



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

MARCELA AMORIM DA SILVA

**Estratégia para melhora da biodisponibilidade oral da insulina: uma descrição
dos desafios e das abordagens descritas na literatura**

**GOIÂNIA/GO
2023**



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): Marcela Amorim da Silva

Título do trabalho: "Estratégias para melhora da biodisponibilidade oral da insulina: uma descrição dos desafios e das abordagens descritas na literatura"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento

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.

Casos de embargo:

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

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



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva**,
Professor do Magistério Superior, em 09/08/2023, às 11:21, 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 **Marcela Amorim Da Silva**,
Discente, em 09/08/2023, às 18:30, 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](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código
verificador **3871315** e o código CRC **B1333C29**.

Referência: Processo nº 23070.037930/2023-95 SEI nº 3871315

MARCELA AMORIM DA SILVA

Estratégias para melhora da biodisponibilidade oral da insulina: uma descrição dos desafios e das abordagens descritas na literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

**GOIÂNIA/GO
2023**

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

Silva, Marcela Amorim da
Estratégias para melhora da biodisponibilidade oral da insulina:
uma descrição dos desafios e das abordagens descritas na literatura
[manuscrito] / Marcela Amorim da Silva. - 2023.
XXII, 22 f.

Orientador: Prof. Luis Antônio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, , Farmácia, Goiânia, 2023.
Bibliografia.

1. Diabetes Mellitus . 2. Sistemas de liberação da insulina. 3.
Administração oral de peptídeos. 4. Estratégias tecnológicas. I. Silva,
Luis Antônio Dantas, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) **9 (nove)** dia(s) do mês de **Agosto** do ano de **2023** iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “**Estratégias para melhora da biodisponibilidade oral da insulina: uma descrição dos desafios e das abordagens descritas na literatura**”, de autoria de **Marcela Amorim da Silva**, do curso de **Farmácia**, da **Faculdade de Farmácia** da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) **Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva** FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Me. Henrique Pascoa** FF/UFG e **Me. Érick de Oliveira Lemes** FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final 9,5, 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 **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/08/2023, às 11:20, 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 **Henrique Pascoa, Técnico**, em 09/08/2023, às 11:22, 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 **Erick De Oliveira Lemes, Discente**, em 09/08/2023, às 22:43, 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_or_gao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3871311** e o código CRC **5B8**

Referência: Processo nº 23070.037930/2023-95 SEI nº 3871311

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por sua infinita bondade em permitir a realização de mais um sonho, sendo meu guia nesta trajetória.

Ao meu marido, que abraçou comigo todos os desafios que surgiram e sempre me ajudou a vencê-los.

Aos meus pais, irmã, avós e tios, que foram fundamentais nessa caminhada, sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus sogros, que foram meu suporte para finalizar o curso após o nascimento da minha filha.

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

Aos amigos que fiz ao longo desta jornada acadêmica.

E por fim e não menos importante, minha filha Cecília, que mesmo sem saber, se tornou o maior motivo de minha determinação e resiliência, por você que finalizo este ciclo. Te amo incondicionalmente.

RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma síndrome do metabolismo caracterizado pelo aumento de glicose plasmática de forma permanente. O tratamento convencional além de doloroso, desconfortável, gera estresse psicológico devido a perfuração subcutânea, podendo ocasionar efeitos colaterais de hiperinsulinemia, ganho de peso e riscos de hipoglicemia. Cerca de 45-60% dos pacientes abandonam o tratamento convencional, devido à fobia de agulhas, podendo a insulina de via oral minimizar essas estatísticas. Os principais desafios da administração oral de insulina é manter a integridade do peptídeo ao longo do trato gastrointestinal, efetivar a absorção e aumentar a biodisponibilidade suficiente para seu efeito terapêutico. Estratégias biofarmacêuticas podem ser empregadas, dentre elas estão os: sistemas de liberação, inibidores de enzimas, intensificadores de absorção, sistemas mucoadesivos e modificações químicas. Algumas das estratégias demonstraram aumento significativo na biodisponibilidade, assim como na proteção da estrutura e aumento da estabilidade, resultando em abordagens promissoras.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus; Sistemas de liberação da insulina; Administração oral de peptídeos; Estratégias tecnológicas.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolism syndrome characterized by a permanent increase in plasma glucose. Conventional treatment, in addition to being painful and uncomfortable, generates psychological stress due to subcutaneous perforation, which may cause side effects of hyperinsulinemia, weight gain and risks of hypoglycemia. About 45-60% of patients abandon conventional treatment due to needle phobia, and oral insulin can minimize these statistics. The main challenges of oral insulin administration are maintaining the integrity of the peptide throughout the gastrointestinal tract, effecting absorption and increasing sufficient bioavailability for its therapeutic effect. Biopharmaceutical strategies can be employed, among which are: delivery systems, enzyme inhibitors, absorption enhancers, mucoadhesive systems and chemical modifications. Some of the strategies demonstrated a significant increase in bioavailability, as well as in structure protection and increased stability, resulting in promising approaches.

Keywords: Diabetes Mellitus; Insulin delivery systems; Oral administration of peptides; Technological strategies.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1. Perfil epidemiológico e fisiopatológico do DM	8
2.2. Complicações do DM.....	9
2.3. Desafios biofarmacêuticos para administração oral da insulina.....	10
2.3.1. Instabilidade físico-química.....	10
2.3.2. Barreiras epiteliais físico-mecânicas e limitações biofarmacêuticas.....	11
2.4. Estratégias biofarmacêuticas: sistemas e dispositivos de liberação da insulina.....	12
2.4.1. Sistemas de liberação.....	13
2.4.2. Inibidores de enzimas.....	14
2.4.3. Intensificadores de absorção.....	14
2.4.4. Sistemas mucoadesivos.....	15
2.4.5. Modificações químicas.....	15
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio polipeptídico produzido e secretado pelo pâncreas, que atua sinalizando para as células que a concentração de glicose está elevada e assim mantendo a homeostasia no organismo. No mercado há diferentes tipos de insulina disponíveis para administração subcutânea: de ação ultrarrápida, regulares, NPH e de ação prolongada (KATZUNG *et. al* 2022).

A Insulina Humana Recombinante é utilizada na forma de solução injetável para ser administrada no tecido subcutâneo, preferencialmente na face posterior do braço, abdômen, coxa e nádegas (SOUSA; NEVES; CARVALHO, 2019). Todavia, as preparações disponíveis falham em reproduzir a via endógena do hormônio, pois a entrega é feita diretamente na circulação periférica, em contrapartida do gradiente de concentração natural fisiológico, atingindo níveis baixos na circulação portal e mais elevados na circulação periférica (MATTEUCCI *et. al* 2015). O tratamento convencional além de doloroso, desconfortável, gera estresse psicológico devido a perfuração subcutânea, pode ocasionar efeitos colaterais de hiperinsulinemia, ganho de peso e riscos de hipoglicemia (MATTEUCCI *et. al* 2015).

A via oral demonstra-se uma alternativa proeminente quando comparada com as demais, pois dispensa uso de agulhas, apresenta maior comodismo de administração, pode atender adequadamente o gradiente de concentração fisiológico da insulina, diminui os riscos de hipoglicemia e hiperinsulinemia, entretanto, a baixa biodisponibilidade de peptídeos por via oral se torna um obstáculo intrigante (WONG; MARTINEZ; DASS, 2016).

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica, de origem múltipla, decorrente de defeitos de secreção e/ou ação da insulina, produzida no pâncreas, caracterizando aumento de glicose plasmática (hiperglicemia) de forma permanente (BRASIL, 2022). A hiperglicemia crônica acarreta em alterações macro e microvasculares, levando a distúrbios metabólicos que estão associados à falência de órgãos vitais, como coração e rins, além de comprometer a retina e nervos. Também está frequentemente associada a amputação de membros, principalmente inferiores (COSTA; MOREIRA, 2023).

O DM é um problema de saúde emergente mundial (GUARIGUATA *et. al* 2021). Dados fornecidos pela Federação Internacional do Diabetes (2021) mostram que existem mais de 463 milhões de adultos com diabetes no mundo. Segundo o Ministério da Saúde cerca de 12,3 milhões de brasileiros vivem com a doença atualmente no Brasil,

ocupando o 5º lugar no ranking mundial, alíquota do cenário que contabiliza os mais de 463 milhões de pessoas diabéticas (GUARIGUATA *et. al* 2021).

Na atualidade, o estilo de vida sedentário, os hábitos alimentares e o aumento do número de pessoas obesas ou acima do peso vêm demonstrando ser fatores determinantes da prevalência do diabetes mellitus na população mundial (BRASIL, 2022). Estima-se que entre 2030 e 2045 os números sejam exorbitantes, chegando a afetar 578 milhões a 700 milhões de pessoas (SAEEDI *et. al* 2019).

Segundo WILLIAMS *et. al* (2020) o impacto para a saúde será calamitoso, prevendo gastos mundiais de US\$ 825 bilhões em 2030 e US\$ 845 bilhões em 2045, incluindo os mais de US\$ 52,3 bilhões que serão gastos pelo Brasil segundo suas estimativas. Entre os anos de 2014 e 2019 foram registrados 7.780.172 óbitos no Brasil, sendo 374.230 causados por DM, representando 4,18% deste total (RODRIGUES *et. al* 2023).

Usando das estatísticas projetadas para um futuro próximo, frear este crescente problema tem se tornado primordial, com medidas socioeducativas e de conscientização, todavia, tecnologias que viabilizem aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes que já receberam diagnóstico é de suma importância, trazendo não só qualidade de vida para os mesmos como também diminuição das taxas de mortalidade da doença (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

Diante do exposto, foi objetivo deste artigo de revisão explorar e descrever o desenvolvimento de estratégias tecnológicas que possibilitem a administração oral de peptídeos terapêuticos, como a insulina.

Para tanto, foi realizado o método de pesquisa exploratória para sistematizar e descrever essa revisão, com finalidade de reunir informações das estratégias nanobiotecnológicas para melhora da biodisponibilidade oral da insulina disponíveis na literatura. As buscas foram realizadas principalmente em base de dados virtuais, como PubMed, Google Acadêmico e Science Direct, além de artigos científicos, jornais e revistas científicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Perfil epidemiológico e fisiopatológico do DM

A Sociedade Brasileira de Diabetes utiliza da classificação baseada na etiopatogenia do DM, que pode compreender o diabetes tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM 2).

No DM1, de origem autoimune, há redução ou ausência de insulina endógena por disfunção na produção do hormônio. Já no DM2 o organismo apresenta baixa sensibilidade e/ou resistência à ação da insulina. Além dessas duas classificações, existe o diabetes gestacional (DMG), condição desenvolvida durante a gravidez, e ainda outros tipos de diabetes de menor prevalência (BRASIL, 2022).

Segundo a *American Diabetes Association*, o DM1 tem início agudo e apresenta sintomas clássicos que incluem perda de peso com cetose, poliúria, fadiga, fraqueza e polidipsia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). A causa da diabetes tipo 1 é autoimune, mediada por imunocomplexos que levam à ativação de células T que destroem as células *beta* pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, podendo levar a deficiência total no período de 5 anos após diagnóstico (GUTHRIE; GUTHRIE, 2004).

O DM1 tem início rápido e atinge seu pico na adolescência, com risco 10 vezes maior de desenvolver a doença para pacientes com histórico familiar, apresentando caráter hereditário. Por se tratar de um quadro autoimune, há o aparecimento de autoanticorpos contra epítomos das células β pancreáticas, que podem acontecer meses anos antes do início dos sintomas (NUNES, 2018).

O tratamento atual de DM1 consiste na administração subcutânea diária de insulina exógena com o objetivo de manter os níveis glicêmicos nos valores basais (BRASIL, 2022). A necessidade diária de insulina é estimada a partir do peso corporal, podendo variar entre 0,4 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia, incluindo o componente basal e prandial (SILVA *et. al* 2022).

2.2. Complicações do DM1

As complicações crônicas são resultado do controle inadequado a longo prazo, assim como os fatores genéticos da doença. A longa duração do quadro de hiperglicemia contribui para que a glicose forme pontes covalentes com proteínas presentes no plasma, processo que ocorre de maneira não enzimática (NUNES, 2018). A glicação das proteínas modificam funções fisiológicas basais, alterando atividades enzimáticas, modificando conformações moleculares e a atividade de receptores (KATZUNG *et. al* 2022).

As alterações microvasculares como a nefropatia, retinopatia, neuropatia, impactam tanto na qualidade de vida como em fatores econômicos na população. A nefropatia diabética atinge cerca de 20% das pessoas com DM1, resultando como estágio

final a insuficiência renal (COSTA; MOREIRA, 2023). De forma ainda mais agravante a retinopatia diabética chega a atingir 100% dos pacientes com 20 anos de diagnóstico e que não fazem tratamento adequado (FRANK, 2004).

As alterações cardiovasculares representam maior patamar nas complicações do DM1, sendo a maior causa de óbitos entre os indivíduos com a doença, como infarto, acidente vascular cerebral e trombose (risco de amputação de membros inferiores) (SILVEIRA *et. al* 2017).

NUHA *et. al* (2023) estimaram em seus estudos que 45-60% dos pacientes abandonam o tratamento devido à fobia por agulhas, pulando doses de forma intencional, dificultando assim a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, tornando a insulino-terapia ineficiente. Assim, vias de administração não invasivas, demonstram-se necessidades terapêuticas para melhor condução clínica da insulino-terapia (SAEEDI *et. al* 2019).

2.3. Desafios biofarmacêuticos para administração oral da insulina

A via oral é indicada em primeira escolha para administração de medicamentos, por ser cômoda, indolor, segura, econômica e com formulações de fácil armazenamento (SILVA *et. al* 2002). O uso de insulina por via oral, viabilizaria um tratamento adequado, seguro, eficaz e adaptável à realidade do paciente, corroborando com a expectativa de vida após diagnóstico, levando em consideração os 45-60% dos pacientes que abandonam o tratamento convencional, devido à fobia de agulhas (NUHA *et. al* 2023).

Sabe-se, todavia, que a administração de peptídeos por via oral é um grande desafio, fato explicado pela instabilidade química das biomoléculas no trato gastrointestinal (TGI), metabolização hepática e baixa absorção no local, levando à baixa biodisponibilidade, como exemplo (MATTEUCCI *et. al* 2015).

2.3.1. Instabilidade físico-química

A degradação inicia-se pela ação da pepsina, ainda no estômago. A insulina é degradada, principalmente, pelas enzimas tripsina, α - quimotripsina e carboxipeptidases, que estão presentes por todo TGI. Em pH 5 resíduos de asparagina sofrem desaminação, podendo acarretar no aumento da carga negativa da insulina, alterando características importantes como a hidrofobicidade da molécula, além da formação de amônia e aspartato. Além disso, mesmo que seja protegida da ação de enzimas do TGI, quando

atravessa o epitélio intestinal sofre degradação hepática (metabolismo de primeira passagem) (VOET; VOET; PRATT, 2014).

Além da ação das enzimas, tanto proteolíticas como degradativas, a variação de pH no TGI afeta diretamente a instabilidade da molécula de insulina. Em pH baixo, como no estômago (1 a 3) as interações eletrostáticas podem resultar no aumento da carga positiva da proteína e em pH mais básico, como no intestino (6 a 7) há repulsão das cargas, alterando a estrutura molecular e consequentemente o efeito terapêutico (SUN *et. al* 2015).

A hidrólise pode ocorrer durante o processo de formulação da insulina, assim como também no armazenamento, ocorrendo tanto em pH ácido quanto em pH básico, resultando na hidrólise das ligações peptídicas. Assim como na desaminação, a asparagina tem maior suscetibilidade de sofrer hidrólise, sendo um aminoácido alvo para modificações que viabilizem o aumento da estabilidade molecular da insulina (VOET; VOET; PRATT, 2014).

A temperatura é outro fator determinante da estabilidade de peptídeos e proteínas. Por se tratar de um polipeptídeo, variações de temperatura não são favoráveis para a estabilidade da insulina, podendo ocorrer degradação, desdobramento e agregação de princípios ativos protéicos, afetando diretamente a permeabilidade, hidrofobicidade e consequentemente, sua ação terapêutica (WANG, 2005).

2.3.2. Barreiras epiteliais físico-mecânicas e limitação biofarmacêuticas

O epitélio e camada de mucosa intestinal são barreiras físico-mecânicas à permeabilidade de biomoléculas. O epitélio intestinal é composto por uma camada de células epiteliais colunares, limitando assim à difusão passiva de fármacos lipofílicos com peso molecular inferior a 700 daltons (NUFFER *et. al* 2015). As vias de absorção pelo intestino delgado podem ser divididas em três: paracelular (pequenas moléculas com características hidrofílicas), transcelular (difusão passiva de substratos com características lipofílicas) e a mediada por transportador (por proteínas transmembranas, como as claudinas) (GEDAWY *et. al* 2018).

No intestino delgado, 90% das células são enterócitos (absorção de nutrientes) e 10% de células caliciformes (reservatório secretor de muco) que estão unidas por junções estreitas, mantendo a estrutura do epitélio intestinal intacto (GEDAWY *et. al* 2018). O muco tem a função de capturar partículas estranhas ao organismo, além da captura de patógenos visando a proteção intestinal. Ademais, devido sua viscosidade e constituição

natural, atua também como uma barreira de difusão física, determinando taxas de absorção de biomoléculas administradas por via oral, afetando diretamente a biodisponibilidade delas (LOPES *et. al* 2014).

A insulina possui peso molecular de 5800 daltons e características hidrofílicas, portanto, impossibilitando a difusão passiva através da camada mucosa e apresentando dificuldade de absorção pelas células epiteliais (LOPES *et. al* 2014; GEDAWY *et. al* 2018).

Para contornar os obstáculos da administração oral de insulina, critérios mínimos devem ser alcançados, possibilitando a proteção contra a degradação química e enzimática no TGI, e das barreiras físico-mecânicas, e a entrega da insulina no seu local de ação com biodisponibilidade adequada para seu efeito fisiológico.

Para isso, diferentes estratégias químicas (CHUNG *et. al* 2005), biofarmacêutica (PIMENTEL *et. al* 2007) e tecnológicas (SGORLA *et. al* 2018) têm sido propostas na literatura

2.4. Estratégias biofarmacêuticas: sistemas e dispositivos de liberação da insulina

A BioSante Pharmaceuticals, em 2004, desenvolveu um sistema contendo PEG (polietilenoglicol) e fosfato de cálcio que visava a administração oral chamado de fosfato de cálcio-PEG-insulina-caseína (CAPIC), as partículas foram modificadas pela agregação de partículas de caseínas, sintetizadas na presença de PEG-3350. Estudos pré clínicos realizados em ratos diabéticos demonstraram que o sistema era eficaz na redução e manutenção da glicose no sangue (MORÇÖL *et. al* 2004).

Em 2006 a insulina em pó comercializada pela Pfizer, Exubera ® ganhou destaque por inovar na apresentação convencional, possibilitando a administração pulmonar do peptídeo, entretanto seis meses após o início da comercialização foi retirada do mercado por apresentar variações significativas na absorção do hormônio nos alvéolos de pacientes obesos, fumantes e asmáticos (ROSENSTOCK *et. al* 2009).

As estratégias biofarmacêuticas empregadas no desenvolvimento visam contornar os desafios e possibilitar a formulação de insulina que possa ser administrada por via oral, dentre elas estão os: sistemas de liberação (como nanopartículas poliméricas, por exemplo), inibidores de enzimas, intensificadores de absorção, sistemas mucoadesivos e modificações químicas (estruturais que não afetam a atividade, como as pró drogas) (SILVA, 2002).

2.4.1. Sistemas de liberação

No início do século XX, o pioneiro Paul Ehrlich, propôs o modelo de ligação do fármaco a um suporte transportador, dando início aos estudos de liberação de fármacos na época (HOFFMAN, 2008). Os sistemas de liberação podem ser: dependentes de pH, dependentes de tempo e ativados por microambientes, classificados também de acordo com seu tamanho (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013), dentre eles, estão os sistemas de liberação nanoestruturados.

Diferentes sistemas e dispositivos para administração de proteínas e peptídeos são estudados (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013). Os sistemas de liberação nanoestruturados, como as nanopartículas lipídicas sólidas e poliméricas se destacam (WILCZEWSKA *et. al* 2012). As vantagens do uso de biomoléculas incorporados em nanopartículas incluem a proteção frente às instabilidades, aumento da solubilidade e permeabilidade no TGI, com melhora da biodisponibilidade, possibilitando a entrega da biomolécula no local de ação, a diminuição de doses e número de administrações (PIMENTEL *et. al* 2007).

A utilização de etilpalmitato e acetato de hidroxipropilmetilcelulose succinato como a matriz de nanopartículas contendo insulina mostraram capacidade de proteção frente a degradação no TGI, uma vez que preservaram a estrutura química do peptídeo. Entretanto, apresentou taxas de permeabilidade lenta através da monocamada em modelos *in vitro* de epitélio intestinal usando células Caco-2 (SGORLA *et. al* 2018).

Nanopartículas contendo alginato e sulfato de dextrano com revestimento de quitosana-poli(etilenoglicol)-albumina foram utilizadas em estudos com ratos diabéticos com administração oral de 50UI/Kg, mostrando diminuição da glicemia com efeito máximo após 14h (REIS, 2008).

2.4.2. Inibidores de enzimas

De forma prática, a utilização de inibidores de enzimas confere proteção contra a degradação enzimática, permitindo maior estabilidade da insulina administrada por via oral ao longo do TGI se utilizados concomitantemente (OLIVEIRA *et. al* 2021).

Os inibidores de proteases podem ser administrados junto a proteínas e peptídeos visando a obtenção da estabilidade enzimática, são avaliados em relação a capacidade proteolítica (SEMALTY *et. al* 2007). Estudos já realizados comprovaram que a

coadministração de inibidores de proteases e insulina podem resultar em melhorias promissoras (Quadro 1).

Quadro 1: Estudos de coadministração de insulina com inibidores de protease

Molécula	Inibidor de protease	Resultados
Insulina	Aprotinina, bestatina, glicolato de sódio e inibidor de tripsina de soja	Redução da digestão da insulina e melhoramento do perfil de absorção intestinal
Insulina	Camostatmesilato	Diminuição dos níveis de glicose dependente da dose

Fonte: Adaptado de SEMALTY *et al.*, 2007.

Todavia, o uso prolongado/crônico de inibidores enzimáticos pode provocar toxicidade devido sua baixa especificidade, podendo inibir enzimas digestivas com função fisiológica indispensável, alterando assim o perfil nutricional dos usuários e desencadeamento de outras patologias (REIS, 2008).

2.4.3. Intensificadores de absorção

A absorção de biomoléculas pode ser considerada uma das etapas mais importantes e indispensáveis da eficácia terapêutica, a capacidade de absorção é determinante para sua ação. Por se tratar de uma molécula grande (5800 daltons), a insulina tem baixa possibilidade de permeabilidade intestinal (LOPES *et. al* 2014; GEDAWY *et. al* 2018).

Os intensificadores são utilizados para aumentar a absorção através das membranas biológicas, auxiliam a permeação de moléculas grandes no intestino, promovendo a absorção pelas vias transcelular e paracelular, pois há alteração temporária da estrutura da mucosa intestinal e da membrana epitelial (ARUNACHALAM *et. al* 2011). Os sais biliares, agentes quelantes e ácidos graxos são exemplos destes intensificadores. O EDTA e ácido cítrico aumentam a abertura das junções apertadas, pois causam a redução do cálcio intracelular devido às suas propriedades quelantes (WELLING *et. al* 2014).

O uso da toxina, nomeada de *zonula occludens toxin* (ZOT), foi testada por FASANO & UZZAU (1997) e observou-se que quando administrada junto à insulina aumentou-se a permeabilidade intestinal da mesma, conseqüentemente houve o aumento da sua biodisponibilidade para 16%.

Contudo, apesar dos intensificadores de absorção aumentarem a permeabilidade de fármacos, esses agentes também podem interferir na absorção de outras substâncias, assim como promover danos ao epitélio intestinal, toxicidade que depende da concentração e tempo de exposição, e para uso crônico se torna um problema (ARUNACHALAM *et. al* 2011).

2.4.4. Sistemas mucoadesivos

Os sistemas mucoadesivos (interação entre um sistema e uma camada de muco) usualmente são utilizados em associação com outras estratégias, pois esses agentes permitem maior contato entre a biomolécula e a mucosa intestinal, promovendo concentrações elevadas delas em seu local de absorção (KRAULAND; GUGGI; BERNKOP, 2004). A utilização de quitosana e alginato como exemplo, conferem características mucoadesivas para formação, além de serem utilizados como matrizes de nanopartículas (LOPES *et. al* 2014).

Dentre as vantagens estão a localização da biomolécula em uma região alvo específica através das fortes interações entre os mucoadesivos e muco (polímeros em sua maioria) são o de maior interesse, pois melhora a biodisponibilidade do fármaco e confere maior tempo de contato entre as superfícies (CARVALHO *et. al* 2005). Apesar de eficiente na aderência de biomoléculas ao muco intestinal, esses sistemas podem aumentar o tempo de entrega apenas em um curto intervalo de tempo, pois o ciclo de renovação do muco é curto (O'NEILL *et. al* 2011).

2.4.5. Modificações químicas

As modificações químicas são utilizadas como estratégias para tornar as biomoléculas mais estáveis, aumentar o tempo de meia-vida plasmática, diminuir a toxicidade, aumentar a biodisponibilidade, conferir proteção contra enzimas e aumentar a especificidade (SERAFIM *et. al* 2011).

Dentre as modificações mais utilizadas estão os pró-fármacos e os sais. Essas modificações visam a resolução dos problemas biofarmacêuticos relacionados, como a melhora da absorção, distribuição e excreção, diminuindo assim os efeitos adversos, aumentando a especificidade, estabilidade e tempo de ação (CHUNG *et. al* 2005).

A insulina possui estrutura tridimensional que garante sua função biológica, fundamental para sua ligação ao receptor e altamente sensível a modificações químicas,

podendo reduzir sua afinidade pelo receptor quando minimamente modificada (AKBARIAN *et. al* 2018).

O resultado de uma acilação com anidrido dimetilmaleico e em seguida, conjugação com transferrina por ligação dissulfureto foi testado em cultura celular Caco-2, demonstrando captação do conjugado por transcitose mediada por receptores de transferrina, observando um transporte 5 vezes maior que quando comparado com a insulina isolada (SHAH; SHEN, 1996).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho resume algumas das estratégias nanobiotecnológicas para melhora da biodisponibilidade oral da insulina, abordando os estudos que investigam estratégias que possibilitem em um futuro próximo a viabilidade da administração de insulina por via oral. Algumas das estratégias demonstraram aumento significativo na biodisponibilidade, assim como na proteção da estrutura e aumento da estabilidade, resultando em promissoras abordagens. Contudo, apesar dos esforços, as tecnologias estudadas e aplicadas dentro das estratégias ainda não resultaram em formulações orais aprovadas para uso, demonstrando a necessidade da continuidade dos estudos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9. **Artmed Editora**, 2013.

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

ARUNACHALAM, A.; KARTHIKEYAN, M.; KONAM, K.; PRASAD, H. P.; SETHURAMAN S.; ASHUTOSHKUMAR S.; MANIDIPA S. Floating drug delivery systems: A review. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 76–83, 20 jan. 2011.

AKBARIAN, M.; GHASEMI Y.; UVERSKY V. N.; YOUSEFI R. Chemical modifications of insulin: Finding a compromise between stability and pharmaceutical performance. **Int J Pharm**, Aug;547(1–2):450–68, 2018.

CARVALHO, F.; BRUSCHI, M.; EVANGELISTA, R.; GREMIÃO, M. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 46, 1, 1-17, 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. **Diabetes: Saúde responde às dúvidas mais comuns sobre a doença que atinge 12,3 milhões de brasileiros**, 2022.

COSTA B. B.; MOREIRA T. A. Main pathophysiological and clinical aspects present in type I Diabetes mellitus (autoimmune). **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 14, p. e153101421773, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.21773. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21773>. Acesso em: 13 may. 2023.

CHUNG, M. C.; SILVA, A. T. A.; CASTRO, L. F; GUIDO, R. V. C; NASSUTE, J. C.; FERREIRA, E. I. Latentiation and advanced drug transport forms. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 155-180, 2005.

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. **J Clin Invest**, 1997. Mar 15;99(6):1158-64. doi: 10.1172/JCI119271. PMID: 9077522; PMCID: PMC507928.

FRANK, R.N. Diabetic retinopathy. **N. Engl. J. Med.**, 350(1): 48-58, 2004.

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.

GUTHRIE R. A., GUTHRIE D. W. Pathophysiology of diabetes mellitus. **Crit Care Nurs Q**. Apr-Jun;27(2):113-25, 2004. doi: 10.1097/00002727-200404000-00003. PMID: 15137354.

GUARIGUATA L.; WHITING D.; WEIL C.; UNWIN N. The International Diabetes Federation: diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. **Diabetes Res Clin Pract**. 10th edition, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>

HOFFMAN, A. S. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**. Vol: 132, p. 153-163, 2008.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 15^oed. 2022.

KRAULAND A. H.; GUGGI D.; BERNKOP A. Oral insulin delivery: the potential of thiolated chitosan-insulin tablets on non-diabetic rats. **J Control Rel**, 2004.

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, 2014a.

LOPES, M. A; ABRAHIM, B. A; CABRAL, L. M.; RODRIGUES, C. R.; SEICA, R. M. F.; VEIGA, F. J. B.; RIBEIRO, A. J. Intestinal absorption of insulin nanoparticles: contribution of M cells. **Nanomedicine**, v. 10, n. 6, p. 1139–1151, 2014b.

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 design, development and therapy** vol. 9 3109-18. 17 Jun. 2015.

MORÇÖL, T.; NAGAPPAN, P.; NERENBAUM, L.; MITCHELL, A.; BELL, S. J. D. Calcium phosphate-PEG-insulin-casein (CAPIC) particles as oral delivery systems for insulin. **International Journal of Pharmaceutics**, Selected Papers from The 11th International Pharmaceutical Technology Symposium. v. 277, n. 1, p. 91–97, 11 jun. 2004. doi:10.1016/j.ijpharm.2003.07.015

NUFFER, W.; TRUJILLO, J. M.; ELLIS, S. L. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. **Ann Pharmacother**; 49: 99–106, 2015.

NUHA E. A; ALEPPO, G.; ARODA, V. R.; BANNURU, R. R.; BROWN, F. M.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B. S.; HILLIARD, M. E.; ISAACS, D.; JOHNSON, E. L.; KAHAN, S.; KHUNTI, K.; LEON, J.; LYONS, S. K.; PERRY, M. L.; PRAHALAD, P.; PRATLEY, R. E.; SELEY, J. J.; STANTON, R. C.; GABBAY, R. A. American Diabetes Association. Improving Care and Promoting Health in Populations: *Standards of Care in Diabetes*, **Diabetes Care** 1. Vol. 46, Supple 1: S10-S18, 2023. doi:10.2337/dc23-S001

NUNES J. S. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **Portugal P, editor**, v. 100, p. 8-12, 2018.

OLIVEIRA, L. G.; ALMEIDA, J. C.; JÚNIOR, C. A. M.; ANDREAZZI, A. E. Efeitos dos inibidores de alfa-amilase e alfa-glicosidase no tratamento da obesidade: uma revisão integrativa Effects of alpha-amylase and alpha-glycosidase inhibitors on obesity treatment: an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26125-26141, 2021.

O'NEILL M. J.; BOUREE L.; MERLGAR S.; O'DRISCOLL C. M. Intestinal delivery of non-viral gene therapeutics: Physiological barriers and preclinical models. **Drug Discov. Today**. Vol. 16,5-6 (2011): 203-18. doi:10.1016/j.drudis.2011.01.003

PIMENTEL L.F.; JÚNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F.; MAGALHÃES, N. S. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v.43, n.4, 2007.

REIS, C. P. Novas alternativas terapêuticas para a administração oral da insulina, v. 2, n. 5, p. 174-205, 2008.

RODRIGUES W. F.; BORGES, P. R.; MIGUEL, C. B.; MEDEIROS, K. K. A.; SILVA, G. P.; NETO, K. M.; SOARES, S. C.; AGOSTINHO, F. Taxa de mortalidade específica para o diabetes mellitus no Brasil entre o período de 214 a 219. **Revista Interação Interdisciplinar** v. 5, n. 1, 2023.

ROSENSTOCK J.; CEFALU, W. T.; HOLLANDER, P. A.; KLIOZE, S. S.; REIS, J.; DUGGAN, W. T. Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. **Diabetes Technol Ther**. Nov;11(11):697-705, 2009.

SAEEDI P.; PETERSOHN I.; SALPEA P.; MALANDA B. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes research and clinical practice**, 157, p.107843, 2019.

SEMALTY, A.; SEMALTY, M.; SINGH, S. K. SARAF S. Properties and formulation of oral drug delivery systems of protein and peptides. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 69, n. 6, p. 741, 2007.

SERAFIM, E. O. P.; CHIN, C. M.; RIBEIRO, M. L.; ARAÚJO, D. dos S. Abordagem da Latenciação de Fármacos como Ferramenta para Descoberta de novos Antichagásicos. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 140-157, 2011. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2011.v14i1.104. Disponível em: <https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/104>. Acesso em: 15 jul. 2023.

SHAH, D.; SHEN, W-C. Transcellular delivery of an insulin-transferrin conjugate in enterocyte-like Caco-2 cells. **J Pharm Sci**, 85:1306-11, 1996.

SILVA J. W. S.; GABBAY M.; LAMOUNIER R.; BERTOLUCI M. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídios e proteínas: I. Estratégias gerais para aumento da biodisponibilidade oral. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 125-140, 2002.

SILVEIRA, A. O. S. M.; AIRES, R. S. P.; FERNANDES, E. G. V.; GOMIDES, M. D. A.; ALVES, M. M.; SADOYAMA, G. Complicações crônicas em diabetes, estratégias e qualidade dos serviços. **Blucher Education Proceedings**, v. 2, n. 1, p. 1-15, 2017.

SGORLA, D.; LECHANTEUR, A.; ALMEIDA, A.; SOUSA, F.; MELO, E.; BUNHAK, É.; MAINARDES, R.; KHALIL, N.; CAVALCANTI, O.; SARMENTO, B. Development and characterization of lipid-polymeric nanoparticles for oral insulin delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 15, n. 3, p. 213–222, 2018.

SOUSA Z.; NEVES M. C.; CARVALHO D. Técnica de administração de insulina: uma prática sustentada em evidência científica. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 14, n. 3, p. 120-128, 2019.

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

VILAR L. **Endocrinologia clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

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

WELLING S. H.; HUBÁLEK F.; JACOBSEN J.; *et al.* The role of citric acid in oral peptide and protein formulations: relationship between calcium chelation and proteolysis inhibition. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. Vol. 86,3 (2014): 544-51. doi:10.1016/j.ejpb.2013.12.017

WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, p. 1020–1037, 2012.

WILLIAMS R.; SUVI, K.; BELMA, M.; POUYA, S.; ABDUL, B.; STÉPHANE, B.; CHRISTIAN, B.; ALIREZA, E.; KATHERINE, O.; PING, Z.; STEPHEN, C. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes research and clinical practice**,162, p.108072, 2020.

WONG C. Y.; MARTINEZ J.; DASS C. R. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 68 p. 1093–1108, 2016.

WANG W. Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics. **Int J Pharm.** 289: 1–30, 2005.