



## A INSULINA INALATÓRIA NA TERAPÊUTICA DO DIABETES MELLITUS

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira<sup>1</sup>  
Anaís Bezerra de Gusmão<sup>2</sup>  
Elane Cristina Silva Landim<sup>3</sup>  
Lisandra Francelino Fernandes<sup>4</sup>  
Cibério Landim Macedo<sup>5</sup>

### RESUMO

A diabetes é uma doença que se caracteriza pela elevação dos níveis de glicose no sangue. Seu tratamento inclui hipoglicemiantes orais e insulino terapia. Dessa, a insulina inalatória surge como uma alternativa segura e eficaz quando se deseja um controle glicêmico efetivo. O objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca do tratamento medicamentoso com insulina inalatória, para um manejo seguro e eficaz do diabetes, apresentando suas vantagens e limitações mediante a uma revisão da literatura por meio de indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect. Apesar de a insulina ser considerada um dos pilares no manejo do diabetes, a insulino terapia atual deixa a desejar em atingir um controle glicêmico eficaz, devido a uma baixa adesão terapêutica. Nesse sentido, observa-se a necessidade de um método de administração mais eficiente e menos invasivo para aplicação de insulina em pacientes diabéticos. A insulina administrada por meio da via inalatória surge como uma nova alternativa terapêutica, apresentando farmacocinética e farmacodinâmica mais próxima da insulina fisiológica, com uma rápida ação e duração. Estudos demonstraram que os pacientes que fizeram uso da insulina inalatória apresentaram redução acentuada nos valores de hemoglobina glicada (10,3% para 7,5%), na concentração média de glicose no plasma (212 para 141 mg/dL) e redução de episódio hipoglicêmicos. Embora diversos benefícios foram encontrados com o uso da insulina inalatória, estudos mais aprofundados são necessários, buscando obter informações sobre eficácia e segurança dessa nova alternativa terapêutica com uso a longo prazo.

**Palavras-chave:** Insulina inalada, Insulino terapia, Diabetes mellitus.

### INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus caracteriza-se por um distúrbio metabólico crônico que atinge o sistema endócrino do organismo. É uma situação em que os níveis adequados de insulina não

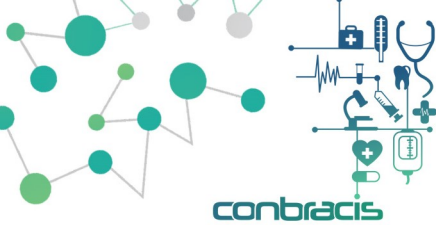
<sup>1</sup>Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), [brunnoramalho@hotmail.com](mailto:brunnoramalho@hotmail.com);

<sup>2</sup>Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), [anaisgusmao@gmail.com](mailto:anaisgusmao@gmail.com);

<sup>3</sup>Farmacêutica Doutora pelo curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) [lanafarma@gmail.com](mailto:lanafarma@gmail.com);

<sup>4</sup>Farmacêutica Pós-graduanda em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica, [lisandravernandes@gmail.com](mailto:lisandravernandes@gmail.com);

<sup>5</sup>Professor orientador:Tutor da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), [ciberiolandim@hotmail.com](mailto:ciberiolandim@hotmail.com).



são liberados pelo pâncreas e, em outros casos, o próprio organismo é incapaz de utilizar de forma efetiva a insulina liberada através das células  $\beta$ , ocasionando alteração dos níveis de açúcar no sangue (SEAQUIST *et al.*, 2019).

De acordo com o relatório da International Diabetes Federation (IDF) de 2019, estima-se que mais de 463 milhões de pessoas são portadoras da síndrome metabólica no mundo. Entre eles, em torno de 72% são adultos com idade em torno de 20 a 64 anos (352 milhões), 27,8% pessoas acima de 65 anos (111 milhões) e crianças e adolescentes entre zero e 19 anos correspondem a 0,2% desse público (1,1 milhão). Já no Brasil, estima-se que cerca de 16,8 milhões de pessoas convivam com essa doença (IDF, 2019).

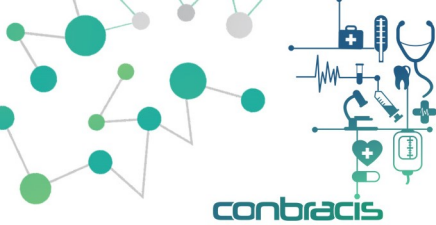
Os níveis elevados de glicose ou hiperglicemia é o principal sintoma dos quadros diabéticos, e sua progressão pode levar ao desenvolvimento de uma série de complicações microvasculares e macrovasculares, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, acidente vascular cerebral, doença cardiovascular, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e pé diabético (KHURSHEEDA *et al.*, 2019).

A diabetes é considerada um problema de saúde pública mundial, sua crescente prevalência é preocupante devido aos elevados índices de morbimortalidade associada à doença. Estima-se que cerca de 4,2 milhões de adultos com idades entre 20 e 79 anos vieram a óbito em 2019, correlacionado a diabetes com 11,3% dos óbitos no mundo em indivíduos nessa faixa etária (IDF, 2019).

A principal meta no manejo da saúde de uma pessoa com diabetes mellitus é o controle glicêmico eficaz, fator determinante na redução das complicações vasculares. Nesse sentido, o manejo farmacológico inclui hipoglicemiantes orais e insulinoterapia, sendo esta, uma alternativa amplamente utilizada pelos pacientes diabéticos independente do subtipo, encontrando-se em contínuos estudos devido às limitações terapêuticas atuais (KHURSHEEDA *et al.*, 2019).

Hoje, se sabe que a insulina inalatória é uma alternativa segura e eficaz quando se deseja um controle glicêmico efetivo, pois possibilita uma melhor adesão terapêutica, melhor controle da hemoglobina glicada (HbA1c) com redução dos episódios de hipoglicemia. No entanto, estudos a longo prazo são necessários para se investigar essa opção terapêutica, principalmente no quesito segurança pulmonar (BAHMAN; GREISH; TAURIN, 2019).

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca do tratamento medicamentoso com utilização da insulina por via



inalatória no manejo seguro e eficaz do diabetes, apresentando suas vantagens e limitações, por meio de uma revisão bibliográfica das obras publicadas na literatura nacional e internacional.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de setembro e outubro de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Scencedirect. Foi utilizada a nona edição do Atlas Diabetes da *International Diabetes Federation* (IDF) e artigos científicos.

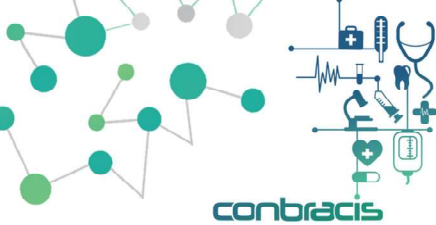
Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos nas categorias original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas e capítulos de livros relacionados ao tema. Foram utilizados artigos publicados em português, inglês ou espanhol. Os descritores presentes nos títulos e/ou resumos dos materiais utilizados foram: Insulina inalada ou *Inhaled insulin*, insulinoaterapia inalatória ou *Inhalation insulin therapy*. As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 2016 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol. A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

## REFERENCIAL TEÓRICO

A descoberta da insulina em meados da década de 1920 foi tida como um marco na medicina moderna, pois foi de grande importância não só para estender a vida dos indivíduos diabéticos, como também proporcionar uma melhor qualidade de vida, apresentando-se como uma alternativa terapêutica mais eficaz no controle glicêmico (TANDON *et al.*, 2018).

A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  do pâncreas, cuja função está relacionada ao metabolismo da glicose no organismo. Essa substância atua diminuindo os níveis

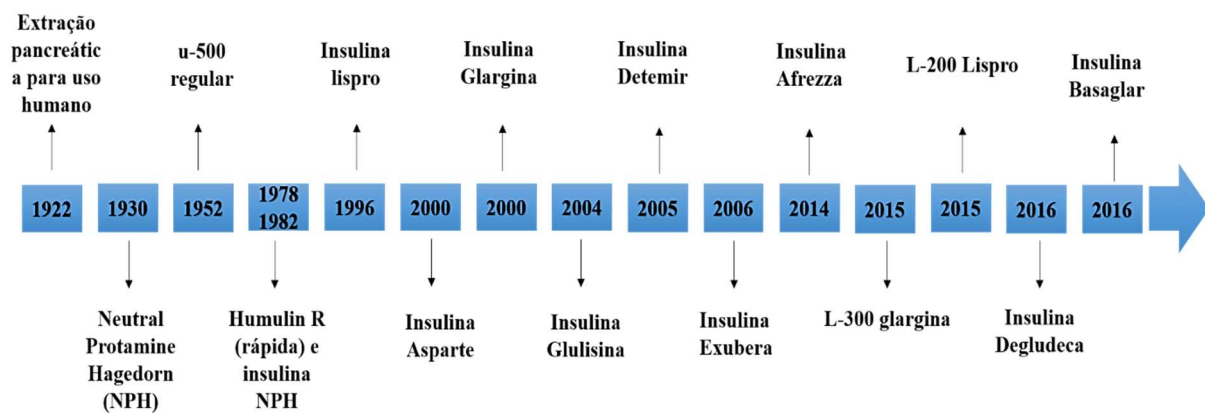


de glicose sanguínea, através da ativação dos receptores de insulina, que por sua vez estimulam a o translocamento de transportadores de glicose (GLUT4) do meio intracelular para a membrana celular, possibilitando que a célula absorva a glicose de forma eficaz (BELETE, 2020).

O fármaco insulina é considerado um importante agente no tratamento do diabetes com eficácia clínica comprovada em humanos, à insulina foi produzida inicialmente de forma arcaica, obtida através de extratos pancreáticos, o que lhe conferia elevado grau de impureza, e o surgimento de reações adversas graves, como náuseas, vômitos, febre e convulsões (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

Desde sua descoberta e utilização inicial, vários estudos foram realizados, ampliando a variedade de opções de tratamento com o desenvolvimento dos análogos de insulina (figura 1). Esses novos agentes apresentam elevado grau de pureza, são mais próximos da fisiologia normal da insulina, com maior tempo de ação e reduzidos efeitos adversos relacionados ao seu uso (BRADY, 2017).

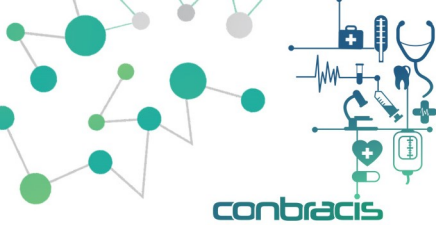
**Figura 1.** A história da insulina



Fonte: BRADY, 2017.

Do mesmo modo, os meios de administração da insulina também evoluíram, passando a ser utilizadas seringas descartáveis, canetas de insulina preenchidas, agulhas ultrafinas e bombas de insulina, o que possibilitou uma administração mais segura e confortável. No entanto, apesar de uma grande diversidade de opções terapêuticas, a maior parte dos pacientes portadores da síndrome metabólica não consegue alcançar as metas glicêmicas indicadas (GUPTA; BEHL; SACHDEVA, 2020).

### Desafios na insulinoterapia atual



Ainda que a insulina seja considerada um dos pilares no manejo da diabetes em pacientes portadores do tipo 1 e alguns pacientes do tipo 2 da doença. A insulino terapia atual deixa a desejar em atingir um controle glicêmico eficaz, podendo contribuir com as complicações a longo prazo (GUPTA; BEHL; SACHDEVA, 2020).

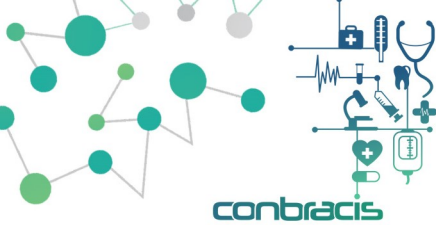
Os pacientes diabéticos que fazem uso de insulina administram várias doses por via subcutânea na tentativa de manter o nível glicêmico correto. Para isso, na maior parte dos casos, são necessárias múltiplas injeções diárias de insulina de longa ação, ou ação intermediária e ação curta (EASA *et al.*, 2018).

Atualmente, diversos fatores estão relacionados aos desafios encontrados na insulino terapia, entre eles, a incapacidade da insulina administrada por via subcutânea ativar o fígado para iniciar o ciclo fisiológico metabólico, adesão terapêutica e hábitos de vida são as causas mais atribuídas para que os indivíduos diabéticos não atinjam a homeostasia da glicose sanguínea (DONG *et al.*, 2019).

A adesão à insulino terapia é um desafio para diversos pacientes, devido às dificuldades encontradas no momento da administração, quando o usuário necessita superar o medo de perfurar a si próprio durante realização do procedimento. Estudos envolvendo 110 pacientes diabéticos descompensados que não faziam uso de insulina e que recusaram a insulino terapia foi realizado com intuito de se obter informações sobre as causas de recusa dessa opção. A principal justificativa na recusa à insulino terapia foi à injeção dolorosa de insulina (78,2%), seguida pelo medo de injetar uma agulha (74,5%) (MOREIRA *et al.*, 2017; MOSTAFAVIAN *et al.*, 2018).

Em contrapartida, os pacientes que aderem à terapia com insulina apresentam benefícios que os motivam a persistirem no esquema terapêutico. Estudos contendo 131 usuários de insulina avaliaram as razões para que os pacientes diabéticos dessem continuação ao tratamento com insulina, desses, 52% relataram que apresentaram uma melhora na sensação física e os outros 48% demonstraram um controle glicêmico mais efetivo (IDRIS *et al.*, 2019).

Em virtude do impacto que a insulina apresenta na vida dos pacientes diabéticos, observa-se a necessidade de novas alternativas terapêuticas que possibilitem um melhor manejo da doença e maior adesão dos pacientes à terapia. Assim, inúmeras pesquisas estão direcionadas para o desenvolvimento de novos sistemas de entrega, que possibilitem uma administração segura, eficaz e por uma via não invasiva (EASA *et al.*, 2018).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Diversas vias foram estudadas na busca de alternativas para a administração da insulina de forma mais eficiente. Sendo a via bucal, transdérmica, oral e nasal as mais relatadas, no entanto, o sistema de entrega pulmonar mostrou ser o mais promissor. Quando comparado, a biodisponibilidade encontrada quando se administra insulina por meio da via inalatória é cerca de 4 a 40 vezes maior que as demais vias (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

O uso de insulina administrada através da via inalatória surge como uma nova alternativa na aplicação de insulina em pacientes com diabetes, apresentando grande eficácia no tratamento tanto do diabetes tipo 1, quanto do tipo 2 (MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).

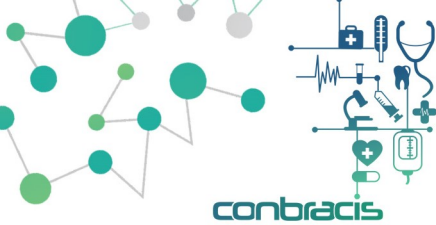
**Fisiologia da inalação de insulina**

O pulmão é um órgão altamente vascularizado, com uma área de superfície em torno de  $130\text{m}^2$ . As mesmas características que tornam o pulmão adequado para realizar as trocas gasosas, também o tornam um órgão modelo para rápida absorção de moléculas de tamanho reduzido, proporcionando um rápido início de ação (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

Algumas considerações devem ser levadas em conta para a administração pulmonar, o tamanho das partículas deve estar entre 1 a  $3\mu\text{m}$ , pois dimensões maiores são depositadas na faringe e facilmente deglutidas, e a velocidade do fluxo deve estar entre 15–25L/min, o que possibilita menos deposição nas vias aéreas (MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).

A insulina inalada é composta de insulina humana adsorvida sobre tecnosferas constituídas de fumaril-dicetopiperazina (FDKP), que apresenta alta solubilidade em pH fisiológico. Uma vez administrada, as micropartículas são inaladas diretamente para os pulmões e dissolvem-se rapidamente, permitindo uma ligeira absorção da insulina pela membrana alveolar, lhe conferindo maior eficiência (DAILEY *et al.*, 2016).

Ainda que a insulina inalada tenha demonstrado bons indicativos de eficácia e segurança, apresentando menos de 1% da insulina inalada remanescente nos pulmões após 12 horas da sua administração, diversas preocupações têm surgido a respeito da segurança respiratória, visto que é uma nova substância medicamentosa associada, a novos excipientes



inalados de forma crônica e ainda não se tenham estudos da sua utilização a longo prazo, assim, estudos adicionais são necessários (MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).

### **Terapia com insulina inalada**

Os pacientes diabéticos tipo 1 ou tipo 2 dependentes de insulina, necessitam de doses precisas desse hormônio para se obter um controle metabólico glicêmico eficaz, evitando hiperglicemia aguda, que é potencialmente grave à saúde. Nesse sentido, a insulina inalatória surgiu como uma alternativa para aqueles pacientes que necessitam de uma maior cobertura insulínica às refeições, e com facilidade de administração, afim de proporcionar uma melhor adesão terapêutica (MEHTA *et al.*, 2019).

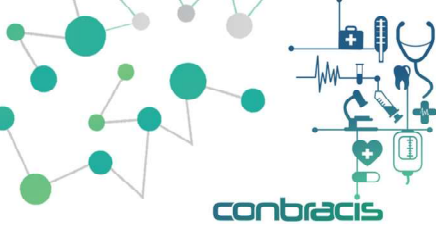
Estudos iniciais recomendam uma dose de 4 unidades no início de cada refeição para pacientes que não faziam uso de insulina anteriormente, adequando a dose de acordo com a necessidade, de modo que se atinja o controle glicêmico sem episódios de hipoglicemia. Já os pacientes que se encontram em insulino-terapia subcutânea, devem observar o esquema de conversão das unidades de insulina de ação rápida utilizado (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

Além de a insulina inalada possibilitar maior facilidade na administração e melhor adesão terapêutica, quando comparada à insulina administrada por via subcutânea, esse novo agente apresenta farmacocinética e farmacodinâmica mais próxima da insulina fisiológica, devido à sua rápida ação e duração, o que proporciona menor risco de hipoglicemia grave e a um menor aumento de peso (DAILEY *et al.*, 2016).

Pesquisas envolvendo pacientes diabéticos que inalaram insulina três vezes ao dia durante 16 semanas, apresentaram redução acentuada nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) de 10,3% para 7,5%, como também uma redução na concentração média de glicose no plasma em 24 horas de 212mg/dL para 141mg/dL, demonstrando elevada eficácia do novo agente (MEHTA *et al.*, 2019; MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).

Um dispositivo inalatório é utilizado para auxiliar na administração da insulina, e depois de inalada, sua concentração máxima é alcançada entre 12 e 17 minutos, apresentando meia-vida em torno de 35 minutos, e redução dos níveis glicêmicos dentro de 15 a 30 minutos (MEHTA *et al.*, 2019).

A insulina inalada parece ser uma alternativa promissora da insulina prandial para indivíduos com diabetes, possibilitando um controle glicêmico mais adequado devido ao seu tempo de ação de três horas, além disso, estudos demonstraram uma superioridade das suas



características farmacocinéticas e farmacodinâmicas quando comparadas a outros análogos das insulinas de ação rápida (IAR), como a insulina lispro, glulisina e aspartíco (Tabela 1) (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

**Quadro 1** - Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das insulinas de ação rápida.

| NOME DA INSULINA           | INÍCIO DE AÇÃO | PICO DE CONCENTRAÇÃO | DURAÇÃO DE AÇÃO |
|----------------------------|----------------|----------------------|-----------------|
| <b>Insulina inalada</b>    | 10 – 20 min    | 12 – 15 min          | 3 horas         |
| <b>Aspartíco (NovoLog)</b> | 10 – 20 min    | 30 – 90 min          | 3 – 5 horas     |
| <b>Glulisina (Apidra)</b>  | 10 – 20 min    | 30 – 90 min          | 3 – 5 horas     |
| <b>Lispro (Humalog)</b>    | 25 min         | 30 – 90 min          | 3 – 5 horas     |

Fonte: CHAN; CHENG-LAI, 2017.

Em geral, a insulina inalada foi bem tolerada, devido à sua farmacologia e ao seu mecanismo de entrega de droga. Hipoglicemia e efeitos adversos pulmonares foram as principais preocupações nos estudos iniciais. Com efeito, estudo de 24 semanas observou que os efeitos adversos mais comumente observados foram à hipoglicemia, tosse, irritação, dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, fadiga e náuseas (CHAN, CHENG-LAI, 2017).

Apesar da insulina inalatória não dispensar a utilização do agente de ação prolongada, pesquisas iniciais demonstram uma redução nas taxas de hiperglicemia pós-prandial, e na glicemia em jejum. Estudos tentaram comparar a eficácia da insulina inalada associada a insulina basal versus insulina aspartíca de ação rápida associada a insulina basal, no intuito de avaliar a eficácia desses agentes hipoglicemiantes nas taxas de hemoglobina glicada (HbA1c) durante 24 semanas. Como resultado, as taxas de redução de HbA1c encontradas com a insulina inalatória não foi inferior à da insulina aspartíca, com uma diferença de 0,19%. No entanto, os pacientes que fizeram uso da insulina inalatória apresentaram menos eventos hipoglicemiantes e perda de peso (DAILEY *et al.*, 2016).

Alguns pacientes são considerados excelentes candidatos para a insulino terapia inalatória, desses, os que fazem tratamento com diversos agentes orais e apresentam controle glicêmico baixo ou razoável, os que apresentam resistência à administração subcutânea ou baixa absorção cutânea, e os que não aderiram à insulino terapia devem se beneficiar do uso inalado de insulina humana (MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).





Por outro lado, existem algumas condições que impedem o paciente de fazer uso desse agente hipoglicemiante, entre esses, se encontram as gestantes, crianças e adolescentes, os tabagistas, e também aqueles pacientes que apresentam função pulmonar reduzida, com quadros de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (DAILEY *et al.*, 2016).

### **Fatores que afetam a absorção de insulina inalada**

#### **Fumar**

Estudos recentes apontaram que o tabagismo ativo eleva a absorção da insulina inalada em torno de 2 a 5 vezes, através de um mecanismo ainda desconhecido. No entanto, após a cessação tabágica, observa-se uma diminuição na absorção de insulina inalada, atingindo as concentrações esperadas em poucos dias. Assim, devido as grandes diferenças causadas pelo cigarro no processo de absorção da insulina administrada por via inalatória, os pacientes que fumaram nos últimos seis meses são contraindicados ao uso da insulina por essa via, visto que pela via subcutânea a absorção não é afetada (CHAN; CHENG-LAI, 2017).

#### **Asmas e doença pulmonar obstrutiva crônica em tratamento**

Diversas evidências surgiram nos últimos estudos, onde demonstraram que a absorção da insulina inalatória é cerca de 20% a 50% menor nos pacientes diabéticos que apresentam crises asmáticas moderadas. Por outro lado, os pacientes diabéticos asmáticos que fazem uso do salbutamol 30 minutos antes da administração da insulina por via inalatória, apresentaram um aumento entre 25% e 50% na absorção sistêmica da insulina, em comparação àqueles que não faziam uso do agonista seletivo dos beta2-adrenérgico (MOHAMMED; ABDELKADER; HASSAN, 2016).

A maior parte dos medicamentos utilizados no tratamento da DPOC não foram sistematicamente estudados, não se tendo um conhecimento prévio das possíveis alterações provocadas por tais drogas. Sabe-se, que a fluticasona, um medicamento utilizado para o tratamento a longo prazo da asma e DPOC, quando inalada não altera a absorção da insulina (DAILEY *et al.*, 2016).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**



A insulina inalatória surgiu como uma forma alternativa não invasiva de administração de insulina prandial, superando diversas dificuldades encontradas atualmente na insulino terapia e melhorando o controle glicêmico, principalmente dos pacientes que não apresentavam uma boa adesão terapêutica devido à aversão a injeções frequentes.

Atualmente, a insulina inalatória apresenta um maior custo financeiro se comparada às insulinas subcutâneas. Entretanto, diversos benefícios foram encontrados mediante seu uso, podendo ser destacados rápido início de ação, melhor adesão terapêutica e controle das taxas de hemoglobina glicada, redução dos episódios hipoglicêmicos e menor ganho de peso. Tais características a tornam uma opção a ser considerada no manejo da saúde de pacientes diabéticos, porém, estudos mais aprofundados são necessários, principalmente aqueles realizados a longo prazo, no intuito de se obter informações para garantir a eficácia e segurança contínua desse novo tratamento para o diabetes.

## REFERÊNCIAS

BAHMAN, F; GREISH, K; TAURIN S. Nanotechnology in Insulin Delivery for Management of Diabetes. **Pharm Nanotechnol**. Sharjah, v. 7, n. 2, p. 113-128, 2019.

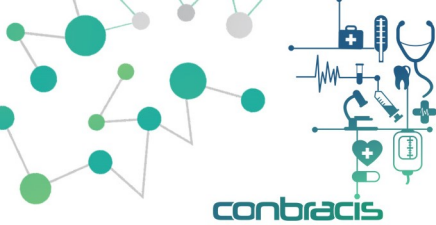
BELETE, B. M. A recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. **J Exp Pharmacol**. New Zealand, v. 10, n. 15, p. 1-15, jan. 2020.

BRADY, V. J. Insulin therapy: The old, the new and the novel - an overview. **Nursing Clinics of North America**. [S.l.] v. 52, n. 4, p. 539 – 552, dec. 2017.

CHAN, J; CHENG-LA, I. A. Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. **Cardiol Rev**, Baltimore, v. 25, n. 3, p. 140-146, may. /jun. 2017.

DAILEY, G. *et al*. A novel option for prandial insulin therapy: inhaled insulin. **Postgrad Med**, London, v. 128, n. 8, p. 839-847, nov. 2016.

DONG, S. *et al*. Effects of periodic intensive insulin therapy: An updated review. **Curr Ther Res**. New York, v. 90, p. 61-67, apr. 2019.



EASA, N. *et al.* A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. **Drug Discov Today**. Kidlington, v. 24, n. 2, p. 440-451, feb. 2019.

GUPTA, A; BEHL, T; SACHDEVA, M. Key milestones in the diabetes research: A comprehensive update. **Obesity medicine**. London, v. 17, p. 100-183, mar. 2020.

IDRIS, I. *et al.* Associated factors that influenced persistence with basal analog insulin therapy among people with type 2 diabetes: An exploratory analysis from a UK real-world sample. **Primary Care Diabetes**. London, v. 13, n. 2, p. 106-112, apr. 2019.

KHURSHEED, R. *et al.* Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. **European Journal of Pharmacology**. [S.l.], v. 862, p. 17-26, nov. 2019.

MEHTA, R. J. *et al.* Mechanism of Action of Inhaled Insulin on Whole Body Glucose Metabolism in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci**. Basel, v. 20, n. 17, p. 1-13, aug. 2017.

MOHAMMED, H. M; ABDELKADER, R. R; HASSAN, M. S. Insulin inhalation for diabetic patients: Nursing considerations. **Egypt J Chest Dis Tuberc**. Cairo, v. 65, n. 2, p. 531-535, apr. 2016.

MOREIRA, T, R. *et al.* Fatores relacionados à autoaplicação de insulina em indivíduos com diabetes mellitus. **Rev. Gaúcha Enferm**. Porto Alegre, vol. 39, p. 1-9, aug. 2018.

MOSTAFAVIAN, Z, *et al.* Data on insulin therapy refusal among type II diabetes mellitus patients in Mashhad, Iran. **Data Brief**. Amsterdam, v. 4, n. 18, p. 2047-2050, may. 2018.

SEAQUIST, E. R, *et al.* Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere® Insulin relative to insulin aspart in type 1 diabetes mellitus. **Diabet Med**. Chichester, v. 1, n. 1, p. 1-8, dez. 2019.

TANDON, R, *et al.* Insulin therapy for diabetes epidemic: A patent review. **Curr Drug Deliv**. Sharjah, v. 15, n. 6, p. 777-794, 2018.

WILLIAMS, R. *et al.* International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9<sup>a</sup> edition, 2019.