UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ

CAMPUS DE CASCAVEL

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

THAIS FACIO GREGÓRIO

CASCAVEL - PR
2020

THAIS FACIO GREGÓRIO

TRATAMENTO ORAL DA DIABETES A PARTIR DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON -1 OBTIDOS POR TECNOLOGIA DE MICROPARTÍCULA E/OU NANOPARTÍCULA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus e Cascavel, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na Área de Concentração em Ciências Farmacêuticas, na Linha de Pesquisa Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Luciana Oliveira de Fariña

Co-orientador: Bruno Filipe Carmelino Cardoso Sarmento.

CASCAVEL - PR
2020

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Gregório, Thais Facio
Tratamento oral da Diabetes a partir de Análogos do Peptídeo Semelhante ao Glucagon -1 obtidos por Tecnologia de Micropartícula e/ou Nanopartícula : uma revisão de escopo / Thais Facio Gregório; orientador(a), Luciana Oliveira de Fariña; coorientador(a), Bruno Filipe Carmelino Cardoso Sarmento, 2020.
68 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2020.

1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Nanopartículas. 3. Antidiabéticos orais. I. Fariña, Luciana Oliveira de. II. Sarmento, Bruno Filipe Carmelino Cardoso. III. Título.

THAIS FACIO GREGÓRIO

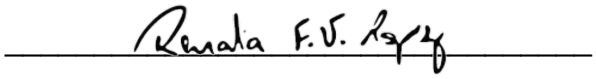
TRATAMENTO ORAL DA DIABETES A PARTIR DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON -1 OBTIDOS POR TECNOLOGIA DE MICROPARTÍCULA E/OU NANOPARTÍCULA : UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus e Cascavel, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na Área de Concentração em Ciências Farmacêuticas, na Linha de Pesquisa Fármacos e Medicamentos.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Luciana Oliveira de Fariña
Co-orientador: Bruno Filipe Carmelino Cardoso Sarmento.

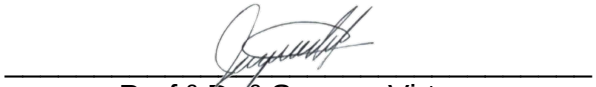
Aprovado em: 01/12/2020

BANCA EXAMINADORA:

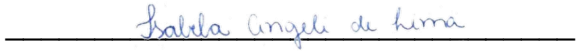
Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos
Universidade Estadual do Oeste do Paraná- - Campus de Cascavel



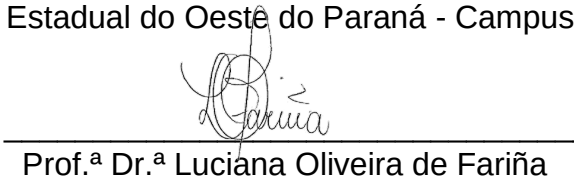
Profª Drª Renata Fonseca Vianna Lopez
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo



Prof.ª Dr.ª Suzane Virtuoso
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel



Prof.ª Dr.ª Isabela Angeli de Lima
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel



Prof.ª Dr.ª Luciana Oliveira de Fariña
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel

BIOGRAFIA RESUMIDA

Natural de Apucarana, Paraná, Brasil, nascida em 06 de novembro de 1993, formou-se em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), em janeiro de 2016. Concluiu a especialização em Farmácia Clínica e prescrição farmacêutica na Faculdade Inspirar, unidade Londrina, em setembro de 2017. Atualmente trabalha na indústria farmacêutica Prati-Donaduzzi, no setor Assuntos Regulatórios.

Ingressou no Programa de Pós-graduação stricto sensu em Ciências Farmacêuticas, nível de mestrado, no ano de 2018; desenvolve sua dissertação junto à linha de pesquisa de Fármacos e Medicamentos, orientada pela Profª Drª. Luciana Oliveira de Fariña.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, a Deus, por me guiar a me dar discernimento e força para seguir nesta empreitada.

Aos meus pais, Deyse e Claudinei, e aos familiares que sempre estiveram ao meu lado, ensinando-me e me orientando a buscar o conhecimento e a conquistar os meus objetivos pessoais e profissionais.

Ao meu noivo, Felipe, pelo apoio, amor e companheirismo dedicado nos últimos anos. A sua parceria foi fundamental para mim.

À minha orientadora, Prof.ª Luciana Oliveira de Fariña, por acreditar no meu pontencial e me dar oportunidade de ingressar no mestrado.

À Prof.ª Isabela Angeli de Lima, pelas contribuições no trabalho e pelas trocas de experiências.

Dedico este trabalho...
Ao meu noivo, Felipe, aos meus pais, Deyse e Claudinei, aos meus familiares e a todos os meus amigos e colegas que me incentivaram a encarar e prosseguir firme no propósito de concluir este desafio.

RESUMO

Atualmente, os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon -1, disponíveis para o tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 2, apresentam-se na forma injetável, por via subcutânea. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar qualidade, efetividade e benefícios dos nanocarreadores contendo análogos da GLP-1, para administração oral, a partir de uma revisão de escopo dos estudos *in vivo* e *in vitro,* conduzidos em pacientes DM tipo 2. Nesta revisão, foram utilizadas quatro bases de dados eletrônicas para coletas dos artigos *PubMed/Medline, Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science,* utilizando-se, para a pesquisa avançada, os descritores selecionados, sem restrição de idiomas e ano de publicação, associando-se também os operadores booleanos. Foi encontrado um total de 415 artigos e, após a primeira avaliação, foram selecionados 34 deles para leitura na íntegra. Ao final da leitura, 16 artigos foram selecionados pelos revisores para coletas dos dados e discussão. Os componentes ideais para formulação de nanopartículas e/ou micropartículas de análogos da GLP-1, destinados à absorção oral, não estão estabelecidos, pois diferentes princípios ativos, materiais, metodologias e estratégias de revestimentos estão ainda sendo testados de forma exploratória, não sendo possível, a partir da literatura científica disponível, determinar quais seriam os melhores. Entretanto os autores dos artigos selecionados conseguiram demonstrar os benefícios e a efetividade dessas formulações em relação às formulações disponíveis no mercado atualmente. Então tais carreadores são promissores para a disponibilização oral dos análogos da GLP-1. Além disso, observa-se a necessidade de que tais formulações sejam disponibilizadas comercialmente, porém, para que isso seja possível, é de fundamental importância que os testes pré-clínicos e ensaios clínicos (Fase I, II e III) sejam realizados e que se possibilite a avaliação conclusiva de tais formulações, acerca de sua segurança e eficácia terapêutica.

PALAVRAS CHAVES: administração oral, Diabetes *mellitus* tipo 2, nanopartículas, micropartículas.

ABSTRACT

Currently, the glucagon like peptide-1 analogs available for the treatment of type 2 Diabetes mellitus, are presented in an injectable form for subcutaneous administration. Therefore, this study aimed to evaluate the quality, effectiveness and benefits of micro/nanocarriers containing GLP-1 analogs for oral administration based on a systematic review of in vivo and in vitro studies conducted in type 2 DM patients. In this review, four electronic databases were used to collect articles from PubMed / Medline, Science Direct, Scopus and Web of Science using the selected descriptors for advanced search, without language restrictions and year of publication, also associating the Boolean operators. It was found a total of 415 articles and after the first evaluation, 34 articles were selected to be reading full. At the end of the reading, 16 articles were selected by the reviewers for data collection and discussion. The ideal components for the formulation of nanoparticules and/or microparticules of GLP-1 analogs for oral absorption are not established, as different active principles, materials, methodologies and coating strategies are still being tested in an exploratory way, and it is not possible from available scientific literature, determine which would be the best. However, the authors of the selected articles demonstrated the benefits and effectiveness of these formulations in relation to the formulations currently available on the market, therefore, these carriers are promising for the oral availability of GLP-1 analogs. There is a need for such formulations to be commercially available, however, for this to be possible, it is of fundamental importance that pre-clinical tests and clinical trials (Phase I, II and III) be carried out and enable such formulations to have a conclusive assessment of its safety and therapeutic efficacy.

PALAVRAS CHAVES: nanoparticules, microparticules, oral administration, Type 2 Diabetes.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS 1
LISTA DE FIGURAS 2
LISTE DE ABREVIATURAS 3
1. INTRODUÇÃO 4
2. OBJETIVOS 7
2.1. Objetivo Geral 7
2.2. Objetivos Específicos 7
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 8
3.1. Diabetes *mellitus* 8
3.1.1. Dados Gerais 8
3.1.2. Tratamento 11
3.2. Incretinas endógenas - Peptídeo semelhante ao glucagon – 1 (GLP-1) 13
3.2.1. Características e definição 13
3.2.2. Análogos da GLP-1 14
3.3. Sistemas carreadores particulados 18
3.3.1. Estratégias de desenvolvimento 18
3.3.2. Aplicações na medicina 19
3.4. Análogos da GLP-1 por via oral 20
3.5. Estudos in vivo 21
4. CAPÍTULO I 23
RESUMO 24
4.1. INTRODUÇÃO 25
4.2. MÉTODOS 28
4.2.1. Estratégias de Busca 28
4.2.2. Seleção dos artigos e extração de dados 29
4.3. RESULTADOS 29
4.4. DISCUSSÃO 37
4.5. CONCLUSÃO 42
4.6. EXPERT OPINION 43
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 45
6. REFERÊNCIAS 46
7. ANEXOS 58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Estudos selecionados para extração e dados 31
TABELA 2: Dados das formulações 34

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langherans no pâncreas. (GUYTON; HALL, 2011)..... 9
FIGURA 2: Esquematização dos receptores de insulina nos tecidos (GUYTON; HALL, 2011). 10
FIGURA 3: Estrutura molecular dos análogos da GLP-1. (Figura traduzida adaptada de MANANDHAR; ANH, 2015). 16
FIGURA 4: Fluxograma da seleção dos artigos relacionados ao tema da pesquisa. 30
FIGURA 5: Distribuição de artigos selecionados nas bases de dados. 32
FIGURA 6: Tipo de estudo..... 33
FIGURA 7: Princípios ativos utilizados nos estudos. 33
FIGURA 8: Faixa de tamanho partículas desenvolvidas nos estudos selecionados 34

LISTE DE ABREVIATURAS

BSA: Albumina sérica bovina

CPP: peptídeo de penetração celular

DM: Diabetes *mellitus*

DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2

DMG: Diabetes *mellitus* gestacional

DOTAP: 1,2-dioleoil-3-trimetilamônio-propano

DOPC: 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocololina (DOPC)

DPP-4: dipeptidil peptidase- 4

GIP: peptídeo insulinotrópico glicose dependente

GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon

GLP-1R: receptor GLP-1

HPMC: hidroxiproprilmetilcelulose

LMWP: Protamina baixo peso molecular

NLP: micropartículas/nanopartículas lipídicas poliméricas

OMS: Organizaçãi Mundial da Saúde

PEG: polietilenoglicol

P.I.C.O.S: Population, Intervention, Control/Comparison and Outcomes

PLA: ácido poliláctico

PLGA: poli ácido lático co-glicólico

PRISMA: Preferred Reporting Itens for Systematic Reviews and Meta Analyses

SLP: micropartículas/nanopartículas lipídicas sólidas

STMP: trimeta fosfato de sódio

TPP: tripolifosfato

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença que afeta cerca de 16,8 milhões de brasileiros, conforme dados da Federação Internacional de Diabetes, e, atualmente, é um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial. Esse distúrbio metabólico é ocasionado pela deficiência na produção da insulina e/ou pela resistência de sua ação pelos tecidos-alvo. Devido a isso, a principal manifestação sintomática é hiperglicemia sanguínea persistente, a qual pode ser classificada como Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou Diabetes *mellitus* gestacional (DMG).

A DM 2 é o tipo mais comum de diabetes, definido pela produção inadequada da insulina pelas células beta pancreáticas e/ou pela incapacidade do corpo para responder plenamente à ação da insulina. Durante esse estado de resistência à insulina, esta não consegue executar sua ação corretamente nas células alvo, ou seja, a glicose sanguínea não consegue ser abasorvida pelos tecidos. Dessa forma, inicialmente, há um estimulo e aumento produção deste peptídeo, a fim de reduzir os níveis de glicose na corrente sanguínea. Entretando essa sobrecarga de estímulo, ao longo do tempo, pode levar a uma falha na produção desse hormônio.

Acredita-se que a principal causa da DM2 está diretamente relacionada a fatores múltiplos, como obesidade, idade, etnia e história familiar. Devido a isso, a primeira abordagem para tratamento é a mudança do estilo de vida dos pacientes. Entretanto, a terapia não medicamentosa, na maioria dos casos, vem associada às terapias medicamentosas.

Atualmente existem disponíveis no mercado diversos medicamentos indicados para o tratamento da DM2, com diferentes mecanismos de ação e classes terapêuticas, por exemplo: biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinadionas, gliptinas, análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), insulina, entre outros. Por tratar- se de uma doença crônica, esta exige um manejo e tratamento contínuo, cuja combinação de medicamentos é necessária, a fim de que seja atingido o objetivo terapêutico.

Os análogos da GLP-1, também denominados como agonista da GLP-1, são fármacos novos no mercado, desenvolvidos para o tratamento da DM2. Esse fármaco foi desenvolvido a partir do peptídeo semelhante ao glucagon 1, que é uma incretina endógena, secretada pelas células enteroendócrinas, em resposta à ingestão de nutrientes orais. Essa incretina, uma vez liberada, uma de suas ações é

estimular a secreção de insulina nas células β pancreáticas e reduzir a produção de glucagon, ou seja, desempenha um papel fundamental para homeostase glicêmica.

Os medicamentos dessa classe terapêutica mimetizam a ação das incretinas endógenas e encontram-se disponíveis no mercado, em sua maioria, como uma solução injetável para ser administrada pela via subcutânea. O desenvolvimento desse fármaco, nessa forma farmacêutica, deve-se, principalmente, a sua estrutura peptídica, a qual dificulta a projeção de medicamentos que possibilitem a administração por outras vias de administração.

A via de administração mais conveniente e com o mesmo mecanismo de entrega dos análogos da GLP-1 secretada endogenamente, além de ser mais comum aos pacientes, continua sendo a via oral. Porém, devido a sua estrutura molecular peptídica, apresentam-se limitações para o desenvolvimento de formulações por esta via.

No trato gastrointestinal, quando administrada oralmente, os análogos da GLP-1 são facilmente degradados por enzimas proteolíticas e destruídos, devido ao pH ácido estomacal. Além disso, mesmo superando a limitação da destruição da molécula, o análogo da GLP-1 apresenta baixa permeabilidade biológica por meio do epitélio intestinal, desencadeando uma baixa biodisponibilidade.

Com o desenvolvimento de novas tecnologias farmacêuticas, como as micropartículas e nanopartículas, está tornando-se possível o desenvolvimento de novos medicamentos, pois essas estruturas são capazes de solucionar as limitações relacionadas à solubilidade, instabilidade e baixa biodisponibilidade desses compostos peptídicos.

Nesse contexto, as micropartículas/nanopartículas lipídicas sólidas (SLP) e lipídicas poliméricas (NLP) são alvo de estudos para a entrega oral de proteínas, devido aos seguintes benefícios: poder carregar diferentes tipos de fármacos, hidrofóbicos ou hidrofílicos; possuir biocompatibilidade favorável e funcionalidade específica; conferir proteção ao fármaco contra a degradação; permitir a liberação controlada e promover a absorção e o transporte intracelular.

Entretanto existe um longo caminho para ser percorrido, desde o desenvolvimento da formulação do fármaco até a sua disponibilização no mercado. Umas das etapas essenciais é o estudo pré-clínico conduzido em animais e os estudos clínicos em humanos, a fim de avaliar o comportamento e a viabilidade

dessas formulações no organismo, bem como os benefícios, a eficácia e a segurança destas.

Portanto, considerando que a tecnologia de nanopartículas e micropartículas para a administração oral dos análogos da GLP-1 envolve estudos recentes, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a qualidade, a eficácia e os benefícios dessas formulações, por meio de uma revisão de escopo dos estudos *in vitro* e *in vivo,* conduzidos para o tratamento oral da DM2 como forma de entendimento sobre os avanços atuais desses estudos e sobre as formulações mais promissoras atualmente avaliadas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar qualidade, eficácia e benefícios de nanopartículas e/ou micropartículas de análogos da GLP-1, para administração oral no tratamento da DM2, por meio de uma revisão de escopo.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar os modelos experimentais conduzidos em animais;
- Avaliar os benefícios das novas formulações de análogos da GLP-1;
- Avaliar a eficácia e a segurança das formulações desenvolvidas.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Diabetes *mellitus*

3.1.1. Dados Gerais

O DM é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas, causado tanto pela ausência de secreção de insulina quanto pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (GUYTON; HALL, 2011).

Conforme dados informados pela Federação Internacional de Diabetes, houve uma prevalência global de DM, em 2019, de 463 milhões de adultos entre 20 a 79 anos, com uma previsão de aumento de 51% até 2045. Desse total, cerca de 26 milhões da população acometida com a doença é da América central ou do Sul. Dentre os 10 países com maior prevalência de DM, o Brasil ocupa a quinta posição, e, em 2019, estimou-se que 16,8 milhões de brasileiros possuem essa doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

O diabetes é uma doença de alta prevalência em todo o mundo, e isso está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, alimentação inadequada, estilo de vida sedentário e, consequentemente, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada seja o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco. Infelizmente, muitos governos, sistemas de saúde pública e profissionais de saúde ainda não se conscientizaram da atual relevância do diabetes e de suas complicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Para obter sucesso no controle do diabetes, é necessário estabelecer e desenvolver novas e mais fortes parcerias entre órgãos governamentais e sociedade civil, para uma maior corresponsabilidade em ações orientadas para prevenção, detecção e controle do diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A classificação e o diagnóstico de diabetes são complexos e têm sido objeto de muita consulta, debate e revisão, durante muitas décadas, mas atualmente é

aceito que existem três tipos principais de diabetes: tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

O Diabetes tipo 1 (DM1) é causado por uma reação autoimune, quando o sistema imune ataca e destrói as células beta, nas ilhotas pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

As causas desse processo destrutivo não estão totalmente esclarecidos, mas existe uma combinação de suscetibilidade genética e gatilhos ambientais, como: infecções virais, toxinas ou alguns fatores dietéticos. A doença pode se desenvolver em qualquer idade, afetando igualmente homens e mulheres, mas DM1 ocorre com mais frequência em crianças e adolescentes. Pessoas com essa doença precisam de injeções diárias de insulina (insulinodependentes), a fim de manter um nível adequado de glicose no intervalo fisiológico (BRUNTON; CHABNER R; KNOLLMANN, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

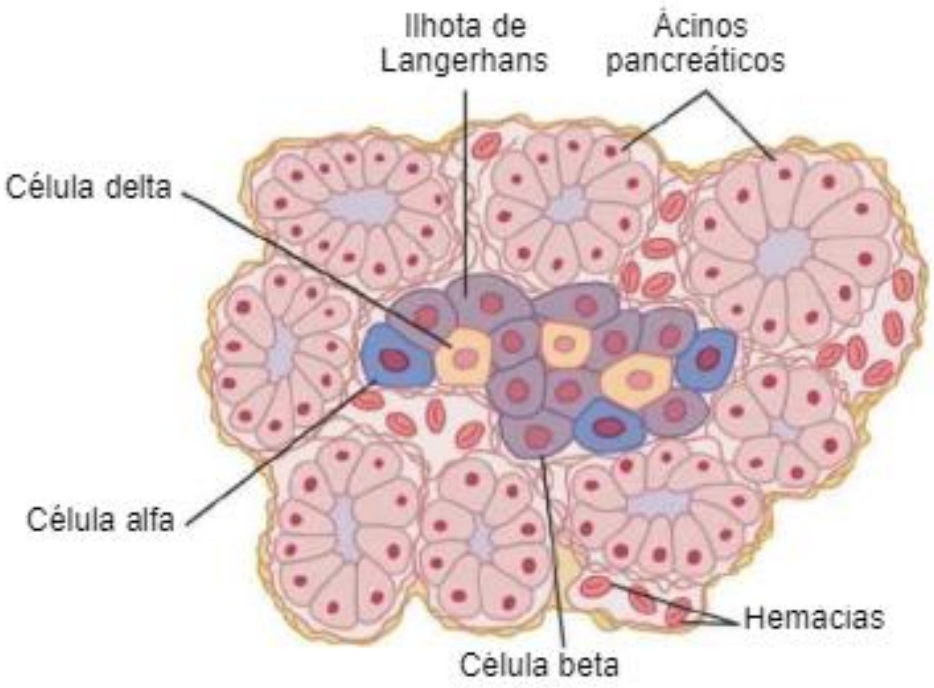


FIGURA 1: Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langherans no pâncreas. (GUYTON; HALL, 2011).

O DM tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, acometendo cerca de 90% de todos os casos dessa enfermidade. Ela é caracterizada pela produção inadequada de insulina no pâncreas e a resposta das células alvo (hepatócitos, adipócitos e células musculares) à insulina é insuficiente para manter os níveis

plasmáticos de glicose dentro da faixa normal, ou seja, os tecidos apresentam uma resistência à insulina (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

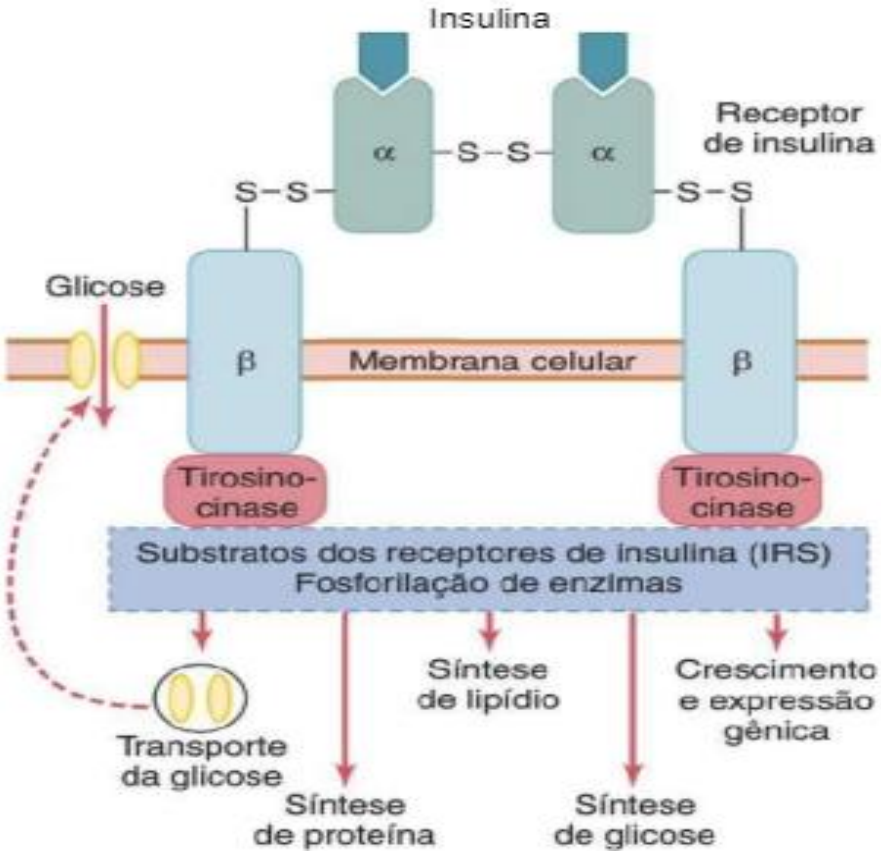


FIGURA 2: Esquematização dos receptores de insulina nos tecidos (GUYTON; HALL, 2011).

Essa doença possui uma etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais como má alimentação, excesso de peso, sedentarismo, além de, geralmente, acometer indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, um aumento da sua incidência em crianças e jovens, devido a fatores ambientais (BRUNTON; CHABNER R; KNOLLMANN, 2012; SINA; GRAFFY; SIMMONS, 2018).

O DM gestacional (DMG) geralmente ocorre durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação, embora possa ocorrer em qualquer outra fase gestacional. Conforme apresentam os estudos, na gestação, existe uma condição diabetogênica, que favorece o desenvolvimento da doença, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, o que leva a um aumento compensatório na produção de insulina e na resistência a ela.

Essas condições contribuem para o surgimento da doença (ASSOCIATION, 2018; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

Quando o manejo da doença não é realizado corretamente, existe o risco de complicações, para todos os tipos de diabetes. As complicações agudas incluem hipoglicemia, cetoacidose diabética (DKA), estado hiperosmolar hiperglicêmico (HHS), coma diabético hiperglicêmico, convulsões ou perda de consciência e infecções. As complicações crônicas microvasculares são nefropatia, neuropatia e retinopatia, enquanto que complicações macrovasculares são artéria coronária (DAC), levando à angina ou ao miocárdio infarto, doença arterial periférica (DAP), contribuindo para o derrame, a encefalopatia diabética e o pé diabético. Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países (BJERG *et al.*, 2018; SINA; GRAFFY; SIMMONS, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

3.1.2. Tratamento

A prevalência crescente de DM é considerada um dos mais desafiadores problemas de saúde pública, e, para o controle do diabetes, os profissionais devem estar preparados para tomar decisões diariamente. Sabendo disso, uma etapa importante para o tratamento é a comunicação entre paciente e profissional, para ajudá-los a se capacitarem para lidar com diabetes e tomarem decisões inteligentes, fornecendo o conhecimento e as habilidades para se gerenciar a glicemia e outras comorbidades relacionadas ao diabetes, como hiperlipidemia e hipertensão (KHOO, 2016; LEVESQUE, 2017).

O gerenciamento do estilo de vida é um dos aspectos mais importantes do tratamento do diabetes. O gerenciamento abrangente de estilo de vida deve incluir os seguintes componentes: educação sobre o autogerenciamento do diabetes, suporte do autogerenciamento do diabetes, terapia nutricional, atividade física, cessação do tabaco e atenção psicossocial (CRAWFORD, 2017; LEVESQUE, 2017).

A relevância da terapia nutricional e as mudanças no estilo de vida têm sido enfatizadas nos estudos, devido ao seu importante desempenho na prevenção, no gerenciamento da doença e na prevenção do desenvolvimento das complicações relacionadas ao diabetes (KHOO, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Essas intervenções no estilo de vida devem ser inseridas aos pacientes, em comum acordo entre pacientes e equipe de atendimento, e devem ser abordadas em todas as consultas.Além disso, a terapia nutricional proposta deve ser individualizada e adaptada, de acordo com os hábitos alimentares, culturais e o estado físico do paciente, sendo que este deve ser acompanhado por um profissional qualificado (CRAWFORD, 2017; KHOO, 2016).

Em estudos como os apresentados por Sales-Peres ET al. e Tomaro ET AL, concluiu-se que a intervenção no estilo de vida, com a inserção de uma dieta adequada e de exercícios físicos, para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, é importantíssima, pois resulta na melhora do controle glicêmico, evitando o tratamento farmacológico agressivo (SALES-PERES *et al.*, 2016; SBROMA TOMARO *et al.*, 2017).

O DM1 é caracterizado pela produção insuficiente de insulina. Devido a isso, o tratamento medicamentoso está pautado na reposição desse hormônio, utilizando-se de esquemas terapêuticos e estabelecendo “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem alcançados, cujo objetivo é atingir o perfil glicêmico mais próximo possível do fisiológico. Sabendo disso, o tratamento para DM1 está baseado no manejo da hiperglicemia com insulina, monitorização e educação dos pacientes, incluindo-se, nesta última, a alimentação balanceada, a atividade física e a orientação para os pacientes e suas famílias (BRINKMAN, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Existe uma infinidade de terapias antidiabéticas orais, aprovadas para o tratamento da DM2, com diversos mecanismos de ação. A monoterapia é recomendada se a hemoglobina glicada (HbA1c) inicial do paciente é <7,5% e, geralmente, o medicamento de primeira escolha para o tratamento DM2 é a metformina (SAMSON; GARBER, 2018; THRASHER, 2017).

Caso o paciente apresente ineficiência no controle glicêmico, apresentando uma HbA1c superior a 7,5%, a estratégia é iserir uma terapia dupla e, à medida que a doença progride até a falha das células beta, a terapia combinada com mais de três medicamentos é necessária para obter o controle glicêmico. Ao considerar uma terapia múltipla, o clínico deve escolher terapias que atinjam alvos terapêuticos com um efeito aditivo ou sinérgico, a fim de se obter o controle glicêmico (SAMSON; GARBER, 2018).

Não existe uma ordem estabelecida para associar as terapias após a primeira tentativa de monoterapia. THRASHER (2017) cita uma lista de 04 opções orais, sendo elas: sulfonilureia, tiazolidinediona, Inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), inibidor do cotransportador de glicose sódica 2 (SGLT2), e 2 agentes injetáveis análogos do GLP-1 ou insulina basal. A determinação da terapia será baseada nas características do paciente, da doença e do medicamento (incluindo custo), a fim de atingir o objetivo terapêutico. Entretanto a iserção da terapia insulínica é postergada ao máximo, e ocorre no momento em que o controle glicêmico não pode ser obtido com as terapias não insulínicas. Inicialmente as doses são com uma injeção basal de insulina de ação prolongada ou intermediária (SAMSON; GARBER, 2018).

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar e exercícios físicos leves, que permitam ganho de peso adequado e controle metabólico. Após duas semanas de dieta, caso os níveis glicêmicos continuem altos, deve-se iniciar tratamento farmacológico e a insulinoterapia é a primeira escolha de tratamento, pois a indicação de hipoglicemiantes orais deve ser avaliada criteriosamente quanto ao risco e/ou ao benefício que oferecem aos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

3.2. Incretinas endógenas - Peptídeo semelhante ao glucagon – 1 (GLP-1)

3.2.1. Características e definição

As incretinas são hormônios secretados pelas células enteroendócrinas, em resposta ao aumento dos níveis glicêmicos, causado pela ingestão de nutrientes orais. Esses hormônios, uma vez produzidos no organismo, estimulam a secreção e a liberação de insulina nas células β pancreáticas e desempenham outras ações fundamentais para manter homeostase glicêmica (CHO; FUJITA; KIEFFER, 2014).

As duas incretinas mais conhecidas são o peptídeo semelhante ao glucagon - 1 (GLP-1), secretado pelas células L- intestinais, e o peptídeo insulinotrópico glicose dependente (GIP), secretado pelas células K- intestinais. O GIP é uma molécula composta por 42 aminoácidos, que se ligam ao receptor GIP, predominantemente expresso nas células β pancreáticas e em menor quantidade no sistema nervoso central, sendo que sua principal ação é aumentar a secreção de insulina (DIPIRO *et al.*, 2017; DRUCKER; NAUCK, 2006).

O GLP-1 é um peptídeo que contém 30 aminoácidos, produzido por meio da pós-tradução e do processamento do pré-proglucagon, precursor de muitos péptidos

relacionados ao glucagon. Existem duas formas equipotentes, do GLP-1: o GLP-1(7−36) -NH2 e GLP-1 (7-37), sendo o primeiro mais abundante no organismo. Esse peptídeo se liga ao receptor GLP-1 (GLP-1R), pertencente à família da classe B de receptores acoplados à proteína G, a fim de exercer suas funções regulatórias (DIPIRO, 2008; GUTNIAK et al., 1992; MANANDHAR; AHN, 2015).

O receptor GLP-1 (GLP-1R) é expresso nas células α e β pancreáticas e nos tecidos periféricos, incluindo o sistema nervoso central e periférico, a exemplo de: coração, rim, pulmão e trato gastrointestinal. Consistente com a sua distribuição em diferentes órgãos, o GLP- 1, além de aumentar os níveis de insulina, também inibe a secreção de glucagon, auxilia na redução e/ou no aumento do apetite, modula a absorção de nutrientes por meio da redução da secreção de ácidos gástricos, reduz lipidemia pós prandial. Ademais, existem outras ações que ainda precisam ser estudadas (CHO; FUJITA; KIEFFER, 2014; DRUCKER; NAUCK, 2006).

3.2.2. Análogos da GLP-1

Considerando a grande importância fisiológica desempenhada pelo GIP e GLP-1, na homeostase glicêmica, desde a sua descoberta, esses peptídeos foram bastante estudados clinicamente, a fim de demonstrar o seu potencial antidiabético para desenvolvimento de um novo medicamento (DRUCKER, 2001; MANANDHAR; AHN, 2015).

A concentração plasmática de GLP-1 é baixa no estado de jejum, cerca de 5-10 pmol/L; entretanto, com estímulo de sua produção após as refeições, ela aumenta rapidamente, atingindo uma concentração de aproximadamente 15–50 pmol/L. Porém, devido à degradação pela enzimática da dipeptidil peptidase - 4 (DPP-4) e à eliminação renal, esses hormônios possuem um curto tempo de meia vida, de 2-3 minutos. Diante disso, várias estratégias foram adotadas, a fim de se superar essas limitações (DRUCKER; NAUCK, 2006; KIEFFER; MCINTOSH, CHRISTOPHER H. S. PEDERSON, 1995).

A Exenatida (BYETTA®) foi o primeiro análogo da GLP-1, desenvolvido para o tratamento da DM2, e trata-se de um peptídeo derivado da exendina-4, isolado das células salivares do lagarto *Heloderma suspectum.* A estrutura molecular da exendina-4 compartilha 53% de homologia com GLP-1 humano e, com isso, esses compostos apresentam propriedades biológicas em comum, podendo destacar as ações glicoregulatórias, que são mediadas pelo receptor GLP-1 pancreático. Um

dos fatores fundamentais para se possibilitar o desenvolvimento desse fármaco foi a estabilidade da sua estrutura peptídica, pois ela apresenta resistência à ação da degradação do DPP-4, possibilitando um maior biodisponibilidade desse hormônio no organismo e aumentanso o tempo de meia-vida (DALLE; BURCELIN; GOURDY, 2013; NIELSEN; YOUNG; PARKES, 2004).

Esse medicamento é comercializado em uma caneta injetora, na forma farmacêutica de solução injetável isotônica, cuja dosagem é de 5mcg ou 10 mcg, administrados duas vezes ao dia, pela via subcutânea, com um tempo de meia vida, aproximadamente 2-4 horas (DEFRONZO *et al.*, 2005; DRUCKER; NAUCK, 2006; KENDALL *et al.*, 2005).

Liraglutida (VICTOZA®) é análogo daGLP-1 acilado, com 97% de homologia linear, com sequência de aminoácidos ao GLP-1 humano. Este análogo à GLP-1 tem sua estrutura modificada, sendo que a lisina na posição 34 é substituída por arginina, e o ácido palmítico é ligado à lisina, na posição 26, o que confere resistência à ação do DPP-4 e prolonga seu tempo de meia vida para 13 h, tornando-o adequado para a administração cutânea, uma vez ao dia (JACOBSEN *et al.*, 2016; KNUDSEN *et al.*, 2000).

Esse medicamento encontra-se disponível no mercado, na forma farmacêutica, com solução injetável, em sistema de aplicação multidose e descartável nas doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg. Conforme demonstraram os estudos, o seu uso em terapia combinada com outros hipoglicemiantes é capaz de reduzir o peso corporal e tem efeitos favoráveis em relação aos benefícios cardiovasculares. O liraglutida tem potencial para fornecer controle, em longo prazo, da hiperglicemia e melhorar o perfil de pacientes com DM2 (MARRE *et al.*, 2009; RUSSELL-JONES *et al.*, 2009; ZINMAN *et al.*, 2009).

Lixisenatida (Lyxumia®) é um medicamento agonista do receptor GLP-1, desenvolvido para o tratamento da DM2, aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em fevereiro 2013, e pela ANVISA em setembro do mesmo ano, comercializado em uma caneta dosadora, com dose inicial de 10 µg, uma vez ao dia, durante 14 dias, devendo, posteriormente ser aumentada para 20 µg, uma vez ao dia, como dose de manutenção. Sua estrutura possui 44 peptídeos e, na porção C-terminal do aminoácido, possui uma amidação. Essa composição compartilha alguns elementos estruturais com exendina-4. Alguns estudos demonstraram que lixisenatida tem uma afinidade quatro vezes maior que o GLP-1 humano, pelo

receptor da GLP-1 (ROSENSTOCK *et al.*, 2013; SEINO *et al.*, 2012; WERNER *et al.*, 2010).

A Semaglutida (Ozempic®) é um análogo à GLP-1, relativamente novo no mercado, o qual foi projetado a partir da estrutura molecular da liraglutida, a fim de melhorar a interação do análogo com o receptor dos peptídeos, semelhantemente ao glucagon, e reduzir susceptibilidade à degradação da DPP-4, possibilitando uma administração em intervalos maiores (LAU *et al.*, 2015). A semaglutida está disponível no mercado na forma de solução injetável, nas dosagens de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg, devendo ser administrado um vez por semana pela via subcutânea (ARODA *et al.*, 2017; KAKU *et al.*, 2018).

Delaglutida (Trulicity®) foi desenvolvida a partir da fusão do GLP-1, com uma imunoglobulina G (IgG4) modificada. Dessa forma, sua estrutura possui homologia elevada com o GLP-1 humano, o que facilita a interação entre o receptor e o fármaco e, além disso, sua estrutura prolonga o tempo de meia vida, retarda a degradação enzimática e renal (GLAESNER *et al.*, 2010). Esse medicamento, assim como a semaglutida, é administrado uma vez na semana e é encontrado no mercado, nas dosagens 0,75 mg e 1,5 mg, na forma de solução injetável, com um tempo de meia vida, de 4 a 7 dias (CHEN *et al.*, 2018; ODAWARA *et al.*, 2016).

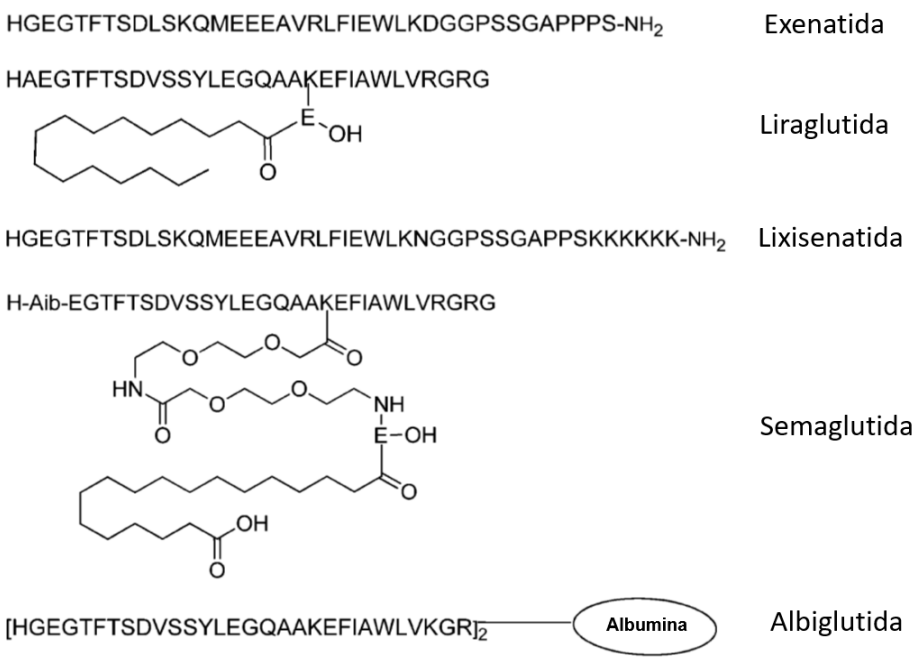


FIGURA 3: Estrutura molecular dos análogos da GLP-1. (Figura traduzida adaptada de MANANDHAR; ANH, 2015).

Diante dos análogos da GLP-1, desenvolvidos e disponíveis no mercado, pode- se notar avanços na criação de alternativas para contornar a meia-vida curta do GLP-1; porém, o uso desses medicamentos tem utilidade terapêutica limitada, pois deve ser administrado continuamente, por vias parentéricas.

A administração oral pode ser considerada mais segura e eficaz, pois mimetiza a secreção endógena de GLP-1 e proporciona comodidade de administração e conforto aos pacientes, o que, consequentemente, melhora a adesão ao tratamento (ARBIT; KIDRON, 2017; STEINERT *et al.*, 2009).

Entretanto essa via de administração está diretamente relacionada à absorção por meio do trato gastrintestinal (TGI). O TGI é a principal via de absorção de nutrientes, eletrólitos e fluidos e, devido a isso, possui mecanismos de proteção físicos e bioquímicos, a fim de se evitar a invasão de substâncias indesejáveis no organismo, por exemplo: toxinas, antígenos e patógenos (LENNERNÄS, 1998).

Uma barreira bioquímica considerável é a variação de pH ao longo do TGI, onde, no estômago, ele se encontra com um pH de 1-3, duodeno entre 6-6,5 e, no intestino grosso, 5,5 – 7,0. Considerando essa variação, para que haja a absorção dos peptídeos, é necessário superar o ambiente ácido estomacal, capaz de degradá-los e ser resistente à ação de enzimas proteolíticas (HAMMAN; ENSLIN; KOTZÉ, 2005; PALLAGI *et al.*, 2018).

Além disso, a biodisponibilidade dessas estruturas dependerá também de sua capacidade de atravessar a mucosa intestinal e atingir a circulação sistêmica. O transporte de drogas pelo epitélio intestinal é mediado por transporte passivo, por meio da membrana, ou por transporte ativo, por proteínas carreadoras ou vesículas transportadoras. Em geral, o tamanho e as características hidrofílicas dos peptídeos e proteínas apresentam incompatibilidade com a estrutura das membranas, impossibilitando o transporte transcelular e, caso não haja receptores de superfície capazes de reconhecê-los, o transporte pelo sistema ativo também fica limitado (RENUKUNTLA, JWALA *et al.*, 2013; SOARES; CARVALHO; VEIGA, 2007).

Uma rota alternativa seria a difusão através do espaço entre as células epiteliais do intestino, transporte denominado de paracelular. Esse processo envolve o transporte de partículas, via poros aquosos, que preenchem esse espaço, preferencialmente, por compostos hidrofílicos de baixo peso molecular, como os peptídeos - pequenos fragmentos gerados a partir da quebra de proteínas (MORISHITA; PEPPAS, 2006; RENUKUNTLA, JWALA *et al.*, 2013).

Sabendo disso, os projetos de desenvolvimento de análogos da GLP-1 para administração oral devem propor proteção de sua estrutura contra a degradação enzimática e melhorar a absorção no TGI, sem alterar as características biológicas e sua atividade (ISMAIL; CSÓKA, 2017).

Ao longo desses anos, estudos têm proposto que o desenvolvimento de formulações em sistemas micro e ou nano carreadores particulados são capazes de contornar as barreiras fisiológicas e possibilitar a absorção e biodisponibilidade de peptídeos de proteínas pela via oral (HAMMAN; ENSLIN; KOTZÉ, 2005; ISMAIL; CSÓKA, 2017).

3.3. Sistemas carreadores particulados

3.3.1. Estratégias de desenvolvimento

Os sistemas carreadores particulados têm recebido um destaque importante dentre as pesquisas, por oferecer técnicas, métodos ou processos capazes de fabricar estruturas em escala, com tamanho reduzido. As micropartículas podem ser classificadas como partículas entre 1 e 1000 μm, enquanto as nanopartículas são estruturas que variam de 1 a 100 nm, em pelo menos uma dimensão (ISMAIL; CSÓKA, 2017; MUHEEM *et al.*, 2016).

Essa tecnologia pode ser utilizada em diferentes áreas de conhecimento, como comunicações, engenharia, química, física, robótica, biologia e medicina. Porém o uso dessa tecnologia, na medicina, está sendo amplamente estudado, para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e de tratamentos para diferentes doenças e distúrbios, de forma que o desenvolvimento desses nanomateriais, com novas propriedades, estruturas e funções específicas, possibilitem um melhor custo benefício aos pacientes (CHANG *et al.*, 2015; COUVREUR; VAUTHIER, 2006; SAFARI; ZARNEGAR, 2014).

As estratégias de incorporação de fármacos, em agentes micro e ou nanoambiente, têm o objetivo de melhorar a eficácia e a segurança do tratamento medicamentoso, visto que os mecanismos biológicos ocorrem na escala das nanopartículas e que algumas das barreiras fisiológicas podem ser vencidas facilmente, além de se possibilitar uma melhor interação intracelular. Porém a síntese desses transportadores é uma arte desafiadora, para obter-se produtos reprodutíveis, do ponto de vista tecnológico, e também na permanência de suas

características, a fim de que os resultados das experiências *in vitro* e *in vivo* também sejam reprodutíveis (CHANG et.al, 2015; KESHARWANI et al., 2018).

Um grande número de polímeros está disponível para formar vários sistemas nanocarreadores, os quais podem ser categorizados em polímeros naturais ou polímeros sintéticos. Os materiais naturais utilizados para a formulação das nanopartículas incluem quitosana, dextrana, gelatina, alginato e ágar. Poli (lactido) (PLA), poli (glicolido) (PGA), poli (lactídeo-coglicolídeo), (PLGA), poli (cianoacrilato) (PCA), polietilenimina (PEI) e policaprolactona (PCL) são os polímeros sintéticos que são usados na projeção de nanocarreadores (AGRAWAL *et al.*, 2014; DE JONG; BORM, 2008; SAFARI; ZARNEGAR, 2014).

A fim de conferir maior compatibilidade, funcionalidade e seletividade a essas partículas, a superfície de cada um desses materiais pode ser modificada por adsorção ou enxerto de moléculas hidrofílicas [polietilenoglicol (PEG)], ligantes como anticorpos e glicoproteínas ou péptidos, para se aumentar as interações com a mucosa intestinal e se fornecer medicamentos para alvos específicos, doenças ou áreas do intestino (AGRAWAL *et al.*, 2014; ISMAIL; CSÓKA, 2017)

Esses sistemas carreadores utilizados para fins de saúde devem ser biocompatíveis, sendo capazes de integrarem-se ao sistema biológico sem provocar resposta imune, ou efeitos tóxicos. Os efeitos indesejáveis dependerão de diferentes fatores, que envolvem características particulares da partícula, como tamanho hidrodinâmico, forma, quantidade e química da superfície, além da resposta de cada paciente à via de administração da formulação, das condições do sistema imunológico e do tempo de permanência na corrente sanguínea. Diante disso, a previsão de resposta a essas estruturas é bastante difícil e os estudos toxicológicos das novas formulações de sistemas carreadores de entrega de fármacos são necessários (AGRAHARI; AGRAHARI, 2018).

3.3.2. Aplicações na medicina

Muitos estudos são encontrados atualmente, demonstrando o quão importante é a nanotecnologia para as áreas da saúde e o quanto ela á aplicável. A nanomedicina representa uma das áreas de pesquisa que mais cresce e é considerada uma das ferramentas mais promissoras para o tratamento do câncer. Várias plataformas de nanomedicina foram desenvolvidas, e muitas são usadas no tratamento clínico do câncer. No campo da oncologia, o uso da nanotecnologia

forneceu uma ampla gama de nanoestruturas projetadas para se melhorar a entrega de compostos terapêuticos para as células cancerígenas (WICKI *et al.*, 2015).

No estudo apresentado por Ambesh e colaboradores, foi demonstrado que o uso de sistemas carreadores pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento da doença na artéria coronária, pois a patogênese da aterosclerose começa no nível celular e apenas uma intervenção nesse nível pode impedir sua progressão. A aterosclerose começa em uma idade jovem, com depósito progressivo de placas nas principais artérias do corpo. Quando essa placa se torna grande o suficiente na artéria coronária, pode ocorrer isquemia miocárdica ou infarto (AMBESH *et al.*, 2017).

A nanotecnologia tem orientado a medicina e a pesquisa em ciências biomédicas, em novos níveis de inovação, com o uso das micro/nanoestruturas para múltiplos propósitos. No estudo de Neves e colaboradores, foram estudados nanosistemas microbicidas, projetados para atuarem como portadores de compostos antirretrovirais, para o desenvolvimento de novo tratamento para HIV-positivos (DAS NEVES *et al.*, 2016).

Diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico crônico, ao longo da vida dos pacientes, que afeta a vida de bilhões de pessoas em todo o mundo. Alguns medicamentos utilizados para o tratamento dessa enfermidade utilizam a admnistração subcutânea (análogos da GLP-1 e insulina). A projeção da utilização dos sistemas carreadores em micro e nanopartículas, para o desenvolvimento de formulações que possibilitem a administração via oral desses ativos, vem sendo amplamente estudada nos últimos anos (ARAÚJO, F *et al.*, 2012; FONTE *et al.*, 2013).

3.4. Análogos da GLP-1 por via oral

Os análogos da GLP-1 têm muitas vantagens sobre as terapias existentes para o tratamento da DM2, incluindo uma capacidade superior de aumentar secreção de insulina pós prandial, suprimir a secreção de glucagon e, consequentemente, apresentar baixo risco de hipoglicemia (MOONSCHI *et al.*, 2018).

Entretanto a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado são administrados pela via parenteral, a qual é associada à dor e à baixa adesão do paciente. Os pesquisadores do campo da tecnologia farmacêutica acreditam que rotas alternativas não invasivas, como as vias oral, pulmonar, nasal, transdérmica e

bucal, que são altamente desejáveis para administração de proteínas e peptídeos (ARAÚJO, F *et al.*, 2012; SHANTHA KUMAR; SOPPIMATH; NACHAEGARI, 2006).

Porém, devido à sua estrutura peptídica, existem algumas barreiras que devem ser superadas para o desenvolvimento de uma formulação oral e, dentre elas, podemos citar a degradação ácida pelo pH estomacal, a degradação enzimática e o transporte entre as células da mucosa e o epitélio intestinal (ISMAIL; CSÓKA, 2017; RENUKUNTLA, J. *et al.*, 2013).

As estratégias para melhorar as propriedades farmacológicas dos peptídeos incluem tanto uma abordagem no desenvolvimento da formulação como ajustes químicos adequados a fim de proporcionar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas adequadas, sem alterar a estrutura molecular dos peptídeos e suas características farmacológicas (MITRAGOTRI; BURKE; LANGER, 2014).

Os sistemas carreadores coloidais, como micropartículas, nanopartículas, lipossomos, nanopartículas lipídicas, sempre foram abordagens interessantes na administração oral de proteínas e peptídeos (MITRAGOTRI; BURKE; LANGER, 2014; SHANTHA KUMAR; SOPPIMATH; NACHAEGARI, 2006).

Diferentes materiais vêm sendo estudados com a finalidade de transportar proteínas e peptídeos através do TGI, podendo citar alguns derivados naturais, como quitosanas, dextranos, gelatina, alginato e lipossomas, e também materiais poliméricos, como carreadores baseados em PLGA (poli ácido láctico-co-glicólico), polilactídeos (PLA), poliglicolidos (PGA), polianidridos, poli(metil metacrilato), policaprolactona, poli cianoacrilato, dendrimeros e polietilenolglicol (DE JONG; BORM, 2008; SHANTHA KUMAR; SOPPIMATH; NACHAEGARI, 2006).

Entretanto o uso desses sistemas exige certa cautela, pois os materiais utilizados devem sem biocompatíveis, atóxicos, biodegradáveis e precisam oferecer vantagens na degradação das partículas poliméricas *in vivo,* para liberação e absorção dos fármacos (AGRAWAL *et al.*, 2014; SAFARI; ZARNEGAR, 2014).

3.5. Estudos in vivo

Os recentes desenvolvimentos nas ciências biomédicas trouxeram inúmeros avanços na terapia de doenças complexas. Os produtos da nanomedicina estão explorando uma variedade de novas terapias e possibilidades de diagnóstico, devido a seus benefícios terapêuticos específicos e à versatilidade de aplicações. Porém, além da etapa de desenvolvimento do produto, um dos requisitos essenciais

para que ele se torne comercialmente bem sucedido é que as etapas de testes pré-clínicos e os ensaios clínicos (Fase I, II e III) sejam detalhadamente estudados, para uma avaliação gradual da segurança e eficácia terapêutica (AGRAHARI; AGRAHARI, 2018).

Os testes *in vitro* podem recriar ambientes *in vivo* que trazem resultados relevantes e podem determinar o prosseguimento ou não da pesquisa. Porém, devido à complexidade do sistema fisiológico, é difícil recriar todas as condições e interferências do sistema *in vivo,* associando também às particularidades de cada indivíduo. Por isso, os estudos *in vivo* oferecem informações essenciais, incluindo dados de eficácia e toxicidade. Sendo assim, a avaliação da formulação *in vitro* e *in vivo* são estudos complementares realizados para avaliar e caracterizar as interações do produto com os sistemas biológicos (SATALKAR *et al.*, 2016).

A administração oral de análogos da GLP-1, em sistemas de liberação como as micro/nanopartículas, tem sido um campo de pesquisa interessante e promissor para possibilitar uma alternativa mais cômoda aos pacientes em tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2, porém, mais estudos *in vivo* precisam ser desenvolvidos até que a administração oral de GLP-1 e seus análogos se torne aceitável, especialmente estudos voltados à segurança nas administrações crônicas (ARAÚJO, FRANCISCA *et al.*, 2012).

4. CAPÍTULO I

TRATAMENTO ORAL DA DIABETES A PARTIR DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON -1 OBTIDOS POR TECNOLOGIA DE MICROPARTÍCULA E/OU NANOPARTÍCULA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Thais Facio Gregório[A], Isabela Angeli de Lima[A], Andréia Cristina Conegero Sanches[A], Bruno Filipe Carmelino Cardoso Samento[B], Luciana Oliveira de Fariña[A]*.

[A]Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brasil.
[B]Instituto de Engenharia Biomédica (INEB), Universidade do Porto, Porto Portugal.

*Endereço para correspondência: Drª. Luciana Oliveira de Fariña, Programa de Pós-Graduação Stricto-sensu em Ciências Farmacêuticas, Rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel/PR – Brasil, CEP: 85.819-110, E-mail: luciana.farina@unioeste.br, Tel: +55 (45) 99972-7870.

Artigo a ser submetido ao periódico intitulado: Expert Opinion on Drug Delivery.

Normas da Revista disponíveis em:
https://s3-us-west-2.amazonaws.com/clarivate-scholarone-prod-us-west-2-s1m-public/wwwRoot/prod1/societyimages/eodd/Author%20Guidelines%20-20EODD.pdf

RESUMO

Introduction: Atualmente, os análogos da GLP-1, disponíveis para o tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 2, apresentam-se na forma injetável para administração pela via subcutânea. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar qualidade, efetividade e benefícios dos mico/nanocarreadores contendo análogos da GLP-1, para administração oral, a partir de uma revisão de escopo dos estudos *in vivo* e *in vitro* conduzidos em pacientes DM tipo 2.

Area covered: Nesta revisão, foram utilizadas quatro bases de dados eletrônicos para coletas dos artigos, utilizando-se, para a pesquisa avançada, os descritores selecionados, sem restrição de idiomas e ano de publicação. Foi encontrado um total de 415 artigos, e destes foram selecionados 16, pelos revisores, para coleta dos dados e discussão.

Expert opinion: Os componentes ideais para formulação de nanopartículas e/ou micropartículas de análogos da GLP-1, destinados à absorção oral, não estão estabelecidos, pois diferentes princípios ativos, materiais, metodologias e estratégias de revestimentos estão ainda sendo testados de forma exploratória, não sendo possível, a partir da literatura científica disponível, determinar quais seriam os melhores. Entretanto os autores dos artigos selecionados conseguiram demonstrar os benefícios e a efetividade dessas formulações, em relação às formulações disponíveis no mercado atualmente. Portanto tais carreadores são promissores para a disponibilização oral dos análogos da GLP-1. Observa-se, então, a necessidade de que tais formulações sejam disponibilizadas comercialmente, porém, para que isso seja possível, é de fundamental importância que as testes pré-clínicos e ensaios clínicos (Fase I, II e III) sejam realizados e possibilitem que tais formulações possam ter avaliação conclusiva acerca de sua segurança e eficácia terapêutica.

Keywords: administração oral, Diabetes *mellitus* tipo 2, nanopartículas.

.

4.1. INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas, causado tanto pela ausência de secreção de insulina quanto pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina [1]. Conforme dados informados pela Federação Internacional de Diabetes, há uma prevalência global de DM, em 2019, de 463 milhões de adultos entre 20 a 79 anos, com uma previsão de aumento de 51% até 2045. Dentre os 10 países com maior prevalência de DM, o Brasil ocupa a quinta posição, e em 2019 estimou-se que 16,8 milhões de brasileiros possuíam essa doença [2].

A DM tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, acometendo cerca de 90% de todos os casos dessa enfermidade no mundo. Ela é caracterizada pela produção inadequada de insulina no pâncreas, quando a resposta das células alvo (hepatócitos, adipócitos e células musculares) à insulina é insuficiente para manter os níveis plasmáticos de glicose dentro da faixa normal, ou seja, os tecidos apresentam uma resistência à insulina [2, 3]. Essa doença possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais (má alimentação, excesso de peso, sedentarismo, idade) e, geralmente, quando o manejo da doença não é realizado corretamente, existe o risco de complicações, para todos os tipos de diabetes, contribuindo para ser a principal causa de mortalidade precoce, na maioria dos países [4–6].

A prevalência crescente de DM é considerada um dos mais desafiadores problemas de saúde pública e, para o seu controle, os profissionais devem estar preparados para tomar decisões diariamente. Sabendo-se disso, uma etapa importante para o tratamento é a comunicação entre paciente e profissional, com o intuito de ajudá-los a se capacitarem para lidar com a patologia e tomarem decisões inteligentes, fornecendo o conhecimento e as habilidades para gerenciar a glicemia e outras comorbidades relacionadas, como a hiperlipidemia e a hipertensão arterial [7, 8].

Existe uma infinidade de terapias antidiabéticas orais, aprovadas para o tratamento da DM2, com diversos mecanismos de ação e, ao considerar uma terapia múltipla, o clínico deve escolher terapias que atinjam alvos terapêuticos, com um efeito aditivo ou sinérgico para se obter o controle glicêmico [9, 10].

As incretinas são hormônios secretados pelas células enteroendócrinas, em resposta à ingestão de nutrientes orais, devido ao aumento dos níveis glicêmicos.

Esses hormônios, uma vez produzidos no organismo, estimulam a secreção e a liberação de insulina nas células β pancreáticas, ou seja, desempenham um papel fundamental para a homeostase glicêmica [11].

O GLP-1 é um peptídeo que contém 30 aminoácidos, produzido por meio da pós-tradução e do processamento do pré-proglucagon, precursor de muitos peptídeos relacionados ao glucagon. Este peptídeo se liga ao receptor GLP-1 (GLP-1R), pertencente à família da classe B de receptores acoplados à proteína G, a fim de exercer suas funções regulatórias [12–14]. O GLP-1R é expresso nas células pancreáticas α e β e nos tecidos periféricos. Devido a isso, o GLP-1, além de aumentar os níveis de insulina, também inibe a secreção de glucagon, auxilia na redução do apetite e na sensação de saciedade, modula a absorção de nutrientes através da redução da secreção de ácidos gástricos, reduz a glicemia pós-prandial e ainda existem outras ações que precisam ser estudadas [11, 15].

Considerando a grande importância fisiológica desempenhada pelo GLP-1 para a homeostase glicêmica, desde a sua descoberta, esses peptídeos foram clinicamente estudados de forma ampla, a fim de demonstrar o seu potencial antidiabético para o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da DM2 [14, 16].

Atualmente existem disponíveis no mercado diferentes análogos da GLP-1, sendo que várias estratégias estruturais foram adotadas, a fim de superar a limitação do seu curto tempo de meia vida (aproximadamente 2 a 3 minutos), devido à rápida degradação sofrida por ele, pela ação enzimática da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), culminando em sua eliminação renal. Pode-se citar, a exemplo desses medicamentos, os análogos estruturais do GLP-1 exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida, delaglutida e albiglutida, os quais se diferenciam em dosagem e frequência de administração [15, 17, 18].

Embora tenham sido criadas alternativas para contornar a meia-vida curta do GLP-1, os seus análogos também têm utilidade terapêutica limitada, uma vez que devem ser administrados continuamente por vias parentéricas. A possibilidade de sua administração oral seria interessante e necessária e poderia ser segura e eficaz, uma vez que imitaria a secreção endógena de GLP-1 e proporcionaria mais comodidade, facilidade de administração e conforto, aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento [19, 20].

Os análogos da GLP-1 têm muitas vantagens sobre as terapias existentes

para o tratamento da DM2, incluindo uma capacidade superior de aumentar secreção de insulina pós-prandial, suprimir a secreção de glucagon e, consequentemente, um baixo risco de hipoglicemia [21]. Devido à sua estrutura peptídica, existem algumas barreiras que devem ser superadas para o desenvolvimento de uma formulação oral. Nesse setido, pode-se citar: a degradação ácida pelo pH estomacal, a degradação enzimática e o transporte entre as células da mucosa e o epitélio intestinal [22, 23].

As estratégias para melhorar as propriedades farmacológicas dos peptídeos incluem tanto o desenvolvimento da formulação, quanto as abordagens químicas adequadas, a fim de alterar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, sem alterar a estrutura molecular dos peptídeos [24]. Sistemas carreadores coloidais, como micropartículas, nanopartículas lipossomais e nanopartículas lipídicas, sempre foram abordagens interessantes na administração oral de proteínas e peptídeos [25].

Vários transportadores poliméricos, baseados em PLGA (poli ácido láctico-co-glicólico), poli anidridos, poli metil-metacrilatos, poli alquila cianoacrilatos, alginatos e dextranos, estão sendo avaliados em estudos atuais. O uso de sistemas biodegradáveis oferecem vantagens na degradação das partículas poliméricas *in vivo,* para liberação de fármacos [22, 25].

Os produtos da nanomedicina estão sendo explorados para uma variedade de novas terapias e possibilidades de diagnóstico, devido a seus benefícios terapêuticos específicos e à versatilidade de suas aplicações. Porém, além da etapa de desenvolvimento do produto, alguns dos requisitos essenciais para que ele se torne comercialmente bem sucedido são as etapas de testes pré-clínicos, seguidas dos ensaios clínicos, que consistem em uma avaliação gradual da segurança e eficácia terapêuticae estão divididos nas Fases I, II e III [26].

Estudos *in vitro* e *in vivo* são realizados para avaliar e caracterizar as interações do produto com sistemas biológicos. Teste *in vitro* podem recriar ambientes *in vivo,* que trazem resultados relevantes para a pesquisa, mas, devido à complexidade do sistema fisiológico, é extremamente difícil recriar todas as condições dadas *in vivo,* associadas aos órgãos humanos, tecidos e doenças; por isso, estudos *in vivo* oferecem as informações essenciais, incluindo eficácia e toxicidade [27].

A administração oral de análogos da GLP-1, em sistemas de liberação como

as nanopartículas, tem sido um campo de pesquisa interessante e promissor, que promete revolucionar o caminho para o tratamento da Diabetes *mellitus.* Porém outros estudos *in vivo* em humanos precisam ser desenvolvidos até que a administração oral do GLP-1 e seus análogos se tornem totalmente aceitáveis como terapia, especialmente estudos envolvendo segurança em casos de administrações crônicas [28].

Portanto, considerando que a tecnologia de nanopartículas e micropartículas para a administração oral dos análogos da GLP-1 envolve estudos recentes, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a qualidade, efetividade e os benefícios destas formulações, por meio de uma revisão de escopo dos estudos *in vitro* e *in vivo,* conduzidos para o tratamento oral da DM2, como forma de entendimento sobre os avanços atuais destes estudos e formulações mais promissoras atualmente avaliadas.

4.2. MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida de acordo com o PRISMA Extension for Scoping Reviews [29] e, como estratégia de busca, utilizou-se o acrônimo P.I.C.O.S. (*Population, Intervention, Control/Comparison and Outcomes*). Nesta pesquisa a População considerada foi aquela observada em ensaios *in vitro* e/ou *in vivo,* cujo objeto do tratamento foi a DM2. Como Intervenção, considerou-se a utilização de formulações de análogos da GLP-1, em forma de nanopartículas/micropartículas de administração oral. Como Controle, foi feita a utilização de análogos da GLP-1, por via subcutânea, tendo, como desfecho, a avaliação da efetividade e segurança da administração de nanopartículas/micropartículas de análogos da GLP-1 por via oral. Como ferramenta de gerenciamento de dados, foi utilizado o Programa “EndNote”, versão *on-line*.

4.2.1. Estratégias de Busca

A busca por estudos científicos para compor esta pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas *PubMed/Medline, Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science,* utilizando-se, para a pesquisa avançada, os seguintes descritores: “glucagon like peptide 1 analogs”, “lixisenatide”, “liraglutide”, “exenatide”, “semaglutide”, “nanoparticles”, “nanocarriers”, “nanomedicine”, “nanosphere”, “nanostructure”, ”drug carriers”, “microsphere”, “microparticles”, “microcarriers” e “oral delivery”, sem restrição de idiomas e ano de publicação, associando-se também os operadores booleanos “AND” e “OR”, adaptando-se a busca conforme a

necessidade de cada base de dados.

A análise dos artigos encontrados foi realizada por dois revisores independentes, seguindo as recomendações do "*Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*" (PRISMA) [29] e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, *The Cochrane Collaboration*, 2019 [30].

Foram considerados elegíveis os estudos em *in vivo* e/ou *in vitro* que avaliaram a absorção, biodisponibilidade e efetividade das formulações de análogos da GLP-1 em nano e microcarreadores, destinados à administração oral. Ademais, foram excluídos da análise os capítulos de livros, teses, dissertações de mestrado, *abstracts,* assim como aqueles que se repetiram entre as bases de dados.

4.2.2. Seleção dos artigos e extração de dados

A seleção dos artigos foi conduzida em duas etapas. Inicialmente, os artigos relevantes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão, através da leitura do título e do resumo das publicações pelos revisores, sendo que as diferenças foram analisadas em encontros para consenso. Nos casos em que não houve acordo entre os dois revisores, um terceiro revisor foi envolvido. Após o consenso, as publicações selecionadas na primeira etapa foram lidas na íntegra, para última avaliação sobre a inclusão ou a exclusão do estudo. A fim de avaliar o nível de concordância entre os artigos selecionados pelos revisores, foi utilizado o coeficiente Kappa [31], e o resultado foi classificado conforme proposta por Landis & Koch [32]. Além disso, a extração dos dados dos artigos selecionados foi realizada com auxílio do Programa Excel 2013 (Microsoft®).

4.3. RESULTADOS

Após a realização da pesquisa avançada nas bases de dados selecionadas, foram encontrados um total de 415 artigos, sendo 87 deles encontrados no *PubMed/Medline,* 282, no *Science Direct*, 30, no *Scopus e* 16, no *Web of Science*. Desse total, 25 (6,02%) publicações foram excluídas por estarem repetidas entre a busca, nas diferentes bases. Segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos, após a primeira etapa de avaliação pelos revisores, por meio da leitura de títulos e do resumo de 100% dos estudos restantes (390 publicações), o revisor 1 selecionou 37 artigos e o revisor 2 selecionou 30 artigos para leitura na íntegra, sendo que, em 30 trabalhos (7,69%), foi observado concordância entre os revisores, no que se refere á inclusão. Os resultados de não inclusão foram concordantes para 353 (90,51%) estudos. Para 07 estudos, observou-se discordância sobre a inclusão

deles, sendo que, após a realização de um consenso entre os revisores, foram selecionados 34 artigos para leitura na íntegra e foram eliminados 356 artigos. Nessa etapa, foram excluídos capítulos de livros, teses, dissertações de mestrado, *abstracts,* estudos de revisão e estudos que não se enquadravam dentro do escopo estabelecido no acrônimo P.I.C.O.S, conforme demonstrado na Figura 1. O nível de concordância calculado com a utilização do coeficiente Kappa apresentou o resultado de 0,89 e, conforme classificação proposta por Landis & Koch [32], o resultado demonstra uma concordância quase perfeita.

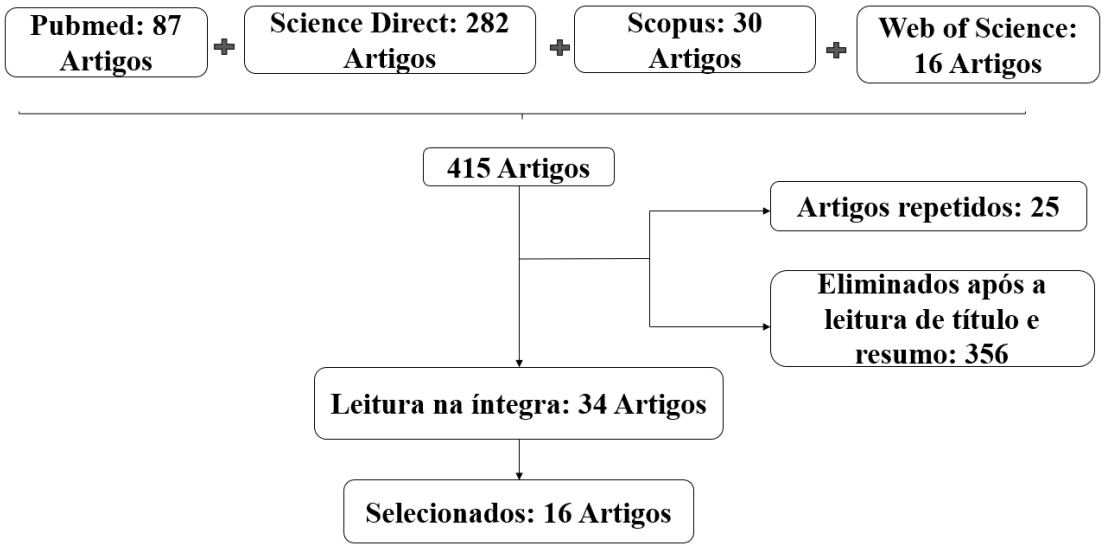


FIGURA 4: Fluxograma da seleção dos artigos relacionados ao tema da pesquisa.

Após a seleção para avaliação na íntegra e o desenvolvimento da revisão de escopo, os estudos foram tabulados para avaliar aspectos gerais, como tipo da formulação, intervenção, grupo controle e desfecho.

Dentre os 34 estudos lidos na íntegra, o revisor 1 selecionou 16 artigos e o revisor 2 selecionou 18 artigos para extração de dados, sendo que, em 16 trabalhos (47,06%), foi observado concordância entre os revisores sobre a sua inclusão. Nessa etapa, também foi calculado o coeficiente Kappa, sendo que o valor obtido foi 0,88 e, conforme classificação proposta por Landis & Koch [32], o resultado demonstra uma concordância quase perfeita. Para os 02 estudos em que houve discordância sobre a inclusão, realizou-se uma discussão entre os revisores e, após a realização de um consenso, foram selecionados 16 artigos para leitura na íntegra, por se tratarem de estudos realizados *in vitro* e/ou *in vivo,* utilizando formulações

envolvendo nanopartículas/micropartículas de fármacos análogos de GLP-1, os quais se enquadraram nos critérios de seleção.

Na Tabela 1, apresentada a seguir, foram tabulados os títulos e autores dos estudos selecionados para extração de dados.

TABELA 1: Estudos selecionados para extração e dados

Autor	**Título**
Abeer et al. [33]	Rationally Designed Dendritic Silica Nanoparticles for Oral Delivery of Exenatide
Ismail et al. [34]	Encapsulation in Polymeric Nanoparticles Enhances the Enzymatic Stability and the Permeability of the GLP-1 Analog, Liraglutide, Across a Cullture Model of Intestinal Permeability
Joseph et al. [35]	Oral delivery of glucagon-like peptide-1 in a modified polymer preparation normalizes basal glycaemia in diabetic db/db mice
Menzel et al. [36]	In vivo evaluation of an oral self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for exenatide
Shi et al. [37]	Fc-modified exenatide-loaded nanoparticles for oral delivery to improve hypoglycemic effects in mice
Shamekhi et al. [38]	Development of chitosan coated calcium-alginate nanocapsules for oral delivery of liraglutide to diabetic patients
Shrestha et al. [39]	The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists: Via nanostructured lipid carriers
Song et al. [40]	Synthesis of CSK-DEX-PLGA Nanoparticles for the Oral Delivery of Exenatide to Improve Its Mucus Penetration and Intestinal Absorption
Soudry et al. [41]	Pharmacodynamical effects of orally administered exenatide nanoparticles embedded in gastro-resistant microparticles
Soudry et al. [42]	Improved oral absorption of exenatide using an original nanoencapsulation and microencapsulation approach
Suzuki et al. [43]	Long-term oral administration of Exendin-4 to control type 2 diabetes in a rat model
Uhl et al. [44]	Coating of PLA-nanoparticles with cyclic, arginine-rich cell penetrating peptides enables oral delivery of liraglutide
Wang et al. [45]	Permeability of Exendin-4-Loaded Chitosan Nanoparticles across MDCK Cell Mono layers and Rat Small Intestine
Wang et al. [46]	Preparation, characterization, and in vitro and in vivo investigation of chitosan-coated poly (d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles for intestinal delivery of exendin-4
Zhang et al. [47]	The use of low molecular weight protamine to enhance oral absorption of exenatide

Zhang et al. [48]	Oral Delivery of Exenatide via Microspheres Prepared by Cross-Linking of Alginate and Hyaluronate

Pode-se verificar, por meio do gráfico apresentado na Figura 2, que, dos 16 estudos selecionados para a extração dos dados, obtiveram-se estudos provenientes de todas as bases de eletrônicas, cujas pesquisas apresentaram uma distribuição equilibrada entre a quantidade de artigos selecionados para cada base de dados.

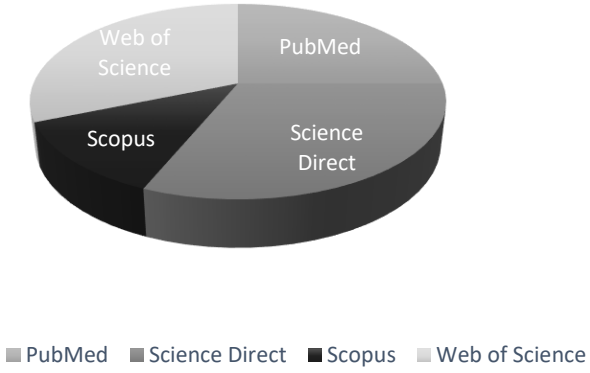


FIGURA 5: Distribuição de artigos selecionados nas bases de dados.

Na figura 3, 4 e 5, foram demonstrados os tipos de estudos selecionados, os principais análogos da GLP-1 utilizados na formulação e o tipo de partícula sintetizada.

Pode-se notar, na Figura 3, que a maioria das pesquisas (11 estudos = 68,8%) abrangeu estudos mais completos e robustos, com a apresentação de resultados de teste *in vitro* e *in vivo,* a fim de mapear o comportamento da formulação em um ambiente controlado e em ambiente fisiológico. Ademais, cabe ressaltar que o único estudo apresentado no gráfico, como exclusivamente *in vivo*, é uma continuação de um estudo no qual já se havia testado o comportamento da formulação *in vitro* [41].

Para os estudos (03 estudos =6,3%) em que foram realizados apenas testes *in vitro*, os resultados se mostraram promissores para administração oral e entrega dos análogos GLP-1 testados na formulação [33, 34, 38].

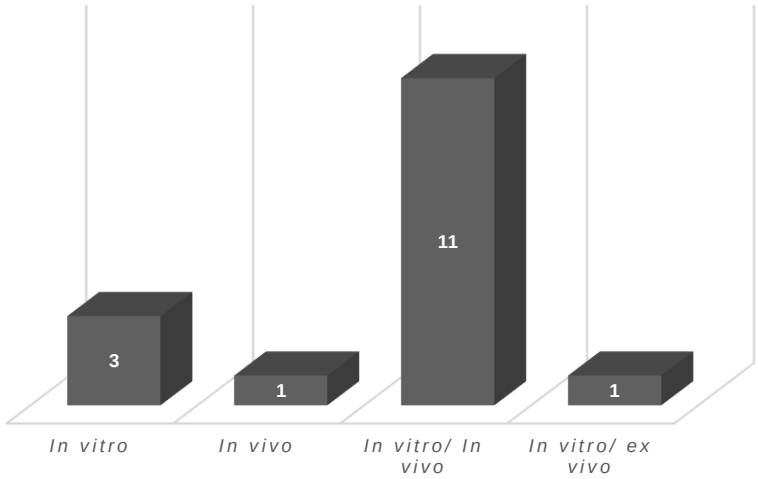


FIGURA 6: Tipo de estudo.

Dentre os análogos da GLP-1, utilizados para o desenvolvimento da formulação, o número de estudos (Figura 4) que utilizaram exenatida (8 estudos= 50%) foi superior, em relação aos demais ativos utilizados nos outros estudos selecionados. Considerando que exenatida é um análogo sintético da exendina-4, estes podem ser considerados semelhantes, assim, o número de estudos relacionados a esse ativo sobe para 68,8% dos estudos selecionados [49].

Conforme demonstrado na Figura 5, dos estudos que se enquadraram nos critérios de seleção, os que desenvolveram formulações em escala de nanopartículas foram superiores (75%) em relação às micropartículas.

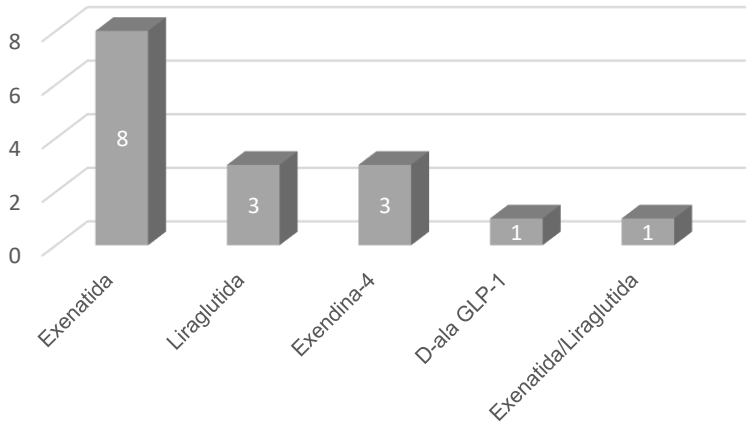


FIGURA 7: Princípios ativos utilizados nos estudos.

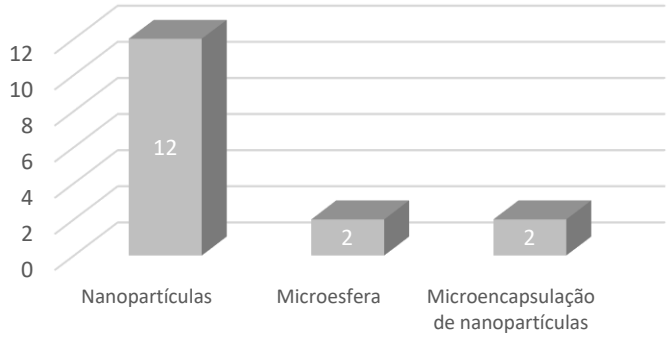


FIGURA 8: Faixa de tamanho partículas desenvolvidas nos estudos selecionados

Na Tabela 2, foram compilados os dados das formulações desenvolvidas nos estudos selecionados. Pode-se notar que alguns componentes das formulações, tipo de revestimento e metodologia são comuns em diferentes estudos. Entretanto as formulações desenvolvidas foram heterogêneas, e nelas diferentes combinações e estratégias foram apresentadas, com a finalidade de disponibilizar a administração oral dos análogos da GLP-1.

TABELA 2: Dados das formulações

Autor	**Composição das partículas**	**Revestimento**	**Tamanho da partícula**	**Potencial zeta (mV)**	**Eficiência de encapsulação**	**Método**
Abeer et al. [33]	Dendrídicas de Sílica - modificada com (fosfonada, amino propil e anidrido succnico).	Quitosana	DSNPs: 226 nm PDSNPs: 254 nm ADSNPs: 742 nm SDSNPs: 248 nm CDSNP: 340 nm	DSNPs: - 14,3 PDSNPs: - 30,5 ADSNPs: + 11,5 SDSNPs: - 23,5	-	Micro emulsificação bicontínua
Ismail et	Polimérica PLGA (poli(ácido lático-co-	-	188,95 nm	-	51,81%	Evaporação de solvente /Dupla

al. [34]	ácido glicólico))					emulsão
Joseph et al. [35]	Polímero PLGA-COOH e óleo de oliva	-	1 µm	-	-	Inversão de fase modificada
Menzel et al. [36]	Sistemas de liberação autoemulsificantes componentes oleosos estáveis à lipólise Labrafil 1944 e Capmul PG8	-	45,87 nm	- 0,7	-	-
Shi et al. [37]	Polimérica Polietilenolglicol (PEG)+PLGA Conjugado com FC	-	PEG5000-PLGA2000: 109 nm PEG5000-PLGA2000- FC: 140 nm	PEG-PLGA: - 3,56 PEG- PLGA- FC: - 4,87	PEG5000-PLGA2000: 83,5 % PEG5000-PLGA2000- FC: 83,5%	Dupla emulsificação
Shamekhi et al. [38]	Polímero natural - Cálcio Alginato	Quitosana	504 nm	-	92,40%	Gelificação ionotrópico controlado
Shrestha et al. [39]	Lipídeos - Precirol (sólido),Mygliol fase oleosa	-	NCL vazias: 163 nm EX- NCL: 161 nm LI- NCL: 225 nm	NCL vazias: - 22,5 EX- NCL: - 19,8 LI- NCL: -21,3	EX- NCL: 87,5% LI- NCL: 95,4%	Homegeneizaçã o por alta pressão
Song et al. [40]	PLGA modificado com Dextrano com e sem CSK	-	DP: 104 nm CDP: 136,3 nm	DP: + 0,48 CDP: + 0,15 nm	DP: 76,26% CDP: 71,64%	Dupla emulsão
Soudry et al. [41]	Nano - Albumina sérica bovina (BSA)/ dextrano DX-50 e DX-150	-	Tamanho da Nanopartícula: DX 50: 190 nm DX150: 360 nm	DX 50 e DX 150: - 40,5	-	Microencapsulaç ão por spray drying

	Microencapsulação das Nanopartícluas Eudragit + HPMC (hidroxipropilmetilcelulose)					
Soudry et al. [42]	1. Nano de albumina sérica bovina conjugada com Glutaraldeído (BSA-glut) 2. Nano Albumina combinada com dextrano conjugada com trimeta fosfato de sódio (STMP) BSA/dextran - STMP 1 e 2 foram Microencapsuladas com HPMC (Hdroxiproprilmetilcelulose- Metocel)	-	BSA- Glutaral: 59,3 nm BSA/dextra-STMP: 190 a 210nm Micro:1 a 15 µm	Nanoparticulas de BSA média de - 50, 3	40%	BSA- Glut - método de desolvatação BSA/dextran Microencapsulação pela técnica de spray drying
Suzuki et al. [43]	Lipossomas de 1,2-dioleoil-3-trimetilamônio-propano (DOTAP) e 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocololina (DOPC)	-Sulfato de condroitina EL- CS - Sulfato de condroitina conjugado com ácido glicólico EL-CSG	EL- CS: 205nm EL-CSG: 229nm	EL- CS: - 33 EL-CSG: - 31	EL- CS: 72,8 % EL-CSG: 74,2 %	-
Uhl et al.	Ácido Poliláctico	peptídeo	média de 300 nm	média de - 2	média de 75%	Emulsão Dupla

[44]	(PLA)	cíclico rico em Poliarginina (R9- CPP)				modificada
Wang et al. [45]	Quitosana	-	115-141 nm	+ 32,2 -21,0	24,9%- 38%	Gelificação ionotrópico de quitosana com ânions TPP (tripolifosfato)
Wang et al. [46]	Polimérica PLGA	Quitosana (CS) Revestimento catiônico	PLGA- 274,6 nm CS- PLGA - 300 nm	PLGA: -13,8 CS- PLGA: +17,0 – 24,7	-	Emulsão pelo método de evaporação de solvente
Zhang et al. [47]	PEG + PLGA	Protamina baixo peso molecular (LMWP)	LMWP-PEG-PLGA-NPs: 114 nm PEG-PLGA-NPs: 98,2nm	LMWP-PEG-PLGA-NPs: + 2,5 PEG-PLGA-NPs: - 5,6	LMWP-PEG-PLGA-NPs : 71,3% PEG-PLGA-NPs: 80.1%	Evaporação de solvente
Zhang et al. [48]	Alginato/Hialuronato 3:1	-	0,5 h reticulação: 4,1µm 1h: 10 µm 2h: 15µm	-	-	Emulsão seguido de reticulação

(-) Dados não demonstrados no estudo.

4.4. DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram compilados estudos desenvolvidos com a finalidade de disponibilizar uma nova forma farmacêutica, que possibilite a administração oral dos análogos da GLP-1.

Embora existam diferentes moléculas análogas estruturais do GLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida, delaglutida e albiglutida), esta classe terapêutica está disponível no mercado há pouco tempo, quando comparado a outros

antidiabéticos utilizados no tratamento da DM2. Dessa forma, ainda foi pouco explorado o seu potencial [18, 50]. No gráfico apresentado na Figura 4, nota-se que apenas três drogas foram estudadas *in vitro* e/ou *in vivo,* com o objetivo de síntese de uma nano/micropartícula para a administração oral desse peptídeo.

Sabe-se que esta pesquisa é um grande desafio aos pesquisadores, pois, devido à estrutura desse medicamento, ao ser administrado por via oral, ele se depara com inúmeras barreiras no organismo, como oscilações de pH, degradação enzimática, dificuldade de permeação celular, que impossibilitam sua absorção, biodisponibilização e eficácia [25, 51].

Sabendo dessas barreiras fisiológicas, a utilização da tecnologia de nanoencapsulação e/ou microencapsulação de proteínas e peptídeos tem-se mostrado uma tática vantajosa para a entrega oral dessas estruturas [25].

Conforme demonstrado na Figura 5, dentre os estudos selecionados a maioria deles desenvolveu um sistema de nanoencapsulação dos análogos da GLP-1. As nanopartículas são desenvolvidas na escala dos nanômetros (10^{-9} m) e as micropartículas trabalham na escala de micrômetros (10^{-6} m). Ambas as formulações apresentam vantagens e limitações, contudo as nanopartículas, por terem seu tamanho reduzido, podem facilitar a interação e permeação do princípio ativo nas células alvo [24, 52].

Shi et al. [37], sintetizaram nanopartículas com tamanhos diferentes, que variaram entre 109 nm e 130nm, e comprovaram uma alta eficiência de captação celular. Song et al. [40] sintetizaram, em seu estudo, duas nanopartículas: PLGA-DEX (104 nm) e CSK-DEX-PLA (136,3 nm), que demonstrou resultados de captação e liberação *in vitro* e *in vivo*. Zhang et al. [48], a partir de estratégias de variação de tempo de conjugação dos materiais das partículas, obtiveram microesferas de alginato, conjugado com ácido hialurônico com tamanho que variou de 4,1 a 15 µm; os testes *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a partícula com menor tamanho teve um melhor desempenho na liberação e redução nos níveis glicêmicos dos animais.

Alguns estudos demonstram que as partículas com tamanho entre 100 a 200 nm e não maior que 500 nm, apresentam uma melhor eficiência de captação em relação a partículas maiores [53, 54]. Assim, fica claro que o tamanho da partícula é um fator importante para um melhor desempenho da biodisponibilização do fármaco. Porém, diante dos resultados apresentados nos estudos selecionados

para o parâmetro tamanho, na menor partícula sintetizada, obteve-se o tamanho de 45,87 nm, enquanto na maior partícula, obteve-se o tamanho de aproximadamente 15 µm, e ambas as formulações apresentaram resultados positivos para a permeação das partículas nas células intestinais, e isso prova que o tamanho não é o único fator determinante para a permeação celular das partículas [36, 48].

Uma característica das partículas que também influencia na absorção celular é sua carga. A superfície da membrana celular (camada de muco) tem uma carga negativa, devido ao ácido siálico presente na mucina e, dessa forma, micropartículas ou nanopartículas, que possuem a sua superfície carregada positiva e/ou eletricamente neutra, podem se aderir mais facilmente à camada de muco, aumentando a retenção dessas partículas no epitélio intestinal, o que é vantajoso para uma administração oral destas [55–57]. A maior parte dos estudos selecionados (12 estudos) nesta pesquisa averiguou as características de carga da partícula, a fim de prever o seu comportamento *in vivo. Os* autores que realizaram esse teste verificaram que a carga pode ter influência para a interação da partícula nas células intestinais.

Pode-se notar, por meio da Tabela 2, uma variedade de materiais e estratégias diversificadas de revestimento, que foram estudadas para o desenvolvimento da formulação oral de análogos da GLP-1. A utilização dos polímeros, seja ele de fonte natural (derivados da arginina, derivados de quitosana, alginato, dextrano, ácido hialurônico) ou sintética (Poli (hidroxietil metacrilato), Polialilamina, PLGA, PLA), vem sendo amplamente estudada, o que ocorre, principalmente, devido à propriedade dos polímeros serem promissores para a entrega oral de proteínas e peptídeos [58, 59].

Um dado que chama a atenção é que o material PLGA foi extensivamente explorado pelos autores, sendo este componente abordado de forma distinta em cada estudo. O PLGA é um polímero comercialmente disponível e aprovado pelo FDA, que é biodegradável e apresenta biocompatibilidade fisiológica, ou seja, apresenta baixa toxicidade e imunogenicidade [46, 60, 61]. Essas características corroboram com os resultados apresentados nos estudos selecionados, onde, nas formulações em que foi utilizado o PLGA como material de encapsulação, manteve-se a viabilidade celular, ou seja, uma boa biocompatibilidade [34, 46, 47].

O alginato, classificado como um polímero natural, é um polissacarídeo aniônico, hidrofílico, biodegradável, mucoadesivo e sensível ao pH, que também foi

utilizado por dois autores nos artigos selecionados, em combinação com outros polímeros naturais [62, 63]. Alguns autores optaram por utilizar polímeros conjugados para a síntese das partículas. O objetivo de unir diferentes polímeros é intensificar suas propriedades para que as barreiras fisiológicas sejam superadas e o material, juntamente ao princípio ativo encapsulado, seja absorvido.

No estudo de Shamekhi et al. [38], o revestimento da nanocápsula de alginato com quitosana demonstrou *in vitro* uma excelente resposta às variações de ao pH, pois a droga apresentou resistência à degradação em pH estomacal e foi liberada de forma controlada em pH alto.

Já no estudo de Zhang et al. [48], o alginato foi conjugado com ácido hialurônico e exibiu resultados semelhantes aos apresentados no estudo citado anteriormente, em que a exenatida foi liberada apenas no intestino. Além disso, a partir de teste *in vivo,* verificou-se uma redução significativa da glicose sanguínea em ratos com a utilização da formulação.

Nos dados compilados, pode-se perceber ainda que o polímero natural quitosana foi utilizado como revestimento das nanopartículas em três estudos: Abber et al. [33], Shamekhi et al. [38], e Wang et al. [46]. A principal justificativa utilizada pelos autores, para o uso da quitosana como revestimento, foi a proteção da partícula contra as variações do pH. Ademais, a quitosana é um material catiônico natural e biodegradável, e possui propriedades mucoadesivas que podem auxiliar na permeação, interação e retenção da partícula no epitélio intestinal [64].

Wang et al. [46], sintetizaram nanopartículas de PLGA revestidas e não revestidas com quitosana, e realizaram testes *in vivo* e *in vitro*. Neste estudo, observou-se uma captação nas células MDCK superior das nanopartículas revestidas com quitosana, e isso pode ser atribuído à carga positiva presente na sua superfície.

Outro tipo de formulação que também se destacou dentre os estudos selecionados foram os carreadores lipídicos. As partículas sintetizadas com material lipídico demonstram uma certa resistência à ação das enzimas de degradação presente no trato gastrointestinal (ex: pepsina e tripsina), devido às suas características de lipossolubilidade, além disso, apresentaram facilidade de penetração por meio do muco e da permeação celular [65, 66].

Conforme os resultados apresentados nos estudos de Menzel et al. [36], Shrestha et al. [39], e Suzuki et al. [43], as formulações sintetizadas com lipídeos,

mesmo sendo de diferentes tipos de carreadores, demonstraram resultados potenciais para entrega oral dos análogos testados nas formulações.

Os estudos de Soudry et al. [41,42] são complementares, e a estratégia utilizada pelos autores foi a nanoencapsulação de exenatida com albumina sérica bovina (BSA), conjugada com dextrano e, posteriormente, essa partícula foi microencapsulada com HPMC. A BSA é uma proteína natural, biocompatível, biodegradável, não tóxica e não imunogênica; entretanto, o manejo da formulação apenas com este material é complexo quando se trata da encapsulação de peptídeos e proteínas. Diante disso, a estratégia adotada foi conjugá-la com polímeros naturais, a fim de proporcionar uma melhor encapsulação e biodisponibilidade da formulação [67–69].

Conforme relatado por Soudry et al. [42], para que haja um melhor desempenho da liberação do ativo, para conferir maior estabilidade, reduzir a liberação de carga para o trato gastrointestinal e aumentar a absorção de exenatida no intestino, foi necessário que as nanopartículas de albumina fossem microencapsuladas com materiais gastroresistentes e bioadesivos.

Soudry et al. [41,42], demonstraram resultados promissores de farmacocinética e farmacodinâmica, exibindo boa biodisponibilidade relativa, em comparação com exenatida, administrada pela via subcutânea e redução dos níveis glicêmicos de ratos diabéticos.

Outra abordagem utilizada pelos pesquisadores foi o revestimento das partículas com peptídeos de penetração celular (CPP), devido à sua alta capacidade de atribuir especificidade às células alvo e de facilitar a internalização das partículas. Uh et al. [44] sintetizaram nanopartículas de liraglutida, utilizando como matriz o PLA e, posteriormente, revestiram-nas com R9- CPP, a fim de facilitar a retenção intestinal e a penetração na mucosa. Os resultados mostraram uma adesão prolongada nas células intestinais de suínos (*in vitro*) e maior biodisponibilidade de liraglutida *in vivo.*

A protamina de baixo peso molecular, com a sequência VSRRRRRRGGRRRRC, é um CPP, aprovado pela FDA, que foi utilizado como componente de revestimento de nanopartícluas PEG- PLGA de exenatida por Zhang et al., [47]. O estudo mostrou *in vitro* translocação das partículas pela membrana intestinal. Por meio de testes de citotoxidade, demonstrou-se que o material utilizado é não tóxico. A avaliação farmacodinâmica mostrou um

significativo efeito hipoglicêmico e os experimentos farmacocinéticos também mostraram uma ótima melhoria na biodisponibilidade do exenatida, em formulações orais.

Suzuki et al. [43], sintetizaram lipossomas catiônicos, a partir de 1,2-dioleoil-3-trimetilamônio-propano (DOTAP) e 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocololina (DOPC), para o transporte de exenatida. A fim de estabilizar as partículas no trato gastrintestinal, foi utilizado um revestimento de polímero aniônico (condroitina mais ácido glicólico), para fornecer uma superfície capaz de interagir melhor com células intestinais e melhorar a absorção. Os resultados apresentados neste estudo demonstraram uma estabilidade das partículas em teste em fluído intestinal e, no teste *in vivo,* foi observado redução na glicose sanguínea, redução de peso, melhora na hemoglobina glicada e no colesterol, indicando que a formulação pode ser um potencial carreador para o transporte de exenatida para tratamento da DM2.

Por meio dos estudos selecionados, pode-se notar que os estudos vêm avançando para a pesquisa de carreadores que possam disponibilizar a administração oral dos análogos da GLP-1. Conforme foi demonstrado na Figura 4, a maioria dos autores fez uma pesquisa mais completa, cuja estratégia foi demonstrar todo o desenvolvimento e caracterização da nanopartícula ou micropartícula, avaliação do comportamento da formulação *in vitro,* por meio de testes de permeação, captação e interação celular, estabilidade da partícula em fluido intestinal e citotoxicidade e *in vivo,* com a utilização de teste de farmacocinética e farmacodinâmica.

4.5. CONCLUSÃO

No presente estudo de revisão de escopo, resumiram-se quantitativamente os dados dos estudos e forneceu-se uma visão geral das formulações e metodologias que vêm sendo estudadas para o desenvolvimento das micropartículas e nanopartículas, como sistemas carreadores dos análogos da GLP-1, para biodisponibilização pela via oral.

Com os dados compilados, foi possível concluir que existem diferentes estratégias sendo pesquisadas, a fim de superar as barreiras fisiológicas que podem degradar os análogos da GLP-1 no trato gastrointestinal, objetivando, assim, torná-los disponíveis para a absorção, a partir da administração oral.

Nos estudos pode-se notar que, em sua maioria, os autores conseguiram demonstrar liberação, permeação, biodisponibilidade e efetividade na liberação do

fármaco *in vitro* e *in vivo.* Diante disso, foi comprovado que existem benefícios, qualidade e efetividade dessas formulações em relação à sua forma farmacêutica comercializada atualmente, para administração subcutânea, e em relação à administração oral da droga livre. Assim, conclui-se que esses carreadores são potenciais para o desenvolvimento de um análogo da GLP-1 que possa ser administrado via oral.

Entretanto foi demonstrado que são necessários mais estudos exploratórios para se conhecer o comportamento desses sistemas carreadores no organismo humano, pois, até o momento, não foram encontradas muitas pesquisas que demonstrem a eficácia e segurança dessas formulações em humanos.

4.6. EXPERT OPINION

O GLP-1 é incretina endógena que exerce funções regulatórias nas células α e β pancreáticas e nos tecidos periféricos. É reconhecida por desempenhar as seguintes funções no organismo: aumentar os níveis de insulina, inibir a secreção de glucagon, auxiliar na redução e/ou no aumento do apetite, modular a absorção de nutrientes, com a redução da secreção de ácidos gástricos, reduzir lipidemia pós prandial. Além dessas, existem outras ações que ainda precisam ser estudadas.

Explorando o potencial da ação antidiabética como uma alternativa para tratamento da DM2, foram desenvolvidas, registradas e comercializadas, ao longo das últimas décadas, novas drogas da classe terapêutica dos análogos da GLP-1 para administração subcutânea, que constitui uma via desconfortável aos pacientes.

Existe um grande desafio que vem sendo amplamente estudado pelos pesquisadores, que é a biodisponibilização oral desses medicamentos constituídos de proteínas e peptídeos. Para a esse tipo de administração, é necessário superar as barreiras fisiológicas que degradam a sua estrutura e/ou impossibilitam a sua permeação e absorção pelo organismo.

Neste estudo, foram compilados os principais avanços, materiais, formulações e metodologias que vêm sendo explorados pelos pesquisadores, no desenvolvimento de nanopartículas e/ou micropartículas, para a administração oral desses medicamentos. Poucos estudos relacionados à disponibilização oral dos análogos da GLP-1 ou via alternativa não invasiva foram encontrados, por meio da estratégia de busca escolhida. Assim, ainda não é possível, a partir da literatura disponível, determinar quais seriam os componentes ideais para formulação de nanopartículas e micropartículas de análogos da GLP-1, destinados à absorção oral,

pois diferentes princípios ativos, materiais, metodologias e estratégias de revestimentos estão sendo testados, ainda de forma exploratória.

Entretanto os autores conseguiram demonstrar liberação, permeação, biodisponibilidade e efetividade na liberação do fármaco *in vitro* e *in vivo,* comprovando os benefícios, a qualidade e a efetividade dessas formulações, em relação à sua forma farmacêutica comercializada atualmente, para administração subcutânea, e em relação à administração oral da droga livre. Portanto, conclui-se que esses carreadores são potenciais para o desenvolvimento de um análogo da GLP-1 que possa ser administrado via oral.

Observa-se a necessidade de que tais formulações se tornem comercialmente bem sucedidas, porém, para que isso seja possível, é de fundamental importância que testes pré-clínicos e ensaios clínicos (Fase I, II e III) sejam realizados e possibilitem que formulações promissoras possam ter avaliação conclusiva acerca de sua segurança e eficácia terapêutica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa demonstrou os avanços que vêm sendo estudados na atualidade para o desenvolvimento de análogos da GLP-1 para administração oral, utilizando como carreadores as micropartículas ou nanopartículas.

No geral, os artigos selecionados conseguiram demonstrar, por meio dos estudos *in vitro* e *in vivo,* que essas formulações apresentam efetividade e qualidade na entrega e liberação do ativo, comprovando os benefícios da utilização dessa nova forma farmacêutica em relação à sua forma comercializada atualmente, e em relação à administração oral da droga livre. Portanto conclui-se que esses carreadores são potenciais para o desenvolvimento de um análogo da GLP-1 que possa ser administrado via oral.

Além disso, foi demonstrado que são necessários mais estudos exploratórios para conhecer o comportamento desses sistemas carreadores no organismo humano, pois, até o momento, não foram encontradas muitas pesquisas que demonstrem a eficácia e segurança dessas formulações em humanos.

6. REFERÊNCIAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AGRAHARI, Vibhuti; AGRAHARI, Vivek. Facilitating the translation of nanomedicines to a clinical product: challenges and opportunities. **Drug Discovery Today** v. 23, n. 5, p. 974–991 , 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.047>.

AGRAWAL, Udita *et al.* Is nanotechnology a boon for oral drug delivery? **Drug Discovery Today** v. 19, n. 10, p. 1530–1546 , 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.011>.

AMBESH, Paurush *et al.* Nanomedicine in coronary artery disease. **Indian Heart Journal** v. 69, n. 2, p. 244–251 , 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.02.007>.

ARAÚJO, F *et al.* Oral Delivery of Glucagon-Like Peptide-1 and Analogs: Alternatives for Diabetes Control? **J Diabetes Sci Technol** 1932-2968Araújo, FranciscaFonte, PedroSantos, Hélder A.Sarmento, BrunoJournal ArticleReviewJ Diabetes Sci Technol. 2012 Nov 01;6(6):1486-97., v. 6, n. 6, p. 1486–1497 , 2012.

ARAÚJO, Francisca *et al.* Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: Alternatives for diabetes control? **Journal of Diabetes Science and Technology** v. 6, n. 6, p. 1486–1497 , 2012.

ARBIT, Ehud; KIDRON, Miriam. Oral Insulin Delivery in a Physiologic Context: Review. **Journal of Diabetes Science and Technology** v. 11, n. 4, p. 825–832 , 2017.

ARODA, Vanita R. *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, mul. **The Lancet Diabetes and Endocrinology** v. 5, n. 5, p. 355–366 , 2017.

ASSOCIATION, American Diabetes. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. **Diabetes Care** v. 41, n. January, p. S13–S27 , 2018.

BJERG, Lasse *et al.* Clustering of microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications** v. 32, n. 4, p. 393–399 , 2018.

BRINKMAN, Anne Kay. Management of Type 1 Diabetes. **Nursing Clinics of North America** v. 52, n. 4, p. 499–511 , 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.001>.

BRUNTON, L.L; CHABNER R, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica.** 12. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2012.

CHANG, Esther H. *et al.* Nanomedicine: Past, present and future - A global perspective. **Biochemical and Biophysical Research Communications** v. 468, n. 3, p. 511–517 , 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.136>.0169-409X.

CHEN, Yu Hong *et al.* Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism** v. 20, n. 9, p. 2121–2130 , 2018.

CHO, Young Min; FUJITA, Yukihiro; KIEFFER, Timothy J. Glucagon-Like Peptide-1: Glucose Homeostasis and Beyond. **Annual Review of Physiology** v. 76, n. 1, p. 535–559 , 10 fev. 2014. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-021113-170315>.

COUVREUR, Patrick; VAUTHIER, Christine. **Nanotechnology: Intelligent design to treat complex disease**. [S.l: s.n.], 2006. 1417–1450 p. 23.

CRAWFORD, Kate. Review of 2017 Diabetes Standards of Care. **Nursing Clinics of North America** v. 52, n. 4, p. 621–663 , 2017.9780323552844.

DALLE, Stéphane; BURCELIN, Rémy; GOURDY, Pierre. Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic β-cell impairments in type 2 diabetes. **Cellular Signalling** v. 25, n. 2, p. 570–579 , 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.11.009>.

DAS NEVES, José *et al.* Nanomedicine in the development of anti-HIV microbicides. **Advanced Drug Delivery Reviews** v. 103, p. 57–75 , 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.017>.

DE JONG, Wim H.; BORM, Paul J.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. **International Journal of Nanomedicine** v. 3, n. 2, p. 133–149 , 2008.

DEFRONZO, Ralph A. *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. **Diabetes care** v. 28, n. 5, p. 1092–1100 , 2005. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855572>.

DIPIRO, Joseph T. *et al.* **Pharmacotherapy**. 10. ed. New York: Mc Graw Hill, 2017. .

DRUCKER, Daniel J.; NAUCK, Michael A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **Lancet** v. 368, n. 9548, p. 1696–1705 , 2006.

DRUCKER, Daniel J. Minireview : The Glucagon-Like Peptides. **Endocrinology** v. 142, n. 2, p. 521–527 , 2001.

FONTE, P *et al.* Oral insulin delivery: How far are we? **Journal of Diabetes Science and Technology** v. 7, n. 2, p. 520–531 , 2013. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84891424882&partnerID=40&md5=5649d6f23449b4ebd118fbeb4bf88c99>.

GLAESNER, Wolfgang *et al.* Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** v. 26, p. 287–296 , 2010.

GUTNIAK, Mark *et al.* Antidiabetogenic Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide in Normal subjects and Patients with Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine** v. 326, n. 20, p. 1316–1322 , 1992.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. ed. Rio de Janeiro: Elservier Editora Ltda, 2011.

HAMMAN, Josias H.; ENSLIN, Gill M.; KOTZÉ, Awie F. Oral delivery of peptide drugs: Barriers and developments. **BioDrugs** v. 19, n. 3, p. 165–177 , 2005.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9 Ed ed. [S.l: s.n.], 2019.

ISMAIL, Ruba; CSÓKA, Ildikó. Novel strategies in the oral delivery of antidiabetic peptide drugs – Insulin, GLP 1 and its analogs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 115, p. 257–267 , 2017. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641116309389>.

JACOBSEN, Lisbeth V. *et al.* Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Clinical Pharmacokinetics** v. 55, n. 6, p. 657–672 , 2016.

KAKU, Kohei *et al.* Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. **Diabetes, Obesity and**

Metabolism v. 20, n. 5, p. 1202–1212 , 2018.

KENDALL, M. David *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. **Diabetes care** v. 28, n. 5, p. 1083–1091 , 2005.

KHOO, Chin Meng. **Diabetes Mellitus Treatment**. Second Edi ed. [S.l.]: Elsevier, 2016. 288–293 p. 2.

KIEFFER, Timothy J.; MCINTOSH, CHRISTOPHER H. S. PEDERSON, Raymond A. Degradation of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Truncated Glucagon -Like Peptide 1 in Vitro and in Vivo by Dipeptidyl Peptidase IV. **Endocrinology** v. 136, n. 8, p. 3585–3596 , 1995. Disponível em: <10.1210/endo.136.8.7628397>.

KNUDSEN, Lotte B. *et al.* Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 43, n. 9, p. 1664–1669 , 2000.

LAU, Jesper *et al.* Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 58, n. 18, p. 7370–7380 , 2015.

LENNERNÄS, Hans. Human intestinal permeability. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 87, n. 4, p. 403–410 , 1998.

LEVESQUE, Celia. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. **Nursing Clinics of North America** v. 52, n. 4, p. 679–692 , 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.012>.0029-6465.

MANANDHAR, Bikash; AHN, Jung Mo. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs: Recent advances, new possibilities, and therapeutic implications. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 58, n. 3, p. 1020–1037 , 2015.

MARRE, M. *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). **Diabetic Medicine** v. 26, n. 3, p. 268–278 , 2009.

MITRAGOTRI, Samir; BURKE, Paul A.; LANGER, Robert. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: Formulation and delivery strategies. **Nature Reviews Drug Discovery** v. 13, n. 9, p. 655–672 , 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4363>.

MOONSCHI, Faruk H. *et al.* Advances in micro- and nanotechnologies for the

GLP-1-based therapy and imaging of pancreatic beta-cells. **Acta Diabetologica** v. 55, n. 5, p. 405–418 , 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1086-7>.0059201710867.

MORISHITA, Mariko; PEPPAS, Nicholas A. Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? **Drug Discovery Today** v. 11, n. 19–20, p. 905–910 , 2006.

MUHEEM, Abdul *et al.* A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives. **Saudi Pharmaceutical Journal** v. 24, n. 4, p. 413–428 , 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414000590>.

NIELSEN, Loretta L.; YOUNG, Andrew A.; PARKES, David G. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): A potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. **Regulatory Peptides** v. 117, n. 2, p. 77–88 , 2004.

ODAWARA, M. *et al.* Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52weeks of treatment in a randomized phase III study. **Diabetes, Obesity and Metabolism** v. 18, n. 3, p. 249–257 , 2016.

PALLAGI, E *et al.* Initial Risk Assessment as part of the Quality by Design in peptide drug containing formulation development. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 122, p. 160–169 , 2018. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098718303014>.

RENUKUNTLA, J. *et al.* Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Peptides and Proteins. **Int J Pharm.** n. 447, p. 75–93 , 2013.

RENUKUNTLA, Jwala *et al.* Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Peptides and Proteins. **International Journal of Pharmaceutics** v. 447, n. 1, p. 75–93 , 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313001658>.

ROSENSTOCK, Julio *et al.* Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type2diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). **Diabetes Care** v. 36, n. 10, p. 2945–2951 , 2013.

RUSSELL-JONES, D. *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. **Diabetologia** v. 52, n. 10, p.

2046–2055 , 2009.

SAFARI, Javad; ZARNEGAR, Zohre. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. **Journal of Saudi Chemical Society** v. 18, n. 2, p. 85–99 , 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2012.12.009>.13196103.

SALES-PERES, Silvia Helena de Carvalho *et al.* Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 21, n. 4, p. 1197–1206 , 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000401197&lng=pt&tlng=pt>.6304489102.

SATALKAR, Priya *et al.* Challenges of clinical translation in nanomedicine: A qualitative study. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine** v. 12, n. 4, p. 893–900 , 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.376>.1549-9634.

SBROMA TOMARO, E. *et al.* Intensive lifestyle intervention is particularly advantageous in poorly controlled type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases** v. 27, n. 8, p. 688–694 , 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.009>.

SEINO, Y. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). **Diabetes, Obesity and Metabolism** v. 14, n. 10, p. 910–917 , 2012.

SHANTHA KUMAR, T. R.; SOPPIMATH, K.; NACHAEGARI, S. K. Novel Delivery Technologies for Protein and Peptide Therapeutics. **Current Pharmaceutical Biotechnology** v. 7, n. 4, p. 261–276 , 2006.8019947388.

SINA, Maryam; GRAFFY, Jonathan; SIMMONS, David. Associations between barriers to self-care and diabetes complications among patients with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice** v. 141, p. 126–131 , 2018.

SOARES, Ana Francisca; CARVALHO, Rui de Albuquerque; VEIGA, Francisco. Oral administration of peptides and proteins: Nanoparticles and cyclodextrins as biocompatible delivery systems. **Nanomedicine** v. 2, n. 2, p. 183–202 , 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Btasileira de Diabetes 2017-2018. p. 383 , 2017.

STEINERT, R. E. *et al.* Orally Administered Glucagon-Like Peptide-1 Affects Glucose Homeostasis Following an Oral Glucose Tolerance Test in Healthy

Male Subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** v. 86, n. 6, p. 644–650 , 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.159>.

THRASHER, James. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. **American Journal of Cardiology** v. 120, n. 1, p. S4–S16 , 2017.

TYPE 2 DIABETES. In: SAMSON, Susan L.; In: GARBER, Alan J. **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. 2. ed. [S.l.]: Elsevier, 2018.

WERNER, Ulrich *et al.* Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. **Regulatory Peptides** v. 164, n. 2–3, p. 58–64 , 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.008>.

WICKI, Andreas *et al.* Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. **Journal of Controlled Release** v. 200, p. 138–157 , 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. **Bulletin of the World Health Organization** v. 87, p. 646–646 , 2009. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf>.9789241563.

ZINMAN, Bernard *et al.* Efficacy of Liraglutide in combination woth Pioglitazone and Metformin. Lead-4. **Diabetes care** v. 32, n. 7, p. 1224–1230 , 2009.

CAPÍTULO I - TRATAMENTO ORAL DA DIABETES A PARTIR DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON -1 OBTIDOS POR TECNOLOGIA DE MICROPARTÍCULA E/OU NANOPARTÍCULA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

1. Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica, Rio de Janeiro, 2011

2. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation , 2019

3. Diretrizes Sociedade Btasileira de Diabetes 2019-2020. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. Disponível em:
https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf

4. Brunton L, Chabner R BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica., Rio de Janeiro, 2012

5. Bjerg L, Hulman A, Charles M, et al. Clustering of microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2018; 32:393–399

6. Sina M, Graffy J. Simmons D Associations between barriers to self-care and diabetes complications among patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2018; 141:126–131

7. Khoo CM. Diabetes Mellitus Treatment, Intern Encycl of Pub H 2017; 2: 288-293

8. Levesque C. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. Nurs Clin North Am 2017; 52:679–692

9. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. Am J Cardiol 2017; 120:S4–S16

10. Samson SL. Garber AJ, Diabetes, Type 2. Encycl Endocr Dis 2018; 1–6

11. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-Like Peptide-1: Glucose Homeostasis and Beyond. Annu Rev Physiol 2014; 76:535–559

12. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. Pharmacotherapy, New York, 2017

13. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide in Normal subjects and Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1992; 326:1316–1322

14. Manandhar B, Ahn JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs: Recent advances, new possibilities, and therapeutic implications. J Med Chem 2015; 58:1020–1037

15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368:1696–1705

16. Drucker DJ. Minireview : The Glucagon-Like Peptides. Endocrinology 2001; 142:521–527

17. Kieffer TJ, McIntosh CHS, Pederson RA. Degradation of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Truncated Glucagon -Like Peptide 1 in Vitro and in Vivo by Dipeptidyl Peptidase IV. Endocrinology 1995; 136:3585–3596

18. Sharma D, Verma S, Vaidya S et al. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. Biomed Pharmacother 2018; 108:952–962

19. Arbit E, Kidron M. Oral Insulin Delivery in a Physiologic Context: Review. J

Diabetes Sci Technol 2017; 11:825–832
20. Steinert RE, Poller B, Castelli MC et al. Orally Administered Glucagon-Like Peptide-1 Affects Glucose Homeostasis Following an Oral Glucose Tolerance Test in Healthy Male Subjects. Clin Pharmacol Ther 2009; 86:644–650
21. Moonschi FH, Hughes CB, Mussman GM et al. Advances in micro- and nanotechnologies for the GLP-1-based therapy and imaging of pancreatic beta-cells. Acta Diabetol 2018; 55:405–418
22. Ismail R, Csóka I. Novel strategies in the oral delivery of antidiabetic peptide drugs – Insulin, GLP 1 and its analogs. Eur J Pharm Biopharm 2017; 115:257–267
23. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A et al. Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Peptides and Proteins. Int J Pharm 2013; 447:75–93
24. Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. Nat Rev Drug Discov 2014; 13:655–672
25. Shantha Kumar TR, Soppimath K, Nachaegari SK. Novel Delivery Technologies for Protein and Peptide Therapeutics. Curr Pharm Biotechnol 2006; 7:261–276
26. Agrahari V, Agrahari V. Facilitating the translation of nanomedicines to a clinical product: challenges and opportunities. Drug Discov Today 2018; 23:974–991
27. Satalkar P, Elger BS, Hunziker P et al. Challenges of clinical translation in nanomedicine: A qualitative study. Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med 2016; 12:893–900
28. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmento B. Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: Alternatives for diabetes control? J Diabetes Sci Technol 2012; 6:1486–1497
29. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, Moher, D, Peters, MD, Horsley, T, Weeks, L, Hempel, S et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018,169(7):467-473.
30. Higgins J, Thomas J, Chamdler J et al, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2019
31. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. Educ Psychol Meas 1960; 20:37-46

32. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics 1977; 33:159–174
33. Abeer MM, Meka AK, Pujara N. Rationally Designed Dendritic Silica Nanoparticles for Oral Delivery of Exenatide. Pharmaceutics 2019; 11:1–16
34. Ismail R, Bocsik A, Katona G et al. Encapsulation in Polymeric Nanoparticles Enhances the Enzymatic Stability and the Permeability of the GLP-1 Analog , Liraglutide , Across a Culture Model of Intestinal Permeability. Pharmaceutics 2019; 11:1–13
35. Joseph JW, Kalitsky J, St-Pierre S et al, Oral delivery of glucagon-like peptide-1 in a modified polymer preparation normalizes basal glycaemia in diabetic db/db mice. Diabetologia 2000; 43:1319–1328
36. Menzel C, Holzeisen T, Laffleur F et al. In vivo evaluation of an oral self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for exenatide. J Control Release 2018; 277:165–172
37. Shi Y, Sun X, Zhang L et al. Fc-modified exenatide-loaded nanoparticles for oral delivery to improve hypoglycemic effects in mice. Sci Rep 2018; 8:1–9
38. Shamekhi F, Tamjid E, Khajeh K. Development of chitosan coated calcium-alginate nanocapsules for oral delivery of liraglutide to diabetic patients. Int J Biol Macromol 2018; 120:460–467
39. Shrestha N, Bouttefeux O, Vanvarenberg K et al. The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists: Via nanostructured lipid carriers. Nanoscale 2018; 10:603–613
40. Song Y, Shi Y, Zhang L et al. Synthesis of CSK-DEX-PLGA Nanoparticles for the Oral Delivery of Exenatide to Improve Its Mucus Penetration and Intestinal Absorption. Mol Pharm 2019; 16:518–532
41. Soudry-Kochavi L, Naraykin N, Di Paola R et al. Pharmacodynamical effects of orally administered exenatide nanoparticles embedded in gastro-resistant microparticles. Eur J Pharm Biopharm 2018; 133:214–223
42. Soudry-Kochavi L, Naraykin N, Nassar T et al. Improved oral absorption of exenatide using an original nanoencapsulation and microencapsulation approach. J Control Release 2015; 217:202–210
43. Suzuki K, Kim KS, Bae YH et al. Long-term oral administration of Exendin-4 to control type 2 diabetes in a rat model. J Control Release 2019; 294:259–267
44. Uhl P, Grundmann C, Sauter M et al. Coating of PLA-nanoparticles with cyclic , arginine-rich cell penetrating peptides enables oral delivery of liraglutide.

Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med 2020; 24:1–11
45. Wang M, Zhang Y, Sun B et al. Permeability of Exendin-4-Loaded Chitosan Nanoparticles across MDCK Cell Mono layers and Rat Small Intestine. Biol Pharm Bull 2014; 37:740–747
46. Wang M, Zhang Y, Feng J et al. Preparation, characterization, and in vitro and in vivo investigation of chitosan-coated poly (d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles for intestinal delivery of exendin-4. Int J Nanomedicine 2013; 8:1141–1154
47. Zhang L, Shi Y, Song Y et al. The use of low molecular weight protamine to enhance oral absorption of exenatide. Int J Pharm 2018; 547:265–273
48. Zhang B, He D, Fan Y et al. Oral Delivery of Exenatide via Microspheres Prepared by Cross-Linking of Alginate and Hyaluronate. PLoS One 2014; 9:1–7
49. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): A potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. Regul Pept 2004; 117:77–88
50. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes. Diabetes Spectr 2017; 30:202–210
51. Hamman JH, Enslin GM, Kotzé AF Oral delivery of peptide drugs: Barriers and developments. BioDrugs 2005; 19:165–177
52. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. N Engl J Med 2010; 363:2434–2443
53. Desai MP, Labhasetwar V, Amidon GL et al. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size. Pharm Res 1996; 13:1838–1845
54. Bakhru SH, Furtado S, Morello AP et al. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles. Adv Drug Deliv Rev 2013; 65:811–821
55. Jitendra, Sharma PK, Bansal S et al. Noninvasive routes of proteins and peptides drug delivery. Indian J Pharm Sci 2011; 73:367–375
56. Laffleur F, Bernkop-Schnürch A. Strategies for improving mucosal drug delivery. Nanomedicine 2013; 8:2061–2075
57. Ogasawara Y, Namai T, Yoshino F e tal. Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. FEBS Lett 2007; 581:2473–2477
58. Souto EB, Souto SB, Campos JR et al. Nanoparticle delivery systems in the treatment of diabetes complications. Molecules 2019 24:1–29
59. Sung Y kiel, Kim SW. Recent advances in polymeric drug delivery carrier

systems. Biomaterials Research 2020; 24:1–12
60. Xie H, Smith JW. Fabrication of PLGA nanoparticles with a fluidic nanoprecipitation system. J Nanobiotechnology 2010; 8:1–7
61. Stevanovic M, Savic J, Jordovic B et al. Fabrication , in vitro degradation and the release behaviours of poly (dl -lactide-co-glycolide) nanospheres containing ascorbic acid. Colloids and Surfaces B: Biointerface 2007; 59:215–223
62. Gombotz WR, Wee SF. Protein release from alginate matrices. Adv Drug Deliv Rev 2012; 64:194–205
63. Liew CV, Chan LW, Ching AL et al. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. Int J Pharm 2006; 309:25–37
64. Park JH, Saravanakumar G, Kim K et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. Adv Drug Deliv Rev 2010; 62:28–41
65. Hetényi G, Griesser J, Moser M et al. Comparison of the protective effect of self-emulsifying peptide drug delivery systems towards intestinal proteases and glutathione. Int J Pharm 2017; 523:357–365
66. Kalepu S, Manthina M, Padavala V. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. Acta Pharm Sin B 2013; 3:361–372
67. Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. J Control Release 2012; 157:168–182
68. Yu Z, Yu M, Zhang Z, Hong G et al. Bovine serum albumin nanoparticles as controlled release carrier for local drug delivery to the inner ear. Nanoscale Res Lett 2014; 9:1–7
69. Kim IS, Jeong YL, Kim DH et al. Albumin Release from Biodegradable Hydrogels Composed of Dextran and Poly(Ethylene Glycol) Macromer. Arch Pharm Res 2001 24:69–73

7. ANEXOS

ANEXO 1 - Estratégias de buscas|

WEB OF SCIENCE	((TS=((((glucagon like peptide 1 analogs OR lixisenatide) OR liraglutide) OR exenatide) OR semaglutide) AND TS=(((((((nanoparticules OR nanocarriers) OR nanomedicine) OR nanosphere) OR nanostructure) OR drug carriers) OR microsphere) OR microparticles) OR microcarriers)) AND TS=(oral delivery))

PUBMED	(((((((((glucagon like peptide 1 analogs) OR lixisenatide) OR liraglutide) OR exenatide) OR semaglutide)) AND (((((nanoparticles) OR nanocarriers) OR nanomedicine) OR nanosphere) OR nanostructure)) AND ((drug) AND carriers)) AND (((microsphere) OR microparticles) OR microcarriers)) AND ((oral) AND delivery)

SCIENCE DIRECT	(glucagon like peptide 1 analogs OR lixisenatide OR liraglutide OR exenatide OR semaglutide) AND (nanoparticules OR nanocarriers OR nanomedicine OR nanosphere OR nanostructure OR microsphere OR microparticules OR microcarriers) AND oral AND delivery

SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (glucagon like peptide 1 analogs OR lixisenatide OR liraglutide OR exenatide OR semaglutide) AND TITLE-ABS-KEY (nanoparticules OR nanocarriers OR nanomedicine OR nanosphere OR nanostructure OR drug carriers OR microsphere OR microparticules OR microcarriers) AND (oral delivery)

ANEXO 2- Artigos eliminados na etapa de leitura na íntegra.

AUTOR	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Chen et al., 2017	Sustained-release study on Exenatide loaded into mesoporous silica nanoparticles: in vitro characterization and in vivo evaluation	Intervenção
Chen et al., 2016	Controlled release of liraglutide using thermogelling polymers in treatment of diabetes	Intervenção
Gao et al., 2009	A novel DPP-IV-resistant analog of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): KGLP-1 alone or in combination with long-acting PLGA microspheres	Intervenção
He et al., 2019	Sustained release of exendin-4 from tannic acid/Fe (III) nanoparticles prolongs blood glycemic control in a mouse model of type II diabetes	Intervenção
Ismail et al., 2019	Synthesis and Statistical Optimization of Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles Encapsulating GLP1 Analog Designed for Oral Delivery	População
Jin et al., 2009	A new orally available glucagon-like peptide-1 receptor agonist, biotinylated exendin-4, displays improved hypoglycemic effects in db/db mice	Intervenção
Kamei et al., 2018	Hydrophobic amino acid tryptophan shows promise as a potential absorption enhancer for oral delivery of biopharmaceuticals	Intervenção
Kwon et al., 2013	Oral delivery of bioencapsulated exendin-4 expressed in chloroplasts lowers blood glucose level in mice and stimulates insulin secretion in beta-TC6 cells	Intervenção
Li et al., 2015	Pharmacokinetics, in vitro and in vivo correlation, and efficacy of exenatide microspheres in diabetic rats	Intervenção
Ma et al., 2019	Pharmacological Signatures of the Exenatide Nanoparticles Against Hepatic Ischemia/Reperfusion-induced Pancreatic Injury	População
Nurunnabi et al., 2017	Oral delivery of a therapeutic gene encoding glucagon-like peptide 1 to treat high fat diet-induced diabetes	Intervenção
Pallagi et al., 2018	Initial Risk Assessment as part of the Quality by Design in peptide drug containing formulation development	População/Intervenção
Pérez et al., 2017	Gold nanoparticles as an efficient drug delivery system for GLP-1 peptides	Intervenção
Qu et al., 2012	A silica-based pH-sensitive nanomatrix system improves the oral absorption and efficacy of incretin hormone glucagon-like peptide-1	Intervenção

Te- Welscher et al., 2014	Unsaturated glycoceramides as molecular carriers for mucosal drug delivery of GLP-1	Intervenção
Tong et al., 2017	Preparation of exenatide-loaded linear poly(ethylene glycol)-brush poly(L-lysine) block copolymer: potential implications on diabetic nephropathy	Intervenção
Wang et al., 2017	Exenatide-loaded microsphere/ thermosensitive hydrogel long-acting delivery system with high drug bioactivity	Intervenção
Youn et al., 2008	Improved peroral delivery of glucagon-like peptide-1 by site-specific biotin modification: Design, preparation, and biological evaluation	Intervenção