, a estratégia de busca a ser adotada exigia uma combinação de dois conceitos amplos: *'oral delivery'* e *'insulin'*.

A Scopus é uma base de dados multidisciplinar, produzida pela editora Elsevier desde 2004, em que abrange pesquisas desde 1960, composta por diversas tipologias documentais além de artigos científicos, tais como editoriais, artigos de revisão, cartas publicadas em periódicos indexados, entre outras publicações (ELSEVIER, 2004). Desta forma, para o presente estudo foram selecionados desde os primeiros artigos publicados em periódicos sobre o assunto, especificamente em jornais, pois, segundo Ziman et al. 1979, esses são a principal evidência da produção de conhecimento

devido à certificação obtida tanto pela revisão por pares como pelos editores dessas publicações.

Em seguida, a seleção de dados foi realizada em duas etapas de extração. Na primeira etapa, os resultados encontrados representam a produção científica indexada na Scopus para *oral delivery* e *insulin*. Através de recursos básicos de análise da própria base foram feitas algumas considerações iniciais sobre o quantitativo de publicações ao longo da evolução temporal e por meio da leitura dos títulos dos artigos. Na segunda etapa, houve uma maior acurácia sobre os resultados obtidos a partir da primeira etapa em que os resultados foram obtidos por meio da leitura do resumo dos artigos para avaliar sua adequabilidade com o tema proposto pelo estudo. Como critérios de inclusão foram considerados artigos no idioma português e inglês e não houve um recorte temporal, incluindo na análise desde os primeiros artigos encontrados em relação ao assunto até 2024. Desta forma, foram excluídos artigos que não estavam em periódicos, que não se relacionavam ao assunto e em outros idiomas do português e inglês.

3.2 TRATAMENTO DE DADOS

Para a limpeza, organização, tratamento cientométrico e análise dos dados, utilizou-se o software Excel da Microsoft Office 2016. Nesta ferramenta, realizou-se a padronização de campos, a exclusão de itens repetidos e diversos recursos de modo a facilitar a análise de resultados.

No Excel 2016 foi feita a verificação se havia itens duplicados e a padronização dos campos de análises: década de publicação, estratégia biofarmacêutica da pesquisa e países em que se localizam os autores, desconsiderou-se as localidades dos coautores. O processo de tratamento de dados iniciou-se com a organização em uma tabela composta por divisões presentes em uma mesma planilha em que constava em células horizontais separadas por colunas os seguintes tópicos: décadas, resultados totais de artigos encontrados em uma década em específico propriamente relacionados com o tema, nome do artigo, localidade dos autores das publicações e estratégia biofarmacêutica utilizada na pesquisa, que compunham a primeira linha da tabela.

3.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Posteriormente, houve uma análise minuciosa dos artigos selecionados para o preenchimento da tabela com dados que facilitem a formulação de gráficos para a análise dos resultados. Na sequência, realizou-se análises temporais com número de publicações relacionadas aos sistemas de administração oral da insulina. Também foram apresentados países dos autores envolvidos no assunto, e a distribuição da origem dos autores por tema da pesquisa.

6. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. ABORDAGENS BIBLIOMÉTRICAS E CIENTOMÉTRICAS

Segundo Tague-Sutcliffe et al. 1992, a bibliometria trata-se da organização do conhecimento por meio de dimensões quantitativas sobre os diversos mecanismos de produção, disseminação e uso da informação, utilizando estratégias e métodos matemáticos e estatísticos. Esta técnica é utilizada para pesquisar a produtividade científica, nas múltiplas áreas do conhecimento (MORAIS et al, 2015).

No que tange à cientometria, esta ciência emprega métodos bibliométricos para a pesquisa da produtividade científica em que cria redes de relações que envolvem o progresso científico, o número de produções de autores, de periódicos e suas colaborações, além de outras modalidades de pesquisas, como a análise de produção entre os países (SPINAK, 1996). Desta forma, salienta-se que o objetivo desta modalidade de estudo é cooperar para um saber mais profundo sobre os procedimentos da pesquisa científica na condição de atividade social (BRAUN; SCHUBERT, 2003).

Portanto, a bibliometria e a cientometria relacionam-se e são aplicadas em estudos quantitativos, bem como para impulsionar as diversas modalidades de informação registrada, fundamentando a investigação da distribuição, circulação e amplo uso da informação, no contexto ou entre indivíduos, organizações e países” (GUEDES, 2012).

4.2. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS

Segundo a Internacional Diabetes Federation (2022), a diabetes é classificada em três vertentes, sendo elas Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Nesta perspectiva, a DM1, de origem autoimune, é caracterizada pela deficiência grave de insulina endógena, devido a destruição das células pancreáticas, o que acarreta a disfunção na produção do hormônio. A DM2 ocorre devido à baixa sensibilidade e/ou resistência à ação da insulina e a deficiência na secreção deste hormônio pelas células beta pancreáticas (RODACKI et al.,2023). Por fim, a DMG é um tipo de diabetes que ocorre no período gestacional, sendo os principais fatores associados a obesidade, a idade materna e histórico familiar de DM (NATIONAL HEALTH SERVICE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A DM1 está associada a autoimunidade humoral e celular mediada por imunocomplexos que levam à ativação de células T, em que origina um processo inflamatório crônico (NEVES, 2017). Com o progresso da lesão, há uma mudança para produção de citocinas citotóxicas responsáveis pela destruição das células beta pancreáticas, produtoras de insulina (ATKINSON, 1994). Desta forma, diabéticos tipo 1 apresentam autoanticorpos circulantes para vários autoantígenos das células beta, como por exemplo o anti-insulina (ACHENBACH, 2004).

O histórico familiar é um importante fator de risco para evidenciar pré-disposição à DM1. Desta forma, a DM1 surge em indivíduos geneticamente suscetíveis, sendo sua maior incidência em crianças e em jovens (NEVES, 2017). Nesse sentido, esta doença apresenta sintomas clássicos que incluem poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria, enurese, perda de peso, xerostomia, prurido, visão turva, fadiga e dores musculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

Diante do exposto, a insulino terapia é o atual tratamento para DM1, a qual consiste na administração por via parentérica de insulina, sendo a mais usual a via subcutânea. Por conseguinte, recomenda-se a administração de insulina basal de ação prolongada ou intermediária (1 ou 2 vezes por dia) e prandial de ação rápida ou curta, antes das refeições, de acordo com a glicemia capilar e a quantidade de glicídios a ingerir (MEHTA, 2010).

4.3. DESAFIOS BIOFARMACÊUTICOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE INSULINA

A administração parenteral, principalmente a via subcutânea, é a principal via para administração da insulina, por ser introduzida na circulação periférica, o que evita sua passagem pela circulação portal e, conseqüentemente, sua destruição metabólica (KAKLOTAR et al., 2016) Os principais locais de aplicações são abdome, braços e pernas, devido à alta vascularização destas regiões, o que contribui para uma absorção mais rápida do fármaco (AULTON, 2016). A eficácia de uma injeção de insulina depende de vários fatores, os quais inclui o tipo de insulina, o nível da camada de tecido no qual é injetada, a ingestão calórica, a atividade física e condição de saúde do paciente (PANDYA et. al, 2018).

No entanto, observa-se grandes empasses na administração de peptídeos pela via subcutânea, devido aos custos associados à fabricação de medicamentos estéreis, bem como o uso incorreto e cuidados específicos com os instrumentos utilizados na aplicação de insulina que podem ocasionar em lipodistrofia cutânea, reações eritematosa e edematosa nos locais de aplicação (VAISMAN; TENDRICH, 1994).

Uma das complicações mais comuns da técnica de administração de insulina é o desenvolvimento de lipodistrofia cutânea. Embora sua etiologia não esteja totalmente esclarecida, há vários fatores causais associados como traumatismos repetidos em áreas limitadas, reutilização de agulha e insulina aplicada em altas doses (GENTILE et. al, 2016). Como resultado, esta alteração caracteriza-se pela presença de massas subcutâneas, formadas de gorduras e tecido fibrosos nos locais de aplicação da insulina (SOUZA, 2000).

Por conseguinte, outro empecilho em relação a administração de insulina por via subcutânea seria a utilização de agulhas. Nesse sentido, as agulhas podem, ocasionalmente, lesar vasos sanguíneos, o que acarreta em hemorragias locais ou hematomas (GENTILE et. al, 2016). Outro fator seria a formação de possíveis nódulos endurecidos, resultantes de traumas com as agulhas, além de possíveis infecções decorrentes de descuidos na limpeza dos locais de aplicação e na manipulação dos materiais (SOUZA, 2000)

4.4.DESAFIOS BIOFARMACÊUTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INSULINA

A administração por via oral apresenta uma maior adesão terapêutica, visto ser uma via cômoda do ponto de vista do paciente (HOSNY et. al 1995). No entanto, para que a insulina exógena alcance a circulação e execute suas funções, alguns obstáculos do trato gastrointestinal devem ser sanados (NEVES, 2010). Primeiramente, a presença de enzimas digestivas, como pepsina, produzidas pelas paredes estomacais (FADISTA, 2011), e a tripsina, presentes no intestino delgado, as quais podem provocar a inativação ou degradação da proteína durante o trajeto pelo trato gastrointestinal (SILVA et. al 2003). Ademais, por se tratar de uma macromolécula, a insulina apresenta baixa absorção no epitélio intestinal o que confere como um dos obstáculos a serem sanados para uma efetiva administração via oral (SILVA et. al 2002).

4.4.1. Degradação enzimática

A degradação enzimática depende de diversos artifícios adotados pelas enzimas proteolíticas presentes no estômago, como a pepsina, e algumas enzimas degradativas, como a tripsina, e peptidases presentes no intestino delgado (PAWAR et al., 2014). Nesse sentido, a insulina é degradada principalmente pela tripsina, α -quimotripsina e carboxipeptidases no lúmen intestinal e na camada de muco. Desta forma, após o transporte através do epitélio intestinal, a insulina sofre metabolismo pelos microssomas hepáticos, o que resulta em uma baixa fração de insulina que atinge a circulação sistêmica (LOPES et al., 2014).

4.4.2. Instabilidade físico-química

Além da degradação enzimática as variações de pH ao longo do TGI ocasionam diretamente a instabilidade da molécula de insulina. Em face disso, no estômago, como o pH é em torno de 2 as interações eletrostáticas podem resultar no aumento da carga positiva da proteína, já no intestino, como o pH é em torno de 7 há repulsão das cargas, modificando, assim, a estrutura molecular e seu efeito terapêutico (SUN t al., 2015).

Em face disso, o processo de hidrólise da molécula de insulina pode ocorrer tanto em ambiente ácido ou básico resultando em clivagem de suas ligações

peptídicas. A fim de aumentar a estabilidade molecular da insulina, a modificação da estrutura da asparagina tem sido alvo em diversas pesquisas visto ser um aminoácido presente na molécula de insulina com maior susceptibilidade em sofrer hidrólises (VOET; VOET; PRATT, 2014).

4.4.3. Baixa difusão e permeabilidade

Outro fator que dificulta a administração oral da insulina seria as barreiras físicas presentes no TGI. As membranas celulares do epitélio consistem em bicamadas de fosfolípidios que apresentam dois mecanismos de absorção: a via transcelular, a qual se limita a absorção por difusão passiva de fármacos lipofílicos com peso molecular inferior a 700 Dalton, e a via paracelular, restrita a pequenos fármacos hidrofílicos com peso molecular inferior a 200 Da, devido a presença de junções estreitas (LOPES et al., 2014; GEDAWY et al., 2018). Além disso, a barreira mucosa constitui um dos desafios a serem contornados na administração oral da insulina devido a carga negativa da camada mucosa e da insulina no intestino delgado, dificultando, assim, a interação celular e a permeabilidade da insulina (ZHANG et al., 2021).

4.5. ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DA INSULINA POR VIA ORAL

Para superar as barreiras à administração oral da insulina expostos acima, diversas estratégias biofarmacêuticas têm sido exploradas incluindo o uso de polímeros, inibidores enzimáticos, agentes quelantes, tensoativos, modificadores químicos (SHETTY et al., 2023), endocitose mediada por receptores e peptídeos de penetração celular (IYER et al., 2022).

4.5.1. Uso de polímeros

Polímeros biodegradáveis e hidrofílicos protegem a insulina das condições fisiológicas do organismo melhorando, assim, sua absorção intestinal. Além destas características, a viabilidade destes polímeros para uso na administração oral da proteína é sugerida devido sua facilidade de modificação química e biológica, alta

estabilidade, segurança e baixa citotoxicidade, bem como pela sua capacidade de formar géis, o que contribui para a propriedade de mucoadesão. Alguns polímeros naturais considerados para administração oral de insulina são a quitosana, o alginato, a pectina, o dextrano, a ciclodextrina e o ácido hialurônico (SHETTY et al., 2023). Esta estratégia biofarmacêutica pode ser empregada tanto em sistemas em microescala, como micropartículas, quanto em sistemas em nanoescala incluindo os nanoestruturados que se enquadram as nanopartículas poliméricas. (AITA, 2021).

4.5.2. Inibidores enzimáticos

As proteases podem levar à degradação da insulina e, conseqüentemente, reduzir a quantidade de proteína ativa disponível para absorção (BERNKOP, 1998). Desta forma, o uso de inibidores de proteases auxilia na melhoria da biodisponibilidade dos medicamentos proteicos (SHETTY et al., 2023). Alguns exemplos de inibidores enzimáticos que influenciam o metabolismo intestinal incluem aprotinina, mesilato de bacitracina e camostat (CHEN et al., 2015).

4.5.3. Modificadores de acidez

Agentes modificadores de pH têm sido desenvolvidos para proteger a insulina da degradação enzimática por meio da inibição enzimática. A utilização de ácido cítrico é um desses agentes que promove a atividade efetiva da formulação ao proporcionar um ambiente ácido na liberação do fármaco, dificultando a atuação dos inibidores, que apresentam atividade ótima em pH básico (BINKLEY et al., 2012). Estes modificadores de acidez também são capazes de melhorar o transporte paracelular, deteriorando os íons cálcios presentes nos complexos de junções estreitas do revestimento do TGI (TOMITA et al., 1996), responsáveis pela barreira epitelial (CHUANG et al., 2013) além de apresentar um papel crucial na atividade da quimiotripsina e na manutenção da estabilidade termodinâmica da tripsina (MORISHITA et al., 2004). Outros agentes modificadores de pH incluem ácido tartárico, ácido fumárico e ácidos itacônicos (DVORACKOVA et al., 2013).

4.5.4. Agentes quelantes

Os agentes quelantes funcionam formando ligações covalentes com íons metálicos presente no organismo. Alguns quelantes incluem o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (NOACH et al., 1993), ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) (SHEN et al., 2005) e ácido etilenoglicoltetracético (EGTA) (NOACH et al., 1993). O EDTA auxilia no transporte paracelular pela depleção de cálcio extracelular (NOACH et al., 1993). Pro consequente, o DTPA atua de forma similar promovendo a inibição de proteases do intestino e ruptura de junções estreitas devido a quelação de íons como magnésio, cálcio e zinco (SHEN et al., 2005). O EGTA tem a função de promover o transporte paracelular e apresenta maior afinidade pelos íons cálcio em comparação com ou outros quelantes (NOACH et al., 1993).

4.5.5. Tensoativos

Os agentes tensoativos são substâncias de natureza anfipática e podem ser diferenciados em catiônicos, aniônicos, zwitteriônicos ou não iônicos. (LEE et al., 2011). Os tensoativos têm sido usados para inibir enzimas intestinais como Tauro dihidro fusidato a-quimiotripsina, bem como melhorar a permeação da formulação, interrompendo a organização estrutural da bicamada lipídica (SHETTY et al., 2023).

Tensoativos esteroides estão envolvidos na eliminação do colesterol do corpo, aumentando a sua clivagem pelas proteases e assim, sua absorção. Um exemplo de tensoativos esteroides seria os sais biliares, como desoxicolato de sódio, utilizados como intensificadores de permeação, melhorando a absorção do fármaco no intestino (SHETTY et al., 2023).

4.5.6. Modificações químicas

A modificação química na molécula de insulina permite uma melhor administração da proteína por via oral (SHETTY et al., 2023). Uma das alterações moleculares mais utilizada é a ligação covalente de polietilenoglicol (PEG) à insulina. Este conjugado impede que a insulina seja eliminada do corpo, além de proteger a insulina da ação degradativa das peptidases (HINDS et al., 2002). O produto conjugado ajuda a melhorar as propriedades

farmacológicas da insulina, juntamente com a redução da antigenicidade do peptídeo em comparação com administração subcutânea (HINDS et al., 2002).

4.5.7. Endocitose mediada por receptores

Moléculas de adesão celular ou ligantes endógenos como lectina, transferrina, imunoglobulina, folato, cianocobalamina e fator de crescimento epidérmico são conjugados com moléculas biológicas como a insulina, para desencadear a entrega intracelular do fármaco por meio de endocitose mediada por receptor (GEDAWY et al., 2018). Essas moléculas podem ser reconhecidas por receptores celulares como receptores de transferrina, receptores de carboidratos (lectinas), receptor de folato, receptores hormonais, receptores de lipoproteínas, receptores de macroglobulina e receptores de fator de crescimento epidérmico. Nessa perspectiva, esta abordagem é uma alternativa para facilitar a absorção da insulina através da melhoria da sua lipofilicidade e, assim, promover a sua difusão transcelular passiva (IYER et al., 2022).

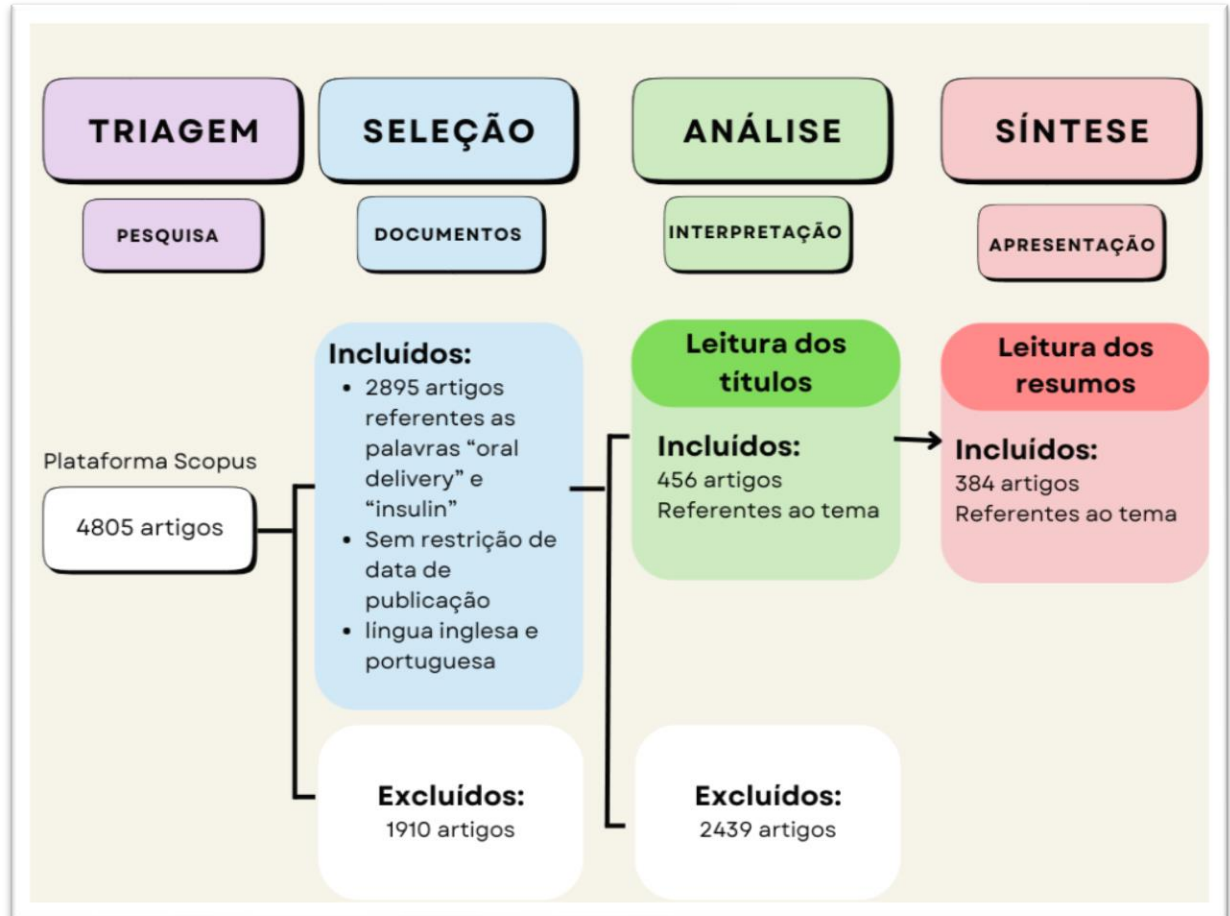
4.5.8. Peptídeos de penetração celular (CPPs)

Peptídeos de penetração celular (CPPs) são peptídeos curtos que garantem a captação e o transporte de moléculas por meio de 3 processos (MATTEUCCI et al., 2015). Estes processos incluem penetração direta através das membranas celulares (MORISHITA et al., 2006), endocitose e formação de micelas invertidas para translocação de moléculas (XIAO et al., 2020).

7. RESULTADOS

A Figura 1 apresenta o fluxograma com as etapas empregadas seguindo os critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos e a sistematização dos resultados.

Figura 1 - Etapas para seleção e extração dos artigos pertinentes a análise sobre as estratégias biofarmacêuticas utilizadas para administração oral da insulina entre 1970 a 2024.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2024)

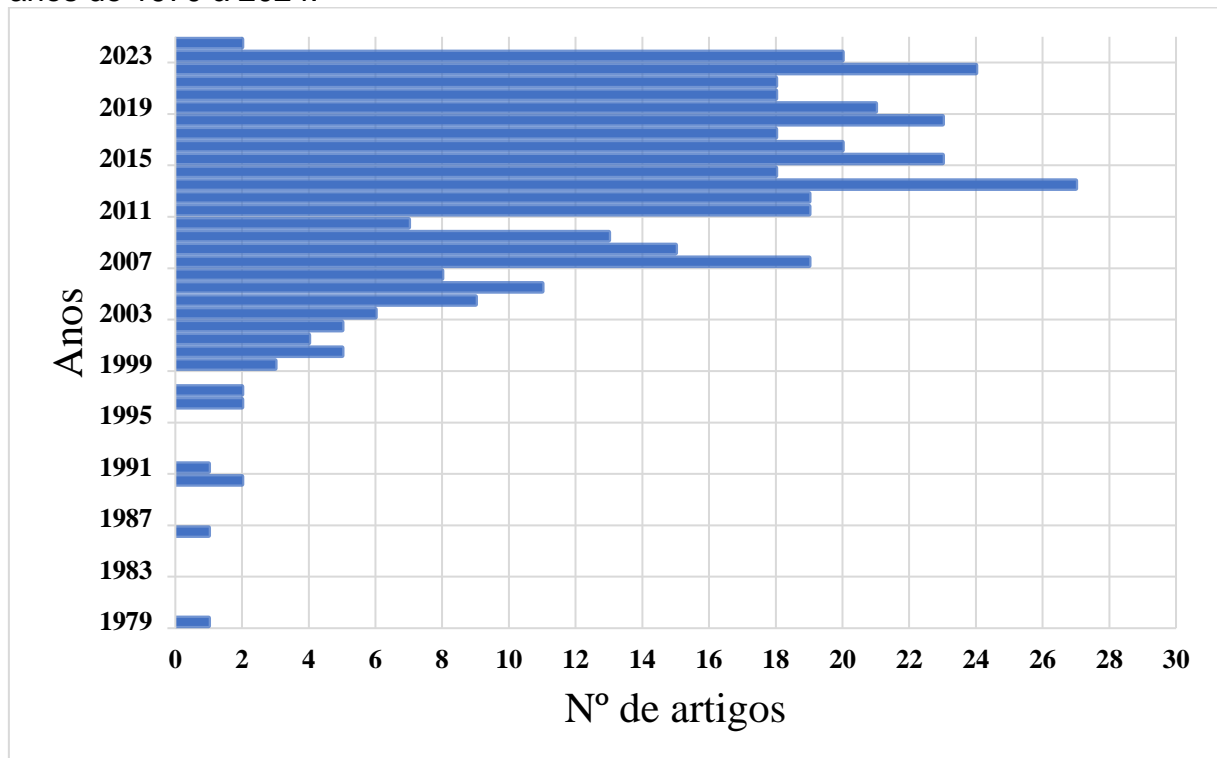
Na base de dados Scopus obteve-se 4.805 pesquisas relacionadas, no WoS 509, e no PubMed 34 pesquisas relacionadas. Portanto, devido ao maior número de achados advindos da base de dados Scopus, esta foi intitulada como principal para o estudo em questão. Desta forma, observou-se que a produção científica sobre sistemas para administração oral da insulina se inicia na década de 70, determinando-se, assim, um recorte temporal do período de 1970 a 2024, perfazendo 54 anos de publicações de artigos sobre este tema para as análises subsequentes.

5.1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DAS PUBLICAÇÕES

A partir do total de 384 artigos científicos selecionados, foi elaborada a Figura 2, que corresponde a evolução histórica de produtividade dos autores em relação ao

número de publicações referente as estratégias biofarmacêuticas da administração oral da insulina por ano. Desta forma, nota-se uma tendência crescente de publicações a respeito do assunto, em que no início das pesquisas sobre o assunto, por volta da década de 80, houve apenas 0,2% do total de publicações, em comparação com a década correspondente aos anos entre 2020 a 2024 em que houve 16% do total de artigos publicados. Ademais, a década com maior percentual de publicações ocorreu entre os anos de 2010 e 2020, atingindo 56% do total de publicações sobre o assunto.

Figura 2 - Número de artigos sobre administração oral da insulina no decorrer dos anos de 1970 à 2024.

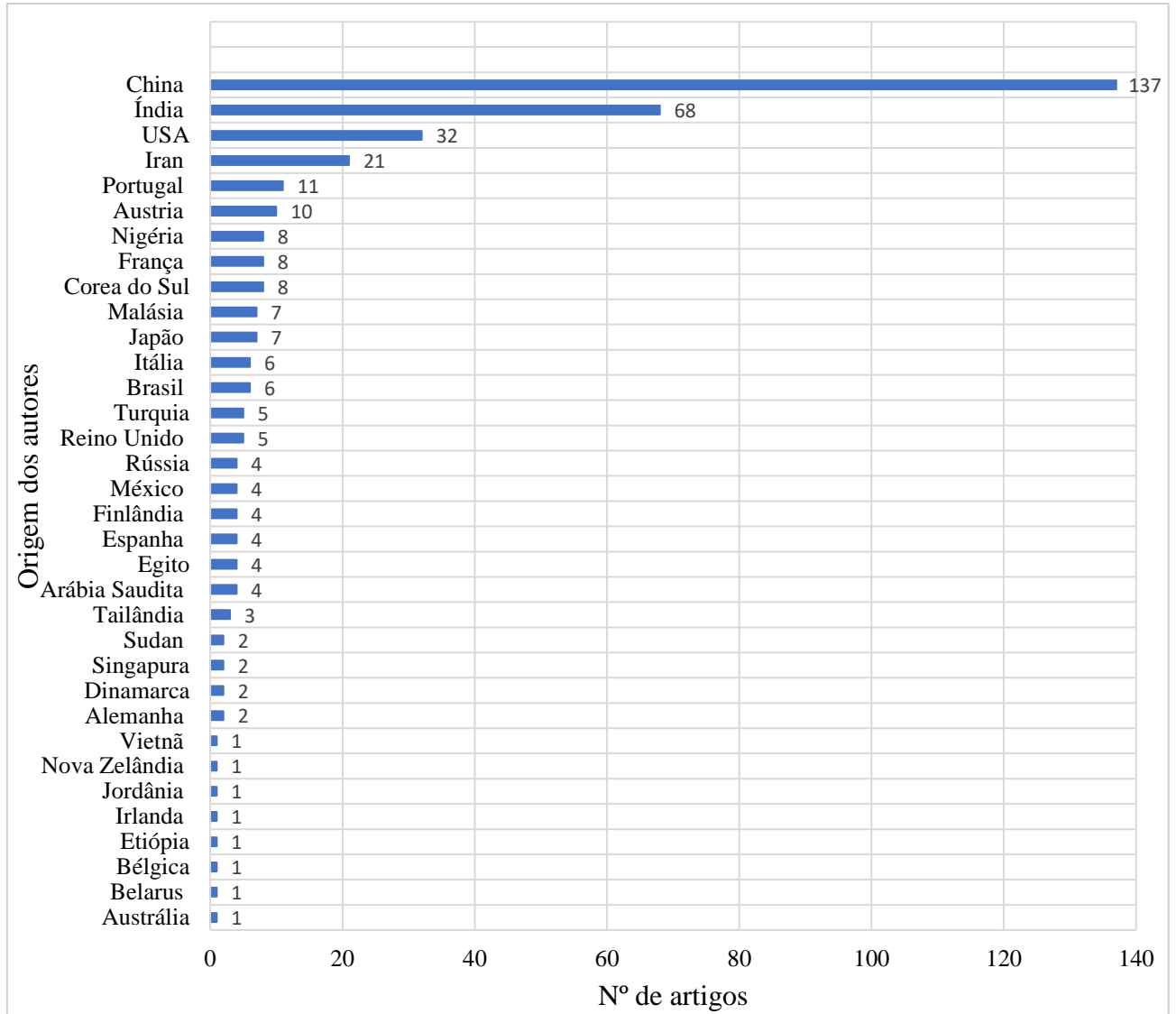


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.2. PAÍSES COM PUBLICAÇÕES SOBRE ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL DA INSULINA

A análise de autoria destes artigos aponta como principais países a China, liderando com 137 artigos científicos sobre o tema, seguido da Índia, com 68 publicações, e USA, com 32 publicações sobre o assunto (Figura 3).

Figura 3 - Principais países com publicações sobre estratégias biofarmacêuticas para a administração oral da insulina.

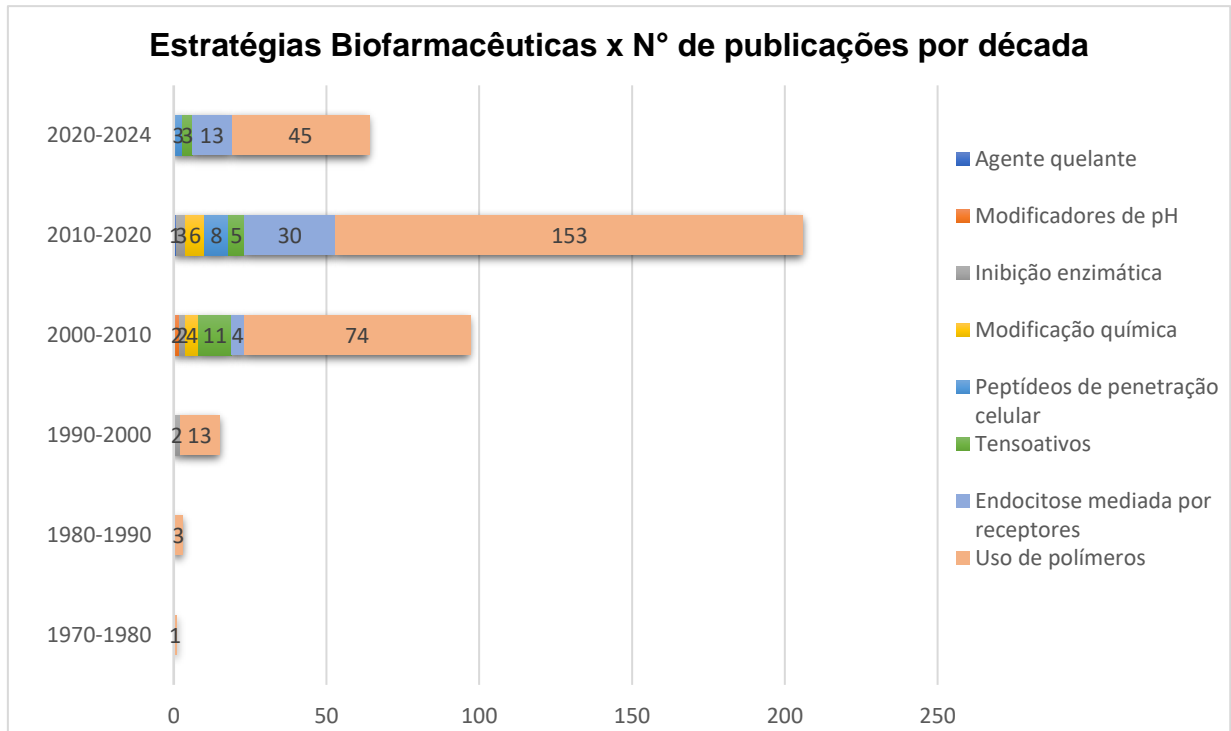


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.3. O USO DAS ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS AO LONGO DAS DÉCADAS

Destaca-se na Figura 4 a evolução temporal de 8 estratégias biofarmacêuticas representadas pelos artigos analisados.

Figura 4 - Quantidade de artigos referentes as estratégias biofarmacêuticas para administração oral de insulina ao longo das décadas.



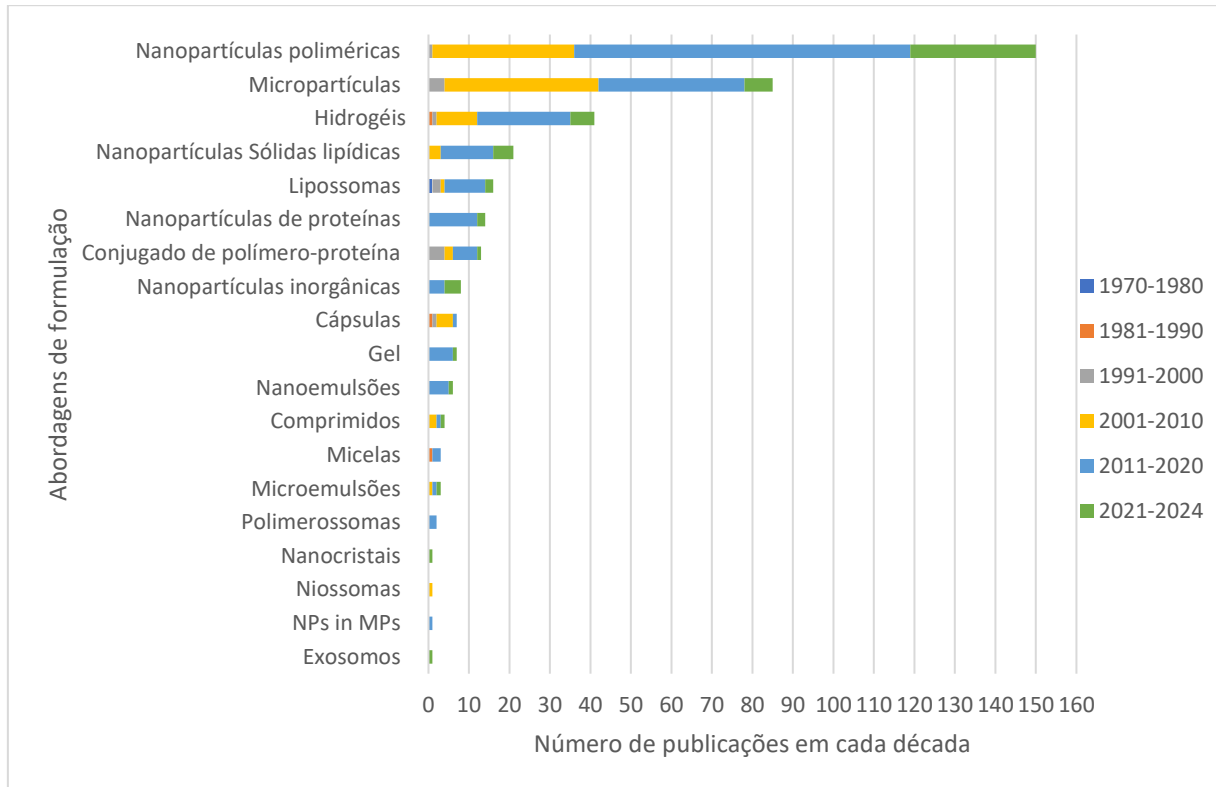
Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Por meio da análise do gráfico observa-se que a aplicação de polímeros como uma das estratégias biofarmacêuticas para a administração da insulina via oral é a mais explorada, desde a década de 70. Nota-se, também, que até os anos 2000 a principal preocupação era contornar os efeitos das enzimas proteolíticas e metabolizadoras sobre a molécula de insulina. Posteriormente a isso, houve uma abrangência em sanar os outros obstáculos como a instabilidade físico-química e a baixa difusão e permeabilidade, sendo esta última menos explorada.

5.4. ALGUMAS ABORDAGENS DE FORMULAÇÃO CONFORME AS ESTRATÉGIAS BIOFARMACÊUTICAS

Dentre a análise realizada da evolução da utilização das estratégias biofarmacêuticas para a administração oral da insulina ao longo dos anos destacaram-se como abordagens de formulação nanopartículas, micropartículas, e hidrogéis conforme a Figura 5.

Figura 5 - Número de publicações em cada década sobre as abordagens de formulação conforme o uso das estratégias biofarmacêuticas.



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.4.1 Nanosistemas

Segundo Sung JC et al. (2007), o desenvolvimento de nanopartículas tem chamado a atenção da indústria farmacêutica e cientistas na pesquisa de distribuição de medicamentos devido ao tamanho da partícula desempenhar um papel fundamental na sua capacidade de atravessar o epitélio intestinal, o que contribuiu para que os artigos analisados fossem mais favoráveis a funcionalidade das formulações a partir de nanopartículas do que de micropartículas. Dentre as vantagens do uso de nanopartículas destacam-se a liberação controlada do fármaco, melhor permeabilidade epitelial, devido à maior relação entre a área de superfície e volume de materiais em nanoescala, e aumento da biodisponibilidade oral de proteínas e fármacos peptídicos (ZHANG et al., 2012).

O transporte de fármacos em nanoestruturas é mais favorável em nanopartículas constituídas por polímeros naturais para a administração oral da insulina (ANDRADE et al., 2011). Estes materiais hidrofílicos naturais caracterizam-se por serem biocompatíveis, biodegradáveis e apresentarem baixa citotoxicidade, além

de possuírem baixo custo de produção e existirem em abundância na natureza (ANDRADE et al., 2011). Desta forma, dentre as diversas estratégias biofarmacêuticas encontradas nas publicações analisadas para o transporte da insulina por administração oral, predomina-se a utilização de polímeros para formulação de nanopartículas poliméricas.

A quitosana é um polímero natural muito utilizado em formulações nanoparticuladas por apresentar a capacidade de aumentar a absorção de fármacos pela via paracelular devido à abertura transitória das junções estreitas entre as células epiteliais (YEH et al., 2011). Este polímero pode ser adequadamente modificado melhorar suas propriedades mucoadesivas e de permeabilidade. O processo pode incluir técnicas como tiolação entre outras técnicas (SHETTY et al., 2023).

Outra abordagem seria a utilização de dextrano como polímero solúvel em água que ajuda a proteger a insulina contra as proteases gastrointestinais. Já o acoplamento de dextrano com vitamina B-12 contorna os obstáculos da digestão da insulina (SHARMA et al., 2015).

O uso de ciclodextrinas, por sua vez, evita a degradação, a desnaturação térmica e a agregação da insulina. A função de barreira pode ser minimizada alterando a fluidez da membrana, o que também pode melhorar a absorção de insulina através de barreiras biológicas (ZHANG et al., 2010).

Nas últimas duas décadas, a potencial utilidade dos lipossomas como carreadores de fármacos atraiu a comunidade científica (LEUNG et al., 2012). No entanto, a eficácia dos lipossomas como um sistema de entrega oral de fármacos peptídicos apresenta como empasse a instabilidade dos lipossomas no trato gastrointestinal. Os lipossomas são facilmente degradados pelos sais biliares porque interagem com os tensoativos presentes no sistema gastrointestinal (IWANAGA et al., 1997). Neste intuito, lipossomas modificados com materiais biodegradáveis apresenta maior controle da taxa de liberação da insulina administrada oralmente (IWANAGA et al., 1997). Segundo Iwanaga et al. (1997) a potência do revestimento superficial de lipossomas com alguns materiais foi investigada para a entrega oral de fármacos peptídicos. A liberação *in vitro* de insulina de lipossomas na solução de sais biliares foi marcadamente reduzida pelo revestimento da superfície com a porção da cadeia de açúcar de mucina (Mucin-Lip) ou polietilenoglicol (PEG-Lip). A encapsulação da insulina em Mucin-Lip e PEG-Lip suprimiu completamente a degradação da insulina no líquido intestinal, enquanto os lipossomas não revestidos a suprimiram apenas

parcialmente. *In vivo* o efeito hipoglicemiante do PEG-Lip durou muito mais do que o dos lipossomos não revestidos. Esses resultados demonstraram que os lipossomas de revestimento superficial com PEG ou mucina ganharam resistência contra a digestão por sais biliares e aumentaram a estabilidade no trato gastrointestinal e, conseqüentemente uma liberação controlada do fármaco (IWANAGA et al., 1997).

5.4.2 Micropartículas

As micropartículas poliméricas têm sido utilizadas em sistemas de entrega de peptídeos e proteínas devido sua capacidade de controle de liberação do fármaco e por proteger contra ataques enzimáticos, resultando em uma maior eficácia terapêutica (MELO et al., 2012). No entanto, a perda da atividade da proteína e a exibição de um perfil de liberação inadequado do fármaco são problemas associados à formulação durante o processo de produção (MEHNERT e MADER, 2001). Nesta perspectiva, a SONIA et al., 2010 provou que a modificação química das micropartículas de quitosana contribuiu para promover a liberação sustentada da insulina e protegê-la da degradação enzimática nos ensaios *in vitro*, e assim sanar os problemas envolvidos durante a formulação de micropartículas.

5.4.3 Hidrogéis

Os sistemas de entrega de partículas baseados em polímeros bioadesivos são candidatos promissores para aplicações de entrega oral de fármacos (VASIR et al., 2003). A mucoadesão pode ajudar a melhorar a absorção dos fármacos através das barreiras mucosas, pois podem aumentar o tempo de permanência nos locais de absorção (HAAS & LEHR, 2002; DODOU et al., 2005). Nesse sentido, os hidrogéis são interessantes para aplicações de entrega de fármacos, pois se difundem através da camada de muco de maneira eficaz para acessar a barreira epitelial subjacente. Os sistemas baseados em ácido polimetacrílico (PMAA) são amplamente explorados para o desenvolvimento de sistemas de entrega de fármacos hidrogel (GUPTA et al., 2002; SERRA et al., 2009).

8. DISCUSSÃO

Desde a década de 70, técnicas como compressão, revestimento por pulverização e imersão e encapsulamento são utilizadas na indústria farmacêutica para incorporar agentes bioativos com polímeros (ROWE et al., 2005). Hidrogéis e outros veículos à base de polímeros foram amplamente desenvolvidos para contornar os obstáculos da administração oral da insulina e fornecer uma passagem segura para o fármaco (LIECHTY et al., 2010). Esses polímeros incluem os naturais como a quitosana e o dextano, e os sintéticos como polietilenoglicol e polivinil-pirrolidona. Ao longo dos anos, dispositivos poliméricos tem sido os mais explorados no desenvolvimento das formulações para administração oral de insulina (Figura 4).

No início dos anos 90, o uso de inibidores de proteases ganhou considerável atenção pela crescente compreensão das barreiras enzimáticas à absorção de proteínas orais. No entanto, esta estratégia apresentou diversos efeitos colaterais, como intoxicações sistêmicas, distúrbios na digestão de proteínas nutritivas, hipertrofia e hiperplasia do pâncreas (MARSCHUKTZ et al., 2000). Por conta disso, foram poucas as publicações que seguiram esta linha de pesquisa de acordo com a Figura 4.

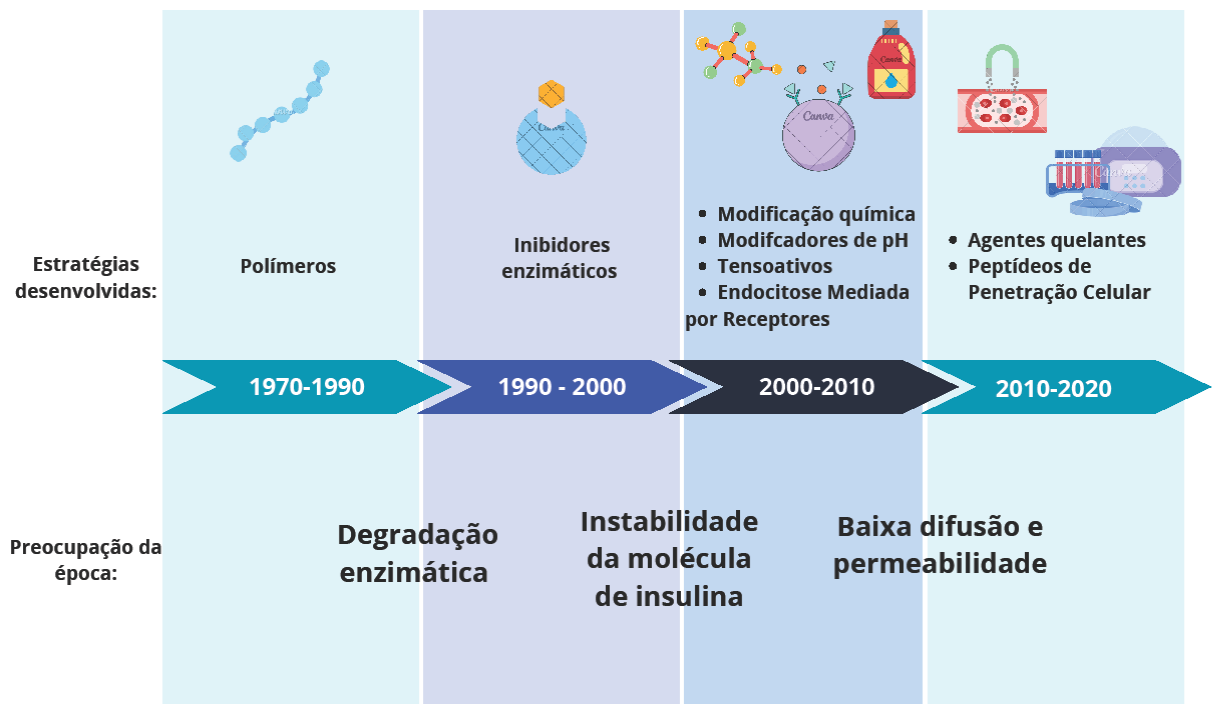
A complexidade das barreiras intestinais para absorção de fármacos macromoleculares, como a insulina, incentivou uma abordagem multifacetada a partir dos anos 2000 para melhorar a estabilidade e a absorção da insulina, aproveitando os avanços na química farmacêutica e a biologia celular (MORISHITA et al., 2006). Nesta perspectiva, entre os anos 2000 a 2010 as estratégias diversificaram-se para incluir: o uso de modificadores de pH, como o ácido cítrico; modificações química na molécula de insulina, como a PEGuilação; o uso de tensoativos, como o desoxicolato de sódio; e estruturas modificadas com ligantes específicos, como o ligante da integrina presente no epitélio intestinal.

Um estudo em 2012 provou que nanopartículas de insulina modificadas com o peptídeo CSK demonstraram o potencial dos peptídeos de penetração celular na administração oral da insulina, visto que o peptídeo CSK aumentou a eficiência de entrega da insulina por afetar a função das células caliciformes produtoras de muco (ZHANG et al., 2015). Além desta estratégia, o uso de agentes quelantes, como o EGTA, também foi explorado entre os anos de 2010 a 2020 para facilitar a

administração oral da insulina, visto que promovem o aumento da permeabilidade paracelular através da modulação do complexo apical confirmando a eficácia da proposta de carreador conjugado com EGTA na promoção da biodisponibilidade da insulina administrada por via oral (CHUANG et al., 2013).

Atualmente, as abordagens combinatórias refletem um maior entendimento sobre as barreiras à absorção oral e a capacidade de integração de múltiplas estratégias estudadas anteriormente para maximizar a eficiência de entrega da insulina (Figura 6).

Figura 6 - Desenho esquemático sobre a evolução das descobertas das estratégias biofarmacêuticas para administração oral da insulina de acordo com a preocupação de cada década.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2024)

6.1 ESTRATÉGIAS PARA SUPERAR OS OBSTÁCULOS DA ADMINISTRAÇÃO ORAL DA INSULINA

A administração oral de insulina é um dos grandes desafios na biofarmacêutica devido à sua natureza proteica, que a torna susceptível à degradação no trato gastrointestinal e à sua baixa permeabilidade através da mucosa intestinal (SILVA et al., 2002). Dentre as estratégias exploradas para superar os desafios da administração oral da insulina destacam-se: o uso de polímeros, PEGuilação da

insulina, agentes quelantes, modificadores do pH, inibidores enzimáticos (SHETTY et al., 2023). Também foram desenvolvidas técnicas como endocitose mediada por receptores e peptídeos de penetração celular (IYER et al., 2022).

Desta forma, estratégias como o uso de polímeros adequados e inibidores enzimáticos estão sendo utilizados para promover a proteção da insulina contra a degradação enzimática, bem como o uso de agentes modificadores do pH e PEGuilação da insulina para garantir melhor estabilidade físico-química da molécula no ambiente ácido do estômago (SHETTY et al., 2023). Além disso, técnicas como o uso de agentes quelantes, promoção de endocitose mediada por receptores e uso de peptídeos de penetração celular são estratégias utilizadas como promotores na absorção da proteína no epitélio intestinal (IYER et al., 2022).

6.1.1. Estratégias contra a degradação enzimática

As nanopartículas poliméricas são sistemas sólidos em escala nanométrica a base de polímeros e outras substâncias naturais que objetivam o transporte de fármacos e outras substâncias químicas (COUVREUR et al., 1993). Dentre as vantagens de sua utilização para administração oral da insulina seria a proteção da proteína da degradação química e enzimática quando encapsulada em nanopartículas (LIMENH, 2024). Segundo CUI et al (2007) nanoesferas de PLGA associadas a um revestimento de celulose sensível ao pH, como HPMCP, permite que a nanopartícula resista ao contato prolongado com o ácido gástrico do estomago, e se dissolva facilmente em ambiente neutros como o intestino delgado. No estudo, houve uma comparação entre as duas técnicas em que se avaliou a taxa de liberação da insulina durante um intervalo de tempo. Desta forma, de acordo com os resultados do estudo, o lançamento inicial de insulina das nanopartículas de PLGA e nanopartículas de PLGA revestidas de HPMCP no fluido gástrico simulados durante 1h foi de 50,46% e 19,77%, respectivamente. Desta forma, o uso deste revestimento HPMCP em nanopartículas de PLGA contribuem para um método eficaz para reduzir os níveis de glicose no sangue (CUI et al., 2007).

Os hidrogéis “inteligentes”, ou hidrogéis sensíveis a estímulos, por outro lado, são muito diferentes dos hidrogéis inertes, pois podem perceber alterações nas propriedades ambientais, como pH e temperatura, e responder aumentando ou diminuindo seu grau de inchaço (LIN et al., 2006). Hidrogéis sensíveis ao PH são úteis

na administração oral de medicamentos, pois podem proteger a insulina no trato digestivo (LIN et al., 2006).

Outra estratégia é a formulação de hidrogéis com polímeros sintéticos responsivos ao pH feitos de ácido polimetacrílico (PMAA) e polietilenoglicol (PEG) para administração de insulina oral (FUKOUKA et al., 2018). Estes hidrogéis poliméricos apresentam a capacidade de complexação dependentes do pH o que permite que a insulina seja liberada rapidamente pelo intestino. Ademais, eles apresentam propriedades mucoadesivas e desempenham papel de impedir a degradação enzimática sem prejudicar a integridade da membrana epitelial intestinal (FUKOUKA et al., 2018).

Por outro lado, a utilização de inibidores enzimáticos também é uma estratégia para contornar os obstáculos da degradação enzimática (SHETTY et al., 2023). Desta forma, dentre os exemplos de inibidores de proteases destaca-se o inibidor de Bowman-Birk. Estes inibidores são capazes de inibir proteases do tipo das tripsinas, quimiotripsinas e elastases (GARIANI & LEATHERBARROW, 1997). De acordo com o estudo de MARSCHUKTZ et al. 2000, nanopartículas de carboximetilcelulose carregadas de insulina quando incubadas em meio contendo inibidor de Bowman-Birk com tripsina e quimiotripsina, apresentaram 80% de inibição da degradação enzimática após 4 horas de ataque enzimático, enquanto as nanopartículas não modificadas foram totalmente degradadas.

6.1.2. Promotores de estabilidade físico-química

A modificação química denominada PEGuilação é uma técnica de modificação de peptídeos, proteínas ou moléculas não peptídicas por meio de ligações de uma ou mais cadeias de polietilenoglicol (PEG) no intuito de aprimorar as propriedades físico-químicas dos compostos (DA SILVA FREITAS e ABRAHÃO-NETO, 2010; VERONESE e PASUT, 2005). Nesta perspectiva, ASADA et al., 1995 utilizou-se da ligação do polietilenoglicol de cadeia curta ligado a insulina na posição Lys-29 com um ligante de cadeia alquil a fim de melhorar a estabilidade físico-química da proteína perante o ambiente ácido do estômago. Dentre os benefícios desta técnica inclui redução de imunogenicidade e antigenicidade, aumento da meia-vida plasmática, redução da toxicidade sistêmica, melhora da solubilidade, melhora da estabilidade

térmica e física, redução da eliminação renal e alterações da biodistribuição (CHENG et al., 2012).

Ademais, a estabilidade físico-química da molécula de insulina foi avaliada após a incorporação do ácido capróico em sua molécula. Desta forma, observou-se que a absorção da insulina no intestino delgado foi reduzida, mas no intestino grosso a biodisponibilidade aumentou até 1,06%. O efeito lipofílico ou a inibição da associação entre moléculas de insulina pode ter influenciado o resultado observado. A modificação química da insulina é preferível em relação aos inibidores das proteases e promotores da absorção, já que as caproil-insulinas não danificam as membranas mucosas, nem causam irritação local (ASADA et al., 1995).

6.1.3. Promotores da absorção

Uma das abordagens para o melhoramento da permeabilidade celular seria o uso de nanopartículas de quitosana utilizando um agente quelante específico de cálcio como o ácido etilenoglicol tetracético (EGTA) e funcionalizadas usando ácido poliglutâmico (PGA) como ligante de direcionamento. O uso de EGTA permite a depleção de cálcio na luz intestinal, sendo este essencial para formar a camada apical do complexo juncional necessário para a função de barreira epitelial (CHUANG et al., 2013). Desta forma, o EGTA desempenha papel significativo no aumento da sua permeabilidade paracelular através da modulação do complexo apical confirmando a eficácia da proposta de carreador conjugado com EGTA na promoção da biodisponibilidade da insulina administrada por via oral (CHUANG et al., 2013).

Ademais, lectinas podem ser enxertadas na superfície do carreador de insulina e mediar uma interação adesiva entre o carreador e a superfície biológica (CLARK et al. 2000; HARMONY e CORDES 1975). A Concaivalina A é uma proteína de lectina que se liga especificamente a grupos alfa-fucosil terminais não redutores presentes nas placas de Peyer localizadas no epitélio intestinal. Para a entrega oral, o Concaivalina A é alvo de pesquisas não apenas por causa de sua resistência relativamente boa ao pH ácido e degradação enzimática, mas também pela presença ubíqua em locais de ligação ao longo do trato intestinal; também mostrou maior potencial de absorção em comparação com outras lectinas, como a aglutinana do germe do trigo (RUSSELL-JONES et al. 1999).

A endocitose mediada por receptores também é uma estratégia para administração da insulina. Nesta abordagem, a insulina é conjugada à proteínas como a transferrina, que pode ser transcitosada através do epitélio intestinal. O trabalho de Shen et al, 1996 mostrou que o conjugado de insulina-transferrina (conjugado Ins-Tf) administrado por via oral foi capaz de alcançar a circulação sistêmica de forma intacta. Shah e Shen, 1996 mostraram que o conjugado Ins-Tf pode ser transportado através de células Caco-2 semelhantes a enterócitos por transcitose mediada por receptor. Além disso, Xia et al, 2000 mostraram que o conjugado Ins-Tf administrado por via oral exibiu um efeito hipoglicemiante lento, mas prolongado, em comparação com o da insulina humana nativa em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina.

Outra técnica utilizada como promotora de absorção da insulina seria a incorporação de peptídeos de penetração celular na proteína. Desta forma, um dos exemplos seria a toxina da zonnula occludens (ZOT), produzida pela bactéria *Vibrio cholera*, a qual atua especificamente nos filamentos musculares de actina e promovem o aumento da permeabilidade das junções paracelulares (FASANO, UZZAU, 1997). Nesta perspectiva, segundo FASANO, UZZAU, 1997, a biodisponibilidade oral da insulina administrada conjuntamente a ZOT em testes in vivo promoveu hipoglicemia a níveis comparáveis aos obtidos após a injeção subcutânea.

6.2 NOVAS ABORDAGENS

Sistemas de entrega de fármacos auto-nanoemulsificantes (SNEDDS) são formulações constituída basicamente por uma fase lipídica e tensoativos (MEHROTRA et al., 2024), em que a fase oleosa impede a entrada de enzimas e sais biliares nos nanossistemas, evitando, assim, a degradação da proteína aprisionada (ABOULFOTOUH et. al, 2018). Em comparação com outras nanoestruturas, como nanopartículas poliméricos, lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, o SNEDDS tem gerado muito interesse na última década devido à sua facilidade de escala e abordagem econômica (JENA et al., 2021). O avanço na formulação de SNEDDS melhorou as características de atividade, como aumento do tempo de trânsito GI, resistência ao ambiente ácido, aumento da difusão do muco, aumento da penetração e melhora da absorção celular, resultando em maior biodisponibilidade oral de terapêuticas encapsuladas (MAHMOOD et al., 2016).

A tecnologia Eligen® é baseada na criação de agentes de entrega exclusivos conhecidos como agentes de entrega Emisphere. É uma plataforma para fornecer macromoléculas como potenciador de absorção. A macromolécula forma uma ligação fraca e não covalente com as moléculas do fármaco, permitindo que a molécula do fármaco permaneça quimicamente inalterada (MEHROTRA et al., 2024). Eligen® (Emisphere) é um sistema de administração de fármacos que usa N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino caprilato) de sódio (SNAC) como uma molécula transportadora de fármacos de ligação não covalente (HOMAYUN et al., 2019). De acordo com o Emisphere, o N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino caprilato) de sódio melhora a absorção transcelular sem interromper as junções estreitas. Antes da absorção, pode haver uma mudança reversível na estrutura da proteína e proteção contra a degradação (MLYNEK et al., 2000). O N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino caprilato) de sódio aumenta a absorção de insulina transcelularmente sem causar danos nas junções estreitas (MLYNEK et al., 2000). Também protege a proteína ligada ao N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino caprilato) de sódio das enzimas proteolíticas, o que ajuda a mantê-la estável no sistema gastrointestinal (STERN et al., 2013).

Peptelligence é uma técnica revolucionária de medicação oral para peptídeos e pequenos compostos desenvolvida pela Enteris Biopharma, EUA. Esta técnica foi desenvolvida resolvendo dois grandes desafios: solubilidade e permeabilidade. O componente inicial da tecnologia Peptelligence é um potenciador de absorção, o qual ajuda a penetrar na molécula, perturbando as junções estreitas dos enterócitos e levando ao transporte de macromoléculas entre as células (ENTERIS BIOPHARMA, 2022). Um tensoativo, que melhora a permeabilidade, também funciona como um poderoso solubilizante. O ácido cítrico, o outro excipiente primário, é um agente quelante de cálcio e potenciador de penetração de membrana, bem como um agente de redução de pH que aumenta o fluxo absorvente e um agente de dispersão. O caprilato de sódio desempenha um papel crítico no aprimoramento da permeabilidade, permitindo que as moléculas passem pelas junções estreitas pela via paracelular de maneira temporária e reversível (MEHROTRA et al., 2024).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, este trabalho resume as principais estratégias biofarmacêuticas utilizadas para contornar os obstáculos da administração oral da

insulina. Algumas das estratégias mostraram ser interessantes para melhora da biodisponibilidade oral da insulina, bem como na proteção da estrutura e aumento da estabilidade molecular do peptídeo, resultando em abordagens promissoras. No entanto, apesar das combinações multifacetadas das tecnologias estudadas e aplicadas dentro das estratégias biofarmacêuticas ainda não obtiveram formulações orais aprovadas para uso devido à escassez de estudos sobre segurança, eficácia e aprovação regulatória. A escolha de excipientes químicos ou biológicos que podem ser usados para melhorar a absorção de insulina pelas células epiteliais não deve ser prejudicial ao paciente. Além disso, embora muitas indústrias farmacêuticas estejam almejando a formulação de novos produtos, poucas contribuem com a fabricação nos estágios iniciais de desenvolvimento devido à baixa biodisponibilidade da insulina, o que resulta em grande variabilidade em sua absorção dentro do corpo. Desta forma, o custo de fabricação é alto e as formulações de insulina oral pouco práticas. Portanto, para viabilizar a administração oral da insulina é importante integrar diferentes áreas, como farmacologia, nanotecnologia e compreender a dinâmica da absorção de insulina no corpo.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHENBACH, P.; KOCZWARA, K.; KNOPFF, A.; NASERKE, H.; ZIEGLER, A. G.; BONIFACIO, E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest.*, v. 114, n. 4, p. 589, 2004.

AITA, C. K. **Sistemas nanoestruturados de liberação de ingredientes ativos responsivos à radiação.** 2021. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia-Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care*, 2018.

ASADA, H. et al. Absorption characteristics of chemically modified-insulin derivatives with various fatty acids in the small and large intestine. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 84, p. 682-687, 1995

ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, v. 331, n. 21, p. 1428, 1994.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 4. ed. Elsevier, 2016. 855 p.

BERNKOP-SCHNÜRCH, A. The use of inhibitory agents to overcome the enzymatic barrier to perorally administered therapeutic peptides and proteins. **J. Control. Release**, v. 52, n. 1–2, p. 1-16, 1998.

BINKLEY, N.; et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACAL) trial. **J. Bone Miner. Res.**, v. 27, n. 8, p. 1821-1829, 2012.

BRAUN, T.; SCHUBERT, A. A quantitative view on the coming of age of interdisciplinarity in the sciences 1980-1999. **Scientometrics**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 183-189, set. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1025439910278>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1025439910278>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

CHATURVEDI K, GANGULY K, NADAGOUDA MN, ET AL. Polymeric hydrogels for oral insulin delivery. **J Control Release** 2013;165:129-38.

CHEN, S.; GUO, F.; DENG, T.; ZHU, S.; LIU, W.; ZHONG, H.; YU, H.; LUO, R.; DENG, Z. Eudragit S100-Coated Chitosan Nanoparticles Co-loading Tat for Enhanced Oral Colon Absorption of Insulin. **AAPS PharmSciTech**, 2016.

CHENG, T. L.; et al. **Analytical Measurement of PEGylated Molecules. Bioconjugate Chemistry**, v. 23, n. 5, p. 881-899, 16 maio 2012.

CHUANG, E. Y.; NGUYEN, G. T. H.; SU, F. Y.; LIN, K. J.; CHEN, C. T.; MI, F. L.; YEN, T. C.; JUANG, J. H.; SUNG, H. W. Combination therapy via oral co-administration of insulin- and exendin-4-loaded nanoparticles to treat type 2 diabetic rats undergoing OGTT. **Biomaterials**, v. 34, p. 7994-8001, 2013.

CHUANG, E.-Y.; LIN, K.-J.; SU, F.-Y.; CHEN, H.-L.; MAITI, B.; HO, Y.-C.; YEN, T.-C.; PANDA, N.; SUNG, H.-W. Calcium depletion-mediated protease inhibition and apical-junctional-complex disassembly via an EGTA-conjugated carrier for oral insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 169, n. 3, p. 296-305, 2013.

CLARK, M. A.; HIRST, B. H.; JEPSON, M. A. Lectin-mediated mucosal delivery of drugs and microparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 43, p. 207-223, 2000.

COUVREUR, P.; PUISIEUX, F. Nano and microparticles for the delivery of polypeptides and proteins. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 10, p. 141-162, 1993.

CUI, F. D.; TAO, A. J.; CUN, D. M.; ZHANG, L. Q.; SHI, K. Preparation of insulin loaded PLGA-Hp55 nanoparticles for oral delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 2, p. 421-427, 2007. doi: 10.1002/jps.20750.

DA SILVA FREITAS, D.; ABRAHÃO-NETO, J. Biochemical and biophysical characterization of lysozyme modified by PEGylation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 392, n. 1-2, p. 111-117, 15 jun. 2010.

DVOŘÁČKOVÁ, K.; DOLEŽEL, P.; MAŠKOVÁ, E.; MUSELÍK, J.; KEJDUŠOVÁ, M.; VETCHÝ, D. The effect of acid pH modifiers on the release characteristics of weakly basic drug from hydrophilic-lipophilic matrices. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 4, p. 1341-1348, 2013.

ELSEVIER. **Scopus**. Amsterdam: Elsevier, 2004. Material publicitário.

ENTERIS BIOPHARMA. **Peptelligence® -- Oral Peptide & Small Molecule Drug Delivery Platform**. Boonton, NJ, 2022. Disponível em: <<https://enterisbiopharma.com/peptelligence/>>. Acesso em: 18 jun. 2024.

FADISTA, A. **Insulinoterapia: vias e sistemas de administração alternativos**. Departamento de Química e Farmácia, Universidade de Algarve, 2011.

FASANO, A.; UZZAU, S. Modulation of intestinal tight junctions by Zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, p. 1158-1164, 1997.

FUKUOKA, Y.; KHAFAGY, E. S.; GOTO, T.; et al. Combination strategy with complexation hydrogels and cell-penetrating peptides for oral delivery of insulin. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 41, n. 5, p. 811-814, 2018.

GARIANI, T.; LEATHERBARROW, R. J. Stability of protease inhibitors based on the Bowman-Birk reactive site loop to hydrolysis by proteases. **Journal of peptide Research**, v. 49, n. 6, p. 467-475, 1997.

GEDAWY, A.; MARTINEZ, J.; AL-SALAMI, H.; DASS, C. R. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, p. 197-213, 2018.

GENTILE, S.; GRASSI, G.; ARMENTANO, V.; BOTTA, A.; CUCCO, L.; RIU, S. D. et al. AMD-OSDI Consensus on Injection Techniques for People with Diabetes Mellitus. **Med Clin Rev.**, v. 2, n. 3, 2016. DOI: 10.21767/2471-299X.1000034.

GUEDES, V. L. S. A bibliometria e a gestão da informação e do conhecimento científico e tecnológico: uma revisão da literatura. **PontodeAcesso**, Salvador, v. 6, n. 2, p. 74-109, ago. 2012. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/revistaici/article/view/5695>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

GUPTA, P.; VERMANI, K.; GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, p. 569-579, 2002.

HAAS, J.; LEHR, C. M. Developments in the area of bioadhesive drug delivery systems. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 2, p. 287-298, 2002.

HINDS, K. D.; KIM, S. W. Effects of PEG conjugation on insulin properties. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 54, p. 505-530, 2002.

HOMAYUN, B.; LIN, X.; CHOI, H. J. **Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals**. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 3, p. 129, 2019. doi: 10.3390/pharmaceutics11030129.

HOSNY, E. A.; GHILZAI, N. M. K.; AL-DHAWALIE, A. H. Effective intestinal absorption of insulin in diabetic rats using enteric coated capsules containing sodium salicylate. **Drug Dev Ind Pharm.**, v. 21, p. 1583-1589, 1995.

IWANAGA, K.; ONO, S.; NARIOKA, K.; MORIMOTO, K.; KAKEMI, M.; YAMASHITA, S.; NANGO, M.; OKU, N. Oral delivery of insulin by using surface coating liposomes: Improvement of stability of insulin in GI tract. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 157, p. 73-80, 1997.

IYER, G.; DYAWANAPALLY, S.; JAIN, R.; DANDEKA, P. An overview of oral insulin delivery strategies (OIDS). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 208, p. 565-585, 2022.

JANG, C.; LEE, J. H.; SAHU, A.; TAE, G. The synergistic effect of folate and RGD dual ligand of nanographene oxide on tumor targeting and photothermal therapy in vivo. **Nanoscale**, v. 7, p. 18584-18594, 2015.

JENA, D.; AKILA DEVI, D.; BABIKIR, M. A. A Review on game-changing approach for the oral administration of lipophilic drug: SEDDS. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 14, n. 2, p. 1142-1148, 2021. doi: 10.5958/0974-360x.2021.00205.5.

K. ABOULFOTOUH, A.A. ALLAM, M. EL-BADRY, A.M. EL-SAYED, Role of self-emulsifying drug delivery systems in optimizing the oral delivery of hydrophilic macromolecules and reducing interindividual variability, **Colloids Surfaces B Biointerfaces** 167 (2018) 82–92.

KAKLOTAR, D.; AGRAWAL, P.; ABDULLA, A.; SINGH, R. P.; MEHATA, A. K.; SINGH, S.; MISHRA, B.; PANDEY, B. L.; TRIGUNAYAT, A.; MUTHU, M. S. Transition from passive to active targeting of oral insulin nanomedicines: enhancement in bioavailability and glycemic control in diabetes. **Nanomedicine**, v. 11, n. 11, p. 1465-1486, 2016.

KING, K. M. A history of insulin: from discovery to modern alternatives. **Br J Nurs.**, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14593261>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

LEE, H. J.; McAULEY, A.; SCHILKE, K. F.; McGUIRE, J. Molecular origins of surfactant-mediated stabilization of protein drugs. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 63, n. 13, p. 1160-1171, 2011.

LEE, J. H.; SAHU, A.; CHOI, W. I.; LEE, J. Y.; TAE, G. ZOT-derived peptide and chitosan functionalized nanocarrier for oral delivery of protein drug. **Biomaterials**, v. 103, p. 160-169, 2016.

LIECHTY, W. B.; KRYSCIO, D. R.; SLAUGHTER, B. V.; PEPPAS, N. A. **Polymers for drug delivery systems. Annu Rev Chem Biomol Eng.**, v. 1, p. 149-173, 2010. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847.

LIMENH, L. W. **A review on oral novel delivery systems of insulin through the novel delivery system formulations: A review.** Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, College of Medicine and Health Sciences, University of Gondar, P.O.Box. 196, Gondar, Ethiopia, 2024.

LIN, C. C.; METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 12-13, p. 1379-1408, 2006.

LIU, C.; SHAN, W.; LIU, M.; ZHU, X.; XU, J.; XU, Y.; HUANG, Y. A novel ligand conjugated nanoparticles for oral insulin delivery. **Drug Delivery**, v. 23, n. 6, p. 2015-2025, 2016.

LOPES, M. A.; ABRAHIM, B. A.; SEIÇA, R.; VEIGA, F.; RODRIGUES, C. R.; RIBEIRO, A. J. Intestinal uptake of insulin nanoparticles: facts or myths? **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 15, n. 7, p. 629-638, 2014.

MAHMOOD, A.; PRÜFERT, F.; EFIANA, N. A.; ASHRAF, M. I.; HERMANN, M.; HUSSAIN, S.; et al. Cell-penetrating self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral gene delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 11, p. 1503-1512, 2016. doi: 10.1080/17425247.2016.1213236.

MARONI, A.; ZEMA, L.; DEL CURTO, M. D.; FOPPOLI, A.; GAZZANIGA, A. Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants. **Adv Drug Deliv Rev.**, v. 64, n. 6, p. 540–556, 2012.

MARSCHUKTZ, M. K.; BERNKOP-SCHNUKRCH, A. Oral peptide drug delivery: polymer-inhibitor conjugates protecting insulin from enzymatic degradation in vitro. **Biomaterials**, v. 21, p. 1499-1507, 2000.

MATTEUCCI, E.; GIAMPIETRO, O.; COVOLAN, V.; GIUSTARINI, D.; FANTI, P.; ROSSI, R. Insulin administration: present strategies and future directions for a noninvasive (possibly more physiological) delivery. **Drug Des. Devel. Ther.**, v. 9, p. 3109-3118, 2015.

MEHROTRA, S.; KALYAN, B. P.; NAYAK, P. G.; JOSEPH, A.; MANIKKATH, J. Recent Progress in the Oral Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins: Overview of Pharmaceutical Strategies to Overcome Absorption Hurdles. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 14, n. 1, p. 11-33, mar. 2024. doi: 10.34172/apb.2024.009. Epub 26 ago. 2023. PMID: 38585454; PMCID: PMC10997937.

MEHTA, S. N.; WOLFSDORF, J. I. Contemporary management of patients with type 1 diabetes. **Endocrinol Metab Clin N Am.**, v. 39, n. 3, p. 573-593, 2010.

MLYNEK, G. M.; CALVO, L. J.; ROBINSON, J. R. Carrier-enhanced human growth hormone absorption across isolated rabbit intestinal tissue. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 197, n. 1-2, p. 13-21, 2000. doi: 10.1016/s0378-5173(99)00322-1.

MORAIS, A. C.; PEREIRA, L. B.; SILVA, M. L.; COSTA, R. S.; GOIS, T. C. **Método para subsidiar a elaboração do referencial teórico de TCC em engenharia de produção com a utilização de bibliometria.** In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DA PRODUÇÃO, 35., out. 2015, Fortaleza. [Anais]. Fortaleza, 2015. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/TN_STO_215_270_27018.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2024.

MORISHITA, M.; GOTO, T.; PEPPAS, N. A.; JOSEPH, J. I.; TORJMAN, M. C.; MUNSICK, C.; NAKAMURA, K.; YAMAGATA, T.; TAKAYAMA, K.; LOWMAN, A. M. Mucosal insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. **J. Control. Release**, v. 97, p. 115–124, 2004.

MORISHITA, M.; PEPPAS, N. A. Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? **Drug Discov. Today**, v. 11, p. 905-910, 2006.

NATIONAL HEALTH SERVICE – **Diabetes.** Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/diabetes/>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

NEVES, A. **Novas vias de administração de insulina.** Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, 2010.

NEVES, C.; NEVES, J. S.; CASTRO OLIVEIRA, S.; OLIVEIRA, A.; CARVALHO, D. Diabetes mellitus tipo 1. **Rev. Port. Diabetes**, v. 12, p. 159-167, 2017.

NOACH, A. B. J.; KUROSAKI, Y.; BLOM-ROOSEMALEN, M. C. M.; DE BOER, A. G.; BREIMER, D. D. Cell-polarity dependent effect of chelation on the paracellular permeability of confluent Caco-2 cell monolayers. **Int. J. Pharm.**, v. 90, n. 3, p. 229-237, 1993.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/83427-populacao-mundial-deve-chegar-97-bilhoes-de-pessoas-em-2050-diz-relatorio-da-onu/>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

PANDYA, N.; LOSBEN, N.; MOORE, J. Optimizing insulin delivery for patients with diabetes. **Geriatric Nursing**, v. 39, p. 138-142, 2018.

PAWAR, V. K.; MEHER, J. G.; SINGH, Y.; CHAURASIA, M.; SURENDAR REDDY, B.; CHOURASIA, M. K. Targeting of gastrointestinal tract for amended delivery of protein/peptide therapeutics: Strategies and industrial perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 196, p. 168-183, 2014.

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

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M. **Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/#ftoc-cite-este-artigo>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ROWER, C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 5th ed. Grayslake, IL; Washington, D.C.: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association, 2005. p. 850.

RUSSELL-JONES, G. J.; VEITCH, H.; ARTHUR, L. Lectin-mediated transport of nanoparticles across Caco-2 and OK cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 190, p. 165-174, 1999.

S.J. LEUNG, M. ROMANOWSKI, Light-activated content release from liposomes, **Theranostics 2** (2012) 1020.

SHAH, D.; SHEN, W. C. Transcellular delivery of an insulin–transferrin conjugate in enterocyte-like Caco-2 cells. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, p. 1306-1311, 1996.

SHAN, W.; et al. Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin. **ACS Nano**, v. 9, p. 2345-2356, 2015.

SHARMA, G.; SHARMA, A. R.; NAM, J. S.; DOSS, G. P. C.; LEE, S. S.; CHAKRABORTY, C. Nanoparticle based insulin delivery system: the next generation efficient therapy for type 1 diabetes. **J. Nanobiotechnology**, v. 13, n. 1, p. 10.1186/S12951-015-0136-Y, 2015.

SHEGAL, S.; ROGERS, J. A. Polymer-coated liposomes: Improved liposome stability and release of cytosine arabinoside (Ara-C). **Journal of Microencapsulation**, v. 12, p. 37-47, 1995.

SHEN, L.; ZHAO, H.; DU, J.; WANG, F. **Anti-tumor activities of four chelating agents against human neuroblastoma cells**. In Vivo (Brooklyn), 2005.

SHETTY, S. S.; HALAGALI, P.; JOHNSON, A. P.; SPANDANA, K. M. A.; GANGADHARAPPA, H. V. Oral insulin delivery: Barriers, strategies, and formulation approaches: A comprehensive review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 125114, 2023.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: III. Aplicação à insulina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, p. 21-40, 2003.

SINHA, V.; SINGH, A.; KUMAR, R. V.; SINGH, S.; KUMRIA, R.; BHINGE, J. Oral colon-specific drug delivery of protein and peptide drugs. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.**, v. 24, n. 1, p. 63–92, 2007.

SOUZA, C. R.; ZANETTI, M. L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 34, n. 3, p. 264-270, set. 2000.

SPINAK, E. **Diccionario enciclopédico de bibliometría, cienciometría e informetría**. Montevideo: UNESCO, 1996. 244 p.

STERN, W.; MEHTA, N.; CARL, S. Oral delivery of peptides by Peptelligence™ technology. **Drug Development and Delivery**, v. 13, n. 2, p. 36-42, 2013.

SUN, S.; LIANG, N.; YAMAMOTO, H.; KAWASHIMA, Y.; CUI, F.; YAN, P. pH-sensitive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle composite microcapsules for oral delivery of insulin. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 3489–3498, 2015.

SUNG, J. C.; PULLIAM, B. L.; EDWARDS, D. A. Nanoparticles for drug delivery to the lungs. **Trends in Biotechnology**, v. 25, n. 12, p. 563–570, 2007.

TAGUE-SUTCLIFFE, J. An introduction to informetrics. **Information Processing & Management**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 01-3, 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-4573\(92\)90087-G](https://doi.org/10.1016/0306-4573(92)90087-G). Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645739290087G>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

THE LANCET. **Diabetes: a defining disease of the 21st century**. The Lancet, v. 401, n. 10394, p. 2087, junho, 2023. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2901296-5>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

TOMITA, M.; HAYASHI, M.; AWAZU, S. Absorption-enhancing mechanism of EDTA, caprate, and decanoylcarnitine in Caco-2 cells. **J. Pharm. Sci.**, v. 85, n. 6, p. 608-611, 1996.

VAISMAN, M.; TENDRICH, M. **Diabetes mellitus: na prática clínica**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.

VASIR, J. K.; TAMBWEKAR, K.; GARG, S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 255, p. 13-32, 2003

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica: A Vida em Nível Molecular**. Artmed Editora, 2014.

XIA, C. Q.; WANG, J.; SHEN, W. C. Hypoglycemic effect of insulin–transferrin conjugate in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 295, p. 594-600, 2000.

XIAO, Y.; TANG, Z.; WANG, J.; LIU, C.; KONG, N.; FAROKHZAD, O. C.; TAO, W. Rücktitelbild: **Plattformen für die orale Insulinabgabe: Strategien zur Beseitigung der biologischen Barrieren** (Angew. Chem. 45/2020). *Angew. Chem.*, v. 132, p. 20424, 2020.

YAMAMOTO, A.; et al. Effects of various protease inhibitors on the intestinal absorption and degradation of insulin in rats. **Pharm. Res.**, v. 11, n. 10, p. 1496-1500, 1994.

YEH, T. H.; HSU, L. W.; TSENG, M. T.; LEE, P. L.; SONJAE, K.; HO, Y. C.; SUNG, H. W. Mechanism and consequence of chitosan-mediated reversible epithelial tight junction opening. **Biomaterials**, v. 32, p. 6164–6173, 2011.

ZHANG, N.; et al. Effective protection and controlled release of insulin by cationic beta-cyclodextrin polymers from alginate/chitosan nanoparticles. **Int. J. Pharm.**, v. 393, n. 1–2, p. 213-219, 2010.

ZHANG, P.; XUA, Y.; ZHU, X.; HUANG, Y. Goblet cell targeting nanoparticle containing drug-loaded micelle cores for oral delivery of insulin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, p. 993-1005, 2015.

ZHANG, T.; TANG, J. Z.; FEI, X.; et al. Can nanoparticles and nano-protein interactions bring a bright future for insulin delivery? **Acta Pharm Sin B**, v. 11, n. 3, p. 651–667, 2021.

ZHANG, X.; SUN, M.; ZHENG, A.; CAO, D.; BI, Y.; SUN, J. Preparation and characterization of insulin-loaded bioadhesive PLGA nanoparticles for oral administration. **Eur J Pharm Sci.**, v. 45, n. 5, p. 632–638, 2012. doi:10.1016/j.ejps.2012.01.002.

ZIMAN, J. M. **Conhecimento público**. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: USP, 1979.

MELO, Cristiane da Silva; CUNHA JUNIOR, Armando da Silva; FIALHO, Sílvia Ligório. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 469-477, 2012. ISSN 1808-4532.

MEHNERT, W.; MADER, K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. **Advances in Drug Delivery Reviews**, v. 47, n. 2-3, p. 165-196, 2001.

SONIA, T. A.; REKHA, M. R.; SHARMA, C. P. Bioadhesive Hydrophobic Chitosan Microparticles for Oral Delivery of Insulin: In Vitro Characterization and In Vivo Uptake Studies. **Wiley Online Library**, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.32979>. DOI: 10.1002/app.32979. Acesso em: 20 jun. 2024.