



Impacto da Terapia com Insulina Inalada no Controle Glicêmico de Pacientes com Diabetes Tipo 1

Vitória Figueiredo de Oliveira Joffer¹, Mariana Efigênia Pinha Santos², Alexandre Adames Jorge³, Kendra Lohana Saldanha Araoz⁴, Diego Eduardo Casagrande¹, Cynthia Prudêncio Coelho¹, Nathalia Bravo Fontolan Pedro¹, Isabele Souza Arinos¹, Catharina Maia Marroni Vieira de Faria¹, Danielle Cristina Lima Furucho¹, José Amarildo Avanci Júnior¹, Marcelo Fontes da Silva¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1521-1534>

Artigo recebido em 19 de Agosto e publicado em 09 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A terapia com insulina inalada representa uma inovação no manejo do diabetes tipo 1, oferecendo uma alternativa menos invasiva às tradicionais injeções subcutâneas. Esse tratamento visa melhorar o controle glicêmico, especialmente na glicemia pós-prandial, ao proporcionar uma ação mais rápida e fisiológica. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente para avaliar o impacto da insulina inalada no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 1, com foco em eficácia, segurança, adesão ao tratamento e viabilidade econômica. A metodologia envolveu uma revisão integrativa de artigos publicados entre 2010 e 2023 nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, utilizando termos como “insulina inalada”, “controle glicêmico” e “diabetes tipo 1”. Os resultados indicam que a insulina inalada pode alcançar níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) comparáveis aos de insulinas subcutâneas de ação rápida, com destaque para o controle da glicemia pós-prandial. Além disso, a insulina inalada é geralmente bem tolerada, com um impacto mínimo na função pulmonar em pacientes sem doenças respiratórias preexistentes. A adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes que utilizam insulina inalada também se mostraram superiores, devido à ausência de múltiplas injeções diárias. No entanto, o custo elevado da insulina inalada e a necessidade de monitoramento da função pulmonar são limitações que devem ser consideradas. Em conclusão, a insulina inalada oferece uma alternativa eficaz e conveniente para o tratamento do diabetes tipo 1, especialmente para pacientes que buscam maior conforto e flexibilidade. Entretanto, sua implementação em larga escala enfrenta desafios econômicos e de acessibilidade, ressaltando a necessidade de estudos futuros que avaliem sua viabilidade em diferentes contextos e perfis de pacientes.

Palavras-chave: Adesão ao Tratamento; Função Pulmonar; Hemoglobina Glicada; Hipoglicemia.

Impact of Inhaled Insulin Therapy on Glycemic Control in Type 1 Diabetes Patients

ABSTRACT

Inhaled insulin therapy represents an innovation in the management of type 1 diabetes, offering a less invasive alternative to traditional subcutaneous injections. This treatment aims to improve glycemic control, particularly postprandial glucose levels, by providing a faster and more physiological action. The objective of this study was to review the existing literature to assess the impact of inhaled insulin on glycemic control in type 1 diabetes patients, focusing on efficacy, safety, treatment adherence, and economic feasibility. The methodology involved an integrative review of articles published between 2010 and 2023 in databases such as PubMed, SciELO, LILACS, and Google Scholar, using terms like “inhaled insulin,” “glycemic control,” and “type 1 diabetes.” Results indicate that inhaled insulin can achieve comparable levels of glycated hemoglobin (HbA1c) to rapid-acting subcutaneous insulins, with particular effectiveness in controlling postprandial glucose. Additionally, inhaled insulin is generally well-tolerated, with minimal impact on lung function in patients without preexisting respiratory conditions. Patient adherence to treatment and quality of life also improved, given the reduction in daily injections. However, the high cost of inhaled insulin and the need for lung function monitoring are significant limitations. In conclusion, inhaled insulin offers an effective and convenient alternative for treating type 1 diabetes, particularly for patients seeking greater comfort and flexibility. However, its widespread adoption faces economic and accessibility challenges, highlighting the need for further studies to evaluate its feasibility across different contexts and patient profiles.

Keywords: Glycated Hemoglobin; Hypoglycemia; Pulmonary Function; Treatment Adherence.

Instituição afiliada – ¹Universidade Anhanguera-UNIDERP; ²Universidade do Estado do Mato Grosso, ³Hospital Regional de Mato Grosso do Sul; ⁴Centro Universitário de Votuporanga.

Autor correspondente: José Amarildo Avanci Júnior - amarildo.avanci@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica que resulta na destruição das células beta do pâncreas, levando à deficiência absoluta de insulina. Essa condição requer o uso contínuo de insulina exógena para o controle glicêmico, sendo essencial para a prevenção de complicações agudas e crônicas (Popoviciu *et al.*, 2023). Durante décadas, o tratamento padrão para o DM1 tem sido a administração de insulina subcutânea, seja por injeções diárias múltiplas ou por meio de bombas de infusão contínua. Embora esses métodos sejam eficazes no controle glicêmico, eles podem ser desconfortáveis e associados a uma baixa adesão ao tratamento, o que impacta diretamente nos resultados de saúde dos pacientes (Martinez *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a busca por novas formas de administração de insulina levou ao desenvolvimento de alternativas que visam melhorar a adesão e o conforto dos pacientes. Entre essas alternativas, destaca-se a insulina inalada, uma modalidade que, ao ser administrada diretamente por via pulmonar, oferece uma forma menos invasiva de controlar os níveis de glicose no sangue (Yaturu, 2013). O sistema respiratório, com sua extensa superfície de troca e rápida absorção, se mostrou uma via eficaz para a entrega de insulina. A insulina inalada tem como objetivo principal reduzir a necessidade de múltiplas injeções diárias, oferecendo uma abordagem mais conveniente e menos dolorosa (Cunningham; Tanner, 2020).

A insulina inalada não é uma ideia nova; no início dos anos 2000, a primeira tentativa de comercialização foi com o produto Exubera. No entanto, essa formulação inicial não alcançou aceitação ampla, principalmente devido ao tamanho do dispositivo de inalação e preocupações com a eficácia a longo prazo. Entretanto, a pesquisa não cessou e, com o tempo, novas formulações e dispositivos mais compactos foram desenvolvidos. Um exemplo recente é o Afrezza, uma insulina inalada de ação rápida, que se mostrou promissora tanto em estudos clínicos quanto na prática clínica (Magramane *et al.*, 2023).

Os principais benefícios esperados com o uso de insulina inalada incluem a melhora na adesão ao tratamento, a redução de eventos hipoglicêmicos e uma melhor qualidade de vida para os pacientes (Heinemann; Parkin, 2018). Além disso, a insulina inalada pode imitar de forma mais fisiológica a ação da insulina endógena, uma vez que



é absorvida mais rapidamente do que as insulinas subcutâneas de ação rápida, permitindo um controle glicêmico mais eficiente nas refeições. Estudos recentes sugerem que a insulina inalada pode ser particularmente útil no manejo da glicemia pós-prandial, que é um desafio significativo no tratamento do DM1 (Donnor; Sarkar 2023).

No entanto, apesar do potencial dessa terapia, ainda existem questões importantes que precisam ser investigadas mais a fundo. As preocupações com a segurança pulmonar a longo prazo são um ponto chave, uma vez que a insulina inalada pode causar irritação nas vias respiratórias e, em alguns casos, foi associada a uma leve diminuição na função pulmonar (McGill *et al.*, 2020). Além disso, o custo da terapia com insulina inalada é superior ao das insulinas injetáveis convencionais, o que levanta questões sobre sua viabilidade econômica para a maioria dos pacientes e sistemas de saúde (Karmakar *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante é a necessidade de comparar a eficácia da insulina inalada com as formas subcutâneas em termos de controle glicêmico de longo prazo. Embora estudos iniciais tenham mostrado que a insulina inalada pode atingir níveis adequados de hemoglobina glicada (HbA1c), ainda há debate sobre sua capacidade de manter um controle glicêmico estável em diferentes perfis de pacientes. A variação na resposta individual à insulina inalada, influenciada por fatores como idade, capacidade pulmonar e adesão ao uso do inalador, também precisa ser melhor compreendida (Khan *et al.*, 2022).

Dado o cenário atual, é fundamental que mais estudos sejam conduzidos para explorar o impacto da insulina inalada não apenas no controle glicêmico, mas também na qualidade de vida, adesão ao tratamento e redução de complicações associadas ao diabetes tipo 1. Considerando as inovações recentes e os benefícios potenciais, como a melhora na adesão e qualidade de vida dos pacientes, é essencial avaliar de forma crítica o impacto dessa modalidade no controle glicêmico e nas complicações associadas à doença. O objetivo principal deste estudo é revisar a literatura existente sobre o uso de insulina inalada em pacientes com diabetes tipo 1, analisando sua eficácia, segurança e impacto na adesão ao tratamento. Além disso, o estudo visa identificar lacunas de conhecimento que podem orientar futuras pesquisas e discussões clínicas sobre a viabilidade e utilidade dessa terapia no manejo do diabetes.



METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, com abordagem exploratória e qualitativa. O objetivo foi investigar o impacto da terapia com insulina inalada no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 1. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente em bases de dados eletrônicas, como PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, abrangendo o período de 2010 a 2023.

Os termos de busca utilizados incluíram "insulina inalada", "controle glicêmico", "diabetes tipo 1", "Afrezza", "tratamento com insulina" e "terapia inalatória". A busca foi realizada em português e inglês, com o objetivo de encontrar estudos relevantes que abordassem a eficácia, segurança, adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes que utilizam insulina inalada em comparação às terapias convencionais de insulina subcutânea.

Os critérios de inclusão foram: estudos publicados em periódicos revisados por pares que discutissem o uso de insulina inalada em pacientes com diabetes tipo 1, com foco em variáveis como controle da hemoglobina glicada (HbA1c), episódios de hipoglicemia, qualidade de vida e possíveis efeitos colaterais, particularmente aqueles relacionados à função pulmonar. Excluíram-se da análise artigos que não abordavam especificamente o uso de insulina inalada no diabetes tipo 1, estudos de caso isolados e revisões não sistemáticas.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados em categorias temáticas, incluindo: eficácia glicêmica, adesão ao tratamento, segurança pulmonar e impacto na qualidade de vida. A análise buscou identificar padrões nos resultados dos estudos, divergências entre eles e lacunas no conhecimento atual sobre o uso da insulina inalada em comparação com outras formas de terapia com insulina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Eficácia da Insulina Inalada no Controle Glicêmico

A eficácia da insulina inalada no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 1 tem sido avaliada em diversos estudos. A principal variável utilizada nesses estudos é a hemoglobina glicada (HbA1c), um marcador de controle glicêmico a longo



prazo. A maioria dos estudos revisados demonstra que a insulina inalada, quando utilizada como insulina prandial em combinação com uma insulina basal subcutânea, pode atingir níveis adequados de HbA1c, semelhantes aos obtidos com insulinas subcutâneas de ação rápida (Peres *et al.*, 2022).

A rápida absorção da insulina inalada, como Afrezza, permite uma ação mais fisiológica, com pico de ação em cerca de 12 a 15 minutos após a inalação, o que pode ser benéfico para o controle da glicemia pós-prandial. Esse efeito mais rápido reduz o período de hiperglicemia após as refeições, um desafio comum no manejo do diabetes tipo 1 (Galderisi *et al.*, 2020). Em comparação, as insulinas subcutâneas de ação rápida, como lispro ou asparte, apresentam um início de ação mais lento, o que pode resultar em um controle glicêmico menos eficiente logo após as refeições (Liu *et al.*, 2018).

Além da HbA1c, os estudos também observaram melhorias no controle glicêmico diário, especialmente no controle das variações pós-prandiais. A insulina inalada parece ser mais eficaz em reduzir os picos de glicemia após as refeições, oferecendo um perfil de ação mais compatível com a resposta fisiológica à ingestão de alimentos (Akturk *et al.*, 2018). Isso é particularmente importante, pois o controle da glicemia pós-prandial é um fator chave para a prevenção de complicações micro e macrovasculares em pacientes com diabetes tipo 1 (Lupoli; Pisano; Capaldo, 2019).

Apesar dessas evidências positivas, é importante destacar que a resposta à insulina inalada pode variar entre os pacientes, dependendo de fatores como a capacidade pulmonar e a técnica de inalação. Pacientes com doenças pulmonares, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem apresentar absorção reduzida da insulina, o que compromete a eficácia da terapia. Nesse sentido, a escolha da insulina inalada deve ser individualizada, levando em consideração a saúde respiratória do paciente (Zhang *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante é que, apesar de ser eficaz no controle glicêmico, a insulina inalada não é recomendada como monoterapia para diabetes tipo 1. O uso de insulina basal subcutânea continua sendo necessário para manter o controle glicêmico de forma estável ao longo do dia e da noite. Portanto, a insulina inalada deve ser considerada como parte de um regime terapêutico mais amplo (Cardona-Hernandez *et al.*, 2023).



Segurança da Terapia com Insulina Inalada

A segurança é uma preocupação central no uso da insulina inalada, especialmente no que se refere à função pulmonar. Diversos estudos investigaram os efeitos da insulina inalada sobre a saúde respiratória dos pacientes, uma vez que a insulina é administrada diretamente nos pulmões. A maioria dos estudos sugere que, em pacientes sem doenças pulmonares preexistentes, o uso de insulina inalada é seguro, com impacto mínimo na função pulmonar. Testes de função pulmonar, como a espirometria, mostraram que, em geral, a insulina inalada não causa alterações significativas nos parâmetros respiratórios de longo prazo (Cunningham; Tanner, 2020; McGill *et al.*, 2020).

No entanto, estudos indicam que a insulina inalada pode causar uma leve irritação nas vias aéreas superiores, manifestada por tosse leve em alguns pacientes, especialmente nos primeiros dias de uso. A tosse geralmente é transitória e tende a diminuir com o uso contínuo do medicamento. Além disso, houve relatos isolados de diminuição discreta na função pulmonar, medida pela capacidade vital forçada (CVF) e pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), mas esses efeitos foram clinicamente insignificantes na maioria dos casos (Mohanty; Das, 2017; Agmy *et al.*, 2021).

Para garantir a segurança pulmonar dos pacientes, recomenda-se a realização de testes de função pulmonar antes do início da terapia com insulina inalada, bem como monitoramento regular durante o tratamento, especialmente em pacientes com histórico de doenças respiratórias. A terapia com insulina inalada é contraindicada em pacientes com asma não controlada ou DPOC, uma vez que esses indivíduos podem apresentar maior risco de complicações respiratórias (Neder *et al.*, 2024).

Em termos de segurança geral, a insulina inalada também tem sido associada a uma menor incidência de hipoglicemia grave em comparação com as insulinas injetáveis. Estudos sugerem que a insulina inalada é mais previsível em sua absorção e efeito, resultando em menos episódios de hipoglicemia, o que é um benefício importante para pacientes que têm dificuldade em ajustar suas doses de insulina de ação rápida (Khan *et al.*, 2022).



Adesão ao Tratamento e Qualidade de Vida dos Pacientes

A adesão ao tratamento é um desafio contínuo no manejo do diabetes tipo 1, especialmente devido ao desconforto e à complexidade do regime de múltiplas injeções diárias. A introdução da insulina inalada oferece uma opção menos invasiva, o que pode melhorar a adesão ao tratamento, particularmente em pacientes que têm fobia de agulhas ou que sentem desconforto com as injeções diárias. Estudos sobre a insulina inalada têm mostrado que muitos pacientes preferem essa forma de administração, o que pode levar a uma maior consistência no uso da insulina e, conseqüentemente, a um melhor controle glicêmico (Sarbacker; Urteaga, 2016).

A melhora na qualidade de vida é outro fator relevante associado ao uso da insulina inalada. Muitos pacientes relatam que a insulina inalada proporciona maior flexibilidade no dia a dia, permitindo um controle mais eficiente da glicemia sem o incômodo de carregar seringas e canetas de insulina. A facilidade de uso do dispositivo inalador e a rapidez de ação também são fatores mencionados positivamente por pacientes que adotaram essa terapia (Reis *et al.*, 2019).

Por outro lado, a adesão ao tratamento com insulina inalada pode ser limitada por fatores como o custo do medicamento e a necessidade de treinamento adequado para o uso do inalador. Pacientes que não recebem uma orientação clara sobre como usar o dispositivo podem não obter o máximo benefício da terapia, o que destaca a importância de um suporte educacional contínuo para garantir a eficácia do tratamento (Ma *et al.*, 2023).

Além disso, a insulina inalada pode não ser adequada para todos os pacientes, especialmente aqueles com dificuldades respiratórias ou problemas de coordenação motora que possam interferir no uso correto do inalador. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde avaliem cuidadosamente o perfil de cada paciente antes de recomendar essa modalidade de tratamento (Boullata *et al.*, 2016).

Comparação Econômica e Perspectivas Futuras

A viabilidade econômica da terapia com insulina inalada é uma questão importante que deve ser considerada no contexto do manejo do diabetes tipo 1. O custo da insulina inalada é significativamente maior do que o das insulinas injetáveis

convencionais, o que pode limitar seu uso em populações de menor poder aquisitivo ou em sistemas de saúde com recursos limitados. Embora a insulina inalada possa melhorar a adesão ao tratamento e reduzir a necessidade de intervenções médicas devido a complicações, o impacto econômico a longo prazo ainda é uma área que requer mais estudo (Oliveira *et al.*, 2023).

Os custos elevados da insulina inalada incluem não apenas o preço do medicamento em si, mas também o custo do dispositivo inalador, que precisa ser substituído periodicamente. Isso contrasta com as canetas de insulina reutilizáveis, que têm um custo de reposição mais baixo. Em alguns sistemas de saúde, a falta de cobertura por seguros pode dificultar o acesso à insulina inalada para a maioria dos pacientes, limitando sua aplicabilidade (Black *et al.*, 2017).

No entanto, a redução de eventos hipoglicêmicos graves e a melhora na qualidade de vida associada ao uso da insulina inalada podem compensar esses custos em alguns casos, especialmente em pacientes que têm dificuldades com o uso de insulinas injetáveis. Além disso, se futuros estudos confirmarem uma eficácia superior da insulina inalada no controle da glicemia pós-prandial e na prevenção de complicações a longo prazo, é possível que seu custo-benefício se torne mais favorável (Berlanda *et al.*, 2021).

As perspectivas futuras para a insulina inalada incluem o desenvolvimento de dispositivos inaladores ainda mais eficientes e menores, bem como a otimização das formulações de insulina para aumentar a biodisponibilidade e reduzir os efeitos colaterais pulmonares. Novas pesquisas também são necessárias para avaliar o impacto da insulina inalada em populações específicas, como idosos e crianças, bem como sua combinação com outras terapias emergentes para o controle do diabetes tipo 1 (Sou; Bergström, 2021).

Em suma, a insulina inalada representa uma alternativa promissora ao tratamento convencional com insulina subcutânea, oferecendo benefícios potenciais em termos de eficácia, segurança e adesão ao tratamento. No entanto, sua implementação em larga escala enfrenta desafios econômicos e logísticos que devem ser cuidadosamente avaliados.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com insulina inalada surge como uma alternativa promissora para o tratamento do diabetes tipo 1, oferecendo benefícios como a rapidez de absorção, maior conveniência para o paciente e a potencial redução de eventos hipoglicêmicos. Estudos revisados indicam que, quando utilizada como parte de um regime combinado com insulina basal, a insulina inalada pode alcançar um controle glicêmico semelhante às insulinas subcutâneas de ação rápida, especialmente no manejo da glicemia pós-prandial. Além disso, pacientes relatam uma melhora significativa na qualidade de vida, devido à ausência de injeções frequentes e ao uso de um dispositivo fácil de manusear.

No entanto, a eficácia da insulina inalada é altamente dependente de fatores como a saúde respiratória do paciente, o que limita seu uso em indivíduos com doenças pulmonares preexistentes. Além disso, a segurança pulmonar a longo prazo ainda necessita de maior investigação, embora os estudos atuais mostrem um impacto mínimo na função pulmonar em pacientes sem condições respiratórias. Outro desafio importante é o custo elevado da insulina inalada, que pode dificultar sua adoção em larga escala, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.

Para a terapia com insulina inalada ser amplamente adotada, é fundamental que estudos futuros se concentrem em avaliar sua viabilidade econômica, segurança a longo prazo e eficácia em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, a educação contínua dos pacientes e dos profissionais de saúde sobre o uso correto do dispositivo inalador é essencial para maximizar os benefícios dessa terapia.

Em resumo, a insulina inalada representa uma inovação importante no manejo do diabetes tipo 1, oferecendo uma alternativa menos invasiva e potencialmente mais eficiente para o controle glicêmico. Contudo, desafios relacionados à segurança, custo e acesso precisam ser superados para que essa terapia possa ser amplamente utilizada e integrada de forma eficaz no tratamento de pacientes com diabetes tipo 1.



REFERÊNCIAS

AGMY, G. *et al.* Diagnostic performance of lung volumes in assessment of reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. **Egypt J Bronchol**, 15, 26 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43168-021-00066-x>

AKTURK, H. K. *et al.* Improved Postprandial Glucose with Inhaled Technosphere Insulin Compared with Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: The STAT Study. **Diabetes Technol Ther**. 2018 Oct;20(10):639-647. doi: 10.1089/dia.2018.0200.

BLACK, C. *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**. 2017 Sep;11(33):1-126. doi: 10.3310/hta11330.

BOULLATA, J. I. *et al.* ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** 41(1), 2016.

CARDONA-HERNANDEZ, R. *et al.* New therapies towards a better glycemic control in youths with type 1 diabetes. **Pharmacological Research** Volume 195 , September 2023, 106882

CUNNINGHAM, S. M.; TANNER, D. A. A Review: The Prospect of Inhaled Insulin Therapy via Vibrating Mesh Technology to Treat Diabetes. **Int J Environ Res Public Health**. 2020 Aug 10;17(16):5795. doi: 10.3390/ijerph17165795.

DONNOR, T.; SARKAR, S. **Insulin- Pharmacology, Therapeutic Regimens and Principles of Intensive Insulin Therapy**. [Updated 2023 Feb 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.*, editors.

GALDERISI, A. *et al.* Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. **Diabetes Care**. 2020 Sep;43(9):2146-2152. doi: 10.2337/dc20-0091.

HEINEMANN, L.; PARKIN, C. G. Rethinking the Viability and Utility of Inhaled Insulin in Clinical Practice. **J Diabetes Res**. 2018 Mar 7;2018:4568903. doi: 10.1155/2018/4568903.

KARMAKAR, S. *et al.* Recent advancements on novel approaches of insulin delivery. **Medicine in Novel Technology and Devices** Volume 19 , September 2023, 100253.

KHAN, A. B. *et al.* Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**. 2022 Apr 1;14(4):e23731. doi: 10.7759/cureus.23731.

LIU, B. L. *et al.* Comparison of Efficacy and Safety of Lispro and Aspart Evaluated by Continuous Glucose Monitoring System in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. **Int J Endocrinol**. 2018 Mar 26;2018:2087960. doi: 10.1155/2018/2087960.



LUPOLI, R.; PISANO, F.; CAPALDO, B. Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Importance of the Gastric Emptying Rate. **Nutrients**. 2019 Jul 10;11(7):1559. doi: 10.3390/nu11071559.

MA, J. *et al.* Factors Affecting Patient Adherence to Inhalation Therapy: An Application of SEIPS Model 2.0. **Patient Prefer Adherence**. 2023 Mar 3;17:531-545. doi: 10.2147/PPA.S395327.

MAGRAMANE, S. *et al.* Inhalation Dosage Forms: A Focus on Dry Powder Inhalers and Their Advancements. **Pharmaceuticals** 2023, 16(12), 1658; <https://doi.org/10.3390/ph16121658>.

MARTINEZ, E. C. *et al.* Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**. 2024 Jan 10;16(1):e52054. doi: 10.7759/cureus.52054.

McGILL, J. B. *et al.* Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere® Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. **Clin Drug Investig**. 2020 Oct;40(10):973-983. doi: 10.1007/s40261-020-00958-8.

MOHANTY, R. R.; DAS, S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. **J Clin Diagn Res**. 2017 Apr;11(4):OE01-OE02. doi: 10.7860/JCDR/2017/23626.9732.

NEDER, J. A. *et al.* (2024). The role of the pulmonary function laboratory to assist in disease management: connective tissue diseases. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, 50(3), e20240093. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240093>

OLIVEIRA, W. N. *et al.* (2023). Pharmacotherapeutic follow-up in patients with type 1 diabetes in context of judicialization: possibility optimize costs. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 59, e23264. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902023e23264>.

PERES, H. A. *et al.* (2022). Glycemic control and associated factors in patients with type 1 diabetes mellitus in primary care in Southeastern Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 58, e20985. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20985>

POPOVICIU, M. S. *et al.* Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. **J Pers Med**. 2023 Feb 26;13(3):422. doi: 10.3390/jpm13030422.

REIS, A. C. *et al.* (2019). Comparison of quality of life and functionality in type 2 diabetics with and without insulin. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, 65(12), 1464–1469. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1464>

SARBACKER, G. B.; URTEAGA, E. M. Adherence to Insulin Therapy. **Diabetes Spectr**. 2016 Aug;29(3):166-70. doi: 10.2337/diaspect.29.3.166.



SOU, T.; BERGSTRÖM, C. A. S. Contemporary Formulation Development for Inhaled Pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences** Volume 110, Issue 1 , January 2021, Pages 66-86.

YATURU, S. Insulin therapies: Current and future trends at dawn. **World J Diabetes**. 2013 Feb 15;4(1):1-7. doi: 10.4239/wjd.v4.i1.1.

ZHANG, C. *et al.* Long-acting inhaled medicines: Present and future. **Advanced Drug Delivery Reviews** Volume 204 , January 2024, 115146.