



INOVAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: INSULINA INALATÓRIA

Júlia Maria do Nascimento Silva¹
julianasc.farm@gmail.com

Ana Vitória Gomes de Barros¹
julianasc.farm@gmail.com

Matheus Henrique de Brito Leitão²
julianasc.farm@gmail.com

Catarina Fernandes de Freitas³
julianasc.farm@gmail.com

RESUMO: O diabetes mellitus (DM), caracteriza um problema de saúde pública global, só no Brasil 17 milhões de pessoas possuem diagnóstico de DM. Esse distúrbio metabólico, provoca níveis elevados de glicose no sangue do paciente, sendo necessário tratamento medicamentoso que pode ser realizado através de hipoglicemiantes orais, ou em sua maioria, através da insulinoterapia. A primeira insulina, foi descoberta em 1921 e desde então a ciência vem avançando, com altas demandas de produção e de adaptação ao mercado e, principalmente ao paciente, novas técnicas surgiram como a de DNA recombinante para sínteses mais refinadas tendo como produto as insulinas bio sintéticas humanas. De maneira geral, os sucos digestivos presentes no organismo humano, interferem na administração da insulina por cápsulas ou pílulas, entretanto o surgimento da insulina inalatória representa uma alternativa inovadora e eficaz no tratamento do DM, principalmente na qualidade de vida do paciente insulino dependente, que após um período de tratamento, apresentam reações adversas, entre as quais podemos citar a lipodistrofia que ocorre através do acúmulo ou perda anormal de gordura em partes do corpo que recebem a injeção, e ainda reações de vermelhidão e dor. Assim sendo, o objetivo desse trabalho é trazer a importância, citando as vantagens de novas terapias medicamentosas no tratamento do DM, tendo em vista a estimativa de novos diagnósticos nos próximos anos. Enfatizando a insulina inalatória que representa um grande avanço para a saúde, pois é capaz de proporcionar muito mais conforto aos pacientes.

Palavras-chave: Diabetes, tratamento medicamentoso, inovação terapêutica.

ABSTRACT: The diabetes mellitus (DM), characterizes a global public health problem, in Brazil alone 17 million people have a diagnosis of DM. This metabolic disorder causes high levels of glucose in the patient's blood, requiring drug treatment that can be performed through oral hypoglycemic agents, or primarily through insulin therapy. The first insulin was discovered in 1921 and since then science has been advancing, with high demands of production and adaptation to the market and, mainly to the patient, new techniques have emerged, such as recombinant DNA for more refined synthesis based on human biosynthetic insulins. In general, digestive juices present in the human body interfere in the administration of insulin by capsules or tablets, but the emergence of inhalation insulin represents an innovative and effective alternative in the treatment of DM, mainly in the quality of life of the insulin patient who, after a treatment period, presents adverse reactions, among which we can mention the lipodystrophy that occurs through the accumulation or abnormal loss of fat in parts of the body that receive the injection, and also redness and pain reactions. Therefore, the objective of this work is to bring the importance, citing the advantages of new drug therapies in the treatment of DM, considering the estimation of new diagnoses in the next years. To emphasize inhalation insulin, which represents a great advance for health, because it is able to provide much more comfort to patients.

Keywords: Diabetes, drug treatment, therapeutic innovation.

¹Acadêmicas do curso de Farmácia, UNINASSAU

²Acadêmico do curso de Biomedicina, UNINASSAU

³Biomédica, Analista de Pesquisa, IMIP



INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado como um distúrbio endócrino, sendo considerado uma doença crônica não transmissível (DCNT), decorrente da destruição de células beta pancreáticas resultando na falha do metabolismo da glicose ocasionando em hiperglicemia crônica, tornando o indivíduo insulínico dependente. O DM pode ser dividido em dois grupos principais que são o diabetes mellitus tipo 1 e 2, além do diabetes mellitus gestacional. Com alta incidência na população brasileira ocorre habitualmente em crianças e adolescentes, entretanto, pode manifestar-se também em adultos, geralmente de forma mais insidiosa, é visto como um problema de saúde pública, pois a organização mundial de saúde estima que o DM é o terceiro fator da causa de mortalidade prematura, sendo superada apenas por hipertensão arterial e o tabagismo (BERTONHI, R.G. *et al.*, 2018).

No Brasil, é estimado que 17 milhões de pessoas vivam com DM, a estimativa é que em 2030 a incidência da doença chegue a 21,5 milhões. O aumento progressivo da incidência acontece por diversos fatores tais como, socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos, incluindo níveis crescentes de obesidade na população, além de hábitos não saudáveis como má alimentação e sedentarismo (HILL-BRIGGS *et al.*, 2021).

O tratamento para a doença foi sendo atualizado ao longo dos anos, graças a estudos para aprimoramentos dos manuseios terapêuticos já existentes assim como o desenvolvimento de novas técnicas que visam oferecer melhor resposta ao controle da doença (MELO, K. 2021). O manuseio clínico da insulina por administração subcutânea é um exemplo para o tratamento da doença, que ofereceu um avanço e melhoria na qualidade de vida dos pacientes mediante o controle da doença, entretanto fez-se notório o surgimento de alguns pontos negativos de são desde a auto administração da substância ao tempo de reação e duração do seu efeito no organismo (AGUIAR, A. M. S. *et al.*, 2021).

A insulina não pode ser consumida por via oral, em pílulas ou cápsulas, pois os sucos digestivos presentes no estômago interferem na sua eficácia, entretanto o surgimento da insulina inalatória representa uma alternativa inovadora e eficaz no tratamento do DM, além de uma melhoria na qualidade de vida dos insulínico dependentes na qual proporciona um fácil armazenamento, transporte e aplicação que se dá pela inalação da insulina em pó que absorvida pelas membranas no pulmão proporciona um menor tempo para o atingir concentração plasmática máxima da substância (CAMBRICOLI, F. 2019).

Diante disso, o objetivo desse trabalho, é descrever a importância de novas alternativas terapêuticas no tratamento medicamentoso do (DM) na qualidade de vida do paciente, tendo em vista o aumento progressivo de diagnósticos anuais, enfatizando a insulino terapia, que representa a terapia mais prescrita aos pacientes insulínico dependentes.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem exploratória do tipo narrativa, apresentando dados e informações expostas em artigos, revistas e jornais científicos. Utilizando bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais tais como Scielo (Scientific Electronic Library online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os termos pesquisados foram: Diabetes, tratamento medicamentoso, inovação terapêutica. Foram selecionados quinze (15) artigos compreendidos entre os anos de 2018 a 2022, além deles foram utilizados três (3) artigos dos anos de 2007 e 2008 selecionados para embasar perspectivas históricas, bem como acesso em páginas eletrônicas



limitadas à profissional com registro em seu conselho de classe, que nos permitiram acessar a bula completa da indústria produtora da insulina inalatória no Brasil. A critério de exclusão, os artigos sem acesso ao texto completo, ou publicados em anos anteriores a 2017 foram descartados, assim como os redigidos em espanhol. Os dados avaliados foram a epidemiologia do diabetes, as formas de tratamento convencionais, a importância de novas abordagens terapêuticas, e vantagens da insulina inalatória.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes mellitus dentro de uma breve perspectiva histórica:

Quando o metabolismo da glicose apresenta falha, ocorre o aparecimento de um distúrbio muito comum entre os humanos, o Diabetes Mellitus (DM), a denominação “mellitus”, surgiu em 1675 através do médico londrino Thomas Willis, é de origem latina que significa “mel” ou “adocicado”, isso porque, foi percebido que a urina de algumas pessoas atraem formigas, após estudos durante quase um século, foi confirmado que as formigas eram atraídas pela presença de glicose na urina de pacientes diabéticos. (LUNARDI, C. 2019). Em meados de 1869, um estudante identificou células pancreáticas que produzem insulina e glucagon agindo como reguladores no metabolismo do açúcar no corpo humano, essas células ficaram conhecidas como Ilhotas pancreáticas ou Ilhotas de Langerhans (SANCHEZ, R. G. 2007).

Entretanto, em 1921 dois pesquisadores descobriram que a deficiência de insulina estava relacionada ao DM, essa descoberta rendeu-lhes o Nobel de Medicina em 1923. A insulina desde então passou a ser produzida comercialmente, mas sua produção era realizada através dos pâncreas de bovinos e suínos. Contudo, por volta de 1980 deu-se início à produção de insulina de origem humana, seguida pela produção de uma insulina biosintética em 1983. Desde então, é amplamente prescrita como principal tratamento para o DM (BARSAGLINI, R.A. 2008).

Epidemiologia e fisiopatologia do diabetes mellitus:

O DM, distúrbio endócrino-metabólico, é caracterizado pela hiperglicemia crônica, ou seja, níveis elevados de glicose presentes no sangue, essa alteração é ocasionada através da deficiência ou ausência na produção de insulina pelo pâncreas, que caracteriza o diabetes em dois grupos principais, tipo 1 e 2. Entretanto, há ainda o gestacional (DMG) que ocorre através da intolerância a carboidratos no período da gestação, essa condição quando não tratada pode permanecer após o nascimento da criança e ainda acarretar em complicações tais como, maior risco de ruptura prematura de membrana, parto pré-termo, feto com apresentação pélvica e feto macrossômico, além do risco de pré-eclâmpsia (COLE, L. *et. al.*, 2020). A fisiopatologia do DMG é explicada pela elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e por fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário; contudo, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes, como cortisol, estrogênio, progesterona e prolactina, também estão envolvidos. Segundo dados do Ministério da Saúde, em média 7% das gestantes desenvolvem essa condição, resultando em mais de 200.000 casos por ano (BOUGHERARA, L. 2018).

Considerado como autoimune o DM tipo 1 é mais comum em crianças, mas também, em casos raros, pode aparecer na fase adulta, seu mecanismo é através destruição das células beta (β) pancreáticas, produtoras de insulina, acarretando na deficiência deste hormônio.



Através disso, a glicose que deveria entrar nas células para que haja a sua transformação em energia fica em alta concentração no sangue, tornando o indivíduo insulino dependente. No Brasil, estima-se que 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam diabetes tipo 1 (CAVALCANTE, G.L. *et al.*, 2020).

No DM tipo 2, sua causa está relacionada à obesidade, sedentarismo e maus hábitos alimentares, sendo o tipo mais comum na população, com 16,8 milhões de diagnósticos em adultos entre 20 a 79 anos. Ele acontece através do aumento de gordura circulante que provoca a incapacidade das células β em responder à crescente demanda de insulina, devido a produção insuficiente para a alta demanda sistêmica não é possível manter os níveis glicêmicos normais, ocasionando uma hiperglicemia persistente (BERTONHI, L. G. *et al.*, 2018). No Brasil, em torno de 9,2% da população foi diagnosticada com DM 2. Em 2021, aproximadamente 214 mil mortes, de pessoas entre 20 e 79 anos, foram decorrentes de complicações do DM 2. Entre as complicações mais comuns, podemos destacar, a longo prazo, o acidente vascular cerebral (AVC), além de riscos de infarto agudo do miocárdio e falência renal (BORINI, N. K. *et al.*, 2022).

Tratamento medicamentoso no diabetes tipo 1 e 2:

O tratamento medicamentoso no DM tipo 1 é realizado através da insulinoterapia, a dose diária varia de acordo com a necessidade do paciente, sendo utilizados valores entre 0,5 a 1 U/kg ao dia. Os tipos de insulina são classificados de acordo com o tempo de ação de cada, podendo ser ultrarrápida: início 5-15 min, pico 30 min a 1h 30 min e age por 4-6h, rápida: início 30-60 min, pico 2-3h e age por 5-8h, intermediária: início 2-4 h, pico 4-8h e age até 16h ou prolongada: Período de ação entre > 18h. (VICENTE, N. G. *et al.*, 2018).

No DM tipo 2, o medicamento mais prescrito é o metformina, entretanto o tratamento medicamentoso varia de acordo com as manifestações do DM no paciente, por exemplo, pacientes com manifestações leves, que apresentam Glicemia < 200mg/dl, com sintomas leves ou ausentes, sem complicações associadas, deve-se evitar medicamentos que aumentem a secreção de insulina. Em pacientes com manifestações moderadas, glicemia de jejum 200-300 mg/dl, na ausência de complicações, deve-se associar a metformina com outro hipoglicemiante oral, inibidor da DDP-4 ou SGLT-2, acarbose, análogos GLP-1, glitazona. E em pacientes com manifestações graves, glicemia de jejum > 300 mg/dl com perda significativa de peso, cetonúrias e complicações, deve-se iniciar a insulinoterapia. Grande parte dos pacientes, são diagnosticados em fase avançada do diabetes, sendo necessário o tratamento através da insulina (VICENTE, N. G. *et al.*, 2018).

Insulinoterapia no tratamento do diabetes:

A insulina foi descoberta em 1921 por Frederick Banting e Charles Best, no laboratório do professor de fisiologia John J. R. MacLeod, o fato histórico ocorreu durante estudos em cães tentando demonstrar que a secreção exócrina pancreática poderia destruir o composto químico sintetizado pelas ilhotas de Langerhans, descobriram e isolaram a insulina. Após experimentos em cães, Banting e Best iniciaram os experimentos em humanos. Em 11 de janeiro de 1922, Leonard Thompson de 14 anos em estado crítico, foi o primeiro paciente a receber de modo injetável 15 ml de extrato pancreático, nesta primeira aplicação não houve efeito na redução da glicose e de corpos cetônicos na urina e causou efeitos colaterais. Com isso, o biólogo James Colip uniu-se ao grupo de Banting e purificou o extrato pancreático, tendo como resultado a diminuição dos efeitos colaterais. Em seguida, foi injetado novamente no mesmo paciente obtendo respostas positivas e eficazes no tratamento, como o controle da glicosúria e da cetonúria. (PIRES, A. 2008). A primeira insulina comercializada foi a Regular



ou 'R', por conta do seu efeito clínico rápido, necessitava de 3 a 4 aplicações para um bom controle da glicemia, mas esta causava muitas queixas entre os pacientes, devido ao seu tempo de duração curto. Logo, a indústria farmacêutica e os estudiosos passaram a estudar uma forma de prolongar o tempo de ação da insulina. Entre 1930 e 1940, foi sintetizada por Hagedorn a insulina NPH, ao mesmo tempo que Scott e Fisher sintetizaram a insulina PZI (protamine-zinc insulin), prolongando o tempo de ação da insulina e diminuindo a quantidade de aplicações diárias (PIRES, A. 2008)

Com altas demandas de produção e de adaptação ao mercado e ao paciente, foi preciso aplicação de novas técnicas de produção como a de DNA recombinante para sínteses mais refinadas tendo como produto as insulinas biossintéticas humanas. Em 1990, as insulinas de ação ultra-rápida foram sintetizadas através da técnica de inversão de aminoácidos. E com base na engenharia genética outros tipos de insulina chegaram para inovar as indústrias farmacêuticas. (PIRES, A. 2008).

As insulinas são classificadas de acordo com sua ação na insulinoterapia podendo ser *basal* ou *bolus*, a sua estrutura molecular e origem humanas ou análogos da insulina humana e o seu perfil farmacológico dividido em insulinas de ação rápida, ultrarrápida, intermediária, prolongada ou ultralenta. As insulinas basais, entre as quais temos; NPH, glargina, detemir, degludeca e glargina U300, têm ação de cobrir as necessidades de insulina entre as refeições e no período noturno. As insulinas do tipo *bolus*, que são; regular, lispro, asparte, glulisina e technosphere/Afrezza, são utilizadas para cobrir as necessidades de insulina nos períodos pós-prandiais e para correção de hiperglicemia. As insulinas humanas possuem estrutura molecular semelhante à insulina sintetizada pelo pâncreas humano por isso são bem aceitas pelo organismo. (MELO, K. 2021) Todas elas citadas anteriormente precisam de uma injeção subcutânea para realizar a aplicação e conservação em temperaturas baixas. Podendo ser aplicada em pacientes insulino dependentes (DM1) e pacientes com DM2 que apresentem glicemias muito elevadas e os hipoglicemiantes orais já não têm uma resposta efetiva. (FERREIRA, L. B. *et al.* 2021)

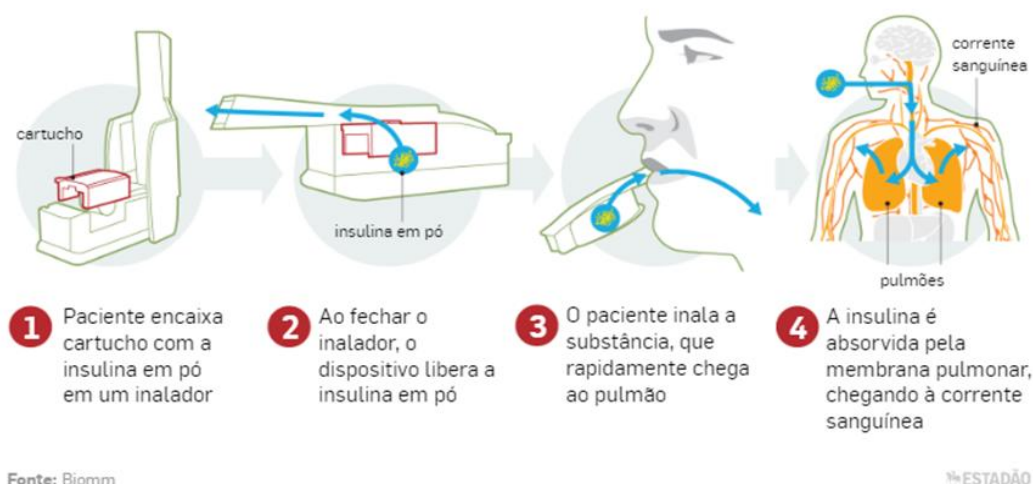
Entre as reações adversas mais comuns, podemos citar: a hipoglicemia: redução intensa da glicose, gerando sintomas como tonturas, tremores, fraqueza, transpiração e nervosismo, caso não seja ajustada pode causar desmaios e coma. Aumento de peso: atribuído aos efeitos anabólicos da insulina e diminuição da glicose na urina, gerando aumento de apetite e aumento de retenção calórica por diminuição da glicosúria. Reações de hipersensibilidade: reações como vermelhidão, inchaço e coceira no local da aplicação podem ocorrer durante o tratamento com insulina. Normalmente são transitórias (FERREIRA, L. B. *et al.* 2021). Lipodistrofia: se configura como o acúmulo ou perda anormal de gordura em partes do corpo que recebem a injeção sendo consequência de aplicações não alternadas. Além disso, pode haver necrose tecidual e contaminação microbiana (AGUIAR, A. M. S. *et al.* 2021).

Insulina Inalatória:

Em 2019 foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a primeira insulina inalatória no Brasil, a Afrezza®, as principais vantagens associadas a insulinoterapia inalatória inclui início de ação rápido e armazenamento em temperatura ambiente, uma vez que a preparação em pó não requer refrigerador. Com a inalação a substância chega aos pulmões e consegue chegar na corrente sanguínea, onde irá reduzir os níveis glicêmicos (SIQUEIRA, E. 2018). A insulina tecnosphere/Afrezza® se diferencia das demais insulinas, por ser a insulina humana em monômeros e administrada por meio de inalação, o que torna a sua ação a mais rápida entre as insulinas *bolus*, logo, bem tolerada por mimetizar a liberação fisiológica da insulina. (MELO, K. 2021).

Fármacos de absorção pulmonar são utilizados por terem a vantagem da alta superfície de contato e perfusão sanguínea o que permite tratamentos sistêmicos que têm ótima biodisponibilidade, pois não passa pelo efeito da primeira passagem e ainda tem células imunocompetentes que combatem de forma eficaz a invasão de patógenos. (PRADA, J. B. 2020)

Figura 1: Passo a passo da utilização da insulina inalatória.

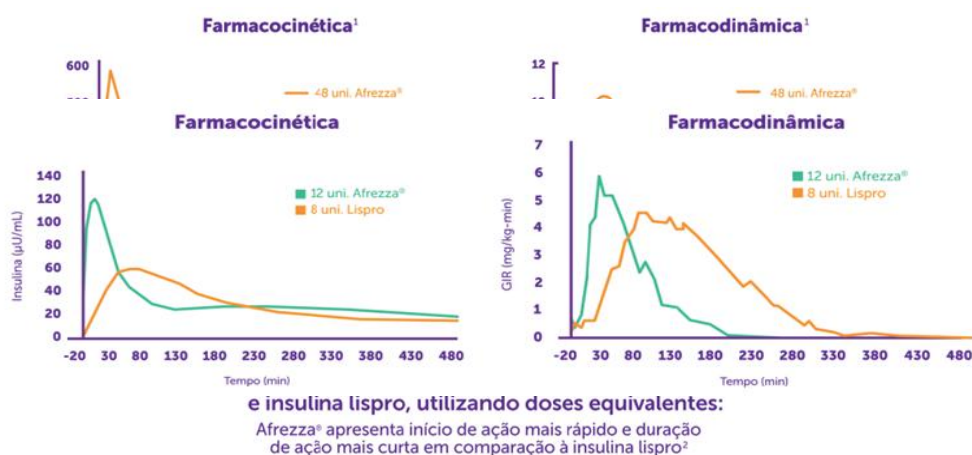


Fonte: Informações da fabricante Biommm e do Jornal Estadão

Ela é uma alternativa eficaz no tratamento do diabetes e para o ganho na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a quantidade de aplicações das insulinas convencionais, sendo mais fácil de transportar e armazenar por não ser preciso de baixas temperaturas para o produto manter-se estável (SIQUEIRA, E. 2018). Ademais, é observado que nas insulinas injetáveis a sua ação farmacológica começa com cerca de 15 minutos após sua aplicação e atinge os níveis totais do hormônio na corrente sanguínea em uma hora, na insulina inalável o pico de ação é visto com 15 minutos após administração da dose e tem duração de aproximadamente de 2-3 horas. Sua quantidade ingerida irá depender do exame de espirometria para eliminar a possibilidade de doenças crônicas pulmonares crônicas e analisar a capacidade pulmonar do paciente. (FERREIRA, L. B. *et al.* 2021)

A insulina inalatória pode substituir somente as aplicações de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, denominadas *bolus*, porém, não é um substituto para a insulina de longa duração. Esse tipo de insulina, que tem tempo mais curto para chegar a concentração máxima geralmente são utilizadas antes de cada refeição que é quando o organismo precisa de um volume maior do hormônio para que haja uma redução mais rápida da glicose e melhor controle da glicose pós-prandial. (FERREIRA, L. B. *et al.* 2021)

Figura 2: Comparativo entre a farmacocinética e farmacodinâmica entre a insulina Lispro (ação ultrarrápida) e a insulina inalatória.



Fonte: Portal Científico Biommm: mecanismo de ação da Afrezza®.

CONCLUSÕES

O DM, quando acomete o paciente deixa-o dependente da reposição de insulina para controle da glicemia. Há os hipoglicemiantes orais e as insulinas que são ministradas tanto para pacientes insulino dependentes, portadores de DM 1 como para os portadores de DM 2. Com a engenharia genética, muitas insulinas já estão no mercado e a mais recente é a insulina inalatória que pode ser substituída por insulinas de ação rápida e ultrarrápida. O estudo e aprofundamento sobre novas vias de administração, trazem qualidade de vida ao paciente, tendo em vista que as insulinas convencionais são de aplicação injetável e provocam, edemas, ardor, dor e feridas locais. Além disso, os pacientes, em sua maioria, precisam se submeter a várias aplicações diárias. Embora, possua desvantagens, a insulina inalatória representa um avanço no tratamento do DM, com menos desconforto, torna-se capaz de garantir uma maior adesão ao tratamento medicamentoso, reduzindo a quantidade de aplicações das insulinas convencionais, sendo mais fácil de transportar e armazenar por não ser preciso de baixas temperaturas para o produto manter-se estável. Ademais, a insulina inalatória tem seu efeito farmacológico apenas 15 minutos após sua administração, sendo eficaz também em situações de emergência.

REFERÊNCIAS

AFREZZA: MECANISMO DE AÇÃO. Biommm portal científico, 2019. Disponível em: <https://portalcientifico.biommm.com/informacao-cientifica/pdf-afrezza-mecanismo-de-acao/>. Acesso em 10 de junho de 2022.

AGUIAR, A. M. S. et al. INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS NO TRATAMENTO DA DIABETES. Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640, v. 17, n. 1, p. 1788-1803, 2021.



ASSERMANN, M. et al. INSULINA INALÁVEL: UMA ROTA TERAPÊUTICA SEGURA?. FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH), v. 2, n. 1, p. 127-134, 2020.

BARSAGLINI, R. A. Análise socioantropológica da vivência do diabetes: um estudo de caso. Interface-Comunicação, Saúde, Educação, v. 12, p. 563-577, 2008.

BERTONHI, L.G. et al. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. Revista Ciências Nutricionais Online , v. 2, n. 2, pág. 1-10, 2018.

BORINI, N. K., et al. Disfunção cognitiva e Diabetes Mellitus tipo 2. Brazilian Journal of Development , v. 8, n. 5 p. 36566-36577, 2022.

BOUGHERARA, L. Diabetes gestacional. EMC-Ginecologia-Obstetricia, v. 54 n.1, pág 1-11.2018

CAVALCANTE, G. L. et al. Perfil farmacoepidemiológico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Research, Society and Development, v. 9, n. 5, p. e184953361-e184953361, 2020.

COLE, J. et al. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nature reviews nephrology, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

FERREIRA, L. B. et al. INSULINA INALÁVEL NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO. ULAKES JOURNAL OF MEDICINE, v. 1, n. 2, 2021.

HILL-BRIGGS, F. et al. Determinantes sociais da saúde e diabetes: uma revisão científica. Diabetes Care , v. 44, n. 1, pág. 258-279, 2021.

LUNARDI, C. "Divulgação do conhecimento químico: feira de ciências fundamentada na história da diabetes no decorrer século XX." Dissertação – (Mestrado Profissional para a Educação Básica) – Faculdade de Ciências, Bauru. (2019).

PRADA, J. B. TERAPIAS INALATÓRIAS: histórico, avanços tecnológicos e perspectivas. Tese(Doutorado- ciências farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

PIRES, A. et al. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1: revisão. Arq. Bras. Endocrinol. Metab; 2008; 52(2): 268-278
PIRES, ANTONIO. et al. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1: revisão. Arq. Bras. Endocrinol. Metab; 2008; 52(2): 268-278

SANCHEZ, R. G. História do diabetes. Gaceta médica boliviana , v. 30, n. 2, pág. 74-78, 2007.

SIQUEIRA, E. et al. INSULINA: FORMAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRAÇÃO. Revista UNIANDRADE, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2018.

VICENTE, N. G. et al. Prevalência de adesão ao tratamento medicamentoso de pessoas com Diabetes Mellitus. Enfermería Global, v. 17, n. 4, p. 446-486, 2018.