

## INSULINA INALÁVEL NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO

Inhalable insulin in the treatment of diabetes mellitus: a review

Lorena Beneduci Ferreira, Juliana Lenza Resende, Maria Clara Ferreira Melo, Daniela Comelis Bertolin

Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP

[Autor correspondente: [juliana.l.resende@gmail.com](mailto:juliana.l.resende@gmail.com)]

### RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças crônicas de maior impacto econômico em saúde devido às diversas complicações relacionadas ao mau controle metabólico. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) têm apontado para um grande aumento da prevalência da doença em nível mundial. Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), o Brasil ocupa o 4º lugar entre os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes. O recente avanço no campo da insulínoterapia, incluindo a disponibilidade de insulina inalável pode potencialmente levar a formas farmacêuticas mais atrativas da aplicação do hormônio, contornando alguns dos desafios da terapia com insulina injetável. O presente estudo consiste em uma revisão da literatura sobre insulina inalável e seu uso no tratamento do DM 1 e 2. Para isso, foi realizada uma busca, nas bases de dados Scielo e Pubmed, por artigos completos sobre tratamento do DM 1 e 2 com insulina inalável, publicados no período de 2015 a 2020. Após análise dos estudos selecionados, pode-se concluir que a insulina inalável é eficaz no tratamento do DM. Entretanto, seu emprego depende da ausência de contraindicações absolutas, dentre elas a presença de problemas respiratórios e o tabagismo

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, insulina inalada, insulina *Technosphere*

### ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is one of the chronic diseases with the greatest economic impact on health due to several complications related to poor metabolic control. Data from the World Health Organization (WHO) have pointed to an increase in the prevalence of the disease worldwide. According to the *International Diabetes Federation* (IDF), Brazil ranks 4<sup>th</sup> among the 10 countries with the highest number of individuals with diabetes. Recent advances in the field of insulin therapy, including the availability of inhalable insulin may potentially lead to more attractive dosage forms of hormone application, circumventing some of the challenges of injectable insulin therapy. The present study consists of a literature review on inhalable insulin and its use in the treatment of DM 1 and 2. For this, a search was performed in the Scielo and Pubmed databases for complete articles on the treatment of DM 1 and 2 with inhalable insulin, published from 2015 to 2020. After analyzing the selected studies, we concluded that inhaled insulin is effective in the treatment of DM. However, its use depends on the absence of absolute contraindications, including the presence of respiratory problems and smoking

**Keywords:** Diabetes Mellitus, inhalable insulin, *Technosphere* insulin

## Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela deficiência relativa ou absoluta de insulina, resultando em hiperglicemia <sup>(1)</sup>.

O Diabetes tipo 1 (DM1) geralmente se apresenta na infância. Caracteriza-se como um distúrbio metabólico crônico resultante de infiltração autoimune do sistema de ilhotas pancreáticas levando à sua destruição, com consequente cessação da produção de insulina <sup>(2,3)</sup>. São características, o surgimento gradual de auto anticorpos específicos do pâncreas e a hiperglicemia severa, frequentemente associada a graves complicações de saúde <sup>(4,5)</sup>.

O Diabetes tipo 2 (DM2) se desenvolve na adolescência ou na idade adulta e está associado à diminuição da produção da insulina pelo pâncreas e/ou à resistência à ação do hormônio, muitas vezes como resultado de um estilo de vida sedentário, obesidade e envelhecimento. A incidência de novos casos de DM2 continua aumentando nos Estados Unidos e em todo o mundo, sendo o Brasil um dos países com maior número de portadores da doença. Muitos desses pacientes podem requerer o uso de terapia exógena com insulina para controle da doença, quando outras formas de terapia se tornam ineficazes <sup>(2,3,6,7)</sup>.

Já o Diabetes Mellitus gestacional desenvolve-se durante a gravidez como resultado da resistência hormonal à insulina <sup>(2)</sup>.

A insulina é um hormônio produzido exclusivamente pelas células beta-pancreáticas, localizadas em aglomerados conhecidos como ilhotas de Langerhans. A secreção da insulina é uma resposta a alterações na concentração da glicose sérica. Na ausência de secreção do hormônio, é necessário administrá-lo na forma de injeção ou inalação <sup>(8)</sup>.

Atualmente, em laboratório, a tecnologia do DNA recombinante tem sido usada para desenvolver a insulina humana (NPH e convencional) para o tratamento do diabetes. A insulina chamada "regular" é estruturalmente idêntica à dos humanos. Por outro lado, a NPH está associada a duas substâncias (protamina e zinco), que podem promover ação mais prolongada, não podendo, entretanto, ser ingerida na forma de pílulas ou cápsulas, uma vez que os sucos digestivos presentes no estômago interferem na sua eficácia <sup>(8)</sup>.

As insulinas mais modernas, chamadas análogas (ou análogas da insulina), são produzidas a partir da insulina humana e têm efeito mais curto após serem modificadas (Lispro (Humalog®), Aspart (NovoRapid®) ou Glulisina (Apidra®)) ou ação mais longa (Insulina glargina (Lantus®), Levemir® e Degludeca (Tresiba®)). A insulina também está disponível como pré-mistura, com várias apresentações: insulina NPH + insulina regular com proporção de 70/30, análogos de ação

prolongada + análogos de ação rápida (Humalog® Mix 25 e 50, Novomix®30) <sup>(8)</sup>.

Estes medicamentos podem vir na forma de canetas ou frascos: frasco de 10 ml (para seringas de insulina), recarga de 3 ml (para canetas de aplicação de insulina), além da disponibilidade de uso na forma de canetas de aplicação descartáveis <sup>(8)</sup>.

O plano de tratamento mais necessário para pacientes com diabetes tipo 1 é a liberação de insulina basal e em bolus ao mesmo tempo, necessitando, portanto, ser realizado de forma muito intensiva, ou seja, a insulina é usada 3 ou mais vezes ao dia. Já o tratamento do DM2 é variável, como o pâncreas ainda fornece a insulina necessária para as refeições, alguns pacientes precisam apenas da basal. Nestes casos, geralmente uma aplicação antes de dormir todos os dias é suficiente. Outros precisam de insulina basal e injeções em bolus para controlar a glicemia em diferentes momentos do dia. Sendo assim, por ser um tratamento invasivo, é frequente a resistência do paciente ao tratamento <sup>(8)</sup>.

Em 2006, a insulina inalável foi aprovada nos Estados Unidos como um novo método de administração para o tratamento do diabetes, representando uma alternativa para pacientes refratários ao uso de insulina injetável <sup>(9)</sup>.

Deve-se ter em mente que o controle dos níveis de glicemia é imperativo para prevenir complicações renais, cegueira, distúrbios neurológicos, amputações e disfunção sexual,

além de reduzir o risco de infarto ou acidente vascular encefálico <sup>(9)</sup>.

## INSULINA INALÁVEL

Apesar de muitos avanços no tratamento do diabetes ao longo do século passado, alguns elementos da terapia com insulina permaneceram inadequados para o cuidado ideal do paciente. Há uma necessidade de melhorar a farmacocinética e a farmacodinâmica da insulina de ação rápida análoga para mimetizar a secreção fisiológica de insulina. Além disso, há uma grande barreira para o sucesso da terapia com insulina que é a resistência do paciente. Rotas alternativas de administração de insulina, incluindo insulina inalada, está sob investigação há vários anos <sup>(10)</sup>.

Em 1920, foram realizados os primeiros estudos empregando insulina inalável, tendo sido relatada a redução da glicemia em resposta. Já em 1987, foi demonstrado que a insulina humana nebulizada fornecia controle da glicemia comparável à insulina subcutânea em crianças com DM1.

Contudo, foi constatado que a biodisponibilidade da insulina inalável era significativamente menor em relação a preparações subcutâneas. Consequentemente, somente após o desenvolvimento de melhores dispositivos de administração e o entendimento da farmacologia das partículas, a insulina inalável foi liberada para estudo clínico. Como

resultado, no período de setembro de 2006 a outubro de 2007, a insulina inalável foi disponibilizada nos Estados Unidos como um novo método de administração do hormônio<sup>(9)</sup>. Entretanto, o produto foi descontinuado pelo fabricante no ano seguinte, devido à sua baixa comercialização.

Em 2014, uma nova insulina inalável, com tecnologia Technosphere (TI – Technosphere Insulin), foi aprovada para uso em portadores de diabetes tipos 1 e 2. Em pacientes com diabetes tipo 2, o produto mostrou-se superior ao placebo e semelhante à insulina subcutânea bifásica pré-misturada, sendo considerada uma alternativa aos pacientes avessos à administração subcutânea<sup>(7)</sup>.

As formulações de insulina inalável pertencem a dois domínios principais: pó seco Exubera®, AIR, Technosphere Insulin (Afrezza®) e líquido (AERxiDMS), cada uma com vantagens e desvantagens<sup>(11)</sup>.

Formulações em pó seco apresentam temperatura ambiente mais estável, sem necessidade de complexos inaladores; entretanto, possuem mais medicamentos toxicológicos e, possivelmente, maior imunogenicidade. Formulações líquidas são mais simplistas, com mais opções de dosagens e, possivelmente, baixa imunogenicidade. Enquanto os outros insumos exigem refrigeração, estas poderiam ser armazenadas em temperatura ambiente<sup>(12)</sup>.

A Technosphere Insulin (Afrezza®) é uma formulação em pó de insulina de DNA

recombinante humana. O produto demonstra absorção muito rápida pelos pulmões devido a um sistema de liberação patenteado, o *fumaryl diketopiperazine* (FDKP), que encapsula a insulina em microesferas. Estas partículas se dissolvem em pH neutro nos pulmões e, devido ao pequeno tamanho, a absorção e a distribuição da insulina na corrente circulatória é facilitada<sup>(13)</sup>. Após entrada na circulação, a metabolização e a eliminação da insulina são similares à insulina regular humana, enquanto o FDKP após absorvido pela corrente sanguínea é eliminado via renal<sup>(7)</sup>.

Na inalação, uma média de aproximadamente 60% da dose emitida de TI atinge os pulmões, enquanto o restante é deglutido e entra no trato gastrointestinal<sup>(14)</sup>. A TI pode ser um complemento útil para o tratamento do diabetes. Sua maneira fácil e não invasiva de administração é uma grande vantagem para pacientes que não têm boa receptividade à aplicação de injeções. Embora a TI seja um pouco menos eficaz que a insulina aspart subcutânea, este é equilibrado pelo menor risco de causar hipoglicemia pós-prandial tardia e ganho de peso<sup>(15)</sup>.

Outras vantagens inerentes à insulina inalável são: administração relativamente fácil e não dolorosa; momento flexível de administração; pode ser inalada imediatamente antes das refeições ou dentro de 20 minutos após o término da refeição<sup>(12)</sup>. Além disso, a hipoglicemia, particularmente pós-prandial tardia, e o ganho de peso são menos

pronunciados quando comparada à administração de insulina subcutânea <sup>(16)</sup>. Vale lembrar que o dispositivo para administrar a insulina é bem projetado, pequeno e fácil de usar <sup>(17)</sup>, o que facilita a adesão ao tratamento.

Os candidatos ao uso de insulina inalável são: portadores de diabetes tipo 1, fazendo uso de insulina basal uma vez ao dia e que preferem o esquema bolus na formulação inalada; pacientes com diabetes tipo 2 não controlados por agentes orais e relutantes em iniciar insulina subcutânea devido à fobia da agulha ou outros motivos; pacientes em uso de insulina subcutânea no esquema bolus, que apresentam hipoglicemia pós-prandial tardia frequente (4-5 horas após as refeições); qualquer paciente que desenvolva reações cutâneas a injeções subcutâneas de insulina, como lipoatrofia ou lipohipertrofia <sup>(18)</sup>.

A TI representa uma adição útil ao tratamento do diabetes devido à sua maneira fácil e não invasiva de administração, representando uma grande vantagem para pacientes refratários ao uso de injeções <sup>(19)</sup>.

Entretanto, todos os pacientes candidatos ao uso de TI devem ser avaliados quanto à história médica e serem submetidos a exame físico e teste de espirometria, para eliminar a possibilidade de doenças pulmonares crônicas <sup>(20)</sup>.

A TI é contraindicada, portanto, para pacientes com doença pulmonar crônica, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), devido ao potencial de

ocorrência de broncoespasmo. É, dessa forma, aconselhável que a função pulmonar seja avaliada no início do tratamento, após seis meses e anualmente. Também é contraindicada para tabagistas ou ex-tabagistas que interromperam o hábito recentemente <sup>(20)</sup>.

Efeitos colaterais mais comuns relatados são hipoglicemia, tosse freqüente, broncoespasmo em asmáticos, dor ou irritação na garganta, dor de cabeça, redução da função pulmonar, bronquite, fadiga e infecção do trato urinário. Há também uma pequena diminuição do volume expiratório forçado em 1s (VEF1) com TI o que parece ser consistente, não progressivo e reversível <sup>(21)</sup>. Outros efeitos adversos relatados são cetoacidose diabética, câncer de pulmão, hipocalemia, retenção de fluido e falha cardíaca quando associada a tiazolidinedionas <sup>(20)</sup>. A tosse é um fator limitante da TI que ocorre principalmente no tratamento precoce <sup>(22)</sup>. Além disso, pode desenvolver um aumento nos níveis de anticorpos séricos, embora não relacionados a qualquer mudança clínica significativa <sup>(1)</sup>.

Entretanto, existem limitações quanto ao uso da insulina inalável, como tosse frequente (24%-33% dos pacientes); disponibilidade apenas como insulina de ação curta (necessidade de adição de insulina subcutânea basal de ação prolongada para pacientes com DM1); relativamente menos eficaz que a insulina subcutânea; necessidade de testes basais e de função pulmonar, sendo mais seguro mudar para insulina subcutânea em

caso de infecções respiratórias superiores ou inferiores, evitando a exacerbação da doença e a possibilidade de não ter absorção pulmonar confiável. Outras limitações dizem respeito à ausência de dados disponíveis para populações abaixo de 18 anos e acima de 65 anos, não ser indicada para gestantes a menos que os benefícios se sobreponham aos riscos (droga na categoria C de risco para gestantes) e ausência de dados para lactantes. O alto custo também deve ser levado em consideração <sup>(20)</sup>. Deve-se ainda lembrar que a insulina inalável não é um substituto para insulina de longa ação <sup>(1)</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi revisar publicações relacionadas à eficácia e à aplicabilidade da insulina inalável no tratamento do Diabetes Mellitus, bem como complicações associadas.

## MÉTODOS

No presente estudo foram analisados 52 artigos completos, de acesso aberto, encontrados nas bases de dados Lilacs, Pubmed, Scielo, BDENF publicados nos últimos cinco anos (2015 a 2020), utilizando as palavras-chaves diabetes, insulina, insulina inalável, tratamento do diabetes, AFREZZA, Technosphere insulin. Foram revisados artigos sobre eficácia, aplicabilidade e complicações associadas ao uso de insulina inalável, em pacientes portadores de DM 1 e 2, sem distinção de faixa etária ou gênero.

## RESULTADOS

### Aplicabilidade da insulina inalada:

Cappelleri et al (2002) realizaram estudo randomizado buscando avaliar o grau de satisfação dos pacientes quanto ao uso de insulina injetável comparada à inalável, por meio de questionário de satisfação do paciente (baseline e 12 semanas após). Dos 47 pacientes (22 no grupo inalado, 25 no grupo de injeção subcutânea - SC) que responderam, foi constatada maior satisfação geral com a insulina inalada (31%; IC de 95% 14 - 50) em relação à SC (13%; 95% CI, 7-19), sendo a diferença significativamente maior ( $p < 0,05$ ). Os pesquisadores concluíram que a insulina inalada oferecia uma opção não invasiva, com vantagens como facilidade, conforto e conveniência <sup>(23)</sup>.

É certo afirmar que a maior aplicabilidade da insulina inalada é a redução da hiperglicemia pós-prandial. O estudo de Rosenstock et al (2010) comprova que a ação da TI corre em aproximadamente uma hora e desaparece após duas horas <sup>(24)</sup>.

O desenvolvimento de insulinas inaladas aumentou a esperança de diminuir a variabilidade das insulinas, uma vez que esta é absorvida e eliminada mais rapidamente dos pulmões do que do local de injeção subcutânea <sup>(25)</sup>.

O estudo Rave et al (2008) comprova que a distribuição do efeito de redução da glicose total foi significativamente diferente entre TI e a insulina regular humana subcutânea (scRHI) ( $p < 0,05$ ). O GIR-Tmax foi de aproximadamente 200 minutos mais cedo com TI do que com scRHI ( $p < 0,0001$ ) <sup>(26)</sup>.

A variabilidade da distribuição pulmonar de insulina por diferentes tecnologias foi relatada. Um estudo em indivíduos com diabetes tipo 1, usando um aerossol com formulação de insulina líquida, teve uma variabilidade de 26% calculada a partir dos perfis de insulina sérica e de 34% das taxas de infusão de glicose, ambos >10 horas após a dosagem. Um segundo estudo, também em indivíduos com diabetes tipo 1 e usando a mesma formulação, encontrou uma variabilidade dentro do indivíduo de 27% para absorção de insulina e 30% para infusão de glicose <sup>(27)</sup>.

O bom controle glicêmico em diabéticos, torna melhor a vida dos pacientes. O uso dos melhores protocolos de insulina diminui a chance de hipoglicemia ou hiperglicemia e, como resultado, hospitalização mínima para esses pacientes. A seleção de qualquer protocolo diabético necessita de procedimento investigativo específico <sup>(28)</sup>.

Uma grande variabilidade no manejo do Diabetes Mellitus por meio da insulino terapia é observada, devido provavelmente a fatores como: titulação da dose, duração do uso de insulina, tipo de insulina usada e terapia combinada de diferentes insulinas <sup>(29)</sup>.

### Eficácia da insulina inalada:

O conceito de terapia com insulina inalável foi postulado por muitos anos, mas ainda não alcançou sucesso devido a questões de custo, ineficiência e falta de aceitação <sup>(29)</sup>.

A insulina inalada Technosphere tem um tempo mais curto para obtenção de concentração máxima (12-17 min), bem como duração mais curta de ação (aproximadamente 2-3 horas). A absorção mais rápida com menor duração está mais perto da liberação fisiológica de bolus de insulina durante as refeições, fornecendo o potencial para uma redução mais rápida da glicose, melhor controle da glicose pós-prandial, redução de hipoglicemia e menor ganho de peso, resultante da redução do tempo de latência e menor probabilidade de superinsulinização <sup>(30)</sup>.

A insulina Technosphere é geralmente bem tolerada, com perfil farmacocinético favorável que melhor mimetiza a liberação normal de insulina prandial, em comparação a outros produtos de insulina prandial <sup>(31)</sup>.

Assim, apresenta menor risco de causar hipoglicemia pós-prandial tardia e ganho de peso. O estudo 175 foi um estudo de superioridade de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, em 353 pacientes com DM2 <sup>(32)</sup>.

As doses de insulina e placebo foram tituladas durante as primeiras 12 semanas do estudo usando um protocolo de titulação pré-



especificado e foram mantidos estáveis nas últimas 12 semanas do estudo. O grupo TI mostrou um ganho de peso médio de 0,49 kg durante o estudo em comparação com uma perda de peso de 1,13 kg no grupo de placebo inalado. O estudo não foi publicado, portanto os dados são restritos ao que está disponível com as informações de prescrição <sup>(32)</sup>.

Em estudo paralelo, randomizado, aberto, de 52 semanas, 618 pacientes portadores de DM2 foram alocados nos grupos TI mais insulina glargina ou insulina bi-aspart pré-misturada (BPR 70% de insulina aspart suspensão de protamina e 30% de insulina aspart). O ganho de peso foi significativamente menor em indivíduos que receberam TI mais insulina basal em comparação com aqueles recebendo BPR 70/30 (0,9 kg vs. 2,5 kg,  $p = 0,0002$ ). Além disso, tiveram menos eventos hipoglicêmicos leves a moderados e graves. O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante para ambos os tratamentos, exceto pelo aumento da ocorrência de tosse e alteração da função pulmonar no grupo que recebeu insulina inalada mais insulina glargina <sup>(33)</sup>.

A redução da hiperglicemia pós-prandial é um dos principais alvos do tratamento com TI. Em estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, pacientes com diabetes tipo 2 que nunca haviam feito uso de insulina, foram alocados em dois grupos, em uso TI ou de placebo com tecnologia Technosphere, por 12 semanas. Os resultados demonstraram para o grupo TI, uma redução da glicemia pós-

prandial de 56% em relação ao período baseline e de 43% na comparação com grupo placebo inalado <sup>(22)</sup>.

Estudos farmacocinéticos sugerem que a TI pode proporcionar um início de ação mais rápido e menor duração de ação em comparação à insulina de ação rápida, podendo melhorar potencialmente o perfil da glicose pós-prandial <sup>(7)</sup>. Foi demonstrado seu rápido pico de absorção em 10 a 15 minutos e máximo de ação em duas a três horas contra um pico de 45 a 60 minutos e depuração de cinco a seis horas para insulinas injetadas <sup>(34)</sup>.

Não é necessário tempo de espera entre as doses e, se forem múltiplas, são necessários cartuchos. O monitoramento frequente da glicose ou o uso de monitoramento contínuo da glicose (CGM) é recomendado <sup>(35)</sup>.

A concentração máxima (Cmax) de insulina após inalação de TI também se mostrou mais alta em comparação à insulina injetada <sup>(36)</sup>.

Além dos fatores início e tempo de ação, deve-se ter em mente que, nas insulinas injetadas, a absorção e a degradação do hormônio no tecido subcutâneo podem ser afetadas pela temperatura da pele, tipo de insulina e local/profundidade da injeção <sup>(37)</sup>.

A insulina prandial de ação rápida e curta ajuda a cobrir as necessidades de insulina com todos os tipos diferentes de refeições para permitir melhor controle glicêmico pós-prandial, especialmente na fase inicial. Quando necessário, é viável introduzir uma dose



suplementar pós-refeição, por exemplo, no caso de uma refeição pesada para controlar a hiperglicemia pós-prandial estendida <sup>(38)</sup>.

O objetivo do estudo de Arturk et al (2018) foi avaliar o tempo de glicose no intervalo (TIR: 70-180 mg / dL) e a glicose pós-prandial em excursões (PPGE) em 1–4 h, usando um monitor de glicose contínuo em tempo real (CGM), comparando terapia com insulina Technosphere (TI) versus insulina aspart em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1), em múltiplas injeções diárias (MDI). Esse ensaio envolveu 60 pacientes com DM1 com níveis de HbA1c  $\geq 6,5\%$  e  $\leq 10\%$ . Os indivíduos foram randomizados para tratamento com TI titulada (n = 26) ou insulina aspart titulada (n = 34), estratificada pelos níveis basais de HbA1c ( $\leq 8\%$  ou  $>8\%$ ). Todos eram obrigados a usar um CGM em tempo real durante todo o teste. Todos os pacientes do grupo TI foram aconselhados a tomar suplementos de inalações em 1 e 2 horas após as refeições, se indicadas com base nos valores de glicose pós-prandial (PPG). Os resultados demonstraram que indivíduos tratados com TI alcançaram TIR comparável aos tratados com aspart, mas menor tempo de hipoglicemia ( $<60$  e  $<50$  mg / dL, ambos  $P < 0,05$ ). No grupo em conformidade com doses suplementares de TI (n = 15), TIR foi significativamente maior (62,5% - 2,6% vs. 53,8% - 1,7%,  $P = 0,009$ ) enquanto o tempo em hiperglicemia  $>180$  mg/dL foi menor (34,2% - 2,7% vs. 41,0% - 1,7%,  $P = 0,045$ ) em comparação ao grupo

aspart. PPG também foi significativamente menor no grupo TI em 60 e 90 minutos após a refeição, e PPGE foram menores no grupo em conformidade com doses suplementares de TI em comparação com o grupo aspart, durante 1–4 h após a refeição ( $P < 0,05$ ). Além disso, houve ganho de peso no grupo aspart em comparação com perda de peso no grupo TI ( $P = 0,006$ ), apesar da maior dose de insulina prandial no grupo TI. Portanto, o uso de TI de forma adequada na hora das refeições com dosagem suplementar melhora o controle da glicose prandial (TIR e 1–4 h) sem qualquer aumento no tempo de hipoglicemia ou ganho de peso <sup>(39)</sup>.

A insulina inalada Afrezza é classificada como categoria de risco C, onde não há estudos adequados em gestantes. Embora não tenham sido observadas grandes malformações fetais em modelos animais, essa forma de insulina inalada não foi testada em mulheres grávidas e, portanto, não deve ser usada como sistema de entrega preferido para mulheres que necessitam de insulina durante gravidez <sup>(2)</sup>.

### Complicações da insulina inalada

Os riscos de hipoglicemia foram semelhantes entre todos os métodos de administração de insulina. Os problemas respiratórios são as reações adversas mais comuns associadas à insulina inalada. Pessoas com doença pulmonar crônica têm risco aumentado de broncoespasmo e, portanto, não

devem usar esse tipo de insulina. Mesmo em pessoas sem doença pulmonar subjacente, foi comum um novo início de tosse durante os ensaios clínicos, sendo especulado ser o efeito devido ao pó.

A tosse é o efeito adverso não hipoglicêmico mais comum, relatado por 24%-33% dos pacientes randomizados para TI em comparação com 2%-6% dos pacientes randomizados para insulina subcutânea ou tratamento usual para diabetes <sup>(40, 41, 42, 43)</sup>.

Proporções de pacientes com tosse relatada foi ligeiramente maior em pacientes que usam TI vs pó de placebo inalado de tecnosfera: 23,7% (42 de 177) vs 19,9% (35 de 176), respectivamente. A frequência de tosse associada ao uso da corrente do dispositivo Gen2 é marcadamente maior do que o antigo dispositivo MedTone, 31,6% e 22,5%, respectivamente. Esta descoberta foi atribuída à grande quantidade de pó sendo inalado em uma única inalação com Gen2, enquanto com MedTone a quantidade de pó inalado por dose foi distribuída em 2 inalações <sup>(40)</sup>.

Dor ou irritação na garganta ocorreram em 4,4% dos pacientes com DM tipo 2 (n = 1991) em comparação com 0,9% de pacientes em uso de terapia comparadora (não inalada) (n = 1363) <sup>(44)</sup>.

Um declínio na função pulmonar, medido pelo volume expiratório forçado (VEF1) de até 40 mL, foi documentado em alguns ensaios clínicos com insulina inalada, mas não em outros. O declínio da função pulmonar ocorre

normalmente durante os primeiros 3 meses do início da insulina inalada e depois se estabiliza sem redução adicional do VEF1. Nos ensaios clínicos, ocorreram quatro casos de câncer de pulmão (dois em participantes com histórico de tabagismo intenso, dois em não fumantes), os quais desenvolveram durante o tratamento com insulina inalada Afrezza. Não houve casos relatados de câncer de pulmão no grupo controle. Devido ao número muito pequeno de participantes que desenvolveram carcinoma, não é possível determinar se a insulina inalada está envolvida no desenvolvimento ou crescimento de cânceres respiratórios.

Em um estudo que avaliou as alterações da função pulmonar em pacientes com diabetes recebendo Insulina Technosphere (TI) inalada ou tratamento antidiabético usual, as alterações observadas na função pulmonar com TI foram pequenas, ocorreram logo após o início da terapia, permaneceram não progressivas por mais de 2 anos e provavelmente não eram clinicamente significativas <sup>(45)</sup>.

Estudos clínicos do uso de TI a longo prazo fornecem uma avaliação de segurança pulmonar de insulina inalada usando a plataforma de inalação de pó Technosphere. Nenhuma preocupação significativa ou persistente de segurança pulmonar foi identificada em todos os 13 ensaios clínicos, fornecendo ainda mais suporte para o uso do tratamento de TI em adultos com diabetes tipo 1 e 2 <sup>(31)</sup>.

Além disso, novos dados da insulina Technosphere indicam que o tratamento não confere risco discernível para aumento de eventos cardiovascular (CV) <sup>(46, 47)</sup>.

A insulina inalada tem potencial para produzir depósitos de amiloide nos pulmões. Esses depósitos de insulina se assemelham às estruturas amiloides implicadas em distúrbios de dobramento incorreto de proteínas, como as doenças de Alzheimer e Parkinson, e também podem ser deletérios por natureza <sup>(48)</sup>.

Tal como acontece com toda a insulinoaterapia, a hipoglicemia é a reação adversa grave mais comum e pode ser mais provável ao iniciar o tratamento ou modificar doses, vias de administração e tipo de insulina.

A hiperglicemia também é possível e pode resultar em cetoacidose diabética, especialmente durante períodos de doença ou lesão. A frequência do monitoramento do açúcar no sangue pode precisar ser aumentada para aqueles com maior risco de hipoglicemia e hiperglicemia.

## CONCLUSÃO

O objetivo do tratamento do DM é controlar o açúcar no sangue para prevenir complicações crônicas. A insulina, inalada ou injetada, é eficaz no tratamento do DM. No entanto, a escolha da insulina inalatória depende da ausência de contra-indicações absolutas, como doenças pulmonares e tabagismo. O uso de insulina injetada ou inalada não pode evitar o

risco de hipoglicemia por superdosagem, mas pode aliviar o desconforto doloroso das injeções diárias. Exceto para pacientes com insulina prandial que receberam tratamento subcutâneo, bem como pacientes com hipoglicemia pós-prandial frequente (4-5 horas após uma refeição), esta é uma boa alternativa.

## REFERÊNCIAS

1. Mohanty RR, Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):OE01-OE02.
2. Fantasia HC. Inhaled Insulin – A New Delivery for an Old Drug. *Nurs Womens Health.* 2015;19(1):67-70.
3. Eisenbarth GS. Banting Lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes, *Diabetes* 59 (2010) 759–774
4. American Diabetes Association, (2) Classification and diagnosis of diabetes, *Diabetes Care* 38 (Suppl.) (2015) S8–S16.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 977–986.
6. De Fronzo RA, Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009; 58:773–795.
7. The Role of Inhaled Insulin in the Management of Type 2 Diabetes Wesley Nuffer, Jennifer Trujillo Department of Clinical Pharmacy, University

- Pharmacology & Pharmacy, 2016, 7, 162-169  
Published Online April 2016 in SciRes.  
<http://www.scirp.org/journal/pphttp://dx.doi.org/10.4236/pp.2016.74021>
8. Sociedade Brasileira de Diabetes; Insulina; Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina>; Acesso em: 09 de março de 2021
9. Harsha var dhan Rao K, Shankar M, Niranjan Babu M. Advantages of inhaled insulin over insulin injection International. Journal Of Novel Trends In Pharmaceutical Sciences. 2015; 5(3): 178-188.
10. Cavaiola TS, Edelman S. Inhaled Insulin: a breath of fresh air? a review of inhaled insulin. Clinical Therapeutics. 2014; 36(8): 1275-1289.
11. Mastrandrea LD. Inhaled insulin: overview of a novel route of insulin administration. Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 47–58.
12. Selam JL. Inhaled insulin: promises and concerns. J Diab Sci Technology. 2008; 2: 311–315.
13. Mannkind Corporation (2014) Briefing Document—Endocrinology & Metabolic Drug Advisory Committee. Mannkind Corporation, Valencia.
14. Cassidy JP, Amin N, Marino M, Gotfried M, Meyer T, Sommerer K, Baughman RA. Insulin lung deposition and clearance following Technosphere® insulin inhalation powder administration. Pharm Res. 2011; 28: 2157-2164
15. Mikhail N. Place of technosphere inhaled insulin in treatment of diabetes. World J Diabetes. 2016; 7(20): 599–604.
16. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. Diabetes Care 2015; 38: 2266-2273.
17. Neumiller JJ, Campbell RK, Wood LD. A review of inhaled technosphere insulin. Ann Pharmacother. 2010; 44(7-8):1231-9. doi: 10.1345/aph.1P055. Epub 2010 Jun 1.
18. Zisser H, Dassau E, Lee JJ, Harvey RA, Bevier W, Doyle FJ. Clinical results of an automated artificial pancreas using technosphere inhaled insulin to mimic first-phase insulin secretion. J Diabetes Sci Technol 2015; 9: 564-572.
19. Mikhail N. Place of technosphere inhaled insulin in treatment of diabetes. World J Diabetes. 2016; 7(20): 599-604.
20. Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. P T 2015; 40: 735-741.
21. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. Ann Pharmacother. 2015; 49(1): 99-106. doi: 10.1177/1060028014554648. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25313261
22. Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo RA, Hirsch IB, Klonoff D, Boss AH, Kramer D, Petrucci R, Yu W, Levy B. Efficacy and safety of Technosphere inhaled insulin compared with Technosphere powder placebo in insulin-naïve type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. Diabetes Care 2008; 31: 2177-2182.
23. Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber, RA Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. Clin Ther. 2002; 24(4): 552-64.
24. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, Petrucci RE, Boss AH, Richardson PC. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biphasic insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial.

- Lancet 2010; 375: 2244-2253 [PMID: 20609970 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60632-0
25. Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1:338-44.
  26. Rave K, Heise T, Heinemann L, Boss AH. Inhaled Technosphere insulin in comparison to subcutaneous regular human insulin: time action profile and variability in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(2):205-12. doi: 10.1177/193229680800200206. PMID: 19885344; PMCID: PMC2771503.
  27. Kapitza C, Hompesch M, Scharling B, Heise T. Intrasubject variability of inhaled insulin in type 1 diabetes: a comparison with subcutaneous insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2004; 6(4):466-72.
  28. Nawaz MS, Shah KU, Khan TM, Rehman AU, Rashid HU, Mahmood S, Khan S, Farrukh MJ. Evaluation of Current Trends and Recent Development in insulin Therapy for Management of Diabetes Mellitus Article in Diabetes and Metabolic Syndrome Clinical Research and Reviews. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: Suppl 2:S833-S839.
  29. Black C, Cummins E, Royle P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007; 11(33): 1–126.
  30. Levin PA, Heinemann L, Boss A, Rosenblit PD. Impact of symptomatic upper respiratory tract infections on insulin absorption and action of Technosphere inhaled insulin. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4(1):e000228. doi: 10.1136/bmjdc-2016-000228. PMID: 27648286; PMCID: PMC5013402.
  31. McGill JB, Peters A, Buse JB, Steiner S, Tran T, Pompilio FM, Kendall DM. Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere® Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(10):973-983. doi: 10.1007/s40261-020-00958-8. PMID: 32720187; PMCID: PMC7511468.
  32. Nuffer W, Trujillo, J. The Role of Inhaled Insulin in the Management of Type 2 Diabetes. *Pharmacology & Pharmacy.* 2016; 7: 162-169. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2016.74021>
  33. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC., et al. Prandial Inhaled Insulin plus Basal Insulin Glargine versus Twice Daily Baspart Insulin for Type 2 Diabetes: A Multicentre Randomised Trial. *Lancet.* 2010; 375: 2244-2253. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60632-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60632-0)
  34. Leahy JL. Technosphere Inhaled Insulin: Is Faster Better? *Diabetes Care.* 2015; 38(12):2282-4. doi: 10.2337/dci15-0002. PMID: 26604279.
  35. Heinemann L, Parkin CG. Rethinking the Viability and Utility of Inhaled Insulin in Clinical Practice. *J Diabetes Res.* 2018; 2018:4568903. doi: 10.1155/2018/4568903. PMID: 29707584; PMCID: PMC5863311..
  36. Sanofi US (2014) Afrezza Package Insert <http://products.sanofi.us/afrezza/AFREZZA.pdf>
  37. Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, Wentworth SM, Davidson JA, Swarner JL. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration, and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. *Diabetes Care.* 1981;4:366-376.
  38. Heinemann L, Baughman R, Boss A, Hompesch M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2017; 11(1):148-156. doi: 10.1177/1932296816658055. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27378794; PMCID: PMC5375067.

39. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, Klaff LJ, Bode BW, Peters AL, Bailey TS, Garg SK. 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; 20(10): 639-647. doi: 10.1089/dia.2018.0200. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30207748; PMCID: PMC6161328.
40. Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, Shumel B, Ma Y, Baughman R, Amin N, McGill JB. 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: 2274-2281 [PMID: 26253730 DOI: 10.2337/dc15-0629]
41. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 2266-2273 [PMID: 26180109 DOI: 10.2337/dc15-0075]
42. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 886-894 [PMID: 26341170 DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00280-6]
43. Raskin P, Heller S, Honka M, Chang PC, Boss AH, Richardson PC, Amin N. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 163-173 [PMID: 21951325 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01500.x]
44. Affreza. Prescribing Information. MannKind Corporation. Danbury,CT, June 2014
45. Raskin P, Heller S, Honka M, Chang PC, Boss AH, Richardson PC, Amin N. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(2):163-73. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01500.x. Epub 2011 Nov 3. PMID: 21951325.
46. Bilheimer DW, et al. Analysis of cardiovascular adverse events in patients with type 1 or type 2 diabetes enrolled in selected therapeutic trials in the Phase 2/3 Technosphere Insulin Development Program. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 71<sup>st</sup> Scientific Sessions, 26 June 2011, San Diego, California. Abstract no. 0933.
47. Baughman RA, et al. No cardiac effects found with therapeutic and supratherapeutic doses of Technosphere inhalation powder: results from a thorough QTc clinical study. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 71<sup>st</sup> Scientific Sessions, 26 June 2011, San Deigo, California. Abstract no. 0922.
48. Lasagna-Reeves CA, et al. Inhaled Insulin Forms Toxic Pulmonary Amyloid Aggregates. *Endocrinology* 2010;151:4717–24