

# USO DE INSULINA INALÁVEL POR DIABÉTICOS SOB O PONTO DE VISTA FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Inhalable Insulin usage by diabetics from the pharmacological point of view: A integrative review*

Carolina Tavares de Sousa Vilela<sup>1</sup>, Abner Felipe Tomaz Camillozzi<sup>1</sup>, Ana Luiza Pinto Saraiva<sup>1</sup>, Ana Tereza de Freitas Lanza<sup>1</sup>, André Melo Rocha<sup>1</sup>, Cristiane Rodrigues Corrêa<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus é uma patologia que configura a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos. Decorrente desse quadro, a insulino terapia surge como alternativa de melhora de prognóstico desses indivíduos. Tendo em vista esse quadro, houve uma evolução dos métodos de administração desse hormônio, e um dos métodos mais inovadores foi o desenvolvimento da insulina inalável. Uma vez que a aplicação da insulina subcutânea requer procedimentos invasivos, a insulina inalável surge como uma alternativa de tecnologia avançada, podendo aumentar a adesão ao tratamento. **Objetivo:** Revisar os estudos acerca da insulina inalável, focando sua aplicabilidade, benefícios e riscos associados. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), SciELO, Lilacs, Google acadêmico (de 2000 a 2021). Foram selecionados artigos na língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, dos quais foram analisados os títulos e resumos para posterior leitura na íntegra dos artigos selecionados. Foram utilizados os descritores: “insulina inalável”, “terapia insulínica” e “diabetes”. **Resultado:** A administração da insulina inalável é uma alternativa segura e funcional para pacientes diabéticos. Ela trouxe eficiente controle glicêmico dos pacientes, não apresentando diferença significativa dos casos de hipoglicemia em relação à administração subcutânea. Ademais, os parâmetros farmacológicos tiveram poucas alterações, e, os que foram alterados mostraram vantagens em relação à insulina subcutânea. **Conclusão:** Apesar dos benefícios demonstrados pela insulina inalável, ainda há algumas divergências científicas sobre efeitos metabólicos do produto, que devem ser mais pesquisadas para que os seus efeitos sejam melhor elucidados.

**Palavras-chave:** Insulina, Insulinoterapia, Diabetes *mellitus*.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes *mellitus* is a pathology that represents the main cause of morbidity and mortality in developed countries. As a result of this situation, insulin therapy appears as an alternative to improve the prognosis of these individuals. Given that situation, there was an evolution in the methods of administering this hormone, and one of the most innovative methods was the development of inhalable insulin. Since the application of subcutaneous insulin requires invasive procedures, inhalable insulin comes as an alternative of advanced technology, which can increase adherence to treatment. **Objective:** To review studies on inhalable insulin, focusing on its applicability, benefits and associated risks. **Method:** A integrative review was carried out in the MEDLINE (by Pubmed), SciELO, Lilacs, Google Scholar databases (from 2000 until 2021). Articles in Portuguese, English, Spanish and French were selected, which the titles and abstracts were analyzed for later reading the full content of the selected articles. The descriptors were used: “inhalable insulin”, “insulin therapy” and “diabetes”. **Result:** The administration of inhaled insulin is a safe and functional alternative for diabetic patients. It brought efficient glycemic control of patients, with an insignificant difference in cases of hypoglycemia in relation to subcutaneous administration. In addition, the pharmacological parameters had little change, and those that were changed showed advantages over subcutaneous insulin. **Conclusion:** Despite the benefits demonstrated by inhalable insulin, there are still some scientific disagreements about the product’s metabolic effects, which should be further investigated so that its effects are best elucidated.

**Keywords:** Insulin, Insulin therapy, Diabetes *mellitus*.

<sup>1</sup> Acadêmico (a) do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG-Brasil

<sup>2</sup> Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG-Brasil

Autor para correspondência: Cristiane Rodrigues Corrêa – Alameda Ezequiel Dias, 275 – CEP: 30130-110 – Belo Horizonte, MG- Brasil. e-mail: cristiane.correa@cienciasmedicasmg.edu.br

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico de etiologia multifatorial caracterizado por hiperglicemia crônica e distúrbio metabólico relacionado a deficiências na secreção e/ou ação de insulina<sup>1,2</sup> e constitui a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos<sup>3</sup>, o que constitui uma preocupação crescente às autoridades e profissionais de saúde do mundo inteiro<sup>3, 4, 5</sup>.

A insulina é um hormônio classificado como anabólico que é secretado pelas células beta pancreáticas por estímulo do aumento da glicemia<sup>2</sup>. No DM, a redução da ação da insulina pode ocorrer pela deficiência da concentração desse hormônio por destruição das células beta-pancreáticas - como no caso do DM tipo 1, ou resistência à insulina associada à perda progressiva de sua secreção - DM tipo 2<sup>6</sup>. O tipo 1 da doença está mais relacionado às causas genéticas e mecanismo autoimune, portanto as taxas de incidência e prevalência são relativamente constantes. Por sua vez, o tipo 2 está relacionado principalmente com o desenvolvimento de obesidade, relevante no contexto atual de um crescente aumento da taxa de obesidade mundial<sup>2, 6</sup>.

Para que haja melhoria na detecção, prevenção e tratamento das complicações associadas à atual pandemia de diabetes, é fundamental que os profissionais tenham conhecimento sobre o metabolismo da glicose no organismo e dos principais mecanismos de ação envolvidos nos processos fisiopatológicos decorrentes dessa doença. Vale ressaltar que, mediante o conhecimento, é importante que o profissional estabeleça um tratamento individualizado e personalizado, com base nas características clínicas individuais<sup>4, 5, 7</sup>.

Em virtude das propostas terapêuticas utilizando-se extratos pancreáticos, como consequência a descoberta da insulina em 1921 através de estudos de isolamento da secreção interna pancreática<sup>1</sup>, em 1913, Banting e Macleod receberam o Nobel de Medicina e Fisiologia<sup>6</sup>. Desde então, muitos avanços foram desenvolvidos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o que inclui elaboração de insulina porcina livre de peptídeos imunogênicos, insulinas biossintéticas via tecnologia recombinante e, em 2006, aprovada pelo *Food and Drugs Administration* (FDA), agência regulamentadora norte-americana, a insulina inalável, como forma de otimizar a insulinoterapia, para pacientes com DM tipo 1 ou 2<sup>6,8</sup>.

O objetivo da insulinoterapia consiste em mimetizar o efeito metabólico induzido pela secreção insulínica endógena. É fundamental limitar o equilíbrio glicêmico pós prandial, sendo esse equilíbrio de glicemia fundamental para evitar hipo ou hiperglicemias, sendo a última, uma das maiores causas de complicações vasculares da DM<sup>9,10</sup>. Com o surgimento dos análogos de insulina de ação rápida (RAA, do inglês *rapid-acting insulin analogs*) diminuíram-se os riscos de hipoglicemia associados com a inoculação de insulina com perfil temporal de longa duração. Contudo, ainda se observam baixas taxas de absorção inerentes à administração no tecido subcutâneo, que não são rápidas o suficiente para atender as exigências fisiológicas<sup>9</sup>.

O desenvolvimento da insulina inalável, classificada como de ação ultra-rápida (URAI, do inglês *ultra-rapid-acting insulin*), advém da necessidade de um melhor controle da glicemia, visto que os perfis temporais de absorção oriundos das tradicionais formas

de inoculação não satisfazem de maneira plena as exigências farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Assim sendo, espera-se que os fatores limitantes tais como a hiperglicemia aguda e hipoglicemia tardia pós-prandiais sejam simultaneamente contornados e a nova rota de administração satisfaça critérios de segurança<sup>9</sup>.

Os pulmões possuem características físicas e histológicas que favorecem a administração de medicamentos: possuem um número muito grande de alvéolos pulmonares, os quais além de propiciar uma extensa superfície de contato, encontram-se ricamente perfundidos e vascularizados, e conta com um epitélio fino para garantir rápida absorção de substâncias direcionando-as à circulação sistêmica. Além disso, pelo fato de não estabelecer conexão direta com o sistema porta, minimiza-se a degradação hepática<sup>11,12,13</sup>.

O pâncreas secreta a insulina de duas maneiras: basal (secreção constante de insulina que permanece em níveis baixos no sangue o tempo todo) e bolus (liberação de quantidades maiores de insulina na corrente sanguínea em momentos de maior necessidade, por exemplo após as refeições). As insulinas de ação rápida são utilizadas para proporcionar ação semelhante a esses bolus de insulina<sup>14</sup>.

A insulina inalável teve sua comercialização autorizada para o tratamento de diabetes, pelo FDA, em junho de 2014, nos Estados Unidos, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2019<sup>15</sup>. Vale ressaltar que os estudos feitos anteriormente a essas datas foram feitos com caráter de autorização para estudos clínicos, e não para tratamento.

Batizada de Afrezza®, ela é comercializada em pó e sua utilização é feita por meio de um inalador para que o pó seja aspirado. A substância é levada ao pulmão e absorvida pela corrente sanguínea, reduzindo os níveis glicêmicos<sup>14</sup>. Como a aplicação da insulina subcutânea requer injeções diárias, a insulina inalável surge com uma alternativa de tecnologia avançada e menos invasiva, com ação ultrarrápida. Ela é absorvida rapidamente, começando a agir em 10 minutos, com pico em 15 minutos, e um efeito que dura de 2 a 3 horas, semelhante ao bolus do pâncreas saudável<sup>7,14</sup>.

A finalidade deste trabalho consiste em fazer uma revisão integrativa nas principais plataformas e base de dados sobre a aplicabilidade da insulina inalável como alternativa no tratamento do DM, baseando-se em evidências científicas oriundas de estudos experimentais efetuados recentemente. Paralelamente a isso, contextualizar a atual pandemia desta enfermidade, que justifica a relevância desse tema, introduzir aspectos importantes sobre os benefícios e riscos associados a essa via de administração terapêutica, sua farmacocinética e dinâmica.

## MÉTODO

Para a elaboração do presente artigo, foram feitas buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), SciELO, Lilacs, Google Scholar databases, utilizando como descritores os termos em português e inglês “insulina inalável”, “terapia insulínica” e “diabetes”. Os idiomas selecionados para a pesquisa foram essencialmente português, inglês, espanhol e francês. Como critério de inclusão, foram considerados artigos publicados entre 2000 e 2021 e, após

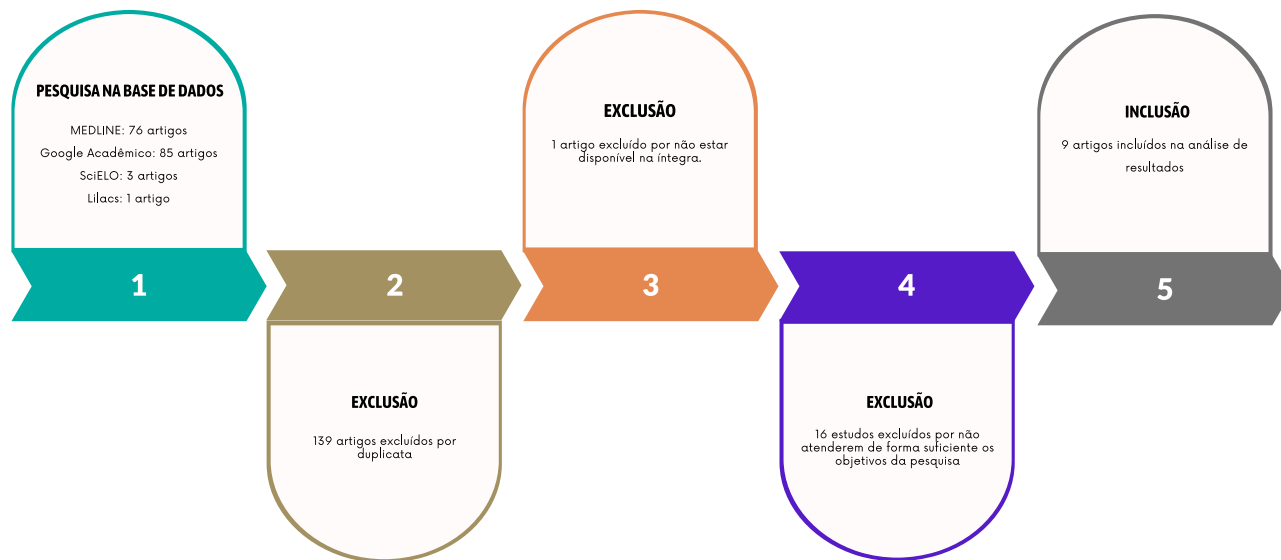
a seleção desses artigos, foram lidos os resumos e conclusões das opções fornecidas e os artigos que abordavam a respeito dos benefícios e riscos associados a essa via de administração terapêutica, sua farmacocinética e dinâmica. Os artigos que atenderam melhor à proposta da pesquisa bibliográfica foram selecionados, com o critério de análise dos riscos e benefícios do uso da insulina inalável. Os tipos de estudos selecionados foram os ensaios clínicos randomizados. Como critério de exclusão, descartou-se estudos não originais (revisões de literatura), artigos em outros idiomas, não disponíveis na íntegra, com metodologia

considerada falha e que não mencionam insulina inalável no título ou resumo (Figura 1).

## RESULTADOS

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos utilizados neste trabalho podem ser analisados na Tabela 1.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção de artigos



Fonte: AUTORES, 2021.

**Tabela 1:** Dados dos principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho

AUTOR/ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS
HOOGWERF et al, 2021 <sup>8</sup>	Results of a 24-Week Trial of Technosphere Insulin Versus Insulin Aspart in Type 2 Diabetes	Estudo randomizado (n = 309)	Comparar a eficácia glicêmica da insulina Technosphere (TI) versus a insulina aspart (IA), cada um adicionado à insulina basal, no diabetes tipo 2.	GE: Insulina Inalável Technosphere + Insulina Subcutânea Glargine GC: Insulina Subcutânea Aspart + Insulina Subcutânea Glargine <b>HbA1C (SD):</b> GE: Início: 8,97% (1,03%). Final: 7,9% (1,3%). GC: Início: 8,98% (1,3%). Final: 7,63% (1,03%). Diferença: 0,28%: p = 0,04 <b>Glicemia em jejum:</b> - <b>Peso corporal:</b> GE: -0,78kg (P = 0,0016). GC: +0,23kg. Diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,0007) <b>Hipoglicemia:</b> 1 evento: GE: 43%. GC: 54%. p = 0,035 <b>Hipoglicemia severa:</b> Idêntica nos dois grupos: Taxa de eventos: 0,3 <b>Impactos pulmonares:</b> Não houve diferenças significativas. <b>Efeitos adversos:</b> GE: 44,4%. GC:44,9%. Contudo, efeitos adversos graves que levaram a descontinuidade do estudo: GE: 9,9% e GC: 0%, sendo tosse a maior razão para descontinuidade. Tosse: 1 episódio: GE: 19,2% e GC: 3,8%.

(Continuação)

AUTOR/ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS
SKYLER <i>et al.</i> , 2001 <sup>16</sup>	Efficacy of inhaled insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study	Ensaio clínico randomizado (n = 73)	Determinar se a insulina inalável pré-prandial pode ser usada como uma substituta para injeções de insulina pré-prandiais sem descontrole glicêmico.	<p>GE: Insulina Inalável pré-prandial + Insulina Subcutânea <i>Ultralente</i> antes de dormir                      GC: Insulina Subcutânea 2-3 vezes por dia  <b>HbA<sub>1c</sub></b>: Houve diminuição dos valores ao final de 12 semanas. Pouca diferença significativa entre o grupo que recebeu a GC e GE.  <b>Peso corporal</b>: GE: aumento médio de 0,3 kg. GC: aumento de 0,7 kg. Não houve mudança significativa para ambos os grupos.  <b>Hipoglicemia</b>: GE: 94,3 %, média de 5,5 episódios por paciente por mês. GC: 83,8 %, média de 5,3 episódios por pacientes por mês. Ambos tiveram eventos leves a moderados. Diferença insignificante.  <b>Hipoglicemia severa</b>: GE: 14,3 %, média de 8,0 episódios desse tipo por paciente por mês. GC: 13,5 %, média de 10 episódios por paciente por mês. Diferença insignificante.  <b>Impactos pulmonares</b>: Não houve mudanças na espirometria, volume pulmonar, capacidade de difusão e saturação de oxigênio.  <b>Efeitos adversos</b>: Nenhum.</p>
CEFALU <i>et al.</i> , 2001 <sup>17</sup>	Inhaled Human Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	Estudo aberto randomizado amostras pareadas (n=26)	Verificar a segurança e eficácia do uso de insulina de administração via pulmonar para pacientes com diabetes tipo 2.	<p>GE: Insulina Inalável pós-prandial + Insulina Subcutânea <i>Ultralente</i> antes de dormir  <b>HbA<sub>1c</sub></b>: Início: 8,67 % ± 1,44 %. Final: 7,96 % ± 1,37 %. Diferença: -0,71 % ± 0,72 % (95 %, IC -1,00 % -0,42 %).  <b>Glicemia pós-prandial</b>: Não houve mudanças significativas entre o início e o final do estudo.  <b>Peso corporal</b>: Não houve mudança significativa de peso (-0,3 kg ± 2,9 kg).  <b>Hipoglicemia</b>: 69 %, média de 0,83 episódios por mês.  <b>Hipoglicemia severa</b>: Não ocorreram eventos.  <b>Impactos pulmonares</b>: Não houveram mudanças significativas nos resultados de espirometria, volume pulmonar, capacidade de difusão nem na saturação de oxigênio.  <b>Efeitos adversos</b>: Nenhum.</p>
HOLLANDER <i>et al.</i> , 2004 <sup>18</sup>	Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Exubera) Compared with Subcutaneous Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes	Ensaio clínico randomizado (n=520)	Controle glicêmico usando insulina em pó seco inalada mais uma injeção única de insulina de ação prolongada comparada com um regime convencional em pacientes com diabetes tipo 2, administrado anteriormente com pelo menos duas injeções diárias de insulina.	<p>GE: Insulina Inalável Exubera pré-prandial + Insulina Subcutânea <i>Ultralente</i> antes de dormir                      GC: Insulina Subcutânea pelo menos 2 vezes por dia (Insulina Regular + Insulina NPH)  <b>HbA<sub>1c</sub></b>: GE: -0,7 %. GC: -0,6 %. Diferença: -0,07 % (95 % IC -0,32 a 0,17). HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %: GE: 46,9 %. GC: 31,7 % (odds ratio 2,27, 95 % IC 1,24-4,14).  <b>Glicemia em jejum</b>: Início → GE: 152 mg/dL (8,44 mmol/L). GC: 158 mg/dL (8,77 mmol/L). Na 24ª semana → GE: 132 mg/dL (7,33 mmol/L). GC: 149 mg/dL (8,27 mmol/L). A diferença de -15,9 mg/dL a favor de GE (95 % IC -26,6 a -5,2).  <b>Peso corporal</b>: GE: Permaneceu estável na média de 90,5 kg. GC: 89,2 kg no início, 90,6 kg na 24ª semana. Diferença entre os grupos foi -1,29 kg (95 % IC -1,98 a -0,59).  <b>Hipoglicemia</b>: GE: 1,4 eventos por indivíduo/mês. GC: 1,6 eventos por indivíduo/mês (razão de risco 0,89, 95 % IC 0,82 a 0,97).  <b>Hipoglicemia severa</b>: GE: 4 eventos (taxa bruta 0,5/100 eventos-mês). GC: 1 evento (0,1/100 eventos-mês).  <b>Impactos pulmonares</b>: Alterações médias na FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC, e DL<sub>CO</sub> foram pequenas e similares entre os dois grupos de tratamento.  <b>Efeitos adversos</b>: GE: tremores (29 %), astenia (18 %), sudorese (17 %) e tontura (15 %). GC: tremores (27 %), sudorese (20 %), astenia (14 %) e tontura (13 %). Todos são sintomas compatíveis com hipoglicemia.                      Tosse → GE: 21 %. GC: 2 %.                      Anormalidades clínicas laboratoriais → GE: 32 %. GC: 39 %. As mais frequentes estavam na análise de urina (aumento da glicose na urina, leucócitos na urina e cilindros hialinos - sinal de desidratação).</p>
MCGILL <i>et al.</i> , 2020 <sup>19</sup>	Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus	Estudo randomizado, fase 3, multicêntrico, duplo cego	Primário: comparar as duas propostas de tratamento. Secundários: avaliar as metas de HbA <sub>1c</sub> (inferior a 6,5% e a 7%); resultados em teste de ingestão de refeição padronizada; e impacto no peso corporal.	<p>GE: Insulina Inalável Technosphere + Insulina Subcutânea Glargine                      GC: Insulina Subcutânea Lispro + Insulina Subcutânea Glargine  <b>HbA<sub>1c</sub> (SD)</b>: GE: Início: 7,8% (0,56). Final: 7,7% (0,84). GC: Início: 7,6% (0,61). Final: 7,6% (0,74). Diferença não significativa  <b>Glicemia em jejum (SD) (mg/dL)</b>: GE: Início: 179,4 (73,1). Final: 137,79 (56,3). GC: Início: 177,67 (69,2). Final: 169,29 (75,0). p &lt; 0,05  <b>Peso corporal (kg) [SD]</b>: GE: 75,30 [13,76] e GC: 74,75 [14,01]. Sem alterações significativas.  <b>Hipoglicemia</b>: GE: 96,9% e GC: 96,9%. (p = 0,0345)  <b>Hipoglicemia severa</b>: GE: 23,1% e GC: 35,4% (p = 0,9070).  <b>Impactos pulmonares</b>: Sem diferenças significativas.  <b>Efeitos adversos</b>: Tosse: GE: 48%.</p>

(Continuação)

AUTOR/ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS
ROSENSTOCK <i>et al.</i> , 2010 <sup>20</sup>	Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily Biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomized trial	Ensaio clínico aleatorizado (n=448)	Verificar a eficácia e a tolerância do uso de insulina inalável Technosphere em um programa com ampla variedade de pacientes com diabetes tipo 2.	<p>GE: Insulina Inalável Technosphere + Insulina Subcutânea Glargine GC: Insulina Subcutânea Biaspart</p> <p>Na 52ª semana: <b>HbA<sub>1c</sub></b>: GE: -0,66 %. GC: -0,72 %. Parâmetros similares. <b>Glicemia em jejum</b>: GE: 7,8 mmol/L (-2,0 mmol/L). GC: 8,7 mmol/L (-1,0 mmol/L). p = 0,0029. <b>Peso corporal</b>: GE: + 0,9 kg. GC: +2,5 kg. p=0,0002. <b>Hipoglicemia</b>: GE: 99 pacientes (31 %). GC: 163 (49 %). p = 0,0001 <b>Hipoglicemia severa</b>: Menos ocorrências em GE. <b>Impactos pulmonares</b>: FEV<sub>1</sub> foram semelhantes em ambos os grupos. GE: -0,13 L. GC: -0,09 L. p=0,2173. <b>Efeitos adversos</b>: Tosse → GE: 32 %. GC: 4 %</p>
ROSENSTOCK <i>et al.</i> , 2015 <sup>21</sup>	Inhaled Technosphere Insulin Versus Inhaled Technosphere Placebo in Insulin-Naive Subjects with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetic Agents	Ensaio clínico randomizado, duplo cegamento e internacional (n=353)	Investigar a eficácia e segurança da TI prandial, um tipo de insulina inalada com perfil de ação distinto, em pacientes intolerantes à insulina e com diabetes tipo 2 pouco controlada por agentes antidiabéticos (OADs).	<p>GE: Insulina Inalável prandial (TI) GC: Placebo Inalável prandial (TP) + medicamentos antidiabéticos (OADs)</p> <p><b>HbA<sub>1c</sub></b>: GE: -0,82 %. GC: -0,42 %. p= 0,0001. HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0 % → GE: 19 %. GC: 38 %. p = 0,0005. <b>Glicemia em jejum</b>: GE: -11mg/dL. GC: -4mg/dL. p = 0,1698. <b>Peso corporal</b>: GE: +0,5 Kg. GC: -1,1 Kg. p=0,0001. <b>Hipoglicemia</b>: GE: 67,8 %. GC: 30,7%. p=0,0001. <b>Hipoglicemia severa</b>: GE: 5,7 %. GC: 1,7 %. p=0,0943. GE: 2,37 eventos por 100 pacientes-mês. GC: 0,60 eventos por 100 pacientes-mês. p = 0,2024 (provavelmente devido a um caso isolado de um paciente no grupo TI que apresentou nove episódios de hipoglicemia severa nas primeiras 4 semanas do estudo). <b>Impactos pulmonares</b>: FEV<sub>1</sub> → Início: GE: 2,9 L. GC: 2,8 L. Após 24ª semanas: GE: -0,13L. GC: -0,04L. Resolvido 4 semanas após fim do experimento. Não houve outras alterações clínicas importantes em ambos os grupos. <b>Efeitos adversos</b>: GE: 61,0 %. GC: 51,1 %. Tosse → GE: 23,7 %. GC: 19,9 %. Em ambos os grupos, a tosse era predominantemente intermitente ou com um único episódio de severidade baixa ou moderada, geralmente 10 min após inalação dos medicamentos. A incidência foi maior na primeira semana do tratamento e tenderam a diminuir com o tempo. Nenhum desses eventos foi considerado sério.</p>
BODE <i>et al.</i> , 2015 <sup>22</sup>	Inhaled Technosphere Insulin compared with Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial	Ensaio clínico randomizado (n=518)	Demonstrar a não inferioridade da TI-Gen2 em combinação com insulina basal em comparação à insulina Asparte em combinação com insulina basal em seu efeito na HbA <sub>1c</sub> (Hemoglobina Glicada) em pacientes com diabetes tipo 1. Comparar a segurança pulmonar em pacientes recebendo TI quando administrados através do TI-Gen2 ou TI-MedTone inaladores.	<p>GE: Insulina Inalável Technosphere prandial (TI-Gen2) GC: Insulina Subcutânea Asparte</p> <p><b>HbA<sub>1c</sub></b>: GE: -0,21% (-2,3 mmol/mol). GC: -0,40% (-4,4 mmol/mol). Diferença: 0,19% (2,1 mmol/mol) (95% IC 0,02-0,36). HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% (53,0 mmol / mol): GE: 18,3%. GC: 30,7%. <b>Glicemia em jejum</b>: GE: -25,3 mg/dL. GC: 10,2 mg/dL. Diferença foi estatisticamente significativo a favor de TI-Gen2 (-35,4 mg/dL, p=0,001) <b>Peso corporal</b>: GE: -0,4 kg. GC: +0,9 kg. p = 0,0102. <b>Hipoglicemia</b>: GE: 14,0 eventos/paciente-mês. GC: 9,8 eventos/paciente-mês. p &lt;0,0001. <b>Hipoglicemia severa</b>: GE: 8,1 eventos/100 meses-paciente. GC: 14,5 eventos/100 meses-paciente. p=0,1022 <b>Impactos pulmonares</b>: FEV<sub>1</sub> (40 ml) → Diferença entre a linha de base e o uso de TI e desapareceu com a descontinuação da TI. As mudanças no FEV<sub>1</sub> e FVC não foram clinicamente significativas. <b>Efeitos adversos</b>: GE: 58,0%. GC: 43,3%. Tosse → GE: 31,6%. GC: 2,3%. Geralmente leve, foi o evento adverso mais frequente, levando à descontinuação em 5,7% dos pacientes.</p>
MANNKIND CORPORATION, 2016 <sup>7</sup>	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin	Ensaio clínico randomizado (n = 12)	Comparar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da insulina inalável em relação à subcutânea (Lispro) em indivíduos com DM tipo 1.	<p>Perfil cinético com pico máximo de insulina tempo tmáx = 8 minutos, concentração Cmáx = 51 µU/mL, retorno ao valor basal em 180 a 240 minutos (Inalável). Pico máximo tmáx = 50 minutos, concentração Cmáx = 34 µU/mL, retorno ao valor basal em 280 minutos (Lispro).</p>

GE – Grupo experimental, GC – Grupo controle, FEV<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado em 1 segundo, HbA<sub>1c</sub> – Hemoglobina glicada, TI - Technosphere® Insulin, FVC – Capacidade vital forçada, TLC – Capacidade total pulmonar, DL<sub>CO</sub> – Capacidade de difusão de monóxido de carbono.

Fonte: AUTORES, 2021.

## DISCUSSÃO

Os estudos realizados abordaram as alterações nos parâmetros em indivíduos com diabetes tipo 1<sup>16,19,22</sup> ou com diabetes tipo 2<sup>8,11,20,21</sup>. Além de um estudo realizado em indivíduos hígidos, analisando e comparando os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos da insulina inalável com a subcutânea<sup>9</sup>. A maioria desses estudos incluíram apenas pacientes em tratamento estável e controlado da diabetes com insulinoterapia<sup>8,11,16,18,19,20,21,22</sup>. E levaram em consideração doenças de base pulmonar para exclusão do estudo.

### Propriedades farmacocinéticas da insulina inalável

O estudo aleatorizado realizado por Baughman *et al.* (2013) *apud* Heinemann *et al.* (2017)<sup>9</sup> em sua fase 1, teve como objetivo avaliar a resposta farmacodinâmica dose-proporcional e linear em 32 indivíduos saudáveis. A partir das concentrações do peptídeo C, foram comparados os perfis temporais após a administração de 4, 12, 24 e 32 U de insulina inalável em relação a 15 U de insulina subcutânea. Os perfis cinéticos de insulina inalável demonstraram rápida absorção, atingindo pico máximo de concentração (tmáx) cerca de 15 minutos após administração e retornaram ao seu valor basal em 180 minutos. O tempo de meia vida (t1/2) possui intervalo de aproximadamente 28,2 a 38,8 minutos, menor do que se comparado com a subcutânea, que atingiu 144,6 minutos<sup>9</sup>. O estudo realizado por Mannkind Corporation (2016)<sup>7</sup> *apud* Heinemann *et al.* (2017)<sup>9</sup> na fase 1, comparou 8 U de insulina inalável com a injeção subcutânea de insulina lispro em 12 pacientes com diabetes tipo 1. O perfil cinético de insulina inalável atingiu pico máximo num tempo tmáx cerca de 8 minutos após administração, atingindo a concentração Cmáx de 51 µU/ml e retornou ao seu valor basal em 180 a 240 minutos. Por sua vez, na insulina lispro, que é um RAA, o pico máximo aconteceu em tmáx 50 minutos após a administração, com concentração máxima (Cmáx) de 34 µU/ml e retornou ao seu valor basal em 280 minutos<sup>9</sup>.

Ambos os estudos demonstram o perfil de ação ultrarrápida da insulina inalável quando comparados com a insulina administrada por via subcutânea, o que indica que os fatores limitantes deletérios como a hiperglicemia aguda e hipoglicemia tardia pós-prandiais possam ser simultaneamente contornados. Além disso, a capacidade de ajustar a dosagem de insulina a ser inalada flexibiliza o dia a dia do paciente, pois permite compatibilizar as necessidades do uso desse hormônio em função da carga da refeição - seja ela leve ou copiosa - e com isso, obter um melhor controle e otimizar o perfil temporal de sua glicemia<sup>7,15</sup>.

### Farmacocinética e toxicologia do Fumaril-dicetopiperazina

Para atingir os pulmões, o pó que é composto de insulina humana recombinante faz uso de um excipiente inerte - que não facilita a absorção da droga, apenas funciona como matriz carreadora - denominado fumaril-dicetopiperazina (FDKP), altamente solúvel em água, que se cristaliza em micropartículas com diâmetro ótimo maximizando as propriedades aerodinâmicas e facilitando a entrega da insulina para as porções profundas dos pulmões<sup>11,13</sup>. Nesse ponto, o FDKP é absorvido, cai na corrente sanguínea e é excretado na urina sem sofrer alterações, ou seja, não é metabolizado<sup>23,24</sup>. Estudos realizados *in vitro* comprovaram que excipiente não é citotóxico às células pulmonares humanas, não havendo indicação de nenhum efeito nas junções oclusivas do epitélio pulmonar<sup>25</sup>. A estimativa do tempo de meia vida no pulmão da insulina inalável e do FDKP é de cerca de 1 hora, sugerindo que o acúmulo potencial durante a

administração crônica da insulina inalável é mínimo<sup>26</sup>.

No estudo aleatorizado, duplo-cego de Baughman *et al.* (2011)<sup>27</sup>, a segurança cardiovascular foi analisada em 48 indivíduos (26 homens e 22 mulheres) comparando-se 20 mg e 40 mg de FDKP, placebo e 400 mg de Moxifloxacina (grupo de controle-ativo). Foram obtidos os eletrocardiogramas 45, 30 e 15 minutos antes da dose e 5, 10, 15, 20, 30 minutos e 1, 2, 3, 4, 8, 12, 23 horas pós-administração. Doses terapêuticas e supraterapêuticas não levaram a alterações no intervalo QT, na frequência cardíaca, na condução atrioventricular, tão pouco na despolarização cardíaca em termos de intervalo PR e complexo QRS<sup>27</sup>.

Os estudos para análise do FDKP corroboram com a utilização do carreador, que favorece a ação da insulina inalável. Uma vez que o mesmo não apresentou citotoxicidade, nem acometimento hepático. Além de possuir uma meia vida compatível com a utilização da insulina inalável.

### Propriedades farmacodinâmicas da insulina inalável

Segundo Potocka *et al.* (2009)<sup>28</sup>, o efeito de 12 U de insulina inalável foi comparada com 12 U de lispro subcutânea e 4 mg de Exubera (primeira versão de insulina inalável) num teste de provocação padronizado em 18 pacientes com DM tipo 2 e função pulmonar normal. Diferenças significativas na supressão da produção de glicose endógena (EGP) em intervalos de tempo 40, 75 e 130 minutos após a administração foram obtidos, comparando-se a inalável e lispro (p < 0,002, 40 minutos) e a inalável com Exubera (p < 0,05, 2 horas)<sup>28</sup>, o que mostra uma ação supressora da EGP mais rápida a partir do tratamento com insulina inalável.

### Fatores de avaliação

Nos estudos que analisaram os valores de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) ao final do período de tratamento, a maioria mostrou que não houve diferença significativa nos níveis de HbA<sub>1c</sub> entre os grupos que receberam insulina inalável e o grupo controle que recebeu insulina subcutânea, mantendo o tratamento padrão<sup>16,18,19,20,22</sup>. No entanto, foi demonstrado em alguns estudos a diminuição mais expressiva de hemoglobina glicada em grupos que receberam insulina inalável do que no grupo que recebeu outras formas de tratamentos<sup>8,11,21</sup>. Corroborando com a ação positiva da insulina inalável que pode atingir níveis semelhantes ao tratamento convencional ou mesmo promover uma maior redução dos seus níveis.

Os valores de glicemia em jejum nos pacientes ao final do período de tratamento foram significativamente menores ao final do período de tratamento no grupo que recebeu insulina inalável, quando comparados com os pacientes do grupo controle desses estudos que em seguiram o tratamento padrão com insulina injetável<sup>18, 19, 20, 22</sup>. Apenas o estudo de Rosenstock *et al.* (2015)<sup>21</sup> mostrou que não houve diferença significativa na redução dos valores médios de glicemia em jejum entre os dois grupos, apesar de ambos apresentarem valores menores ao final do período quando comparados ao início de tratamento<sup>21</sup>.

Na alteração de peso corporal nos pacientes ao final do período de tratamento não foi observada mudança significativa de peso ao final do estudo entre os grupos comparados<sup>11, 16, 19</sup>. Porém alguns estudos apontaram que houve diferença, sendo que o ganho de peso foi

maior no grupo da insulina subcutânea<sup>8,18,20,22</sup>. Apenas Rosenstock *et al.* (2015)<sup>21</sup> demonstrou um aumento modesto, porém significativo ( $p = 0,0001$ ), da média de peso no grupo que recebeu insulina inalável (+0,5 Kg) comparado com uma diminuição no grupo que recebeu placebo inalável mais agentes antidiabéticos orais (-1,1 Kg), porém o estudo difere dos demais estudos na metodologia. Pois nos demais os grupos avaliaram a ação da insulina inalável com insulina subcutânea<sup>11,16,18,19,20,22</sup>, enquanto no último a insulina inalável foi comparada com antidiabéticos orais<sup>21</sup>.

Os episódios de hipoglicemia ocorrem em vários estudos, mas a grande maioria deles constatou que ocorreram menos episódios nos grupos que receberam insulina inalável comparado com os outros grupos que receberam a insulina subcutânea<sup>8, 18, 20, 22</sup>. Os estudos de Rosenstock *et al.* (2015)<sup>21</sup> e Skyler *et al.* (2001)<sup>16</sup> apresentaram resultados diferentes, demonstrando que o grupo que recebia insulina inalável apresentou maior incidência de casos de hipoglicemia leve ou moderada (67,8% e 94,3%, respectivamente), comparada com o grupo que recebia outros agentes antidiabéticos (30,7 % e 83,8 %, respectivamente)<sup>16,21</sup>.

Estudos realizados por Cefalu *et al.* (2001)<sup>17</sup>, Skyler *et al.* (2001)<sup>16</sup>, McGill *et al.* (2021)<sup>19</sup> e Hollander *et al.* (2004)<sup>18</sup> não encontraram alterações significativas em exames que avaliam a função pulmonar. Contudo, devido à ausência de uma metodologia bem estruturada, os resultados encontrados são insuficientes para responder se o uso de insulina inalável compromete ou não a função pulmonar. Assim, os autores sustentam que estudos de maior escala e horizontes de tempo devem ser realizados para fornecer dados mais consistentes<sup>11, 16, 18</sup>.

Dados mais robustos foram obtidos por Rosenstock *et al.* (2010)<sup>20</sup>, Bode *et al.* (2015)<sup>22</sup> e Rosenstock *et al.* (2015)<sup>21</sup>, visto que os testes foram realizados em laboratório e seguiram as diretrizes preconizadas pela American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS). Os parâmetros avaliados foram capacidade vital forçada, volume expiratório forçado em 1 segundo, capacidade pulmonar total e capacidade de difusão de monóxido de carbono, por espirometria. Segundo os autores, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas dos parâmetros que analisavam a função pulmonar entre os grupos de indivíduos que receberam insulina inalável e grupo controle<sup>20,21,22</sup>.

### Eventos Adversos

Segundo Cefalu *et al.* (2001)<sup>17</sup> e Skyler *et al.* (2001)<sup>16</sup> não houve efeito adverso referente ao uso de insulina inalável. Por sua vez, McGill *et al.* (2021)<sup>19</sup> relatou que 48% dos participantes tiveram episódios de tosse, sendo intermitentes e geralmente ocorrendo dentro de 10 minutos após a administração da insulina inalável. Hollander *et al.* (2004)<sup>18</sup> constatou uma diferença na incidência de tosse com grau moderado e médio entre o grupo que fez uso de insulina inalável de 21% no grupo experimental, contra 2% dos que receberam subcutânea. Entretanto, a prevalência decresceu ao longo do estudo, sem que houvesse desistências em função desse evento adverso. Além disso, como efeito adverso foi constatado que o grupo que utilizou a insulina inalável desenvolveu um aumento dos níveis séricos de anticorpos anti-insulina<sup>11, 16, 18</sup>. Hoogwerf *et al.* (2021)<sup>8</sup> relata que a tosse foi motivo para que o estudo fosse descontinuado em 9,9% dos casos. A tosse e a dispnéia foram motivos para a descontinuação do estudo, segundo McGill *et al.*

(2021)<sup>19</sup>.

A diminuição da ocorrência de episódios de tosse ao longo do tratamento também foi constatada no estudo de Rosenstock *et al.* (2010)<sup>20</sup>. Em 103 pacientes (32 %) tratados com insulina inalável junto com insulina Glargine relataram tosse até 10 minutos após a inalação, índice maior se comparado com 14 indivíduos (4%) que receberam insulina biaspart. Cerca de 45% (146 dos 323) dos pacientes do grupo tratamento apresentaram infecções das vias aéreas superiores, ao passo que 41% (135 de 331) do grupo controle também desenvolveram infecções, ou seja, não há uma correlação direta do uso da medicação com a susceptibilidade ao desenvolvimento de patologias no trato respiratório<sup>20</sup>.

Segundo Bode *et al.* (2015)<sup>22</sup> foram relatados efeitos adversos em 31,6% dos pacientes que utilizaram o inalador TI-Gen2; por sua vez, em 22,5% daqueles que fizeram uso de seu dispositivo precursor, o TI-MedTone; e, por fim, observou-se em 2,3% que usaram insulina Asparte subcutânea. Dentre o conjunto desses efeitos adversos relatados, destaca-se que as maiores queixas foram: tosse, infecção nas vias aéreas superiores, dor de cabeça entre outros, respectivamente<sup>22</sup>. Da mesma forma, Rosenstock *et al.* (2015)<sup>21</sup> relatou que tosse seca foi o evento adverso mais prevalente, ocorrendo similarmente (23,7 % e 19,9 %) entre os grupos em estudo já mencionados, sendo que em nenhum deles foi considerado grave<sup>21</sup>.

Chan *et al.* (2017)<sup>4</sup> relata que embora a administração da TI tenha sido relacionado a efeitos pulmonares como tosse e irritação, o tratamento apresentou boa tolerância por parte dos pacientes que participaram dos estudos. Relatando ser indicado o acompanhamento da função pulmonar nos pacientes ao longo do tratamento.

## CONCLUSÃO

Através dessa revisão integrativa, infere-se que o uso da insulina inalável pode ser uma nova alternativa de administração desse hormônio nos pacientes com DM, sendo menos invasiva que a insulina subcutânea. E permite a manutenção e controle da glicemia, além de contornar fatores limitantes deletérios tais como os eventos hiperglicêmicos agudos e hipoglicêmicos tardios pós-prandiais. Destaca-se a versatilidade no ajuste da dosagem, o que permite compatibilizar as necessidades de insulina com os diferentes tipos de refeições diárias, conferindo uma maior liberdade nos hábitos alimentares e sociais. Adicionalmente, abre-se a oportunidade de mitigar queixas inerentes à forma de aplicação da modalidade subcutânea, as sucessivas injeções são constantes motivo de desconforto e menor adesão ao tratamento por parte de alguns pacientes, fatores os quais combinados podem contribuir para uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Embora os resultados obtidos nos estudos com a insulina inalável tenham se mostrado promissores, os possíveis efeitos colaterais e mecanismos metabólicos associados ainda não foram bem elucidados, visto que se observam divergências entre os trabalhos efetuados. Com o avanço das pesquisas científicas, o uso da insulina inalável como alternativa terapêutica para os pacientes diabéticos pode se consolidar como opção segura e eficaz.

Portanto, devem ser realizados mais ensaios clínicos com um número maior de amostras e rigor metodológico, atestando a segurança e a eficácia da insulina inalável, uma vez que a utilização desse tipo de tratamento pode aumentar a adesão ao tratamento por ser um procedimento menos invasivo, que melhora a qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

- Sousa Z, Neves MC, Carvalho D. Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2019; 14(3):120-8.
- Oliveira VP, Carvalho L de S, Da Paz SMRS, dos Santos MM. Reflexões sobre a relação entre resistência à insulina, diabetes mellitus e obesidade na adolescência à luz da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]*. 2020 [cited 2022 Mai 30];41:e2105. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2105> doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e2105.2020>
- Yadav R, Jain N, Raizada N, Jhamb R, Rohatgi J, Madhu SV. Prevalence of diabetes related vascular complications in subjects with normal glucose tolerance, prediabetes, newly detected diabetes and known diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews [Internet]*. 2021 [cited 2022 Mai 30];15(5):e102226. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402121002460?via%3Dihub> doi <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102226>
- Chan J, Cheng-Lai A. Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. *Cardiology in Review*. 2017; 25(3):140-6.
- Saraiva JFK, Hissa MN, Felício JS, Cavalcanti CAJ, Saraiva, GL, Piha T *et al*. Diabetes mellitus no Brasil: características clínicas, padrão de tratamento e custos associados ao cuidado da doença. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2016; 8(2):80-90.
- Barros JP, Errante, PR. Insulinas utilizados no controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2019; 16(44): 161-72.
- AFREZZA® (insulin human) inhalation powder [package insert on the Internet]. Danbury (CT). MannKind Corporation; 2019 [cited 2022 Mai 30]. Available from: <https://afrezza.com/wp-content/uploads/2020/01/Prescribing-Information-2019.pdf>
- Hoogwerf BJ, Pantalone KM, Basina M, Jones MC, Grant M, Kendall DM. Results of a 24-week trial of technosphere insulin versus insulin aspart in type 2 diabetes. *Endocrine Practice*. 2021; 27(1):38-43.
- Heinemann L, Baughman R, Boss A, Hompesch M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11(1):148-56.
- Baptista MHB, Dourado FC, Gomides DS, Teixeira CRS, Freitas MCF, Pace AE. Educação em Diabetes Mellitus para automonitorização da glicemia: estudo quase-experimental. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019; 72(6): 1601-8.
- Yu J, Zhang Y, Wang J, Wen D, Kahkoska AR, Buse JB *et al*. Glucose-responsive oral insulin delivery for postprandial glycemic regulation. *Nano Research*. 2019; 12(7):1539-45.
- Mühlfeld C. Stereology and three-dimensional reconstructions to analyze the pulmonary vasculature. *Histochemistry and Cell Biology*. 2021; 156(2):83-93
- Strong P, Ito K, Murray J, Rapeport G. Current approaches to the discovery of novel inhaled medicines. *Drug Discovery Today*. 2018; 23(10):1705-17.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. 2019 [cited 2022 Mai 30]. 491 p. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
- Mohanty RR, Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. *Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet]*. 2017 [cited 2022 Mai 30];11(4):OE01-OE02. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449846/> doi: 10.7860/JCDR/2017/23626.9732
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL *et al*. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *The Lancet*. 2001; 357 (9253):331-5.
- Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL *et al*. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 13(3): 203-7.
- Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS *et al*. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2356-62.
- McGill JB, Weiss D, Grant M, Jones MC, Kendall DM, Hoogwerf BJ. Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*. 2021; 13(2):164-72.
- Rosentock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC *et al*. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2010; 375(9733): 2244-53.
- Rosentock J, Franco D, Korpachev V, Shumel B, Ma Y, Baughman R *et al*. Inhaled Technosphere insulin versus inhaled Technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*. 2015; 38(12):2274-81.
- Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB *et al*. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2266-73.
- Xia Y, Su Y, Wang Q, Yang C, Tang B, Zhang Y *et al*. Preparation, characterization, and pharmacodynamics of insulin-loaded fumaryl diketopiperazine microparticle dry powder inhalation. *Drug Delivery*. 2019; 26(1):650-60.
- Shen Y, Lu M, Liu J, Tu J, Yin Y, Li W. Fumaryl Diketopiperazine Microspheres Platform Design for Protein Pulmonary Delivery in Diabetes Rats Model. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2020; 16(8):1241-53.
- Angelo R, Rousseau K, Grant M, Leone-Bay A, Richardson P. Technosphere® insulin: defining the role of technosphere particles at the cellular level. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019; 3(3):545-54.
- Cassidy JP, Amin N, Marino M, Gotfried M, Meyer T, Sommerer K *et al*. Insulin lung deposition and clearance following Technosphere® insulin inhalation powder administration. *Pharmaceutical Research*. 2011; 28(9):2157-64.
- Baughman RA, Haworth PC, Litwin JS, Mc Dowell JA, Cassidy JP, Boss AH. No Cardiac Effects Found with Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Technosphere (R) Inhalation Powder: Results from a Thorough QTc Clinical Study. *Diabetes*. 2011; 69(4):401-10.
- Potocka E, Hovorka R, Baughman RA, Umpleby M, Diaz MLM, Chen R *et al*. AFRESA (TM) Suppresses Endogenous Glucose Production Earlier Than a Rapid-Acting Analog (Lispro) and Inhaled Exubera (R). In: 69th Annual Meeting of the American-Diabetes-Association; 2009 Jun 5-9; New Orleans (LA), EUA. American Diabetes Association; 2009.