



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA-PROSGRAP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM
SAÚDE – PPGITS

IGOR LEONARDO SANTOS MATOS

**INSULINA INALÁVEL: DESENVOLVIMENTO DE
DISPOSITIVO TECNOLÓGICO**

Aracaju/SE

2024

IGOR LEONARDO SANTOS MATOS

**INSULINA INALÁVEL: DESENVOLVIMENTO DE
DISPOSITIVO TECNOLÓGICO**

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lysandro Pinto Borges

Aracaju/SE

2024

M433i Matos, Igor Leonardo Santos
Insulina inalável: desenvolvimento de dispositivo tecnológico / Igor Leonardo Santos Matos; orientador: Lysandro Pinto Borges. – Aracaju, 2024.
33 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde, da Universidade Federal de Sergipe), 2024.

1. Saúde pública. 2. Diabetes 3. Insulina. 4. Medicamentos – Desenvolvimento. I. Borges, Lysandro Pinto . orien. II. Título.

CDU 616.379-008.64

INSULINA INALÁVEL: DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVO TECNOLÓGICO

Dissertação de Mestrado Profissional apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde, da Universidade Federal de Sergipe, requisito para obtenção do Título de Mestre em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Lysandro Pinto Borges

1º Examinador: Prof. Dra. Grace Anne Azevedo Dória

2º Examinador: Prof. Dr. Gilton José Ferreira da Silva

2º Examinador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes

PARECER

Dedico este trabalho aos meus pais, especialmente a minha mãe que apesar das dificuldades sempre fez de tudo para que eu fosse a minha melhor versão.

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa importante da minha trajetória se encerra aqui. Chegar ao fim desta jornada não foi fácil, especialmente ao conciliar três empregos. O cansaço foi constante, e muitas vezes o cansaço apertava, mas agradeço a Deus por ter me dado forças para superar as adversidades e chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais, pois sem o apoio e o suporte deles eu não teria sequer chegado perto do portão de uma universidade, muito menos sonhado em um dia possuir o título de mestre. Ser filho único é uma responsabilidade grande, e não poder estar ao lado da minha mãe devido à rotina intensa me machuca. Agradeço pela sua compreensão e paciência, mãe, e espero poder compensar todo esse tempo. Amo você.

A minha esposa, meu amor, meu apoio desde a adolescência, quero dizer o quanto sou grato por sua parceria e apoio incondicional em cada passo que dei rumo aos meus sonhos, à minha carreira e aos nossos objetivos. Saiba que você está sempre nos meus pensamentos, e tudo o que faço é com nós dois em mente. Obrigado por estar comigo, firmes e fortes, em cada etapa.

Minhas colegas do PPGITS, vocês são simplesmente incríveis! Lembro bem do apoio mútuo nos grupos de WhatsApp durante os momentos de dificuldade nas disciplinas. Apesar da distância e das diferentes áreas de formação, sempre estivemos unidos, apoiando-nos em cada desafio. Precisamos de um happy hour!

Meu orientador, Dr. Lysandro Borges, você é uma figura essencial na minha trajetória. Lembro da época da graduação, quando enxergou em mim um potencial que eu mesmo ainda não via. Hoje, sinto orgulho em me declarar farmacêutico, e sei que isso é fruto da admiração pessoal e profissional que tenho por você. Obrigado por ser uma inspiração constante.

Agradeço também a todos os meus professores: do ensino fundamental, do IFS e da UFS, dos inúmeros cursos que fiz e claro, do PPGITS. Vocês foram e sempre serão a base sobre a qual construí minha trajetória acadêmica.

Ao LABIC, minha segunda casa, deixo minha gratidão por todas as experiências vividas. Lembro com carinho dos tempos difíceis da pandemia, quando vocês foram o apoio emocional de que eu tanto precisava. Obrigado a cada um de vocês pela amizade e pela contribuição para este trabalho. A cada pessoa que fez parte desse caminho, o meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A diabetes é uma doença crônica com impacto crescente na saúde pública global, projetando-se que até 2045, 783 milhões de pessoas estejam convivendo com a condição. O controle eficaz da glicemia é essencial para prevenir complicações, mas a adesão ao tratamento enfrenta desafios, principalmente em pacientes que usam insulina injetável, que é frequentemente associada a desconfortos e percepções negativas pelos pacientes. Nesse contexto, a insulina inalada se apresenta como uma alternativa menos invasiva e prática. Embora dispositivos como Exubera® e Afrezza® tenham inovado nesse campo, eles ainda enfrentam limitações de aceitação e efeitos adversos, como tosse e irritação na garganta, possivelmente devido à falta de otimização dos inaladores. **Objetivo:** Desenvolver um inalador de pó seco (Dry Powder Inhaler - DPI) otimizado para a administração eficaz e uniforme de insulina em pacientes com diabetes. **Métodos:** Realizou-se uma revisão da literatura sobre os DPI para identificar avanços e limitações. O efeito Venturi foi aplicado ao design para acelerar o fluxo de ar em um canal estreito, promovendo a atomização eficaz da insulina em pó e facilitando sua absorção. A modelagem foi realizada no programa de computador Fusion 360®, que foi possível criar um protótipo em 3D visualizando os detalhes dos mecanismos estruturais. **Criação e desenvolvimento do dispositivo:** O dispositivo foi projetado, buscando inclusive atender pacientes com dificuldades respiratórias e motoras. As dimensões do canal e a velocidade do fluxo foram ajustadas para atingir uma taxa de 64 Litros/hora, garantindo uma dispersão eficaz de partículas de 2 a 5 micrômetros. Componentes-chave incluem um bocal de sucção ampliado e uma haste de Venturi ajustada, que facilita a administração. **Resultados e discussão:** O inalador foi projetado para otimizar a administração de insulina inalável, garantir uniforme dispersão de partículas entre 2 e 5 micrômetros, com boa ergonomia, média resistência intrínseca e custo reduzido. O dispositivo oferece vantagens técnicas e comerciais, incluindo melhor dispersão, redução de irritações no trato respiratório, além de ser protegido por patente de modelo de utilidade. **Conclusão:** A diabetes representa um desafio oneroso para os sistemas de saúde e aos pacientes. Dispositivos de insulina inalável têm o potencial de melhorar a adesão ao tratamento apesar dos existentes terem falhas. Sendo assim, foi desenvolvida a modelagem tridimensional de um inalador, um dispositivo inalável otimizado para o uso com insulina a partir do efeito Venturi que posteriormente foi submetido à patente de modelo de utilidade no INPI.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus; Insulina inalável; Dispositivo inalador; Inalador de pó seco; Venturi

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a chronic disease with a growing impact on global public health, with projections indicating that by 2045, 783 million people will be living with the condition. Effective glycemic control is essential to prevent complications, but treatment adherence faces challenges, especially among patients using injectable insulin, which is often associated with discomfort and negative perceptions. In this context, inhaled insulin emerges as a less invasive and more practical alternative. Although devices like Exubera® and Afrezza® have pioneered this field, they still face limitations in acceptance and adverse effects, such as coughing and throat irritation, possibly due to suboptimal inhaler designs. **Objective:** To develop an optimized dry powder inhaler (DPI) for the effective and uniform administration of insulin to diabetic patients. **Methods:** A literature review on DPIs was conducted to identify advancements and limitations. The Venturi effect was applied to the design to accelerate airflow through a narrow channel, promoting effective insulin powder atomization and facilitating absorption. The modeling was performed using Fusion 360® software, enabling the creation of a 3D prototype and visualization of structural mechanism details. **Device development:** The device was designed to accommodate patients with respiratory and motor difficulties. The dimensions of the channel and airflow velocity were adjusted to achieve a rate of 64 liters/hour, ensuring efficient dispersion of particles ranging from 2 to 5 micrometers. Key components include an enlarged suction mouthpiece and an adjustable Venturi shaft to facilitate administration. **Results and Discussion:** The inhaler was designed to optimize the administration of inhalable insulin, ensuring uniform particle dispersion between 2 and 5 micrometers, with good ergonomics, medium intrinsic resistance, and reduced costs. The device offers technical and commercial advantages, including improved dispersion, reduced respiratory tract irritation, and protection through a utility model patent. **Conclusion:** Diabetes represents a costly challenge for healthcare systems and patients. Inhalable insulin devices have the potential to improve treatment adherence, despite existing shortcomings. Thus, a 3D model of an optimized inhaler for insulin use was developed based on the Venturi effect and subsequently submitted for a utility model patent at the INPI.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Inhalable insulin; Inhaler device; Dry powder inhaler; Venturi.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. ESTADO DA ARTE E DA TÉCNICA.....	11
2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
2.1.1. Descoberta do extrato de secreção pancreática	11
2.1.2. Perfis de ação insulínica	13
2.1.3. Tecnologia recombinante e produção de análogos.....	14
2.1.4. Tipos de insulina de acordo com o modo de ação	16
2.1.5. Dispositivos de administração da insulina	18
2.1.6. Contexto histórico das insulinas inaláveis.....	19
2.1.7. O impacto global do Diabetes e os desafios no manejo da doença	20
2.1.8. Dificuldades na adesão à insulino terapia.....	22
2.1.9. Dispositivos inaladores de pó seco (DPIs)	23
2.1.10. Aerosolização e princípios aerodinâmicos em DPIs	24
2.1.11. Especificações ideais dos DPIs.....	26
2.1.12. Uso do Efeito Venturi aplicado no desenvolvimento de inalador para insulina	26
2.2. Busca de anterioridade.....	27
2.2.1. Prospecção Tecnológica em base de dados	27
3. OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo Geral	31
3.2. Objetivos Específicos	31
4. MÉTODOS.....	31
4.1. Delineamento da pesquisa	31
4.2. Ambiente de desenvolvimento	31
5. CRIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO.....	32
5.1. Visão geral e requisitos definidos:	32
5.1.1. Facilidade de Uso:	33
5.1.2. Dose e tamanho de partículas:	33
5.1.3. Sistema de Acionamento do Fluxo de Ar e eficiência do canal de Venturi:	33
5.1.4. Material do Dispositivo:	34
5.1.5. Sistema de Segurança:	34
5.2. Definição de parâmetros.....	34
5.3. Cálculo de requisitos	35
5.3.1. Conversão do Fluxo Inspiratório	35
5.3.2. Consideração da Resistência Média	35
5.3.3. Dimensionamento das Seções do inalador	35
5.3.4. Cálculo da Queda de Pressão com Resistência Média	36
5.3.5. Considerações sobre o Tamanho das Partículas e Doses	36
5.3.6. Modelagem em 3D	36

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6.1. RESULTADOS	38
6.2. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÕES.....	40
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
9. REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

Diabetes é uma doença crônica não transmissível caracterizada pela resultante de altos níveis de açúcar no sangue por um longo período de tempo, seja pela incapacidade de produzir insulina suficiente ou pelo uso ineficaz da insulina produzida pelo corpo. Ocorre quando o corpo não produz insulina suficiente, que é um hormônio produzido pelo pâncreas, ou quando não consegue usar efetivamente a insulina que produz. (NIDDK, 2023).

A glicose é uma fonte crucial de energia para as células do corpo e também é a principal fonte de combustível do cérebro. A incapacidade de regular adequadamente os níveis de glicose pode levar a várias complicações de saúde, incluindo doenças cardiovasculares, danos oculares, insuficiência renal, danos nos nervos e um risco aumentado de certos tipos de câncer. (NIDDK, 2023).

As formas mais comuns são diabetes tipo 1 e tipo 2, cada uma com causas, sintomas e abordagens de tratamento distintas. O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune na qual o sistema imunológico ataca e destrói as células beta produtoras de insulina no pâncreas, isso leva à incapacidade de produzir insulina, necessária para regular os níveis de glicose no sangue. O diabetes tipo 1 geralmente ocorre na infância ou adolescência, embora possa se desenvolver em qualquer idade. (IDF, 2022; NIDDK, 2023).

Em contraste, a diabetes tipo 2 desenvolve-se gradualmente ao longo do tempo e está principalmente associada à resistência à insulina, onde o corpo não produz insulina suficiente ou a insulina que produz não é eficaz. A obesidade, falta de atividade física e dieta inadequada são fatores de risco significativos para diabetes tipo 2, que geralmente aparece mais tarde na vida. Apesar das suas diferenças, ambos os tipos de diabetes requerem um tratamento ao longo da vida para prevenir complicações e manter a qualidade de vida. (British Diabetes Association, 2024).

Os sintomas comuns a ambos os tipos incluem sede excessiva, fome excessiva, cortes e feridas de cicatrização lenta, visão turva, pele seca e com coceira e infecções frequentes, como infecções por fungos. No entanto, o início dos sintomas do diabetes tipo 1 pode ser rápido e grave, enquanto os sintomas do diabetes tipo 2 podem desenvolver-se mais gradualmente. (British Diabetes Association, 2024).

As estratégias de gerenciamento diferem entre os dois tipos. O gerenciamento do diabetes tipo 1 envolve injeções regulares de insulina ou o uso de uma bomba de insulina. Para diabetes tipo 2, o tratamento pode incluir mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios, medicamentos orais e possivelmente insulina à medida que a doença progride. Dessa forma, a insulina é um hormônio essencial para a regulação dos níveis de glicose no sangue que quando sai do controle fisiológico leva à hiperglicemia, que pode causar danos significativos no organismo, especialmente aos nervos e vasos sanguíneos. (IDF, 2022; WHO, 2023).

O diabetes, doença caracterizada pela desregulação da glicose no sangue, tem um impacto substancial na saúde pública mundial. Em 2014, aproximadamente 8,5% dos adultos com 18 anos ou mais viviam com diabetes e em 2021 este problema já afetava 10,5% da população. Em 2019, o diabetes foi diretamente responsável por 1,5 milhão de mortes, com 48% dessas fatalidades ocorrendo antes dos 70 anos. Além disso, o diabetes foi responsável por 460.000 mortes devido a doenças renais e contribuiu para cerca de 20% das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares. (WHO, 2023).

A doença representa um desafio significativo para a saúde global, com sua prevalência e impacto continuando a aumentar. A Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation - IDF) indica que mais de meio bilhão de pessoas vivem atualmente com diabetes no mundo. A IDF (2023) projeta que, até 2045, aproximadamente 783 milhões de adultos estarão vivendo com diabetes, representando um aumento de 46%. A taxa de prevalência global do diabetes é de 6,1%, tornando-o uma das 10 principais causas de morte e incapacidade, sendo as comorbidades associadas ao diabetes persistentes quando não é feito o tratamento adequado para o controle da glicemia. (IHME, 2023).

Dificuldades de adesão no manejo da diabetes surgem de várias fontes, incluindo complexidades da farmacoterapia, questões relacionadas aos sistemas de saúde e barreiras relacionadas aos pacientes. A gestão da terapia medicamentosa para pacientes com diabetes deve abordar esses desafios, pois os problemas de adesão geralmente decorrem de uma combinação desses fatores (Sarbacker; Urteaga, 2016).

A progressão de medicamentos orais para terapia com insulina é comumente percebida de forma negativa pelos pacientes com diabetes do tipo 2, que podem ver essa mudança como uma falha pessoal ou um indicador de diabetes em estágio terminal e além disso o medo de agulhas ou a dificuldade de aplicar-se pode ser fator limitante à adesão. Neste contexto de

adesão limitada dos métodos atualmente preconizados em administração de insulina vê-se a oportunidade em relação ao desenvolvimento de novas vias de administração, sendo uma delas a insulina inalável. (Sherman, 2015).

A insulina inalatória é uma opção de tratamento disponibilizada ao público relativamente há pouco tempo, embora venha sendo estudada desde a invenção da insulina. Projetada para oferecer uma alternativa aos métodos tradicionais, como seringas e canetas, este tipo de insulina é administrado pela boca usando um dispositivo inalador que entrega insulina em pó seco nos pulmões, semelhante aos medicamentos para tratar problemas respiratórios. A conveniência e a facilidade de uso associadas à insulina inalada frequentemente resultam em maior satisfação e adesão dos pacientes (Vecchio; Tornali; Bragazzi, 2018; Williams; Jones; Stephens, 2022).

Isso se deve em grande parte ao fato de que o método elimina ou reduz a necessidade de múltiplas injeções diárias, que podem ser dolorosas e incômodas para muitas pessoas. A portabilidade do dispositivo inalador também aumenta seu apelo, facilitando a administração da insulina em diferentes ambientes sem o estigma social que pode estar associado às injeções (Williams; Jones; Stephens, 2022).

A Pfizer® desenvolveu o primeiro produto comercial de insulina inalável, o Exubera®, em 2006. Apesar do método inovador de liberação o Exubera® enfrentou uma recepção ruim no mercado principalmente por sua complexidade no uso e foi retirado do mercado em 2007 devido às baixas vendas. O desenvolvimento da insulina inalável continuou e em 2014, o Afrezza®, uma insulina inalável monomérica e de ação ultrarrápida desenvolvida pela Mannkind®, recebeu aprovação da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (Bailey e Barnett, 2007; Al-Tabakha, 2015).

Ensaio clínicos mostraram que a Insulina Technosphere®, a forma em pó de insulina usada no Afrezza®, não é inferior à insulina asparte subcutânea na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com diabetes mellitus tipos 1 e 2. Entretanto, no mercado, tosse seca e irritação na garganta tem sido as maiores reclamações dos usuários e podem ser razões limitadoras de adesão sob a hipótese de o DPI não ser otimizado para garantir um fluxo de ar adequado para dentro do sítio de absorção do medicamento (Goldberg; Wong, 2015; Newman, 2017).

Diante dessas informações, observa-se uma lacuna no mercado que impacta um grande número de pacientes com diabetes, que muitas vezes enfrentam desafios significativos na adesão ao tratamento e na administração de insulina. A dependência da insulina injetável pode ser desgastante e desconfortável para muitos (Skriver, 2023).

Compreendendo essa demanda, o presente estudo objetivou desenvolver um dispositivo inalador para insulina inalável projetado para obter um fluxo de ar adequado para este tipo de medicamento. Esse dispositivo pretende fornecer uma alternativa prática e menos invasiva para a administração de insulina, além de possibilitar melhor adesão ao tratamento e promover um manejo mais eficiente da doença em pacientes insulino dependentes.

2. ESTADO DA ARTE E DA TÉCNICA

O Estado da Arte tem por objetivo mapear todo o desenvolvimento bibliográfico acerca do tema, inclusive em diferentes contextos, nacionalidades, com o objetivo de enriquecer de conhecimento científico. Segundo a Lei nº 9.279/96, no primeiro parágrafo do artigo 1º, o Estado da Técnica é constituído por tudo o que, dentro ou fora do País, foi tornado acessível ao público antes da data do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, utilização ou qualquer outro meio. (Vasconcellos; Silva; Souza, 2020).

Partindo deste conhecimento foram feitas investigações acerca do estado da arte, denominado neste estudo como fundamentação teórica e da técnica referentes ao tema insulina inalável e efeitos aerodinâmicos relacionados a inaladores de pó seco (DPIs).

2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1. Descoberta do extrato de secreção pancreática

A descoberta terapêutica da insulina no manejo da diabetes se iniciou a partir de descobertas experimentais do século XIX, quando Joseph von Mering e Oskar Minkowski demonstraram em modelos de cães que a remoção do pâncreas levava a um quadro de diabetes severo. Esse experimento indicou a relação entre a funcionalidade do órgão e quadros de hiperglicemia, sendo considerado ao longo do processo de experimentações. (Figura 1) (Mering; Minkowski, 1890).

Já no ano de 1893, Gustave Laguesse especulou que as ilhotas de Langerhans, estruturas endócrinas do pâncreas, seriam as responsáveis por uma secreção interna. Essa secreção estaria ligada a regulação do metabolismo de carboidratos. Essa proposição foi a base de experimentos que buscavam isolar a tal secreção. No entanto, os experimentos posteriores falharam em decorrência da instabilidade dos extratos pancreáticos. (Laguesse, 1893 apud Lee; Yoon, 2021).

Um progresso científico só foi visto no ano de 1920, quando Frederick Banting formulou a hipótese de que preservar as ilhotas de pancreáticas ao realizar a ligadura do ducto pancreático. Com essa hipótese, ele induziu a degeneração da parte exócrina do pâncreas. O objetivo do experimento foi obter um extrato puro da secreção, livre de enzimas digestivas exócrinas, que acreditava-se ser uma limitação presente nos experimentos anteriormente falhos. (Hegele; Maltman, 2020).

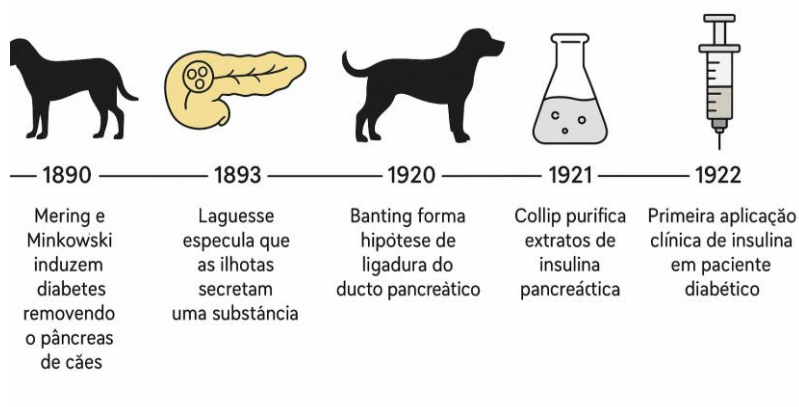
Dessa forma, Banting iniciou seus experimentos em 1921, com o apoio científico do fisiologista John Macleod, utilizando cães submetidos à ligadura do ducto pancreático, o que manteve as ilhotas funcionais. Em seguida, os extratos obtidos a partir da secreção das ilhotas foram aplicados em cães pancreateomizados. O experimento identificou uma diminuição consistente nos níveis de glicose sérica dos cães, sendo uma sugestão da eficácia clínica do extrato. (Banting *et al.*, 1922)

Após os experimentos indicarem a eficiência do extrato, os avanços se concentraram na purificação da insulina. Esses avanços se iniciaram com a atuação do bioquímico James Collip (1921). Collip desenvolveu um método de extração com etanol a 90%. Esse método possibilitou uma maior solubilidade e pureza do extrato de insulina. (Banting *et al.*, 1922)

No ano de 1922, ocorreu a primeira aplicação clínica do composto. O experimento ocorreu em um paciente com Diabetes Mellitus tipo 1 em estágio avançado. A dose inicial, pouco refinada, apresentou efeito pouco relevante e levou a formação de um abscesso. Posteriormente, com uma nova administração, utilizando um extrato de insulina mais purificado, resultou na regulação da glicose sérica do paciente (Lee; Yoon, 2021).

O impacto da descoberta foi imediato e profundo: em outubro de 1923, Banting e Macleod foram laureados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina. Em um gesto de reconhecimento, Banting dividiu sua parte com Best, enquanto Macleod fez o mesmo com Collip, refletindo a natureza colaborativa da conquista (Lee; Yoon, 2021).

Figura 1: Linha do tempo da descoberta da insulina



Fonte: adaptado de Falcetta *et al.* (2022).

2.1.2. Perfis de ação insulínica

A introdução da insulina no tratamento do DM no início da década de 1922 representou um divisor de águas na história da medicina. No entanto, as primeiras formulações disponíveis apresentavam farmacocinética limitada, com duração de ação de apenas algumas horas, o que exigia múltiplas injeções diárias e levava a flutuações significativas nos níveis glicêmicos, com episódios frequentes de hipoglicemia e hiperglicemia. (Falcetta *et al.*, 2022).

A busca por insulinas com perfis de ação mais prolongados e estáveis impulsionou uma nova fase na história da insulino terapia. Um marco decisivo ocorreu em 1936, quando Hans Christian Hagedorn e Norman Jensen descobriram que a adição de protamina. A protamina, uma proteína de origem do salmão, quando adicionada à insulina, conseguia retardar sua absorção após a administração subcutânea. Essa descoberta inaugurou a era das insulinas de ação prolongada. (Bliss, 1993).

Anos depois, em 1939, David Aylmen Scott desenvolveu o complexo insulina-protamina-zinco, que prolongava o efeito hipoglicemiante por até 48 horas. Este achado representou um avanço considerável no controle glicêmico sustentado. Isso possibilitou o desenvolvimento do regime terapêutico conhecido como basal-bolus, fundamentado na tentativa de mimetizar o padrão fisiológico de secreção de insulina observado em indivíduos não diabéticos. (Falcetta *et al.*, 2022).

Nesse modelo, a insulina basal (de ação prolongada) é administrada uma ou duas vezes ao dia, com o objetivo de manter os níveis glicêmicos estáveis durante os períodos de jejum, como o intervalo entre as refeições e o sono noturno. Paralelamente, insulinas de ação rápida

ou ultrarrápida são utilizadas antes das refeições para conter os picos glicêmicos pós-prandiais, compondo o componente bolus da terapia. (Bliss, 1993; Falcetta *et al.*, 2022).

O conceito basal-bolus representou uma mudança na insulinoterapia. A descoberta promoveu um controle glicêmico mais fisiológico e individualizado, com benefícios diretos na prevenção das complicações crônicas do diabetes. Essa estratégia foi fortalecida com o desenvolvimento do radioimunoensaio de insulina, na década de 1960, que permitiu a quantificação precisa dos níveis hormonais em diferentes contextos fisiológicos para compreender melhor os perfis de secreção endógena de insulina. (Kagan, 1975; Falcetta *et al.*, 2022).

2.1.3. Tecnologia recombinante e produção de análogos

O uso terapêutico de insulina extraída de animais apresentava elevada imunogenicidade, resultado da presença de proteínas residuais. A purificação aprimorada resultou na formulação da insulina monocomponente, diminuindo a incidência de reações imunológicas adversas. Contudo, logo ocorreu a obtenção da insulina humana, a primeira proteína sintetizada replicando exatamente a sequência do peptídeo pancreático humano, alcançado em 1978, quando David Goeddel (Genentech) e colaboradores sintetizaram insulina humana recombinante por expressão gênica em *Escherichia coli*. (Goeddel *et al.*, 1979).

Posteriormente, uma parceria entre a Genentech e a farmacêutica Lilly viabilizou a comercialização da insulina recombinante. Em 1982, as primeiras versões de insulina humana recombinante, de ação rápida e intermediária, chegaram ao mercado, o que proporcionou, em relação à insulina de origem animal, compatibilidade total com a molécula endógena e oferta praticamente ilimitada. Além disso, a redução do potencial imunogênico e a maior segurança terapêutica foram aspectos que tornaram a insulina humana recombinante a principal opção clínica. (Johnson, 1983).

A escolha da insulina como a primeira proteína terapêutica produzida por tecnologia de DNA recombinante foi estratégica, considerando sua enorme demanda global. Estima-se que a necessidade desse hormônio seja aproximadamente cem vezes superior à do hormônio do crescimento humano. Desde sua introdução comercial, o volume de insulina humana utilizada mundialmente não cessou de crescer, acompanhando o aumento da prevalência do diabetes. (Falcetta *et al.*, 2022).

Com o advento da insulina porcina monocomponente e, posteriormente, da versão humana recombinante, eventos adversos como alergias e lipoatrofia imunomediada tornaram-se raros. Entretanto, esse modelo terapêutico da insulinoterapia elevou o risco de episódios graves de hipoglicemia, particularmente pela dificuldade em sincronizar a ação da insulina com a absorção de carboidratos. A lentidão na dissociação dos hexâmeros de insulina injetada era o principal obstáculo à sua rápida absorção e efeito. (Brader; Dunn, 1991; Falcetta *et al.*, 2022).

Em 1996, um progresso notável foi alcançado com a criação do primeiro análogo de insulina de ação rápida, desenvolvido por Richard DiMarchi e sua equipe nos laboratórios da Lilly. Inspirado na estrutura do IGF-1, que forma hexâmeros menos estáveis, DiMarchi identificou que a diferença nas posições 28 e 29 da cadeia B facilitava a dissociação mais rápida. A inversão de aminoácidos nas posições promoveu maior velocidade de separação dos hexâmeros, acelerando a absorção subcutânea e encurtando a duração da ação insulínica. Assim nasceu a insulina Lispro, que demonstrou eficácia superior na redução das excursões glicêmicas pós-prandiais. (Anderson *et al.*, 1997).

Outras duas moléculas foram desenvolvidas por meio de modificações semelhantes: a insulina Aspart e a insulina Glulisina. Entretanto, os análogos rápidos ainda demandam aproximadamente 10 minutos para iniciar a ação após a administração subcutânea. Buscando superar esse atraso, a coadministração com a enzima hialuronidase recombinante (rHuPH20) foi testada para facilitar a difusão e absorção tecidual. Apesar dos resultados promissores, essas formulações não progrediram para fases clínicas avançadas e tiveram seus desenvolvimentos interrompidos. (Pedersen *et al.*, 2022; Falcetta *et al.*, 2022)

Mais recentemente, surgiram novas formulações ultrarrápidas, como o FIASp, URLi e o BioChaperone Lispro, que incorporam excipientes adicionais para otimizar a absorção. O FIASp inclui niacinamida, que melhora o fluxo sanguíneo local, e L-arginina, que estabiliza a preparação. Já o URLi contém citrato e treprostínil, ambos voltados para aumentar a permeabilidade vascular, enquanto o BioChaperone Lispro utiliza um excipiente específico, o BC222, que acelera a dissociação dos hexâmeros. (Falcetta *et al.*, 2022).

2.1.4. Tipos de insulina de acordo com o modo de ação

Em indivíduos normoglicêmicos, a insulina é secretada de maneira contínua, com elevação transiente após a ingestão alimentar, seguida de retorno gradual aos níveis basais. Para

mimetizar esse padrão fisiológico ao longo do dia e minimizar o risco de hipoglicemia, especialmente durante o sono, diferentes formulações de insulina foram desenvolvidas. (Ahmad, 2014).

A complexidade da administração terapêutica reside no fato de que, ao ser aplicada, a insulina tende a formar hexâmeros estáveis, que necessitam se dissociar para exercer sua função. Foram elaboradas distintas variantes com perfis de ação, a fim de ajustar a terapêutica conforme a necessidade clínica. Tais modificações impactam diretamente a velocidade com que as moléculas ativas atravessam o espaço intersticial e alcançam a circulação sanguínea. (Guerci; Sauvanet, 2005).

Análogos de insulina com rápida absorção apresentam início de efeito entre 15 a 30 minutos após a administração, atingindo o pico plasmático em até 90 minutos, com duração limitada a cerca de 5 horas. Pequenas alterações na sequência de aminoácidos reduzem sua tendência a formar agregados, permitindo maior disponibilidade no local de aplicação. Entre os exemplos clássicos, destacam-se Lispro e Aspart, citadas anteriormente e que, por meio de substituições ou inversões pontuais, favorecem uma absorção mais ágil. (Howey et al., 1994; Ahmad, 2014).

Esse tipo de insulina é indicada para administração no momento das refeições, com o objetivo de otimizar a resposta insulínica frente à elevação pós-prandial da glicemia. A Lispro, por exemplo, apresenta a inversão dos resíduos de prolina e lisina na cadeia B, enquanto na Aspart, há substituição da prolina por ácido aspártico, promovendo maior mobilidade molecular. Esses ajustes estruturais, contudo, não alteram a afinidade da insulina pelos seus receptores. (Mudaliar *et al.*, 1999; Ahmad, 2014).

As insulinas de ação ultrarrápida são caracterizadas por um início de atividade dentro de 30 a 60 minutos, atingindo máxima eficácia entre 2 e 4 horas, com duração que pode se estender até 8 horas. Elas são utilizadas comumente em contextos que exigem maior controle glicêmico durante ou após as refeições, sendo necessária a administração antecedente ao consumo alimentar. Entre os representantes deste grupo destacam-se Actrapid, Humulin e Neutral. (Kalra; Gupta, 2014).

A farmacocinética dessas variantes exige planejamento rigoroso da aplicação, considerando o tempo necessário para alcançar níveis terapêuticos eficazes. Assim, sua

administração é geralmente recomendada entre 20 a 30 minutos antes da alimentação, favorecendo a adequada metabolização dos carboidratos. Esta categoria mantém a estrutura nativa da insulina, porém sua absorção depende principalmente do processo de dissociação dos hexâmeros. (Kalra; Gupta, 2014).

Os análogos de duração lenta iniciam sua ação entre 1 a 2 horas após a aplicação, alcançando a concentração máxima entre 6 e 10 horas, com atividade sustentada por até 16 horas. Exemplos notórios incluem a NPH (Neutral Protamine Hagedorn). O prolongamento da ação dessas preparações é obtido mediante a adição de agentes modificadores, como protamina ou o zinco. (Ahmad, 2014).

A adição desses compostos interfere na solubilidade da insulina, retardando sua liberação para a corrente sanguínea e garantindo efeito terapêutico prolongado. Tais preparações são frequentemente empregadas em esquemas terapêuticos que visam fornecer uma base contínua de insulina, reduzindo o número de aplicações diárias. A escolha entre essas variantes depende de fatores como perfil glicêmico do paciente e risco de episódios hipoglicêmicos. (Ahmad, 2014).

Análogos de ação ultra lenta apresentam início de atividade em cerca de 2 horas, podendo manter efeito estável por até 36 horas, muitas vezes sem apresentar um pico de concentração definido. Uma das estratégias para prolongar sua atuação consiste na modificação do ponto isoelétrico da molécula, aproximando-o do pH fisiológico e reduzindo sua solubilidade após a administração subcutânea. Assim, a absorção ocorre de maneira mais lenta e controlada. (Hirsch *et al.*, 2020)

Alguns análogos também incorporam ácidos graxos ou proteínas, como protamina, para retardar ainda mais a liberação da insulina ativa. A insulina Detemir é um exemplo clássico dessa abordagem: nela, a remoção da treonina na posição B30 e a adição de ácido mirístico à lisina em B29 favorecem tanto a formação de hexâmeros estáveis quanto a ligação à albumina plasmática. Esse processo resulta em uma liberação gradual da insulina livre, proporcionando cobertura prolongada. (Ahmad, 2014).

2.1.5. Dispositivos de administração da insulina

Até meados da década de 1970, seringas de vidro combinadas a agulhas metálicas e a desinfecção dos locais de aplicação com álcool industrial constituíam o padrão para administração de insulina. A fervura de seringas e agulhas para esterilização, a dificuldade progressiva na visualização das marcações de dosagem, bem como a confusão decorrente das múltiplas concentrações de insulina foram cessadas. Na mesma época, surgiram dispositivos alternativos, como os injetores por jato ou pistola, os quais não demonstraram maior praticidade ou conforto em comparação com as seringas convencionais. (Home, 2021).

Ocorreu um avanço no final da década de 1970 com o desenvolvimento da seringa plástica descartável, de espaço morto reduzido, equipada com agulha fixa, mais curta, fina e afiada, o que favoreceu também a padronização da concentração de 100 U/ml (unidades por mililitros), estabelecida no início da década de 1980. O modelo serviu de base para o primeiro protótipo de caneta de insulina, descrito por Ireland e Reith em 1981, que já vislumbravam seu potencial como dispositivo baseado em cartucho. A ideia virou um produto comercial pela Novo Industri, cujo modelo inicial, visualmente atrativo, administrava insulina em incrementos de 2 unidades por acionamento. (Paton et al., 1981 apud Home, 2021).

As normas internacionais exigem precisão de 1 unidade para doses inferiores a 20 unidades, e uma margem de erro de até 5% para volumes superiores, muitas vezes superada pelos modelos disponíveis. A capacidade de administrar volumes na ordem de 0,05 ml (equivalentes a 5 U de insulina U100) com precisão de 0,01 ml, de forma consistente, sob variadas condições térmicas, utilizando um dispositivo de baixo custo, permanece como um feito notável da engenharia. Esse desafio técnico, inclusive, retardou a introdução no mercado, na década de 2010, de dispositivos compatíveis com insulinas de concentrações mais elevadas. (Home, 2021).

Já o conceito de uma bomba para administrar insulina subcutânea acredita-se ter surgido no banco traseiro de um táxi em Londres, em 1975, a partir das mentes combinadas de Alberti, Keen e Parsons. Uma bomba estava disponível, originalmente projetada para infusão hormonal em roedores, o que viabilizou o início dos experimentos no Guy's Hospital entre março e abril de 1976. Os principais avanços foram tanto a eliminação das injeções de insulina quanto a superação dos problemas, vivenciados como absorção errática da insulina e hiperglicemia matinal, associados às insulinas basais. (Pickup et al., 1978).

Esta também foi a época do surgimento de outras tecnologias para diabetes, notadamente a automonitorização da glicemia e a hemoglobina glicada que impulsionaram um esforço para melhorar o controle glicêmico e forneceram um meio para testar diretamente a hipótese das complicações. A tecnologia das bombas evoluiu rapidamente para permitir doses nas refeições e, mais lentamente, para incorporar recursos de segurança, como por exemplo o excesso de infusão e alarmes, sendo que os dispositivos atuais são imediatamente reconhecíveis em relação àqueles introduzidos por volta de 1985. (Scavini *et al.*, 1997; Rodbard, 2016)

A evolução dos dispositivos de infusão de insulina representou um marco significativo na busca por alternativas menos invasivas e mais fisiológicas para o manejo do diabetes. Contudo, apesar dos avanços tecnológicos que permitiram a administração contínua e ajustável de insulina, a necessidade de métodos ainda mais convenientes e que evitassem o desconforto das agulhas impulsionou novas pesquisas. Nesse contexto, emergiu a proposta da insulina inalável, baseada na ideia de utilizar a vasta superfície pulmonar para uma absorção rápida e eficaz da insulina.

2.1.6. Contexto histórico das insulinas inaláveis

O conceito de insulina inalável foi proposto pela primeira vez por pesquisadores alemães em 1924, apenas alguns anos após a insulina ser descoberta como um agente injetável. No entanto, as tentativas iniciais de desenvolver uma formulação viável de insulina inalável foram malsucedidas principalmente devido aos desafios associados à criação de uma forma de insulina em pó adequada para inalação (University of Toronto Libraries, 2023).

Progressos significativos no desenvolvimento da insulina inalável foram feitos na década de 1980, quando a Nektar Therapeutics®, desenvolveu uma tecnologia para produzir pequenas partículas de insulina. Esta tecnologia foi subsequentemente licenciada para a Pfizer®, que desenvolveu o primeiro produto comercial de insulina inalável, o Exubera®, em 2006. Apesar do método inovador de administração, o Exubera® enfrentou uma recepção ruim no mercado e foi retirado do mercado em 2007 devido à falta de procura no mercado (Chan; Cheng-Lai, 2017).

O desenvolvimento da insulina inalável continuou e em 2014, o Afrezza®, uma insulina inalável monomérica e de ação ultrarrápida desenvolvida pela Mannkind®, recebeu aprovação da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), sendo

comercializado atualmente. (Chan; Cheng-Lai, 2017). Formulada a partir da insulina regular adsorvida em fumarildicetopiperazina, formando as Tecnosferas®.

O Afrezza apresenta um início de ação entre 10 e 20 minutos, comparável ao das insulinas de ação rápida injetáveis. Sua concentração de pico ocorre em 12 a 15 minutos, sendo significativamente mais rápida do que a insulina administrada por via injetável, sendo especialmente útil para administrações de insulina após a refeição. A duração de sua ação é de aproximadamente 3 horas, com uma meia-vida de 45 minutos.

A tecnologia utiliza o inalador Dreamboat®, com design proprietário da fabricante para viabilizar a administração do medicamento (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015). Ainda sobre o inalador, apresenta-se como compacto e de relativa facilidade de uso. Também é descrito como um inalador de alta resistência de cerca de 0,093 kPa^{0,5} min/L e o tratamento com o medicamento tem causado efeitos adversos relacionados ao trato respiratório superior em pacientes que relataram o seu uso. (Newman, 2017).

2.1.7. O impacto global do Diabetes e os desafios no manejo da doença

O diabetes é uma doença crônica caracterizada pela incapacidade do pâncreas de produzir insulina suficiente ou pela utilização ineficaz da insulina produzida pelo organismo. A insulina é um hormônio essencial para a regulação dos níveis de glicose no sangue. Quando o diabetes não é controlado, frequentemente leva à hiperglicemia (elevação da glicose no sangue), que pode causar danos significativos a vários sistemas do corpo, em especial aos nervos e vasos sanguíneos (WHO, 2023).

Globalmente, o diabetes exerce um impacto substancial na saúde pública. Em 2014, cerca de 8,5% dos adultos com 18 anos ou mais viviam com diabetes, e em 2019 a doença foi diretamente responsável por 1,5 milhão de mortes, sendo que 48% dessas mortes ocorreram antes dos 70 anos. Além disso, o diabetes foi responsável por aproximadamente 460.000 mortes por doenças renais e contribuiu para cerca de 20% das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares.

Entre 2000 e 2019, observou-se um aumento de 3% nas taxas de mortalidade padronizadas por idade devido ao diabetes. Países de renda média-baixa, em particular,

registraram um crescimento de 13% nas taxas de mortalidade relacionadas ao diabetes no mesmo período, refletindo as desigualdades na prevenção e no manejo da doença (WHO, 2023).

Em termos de prevalência, estima-se que, em 2021, 10,5% da população adulta global (20-79 anos) era afetada pelo diabetes, com quase metade desses indivíduos não ciente de sua condição. A Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2023) projeta que, até 2045, aproximadamente 783 milhões de adultos estarão vivendo com diabetes, o que representa um aumento de 46% em comparação com os níveis atuais.

O diabetes tipo 2 é responsável por mais de 90% dos casos e é influenciado por fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. Entre os principais fatores que contribuem para o aumento do diabetes tipo 2 estão a urbanização, o envelhecimento populacional, a redução dos níveis de atividade física e o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade.

O impacto do diabetes não se limita apenas à sua prevalência, mas também se estende a complicações graves, como a doença renal crônica (DRC), uma das principais causas de insuficiência renal em adultos (University of Toronto Libraries, 2023). Dados recentes indicam que mais de meio bilhão de pessoas vivem atualmente com diabetes no mundo, com projeções que apontam para um aumento para 1,3 bilhão nos próximos 30 anos, afetando todas as regiões globais.

A taxa de prevalência global do diabetes é de 6,1%, tornando a doença uma das 10 principais causas de morte e incapacidade. Em termos regionais, a maior prevalência encontra-se no Norte da África e no Oriente Médio, com 9,3%, sendo que essa taxa deve aumentar para 16,8% até 2050. Na América Latina e Caribe, a prevalência também deve crescer, alcançando 11,3%. (Institute For Health Metrics and Evaluation, 2023).

Esses dados evidenciam o impacto considerável do diabetes na saúde pública mundial e a necessidade urgente de medidas de intervenção eficazes, tanto na prevenção quanto no manejo da doença. Soluções que incluam estratégias de diagnóstico precoce, adesão ao tratamento e desenvolvimento de novas tecnologias para facilitar o manejo do diabetes são fundamentais para reduzir a carga da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (WHO, 2023).

2.1.8. Dificuldades na adesão à insulinoterapia

Dificuldades de adesão à terapia com insulina representam um desafio para muitos indivíduos com diabetes, impactando sua saúde geral e qualidade de vida. Aproximadamente seis milhões de pessoas nos Estados Unidos dependem da terapia com insulina. No entanto, as taxas de adesão são alarmantemente baixas, com estudos indicando que menos da metade dos pacientes, cerca de 42,5% destes, seguem consistentemente seus regimes prescritos (Sarbacker; Urteaga, 2016).

A não adesão pode levar a complicações graves, incluindo mau controle glicêmico, aumento do risco de hospitalizações e maior incidência de complicações relacionadas ao diabetes, ressaltando a importância de abordar essa questão. Vários fatores contribuem para as dificuldades que os pacientes enfrentam em aderir à terapia com insulina, incluindo características demográficas como idade, sexo e status socioeconômico, com pacientes mais jovens e aqueles de origens de baixa renda apresentando taxas mais altas de não conformidade. (Weerakoon; Amarasekara; Jayasekara, 2020)

Além disso, barreiras emocionais e psicológicas, como medo de injeções e falta de conhecimento sobre as repercussões das doses esquecidas, complicam ainda mais os esforços de adesão. Restrições financeiras também afetam significativamente a adesão, pois muitos pacientes relatam que o custo da insulina e dos medicamentos relacionados os impede de seguir seus planos de tratamento. (Davies, 2013; Weerakoon; Amarasekara; Jayasekara, 2020)

Várias intervenções foram propostas e testadas para melhorar as taxas de adesão entre os usuários de insulina. Evidências sugerem que a mudança para sistemas de administração mais amigáveis ao usuário, pode melhorar os resultados de adesão e iniciativas voltadas para reduzir os gastos financeiros mostraram-se promissoras na melhoria da conformidade dos pacientes com a terapia com insulina (Davies, 2013).

Em geral, enfrentar as dificuldades de adesão à terapia com insulina é vital para aumentar a eficácia do manejo do diabetes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entender a natureza da não adesão e implementar intervenções direcionadas aos fatores limitantes, incluindo a via de administração, pode levar a melhores taxas de adesão e melhores resultados de saúde para indivíduos com diabetes (Lewey, 2017).

2.1.9. Dispositivos inaladores de pó seco (DPIs)

Os inaladores de pó seco são dispositivos farmacêuticos usados para administrar medicamentos a pacientes que sofrem de doenças geralmente pulmonares, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística, entretanto suas aplicações tem sido explorada para outras áreas inclusive para a administração de insulina em pacientes com diabetes (Maloney; Mecham; Hickey, 2023).

Tais dispositivos inalatórios podem ser projetados como sistemas de dose única ou múltiplas doses, e podem ser reutilizáveis ou descartáveis, dependendo da frequência de dosagem e do princípio ativo, sendo que a formulação e a aplicação clínica também influenciam como o medicamento é armazenado no dispositivo para maximizar a dose emitida.

Atualmente existem três sistemas de armazenamento para DPIs: cápsulas, embalagens blister e reservatórios. As cápsulas, geralmente feitas de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose, precisam ser inertes para evitar interações com a formulação, o que ajuda a maximizar a dose liberada, sendo estas cápsulas projetadas para serem perfuradas no dispositivo para liberar o pó a ser inalado. (Lavorini; Pistolesi; Usmani, 2017).

Os blisters são contêineres de alumínio ou materiais similares que são descascados ou perfurados para liberar a dose do medicamento (Ninane, 2015). Já os reservatórios armazenam o pó como produto a granel, com sistema de medição nos dispositivos de múltiplas doses ou reservatórios descartáveis para dispositivos de dose única (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015).

O design e o desempenho desses inaladores são fortemente influenciados pelos princípios aerodinâmicos, que desempenham um papel crucial para garantir a administração eficaz do medicamento aos pulmões. Um dos principais desafios no design de DPIs é a necessidade de proteger a formulação do medicamento de fatores ambientais, como umidade, luz e poeira, garantindo ao mesmo tempo uma dose medida consistente e minimizando o resíduo de medicamento após a ativação do dispositivo (Mohan, 2022)

A eficiência da administração de medicamentos a partir de formulações de DPIs está intrinsecamente ligada à interação entre o design do dispositivo, a formulação do medicamento e as forças inspiratórias do paciente. O dispositivo deve ter uma resistência adequada para alcançar a taxa de fluxo desejada, que é crucial para a deposição eficaz do medicamento nos pulmões. (Islam; Suwandecha, Srichana, 2024).

Avanços em engenharia têm se concentrado em otimizar esses parâmetros para melhorar a eficiência da administração de medicamentos (Mohan, 2022). Por exemplo, melhorias na tecnologia de partículas e no design do dispositivo visam resolver desafios como dose emitida limitada e deposição variável do medicamento nos pulmões em sua parte mais profunda. (Islam; Suwandecha, Srichana, 2024).

Além disso, o design dos inaladores DPI deve considerar a importância da adesão do paciente e da facilidade de uso. Dispositivos estão sendo desenvolvidos para serem mais amigáveis ao usuário, exigindo etapas mínimas de administração de dose para garantir o uso adequado por pacientes e cuidadores (Mohan, 2022). Isso inclui avanços na interface do usuário do inalador e nos aspectos de coordenação do passo a passo, que são importantes para o manejo eficaz de várias condições de saúde tratadas com DPIs (Magramane, 2023).

2.1.10. Aerosolização e princípios aerodinâmicos em DPIs

A aerossolização é um processo físico fundamental em dispositivos de entrega de medicamentos por via inalatória, como inaladores de pó seco e sprays. Esse processo depende de uma série de efeitos aerodinâmicos e fatores que influenciam a formação, transporte e deposição de partículas no trato respiratório (Li, 2016). Compreender essas interações é essencial para o desenvolvimento de dispositivos mais eficientes e para o controle de variáveis que afetam a eficácia clínica dos tratamentos (Mohan, 2022).

Um dos principais fatores que influenciam a aerossolização é o tamanho das partículas que para alcançar as vias respiratórias inferiores, como os bronquíolos e os alvéolos, as partículas precisam ter diâmetros entre 1 e 5 micrômetros. Partículas maiores tendem a depositar-se na boca ou na garganta devido a mecanismos como impacto inercial, enquanto partículas menores podem ser exaladas antes de atingirem os pulmões. Assim, o controle do tamanho das partículas está diretamente relacionado à formulação do medicamento e ao design do dispositivo inalador (Maloney; Mecham; Hickey, 2023).

O fluxo de ar gerado durante a inalação é outro fator determinante porque o fluxo inspiratório do paciente cria turbulência dentro do dispositivo, o que dispersa o pó seco em partículas individuais pulverizadas. Dessa forma, o design interno do dispositivo, como câmaras de turbulência e bocais, influencia diretamente a eficiência desse processo (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015).

O efeito Venturi, utilizado em dispositivos médicos, é um exemplo de como o fluxo de ar pode ser manipulado para aumentar a velocidade e a dispersão das partículas, favorecendo forças aerodinâmicas de impacto e cisalhamento, fragmentando-se em partículas menores e separando massas de agregados das partículas em fragmentos de menor tamanho (Wong, 2010).

O efeito Venturi tem aplicações significativas no design e na eficiência dos inaladores de pó seco utilizados em tratamentos médicos, principalmente relacionados à pneumologia (Nuclear Energy, 2023). Esse princípio, no qual a velocidade de um fluido aumenta enquanto sua pressão diminui ao passar por uma seção estreita, é aproveitado para melhorar o desempenho dos dispositivos DPI.

O aumento na velocidade ajuda a dispersar o medicamento em pó de maneira mais eficaz, garantindo que a dosagem correta seja entregue aos pulmões do paciente. Além disso, a redução de pressão na constrição pode auxiliar no movimento dos pós, tornando o processo de inalação mais suave e eficiente (Wong, 2010).

Nas aplicações médicas, o efeito Venturi também facilita a rápida quebra e a aerosolização dos medicamentos em pó, aprimorando sua entrega ao trato respiratório (Behara, 2014). O uso de dinâmica de fluidos computacional, demonstra que a turbulência induzida pelo efeito Venturi pode melhorar substancialmente a performance de aerossóis nas formulações de DPI, ao favorecer a desaglomeração das partículas. Isso resulta em uma entrega mais consistente e eficiente do medicamento, melhorando os resultados terapêuticos para pacientes com condições respiratórias (Wong, 2010).

As propriedades físico-químicas das partículas também desempenham um papel importante. A forma, densidade e rugosidade de superfície influenciam a aerodinâmica e a dispersão. Partículas esféricas, por exemplo, apresentam melhor fluxo aerodinâmico em comparação com partículas irregulares. A higroscopicidade é outro aspecto relevante, pois partículas higroscópicas podem crescer em tamanho ao absorver umidade do ar, alterando suas propriedades aerodinâmicas (Mohan, 2022).

Fatores ambientais, como umidade e temperatura, também afetam a aerosolização. Em ambientes úmidos, partículas podem aglomerar-se, prejudicando a eficiência do dispositivo. O armazenamento inadequado de medicamentos em pó seco pode comprometer sua estabilidade, impactando negativamente o desempenho aerodinâmico (Mohan, 2022).

Por fim, a técnica de inalação do paciente é importante ao passo que a capacidade de gerar um fluxo inspiratório adequado para ativar o dispositivo e dispersar o medicamento varia entre indivíduos. Pacientes pediátricos, idosos ou com doenças respiratórias graves podem apresentar dificuldades, o que torna necessário o desenvolvimento de dispositivos ajustados às necessidades desses grupos (Mohan, 2022).

2.1.11. Especificações ideais dos DPIs

O fator que caracteriza a eficiência e o sucesso dos DPIs é um fator chamado resistência intrínseca em que o ar inalado enfrenta uma resistência de saída, o que afeta o fluxo inspiratório necessário para sua liberação, queda de pressão e variabilidade de dose. Dispositivos de baixa resistência, requerem fluxos inspiratórios mais altos (média de 111 L/min), tem queda de pressão de 2,5-4 kPa e por essas razões levam a maior variabilidade de dose liberada por inalação.

Os DPIs de resistência média, exigem menores fluxos inspiratórios (64-72 L/min), têm maior queda de pressão (6,6-9,5 kPa) e menor variabilidade, sendo ideais para o desenvolvimento de projetos de inaladores. Enquanto isso, DPIs de alta resistência permitem menor fluxo inspiratório, mas não são eficientes na dispersão das partículas (Negro, 2015).

2.1.12. Uso do Efeito Venturi aplicado no desenvolvimento de inalador para insulina

O uso do efeito Venturi como mecanismo de dispersão em dispositivos de pó inalável (DPIs) para insulina inalável apresenta o uso de um princípio físico de boa e eficácia para superar desafios tecnológicos na administração desse tipo de medicamento (Wong, 2010). Esta justificativa baseia-se nos benefícios oferecidos por este princípio em termos de eficiência de dispersão, controle do tamanho de partícula e simplicidade do design do dispositivo.

Essa alternativa é considerada frente a outras alternativas em relação a efeitos aerodinâmicos, como por exemplo turbulência, geradores de vórtex ou gerador de ondas de choque que dependem de modificações estruturais, como partes móveis, aparatos que podem favorecer a perda de dose por adesão nas paredes ou por falhas em mecanismos móveis e que além disso podem tornar o processo de fabricação mais complexo (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015).

O efeito Venturi, caracterizado pela redução de pressão em um fluido quando este flui por uma região de menor diâmetro em um tubo, gera uma força de sucção que pode ser aproveitada para dispersar partículas de insulina em pó. Esse mecanismo proporciona uma atomização do pó, facilitando sua dispersão uniforme no fluxo de ar inspirado pelo paciente, utilizando apenas a variação geométrica do tubo e o choque com suas paredes para promover redução, desaglomeração e dispersão das partículas (Wong, 2010). Isso é crucial para garantir que o medicamento atinja profundamente os alvéolos pulmonares, onde ocorre a absorção sistêmica (Maloney; Mecham; Hickey, 2023).

Uma das vantagens mais relevantes do efeito Venturi é a eliminação da necessidade de fontes externas de energia, como baterias ou motores, além de não utilizar partes móveis ou aparatos internos mais complexos para a dispersão das partículas (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015). O fluxo de ar gerado pela inalação do paciente é suficiente para ativar o mecanismo, o que simplifica o design do dispositivo e reduz custos de produção e manutenção, além de reduzir as chances de falhas de mecanismos ou fadiga de materiais (Wong, 2010). Os DPIs baseados no efeito Venturi tendem a apresentar maior reprodutibilidade no desempenho, uma vez que o fluxo de ar inalado é diretamente responsável pela dispersão das partículas (Wong, 2010).

2.2. Busca de anterioridade

2.2.1. Prospecção Tecnológica em base de dados

Para identificar invenções com características e similaridades ao modelo de invento em questão, foi realizada uma busca de anterioridade em dezembro de 2024 utilizando como expressão de busca nas seguintes bases de dados: ESPACENET, PATENTSCOPE, INPI, ORBIT e JPLATPAT.

Inicialmente foram consideradas todas as patentes que tratavam do tema e após a análise dos resumos e títulos foram selecionadas as patentes relevantes à pesquisa, pois quando se trata de inaladores de pó seco a maior parte das referências trazem dispositivos para tratamento de condições respiratórias.

Como critério para a realização das buscas foram considerados os resultados publicados em português e inglês relacionados a dispositivos de inalação de insulina com até 10 anos de

publicação. Adicionalmente, foi feita uma busca por referências não-patentárias, considerando publicações relacionadas ao tema e que fossem disponíveis para leitura gratuitamente.

A partir deste ponto foram selecionadas as seguintes palavras-chave: *insulina inalável; inalador de insulina; sistema de liberação de insulina; aerossolização; tratamento de diabetes; insulinoterapia e controle glicêmico*. As palavras chave selecionadas foram traduzidas para o inglês resultando em: *inhalable insulin, insulin inhaler, Insulin delivery system, aerosolization, diabetes treatment, insulin therapy and glycemic control*.

Tais palavras-chave estão contidas na seguinte expressão de busca: (“insulina inalável” OU “inalador de insulina” OU “sistema de liberação de insulina”OU aerossolização) E (“tratamento de diabetes”OU “insulinoterapia”ou “controle glicêmico”), que em inglês é traduzida como (“inhalable insulin” OR “insulin inhaler” OR “insulin delivery system” OR “aerosolization”) AND (“diabetes treatment” OR “insulin therapy” OR “glycemic control”) e está na ordem respectiva em relação a versão em vernáculo.

As buscas nas bases selecionadas resultaram em:

BASE	RESULTADOS ENCONTRADOS
INPI	1
PATENTSCOPE	19
ORBIT	15
JPLAPPAT	0
ESPACENET	360
TOTAL	395

Tabela 1: Bases e resultados

Foram incluídos documentos que apresentassem modelos de invenção e modelos de utilidade de dispositivos e protocolos associados a aerossolização da insulina. Em consonância com estes, foram excluídos documentos que não apresentassem registros associados com o dispositivo. Das patentes encontradas, as seguintes referências patentárias relacionadas a temática do desenvolvimento foram selecionadas e estão identificadas como D1, D2, D3, D4, D5 e D6:

- D1 - BR 11 2017 000175 6
- D2 - US2015368311A1
- D3 - WO2023224577A1

- D4 - EUA10561806B2
- D5 - EUA2017216538A1
- D6- BR112020021457A2

Análise dos Documentos Encontrados

D1: Este documento descreve um método para a preparação de insulina inalável adequada para liberação pulmonar. O método inclui a dissolução de uma matéria-prima de insulina em solução ácida para formar uma solução dissolvida, a titulação dessa solução com um tampão para obter uma suspensão de partículas de insulina micronizada e a estabilização dessas partículas.

D2: O documento D2 aborda agonistas do receptor de glucagon e seu uso no tratamento de hipoglicemia grave.

D3: Esta patente apresenta composições farmacêuticas em pó seco para uso em inaladores de pó seco, destinadas ao tratamento de diabetes tipo I e II. A formulação contém insulina humana micronizada como agente ativo e excipientes aceitáveis. O produto também propõe um processo industrialmente conveniente para a fabricação da composição.

D4: O documento D4 descreve uma tampa de bocal para inaladores de pó seco, projetada para evitar a inalação acidental da tampa pelo paciente.

D5: Este documento refere-se a um inalador de pó seco com cartuchos substituíveis contendo pós para administração pulmonar local ou sistêmica.

D6: A patente descrita refere-se a um sistema de monitoramento de fluxo de ar acoplado a um inalador de insulina para monitoramento do desempenho.

PATENTE	FUNÇÃO	DIFERENÇA
BR1120170001756	Método para a preparação de insulina inalável adequada para liberação pulmonar.	Dispositivo para inalação não abrange processo de preparação e administração.
US2015368311A1	Aborda agonistas do receptor de glucagon e seu uso no tratamento de hipoglicemia grave	Dispositivo inalatório para administração de insulina, difere a condição metabólica.

WO2023224577A1	Apresenta composições farmacêuticas em pó seco para uso em inaladores de pó seco, destinadas ao tratamento de diabetes tipo I e II.	Proposta de desenvolvimento de dispositivo inalatório que melhora a administração de insulina inalável, difere pois não se aborda a formulação.
EUA10561806B2	Descreve uma tampa de bocal para inaladores de pó seco, projetada para evitar a inalação acidental da tampa pelo paciente	É proposto um dispositivo completo para a liberação otimizada de insulina inalável, diferindo no escopo e na função.
EUA2017216538A1	Este documento refere-se a um inalador de pó seco com cartuchos substituíveis contendo pós para administração pulmonar local ou sistêmica	Difere tamanho e estrutura interna. Utiliza-se no presente estudo haste de Venturi para favorecer dispersão.
BR112020021457A2	Refere-se a um sistema de monitoramento de fluxo de ar acoplado a um inalador de insulina para monitoramento do desempenho	A patente atual propõe-se a desenvolver um dispositivo inalador, diferindo na função.

Tabela 2: Comparativo entre as patentes levantadas e o modelo de utilidade

Em relação às referências não patentárias, encontra-se o Dreamboat®, MannKind™, que é o dispositivo baseado no uso de cartucho descartável utilizado para a administração da insulina Afrezza®. O inalador desaglomera o pó em uma zona de convergência onde dois fluxos de ar independentes se cruzam (Mohan, 2022).

Um fluxo de entrada entra no dispositivo e no cartucho, gerando uma onda de choque no cruzamento do ar que passa no dispositivo com o ar que passa pelo cartucho, fluidificando e transportando o pó, apresentando uma resistência intrínseca considerada alta de cerca de 0,093 kPa⁰, ⁵ min/L (Berkenfeld; Lamprecht; McConville, 2015).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Desenvolver um dispositivo inalador de pó seco (DPI) do tipo cartucho descartável com fluxo otimizado para a administração de insulina inalável.

3.2. Objetivos Específicos

Promover a aplicação do efeito Venturi para favorecer a dispersão e liberação de insulina em pó seguindo os requisitos necessários para a construção de um dispositivo com compatibilidade ideal para inalação para insulina.

4. MÉTODOS

4.1. Delineamento da pesquisa

Esta pesquisa concentra-se no desenvolvimento de um novo dispositivo para a administração de insulina, que pelos benefícios como: reprodutibilidade, atomização adequada, simplicidade de construção e custo, aproveita o efeito Venturi para facilitar a inalação de insulina. O objetivo é criar uma solução inovadora, prática e barata que possa oferecer uma alternativa aos métodos tradicionais de administração de insulina, como injeções subcutâneas, proporcionando maior conforto e conveniência aos pacientes insulino-dependentes.

4.2. Ambiente de desenvolvimento

As pesquisas e desenvolvimento do dispositivo foram realizadas na Universidade Federal de Sergipe (UFS) nas dependências do Laboratório de Bioquímica Clínica (LABIC), localizado no Departamento de Farmácia (DFA). No LABIC foram realizadas discussões, reuniões e definição de consensos para o desenvolvimento do inalador, além do projeto e modelagem tridimensional.

4.3. Desenho do estudo

Com relação à criação do dispositivo, o mesmo foi desenvolvido em software CAD a partir do conhecimento em tecnologias de inaladores de pó seco existentes no mercado. Durante o desenvolvimento foram feitos ajustes na modelagem do dispositivo para que ficasse de acordo com as necessidades e objetivos da pesquisa: um modelo portátil, a qual definiu requisitos mínimos de usabilidade e funcionamento.

Para embasamento científico do dispositivo, foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados, com o objetivo de coletar o conhecimento teórico e prático dos inaladores presentes no mercado de modo a reunir o que há de melhor atualmente sobre o tema.

A busca de anterioridade e prospecção tecnológica foi realizada nas bases de patentes (ESPACENET, PATENTSCOPE, INPI, ORBIT e JPLATPAT), com o objetivo de verificar a proposta quanto a similaridades que pudessem por ventura existir e eliminar o caráter inovador do dispositivo.

5. CRIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO

O desenvolvimento do inalador foi feito para que o dispositivo estivesse alinhado com o que há de melhor no mercado de inaladores de pó seco com o objetivo de consolidar a tecnologia como uma alternativa viável e de boa aceitação à população que convive com diabetes.

A construção do dispositivo foi elaborada de acordo com o conhecimento de causa adquirido durante o desenvolvimento da revisão de literatura. Para facilitar o desenvolvimento foram definidos alguns requisitos a serem seguidos, elencados nos tópicos seguintes.

5.1. Visão geral e requisitos definidos:

O inalador deve ser pequeno, leve e discreto adequado para o uso diário e transporte, permitindo ao paciente carregá-lo no bolso ou em uma bolsa, além disso seja fácil de limpar, de ensinar, reproduzível e que gere percepção de valor por parte do usuário devido a sua praticidade de uso.

Apesar dessas características serem descritas como desejáveis nos dispositivos de inalação de modo geral, não há um padrão estabelecido dessas características na literatura, sendo o dimensionamento desses atributos definidos pelos fabricantes buscando uma melhor concordância entre a usabilidade e os atributos necessários para a melhor administração (Ninane, 2015; Mohan, 2022).

Desse modo, foi utilizado como referência o dispositivo Dreamboat® utilizado pelo Afrezza®, pois ao desenvolver um inalador de mesmo propósito é desejável que sejam mantidos a forma interação entre o usuário e o dispositivo (Negro, 2015) e sendo o Afrezza® o medicamento referência em insulina inalável no mercado, reconhecido como fácil de usar (Mohan, 2022) foi utilizado como referência no quesito usabilidade, em que se manteve o

formato de dose tomada por inserção de cartucho descartável.

Além disso, após cálculos teóricos foi definido como tamanho máximo para ser portátil foi de até 10 centímetros(cm) de comprimento, 5 cm de largura e 3 cm de profundidade, para que se atingisse a performance desejada.

5.1.1. Facilidade de Uso:

O inalador deve ser ergonômico, permitindo que o usuário possa utilizá-lo de forma confortável, com ação direta para inalar a dose correta de insulina. O dispositivo deve ser fácil de operar, mesmo para usuários idosos ou com habilidades motoras reduzidas, o que envolve reduzir o número de passos necessários para a utilização (Mohan, 2022).

Foi definido como fácil de usar a possibilidade de o processo poder ser feito com uma das mãos, como ergonômico, a possibilidade do dispositivo ser segurado entre os dedos indicador e polegar num movimento conhecido como pinça, de um adulto médio sem causar desconforto pelo tempo necessário a inalação (Bardo, 2022).

5.1.2. Dose e tamanho de partículas:

O produto deve ser capaz de liberar a dose teórica completa do medicamento, no menor tempo e exigindo o menor esforço possível (Haidl, 2016).

5.1.3. Sistema de Acionamento do Fluxo de Ar e eficiência do canal de Venturi:

O inalador deve utilizar um mecanismo manual ou por sucção do usuário para gerar o fluxo de ar necessário (Haidl, 2016), garantindo que o efeito Venturi funcione adequadamente sem a necessidade de componentes eletrônicos ou partes móveis e o canal Venturi deve ser projetado para garantir uma atomização eficiente do pó, transformando a insulina em uma névoa fina e homogênea que atenda aos requisitos de tamanho de partícula (Wong, 2010).

5.1.4. Material do Dispositivo:

O inalador deve ser fabricado com material biocompatível, atóxico e leve. Idealmente, deve ser resistente ao impacto e capaz de suportar múltiplos usos, utilizando plásticos de alta densidade ou polímeros médicos (Negro, 2015).

5.1.5. Sistema de Segurança:

O dispositivo deve ser seguro para evitar falhas mecânicas durante o uso. Deve incluir travas que impeçam o acionamento acidental e um sistema que garanta que todo o medicamento

seja disperso de maneira controlada (Mohan, 2022).

5.2. Definição de parâmetros

Definidos os requisitos mínimos necessários, foi desenvolvido partir do tamanho de partícula entre 2 a 5 micrômetros, indicado por Negro (2015), afim de garantir a efetividade da absorção. O padrão por dose de entre 0,25 e 0,75 mg, parâmetro de dose que abrange a faixa encontrados no atual dispositivo no mercado e tendo com o objetivo de atingir um pico de resistência intrínseca de até 64 L/H com um pico de inalação menor que 0,4 milissegundos (Negro, 2015; Kondo, 2017) considerando cálculos teóricos do efeito Venturi e a dinâmica de fluidos associada ao fluxo de ar através de um bocal estreito.

A geometria do dispositivo foi determinada para maximizar a velocidade do fluxo e assegurar uma dispersão eficiente do pó de insulina de modo a facilitar a dispersão inclusive para públicos com dificuldades respiratórias. Foram realizados cálculos para determinar a pressão necessária e a velocidade do fluxo de ar para dispersar as partículas de forma eficaz.

O *design* visa atingir uma velocidade adequada e uma pressão menor sob a hipótese de atingir o mais profundo do trato respiratório a partir de uma vazão característica de resistência intrínseca média, sem que as partículas se choquem e não haja aderência com a mucosa do trato respiratório superior, com o intuito de reduzir as irritações na garganta decorrentes dessa possível adesão.

O dispositivo utiliza o efeito Venturi para promover a dispersão de partículas de insulina, com diâmetro entre 2 e 5 micrômetros, e doses variando de 0,25 a 0,75 mg. A resistência média, definida no intervalo de 0,027 a 0,031 kPa^{0,5} L/min, foi considerada para garantir um desempenho ideal na entrega do medicamento, com controle de pressão e fluxo.

5.3. Cálculo de requisitos

5.3.1. Conversão do Fluxo Inspiratório

O fluxo inspiratório ajustado é de 64 L/min, o que corresponde a 1,067 L/s ou 0,001067 m³/s.

5.3.2. Consideração da Resistência Média

A resistência média do dispositivo foi definida no intervalo de 0,027 a 0,031 kPa^{0,5} L/min. Para o cálculo de referência, consideramos um valor médio de 0,03 kPa^{0,5} L/min. A relação entre a resistência, fluxo e queda de pressão é dada por:

$\Delta P = R * (V)^2$, onde R é a resistência e V é o fluxo.

Para um fluxo de 64 L/min, a queda de pressão gerada é:

$$\Delta P = 0,03 * (64)^2 = 0,03 * 4096 = 122,88 \text{ Pa} \approx 0,123 \text{ kPa}.$$

Essa queda de pressão adicional assegura o controle adequado do fluxo e dispersão pelo choque com a estrutura interna, uma opção seguida para aprimorar a aspiração das partículas.

5.3.3. Dimensionamento das Seções do inalador

Seção de Saída (A3)

A área de seção transversal da saída foi definida para 5 cm² (0,0005 m²), resultando em uma velocidade de saída calculada como:

$$v_3 = Q / A_3 = 0,001067 \text{ m}^3/\text{s} / 0,0005 \text{ m}^2 = 2,134 \text{ m/s}.$$

Seção de Entrada (A1)

A área de entrada foi mantida igual à área de saída, com uma velocidade calculada como:

$$v_1 = 2,134 \text{ m/s}.$$

Estreitamento (A2)

O estreitamento foi projetado com uma área 40% menor que a da entrada, resultando em:

$$A_2 = 0,4 * A_1 = 0,0002 \text{ m}^2.$$

A velocidade no estreitamento foi calculada como:

$$v_2 = Q / A_2 = 0,001067 \text{ m}^3/\text{s} / 0,0002 \text{ m}^2 = 5,335 \text{ m/s}.$$

5.3.4. Cálculo da Queda de Pressão com Resistência Média

Utilizando a equação de Bernoulli para calcular a diferença de pressão entre a entrada e o estreitamento, considerando a densidade do ar $\rho = 1,2 \text{ kg/m}^3$, obteve-se:

$$P_2 = P_1 + (1/2) * \rho * (v_1^2 - v_2^2)$$

Com P_1 (pressão na entrada) igual à pressão atmosférica (101,325 kPa), a pressão no estreitamento foi calculada como:

$$P_2 \approx 91,125 \text{ kPa.}$$

A queda de pressão devido ao estreitamento foi de aproximadamente 10,2 kPa, somada à queda de pressão gerada pela resistência média de 0,123 kPa.

5.3.5. Considerações sobre o Tamanho das Partículas e Doses

O dispositivo foi projetado para dispersar partículas de insulina com diâmetro entre 2 e 5 micrômetros, que são ideais para penetração nas vias respiratórias. Com o fluxo ajustado de 64 L/min e a resistência média considerada, o diferencial de pressão gerado no estreitamento garante a dispersão eficiente dessas partículas. As doses de insulina variam de 0,25 mg a 0,75 mg, e a dinâmica do fluxo foi ajustada para permitir a distribuição homogênea do pó durante a inalação.

5.3.6. Modelagem em 3D

A partir dos requisitos calculados, o dispositivo foi modelado em 3D utilizando o software fusion 360[®]. Nas imagens seguintes é possível visualizar a forma e a função de cada estrutura do inalador por cartucho proposto no desenvolvimento.

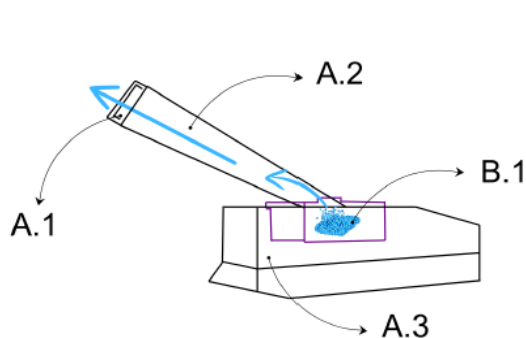


Figura 1: Vista lateral

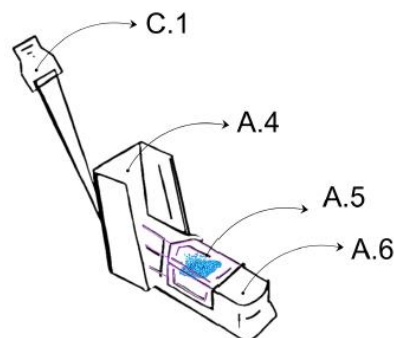


Figura 2: Vista superior

As estruturas numeradas descrevem então a função de cada estrutura numerada demonstrada nas figuras:

A1- Bocal de sucção: um bocal em dimensões maiores do que as encontradas no mercado, tende a facilitar a completa saída do medicamento do dispositivo e consequentemente a completa inalação da insulina.

A2- Haste de Venturi: Aproveita o efeito aerodinâmico de um tubo Venturi retangular com dimensões definidas para aumentar a eficiência da liberação do medicamento fazendo com que a sua chegada nos pulmões seja mais eficiente e visando a redução da perda por atrito e prendimento no trato respiratório superior.

B1-Slot: Estrutura responsável pelo armazenamento por demanda do cartucho de insulina em pó no dispositivo.

A3- Corpo: estrutura que comporta o refil de insulina e que permite o deslocamento para abrir e fechar o compartimento de acesso ao refil de insulina.

C1- Protetor do bocal de sucção: Estrutura para vedar o bocal de sucção e garantir um armazenamento seguro e higiênico.

A4- Tampa: Responsável por vedar a estrutura da insulina no interior do dispositivo.

A5- Cartucho: Cartucho descartável de uso único contendo insulina em pó.

A6- Trava do cartucho: Prende o cartucho unidirecionalmente no dispositivo impedindo e impede que este seja acionado acidentalmente

Definidos princípios, formas e aspectos visuais do dispositivo inovador, partimos para a submissão da patente de modelo de utilidade no INPI como uma estratégia para proteger a inovação técnica e o design exclusivo do dispositivo, especialmente o canal Venturi com seção retangular e parâmetros específicos para dispersão otimizada.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. RESULTADOS

Foi desenvolvido um inalador de pó seco (DPI) baseado no efeito Venturi, com características particulares objetivando otimizar a administração de insulina inalável. O dispositivo apresentou dimensões compactas (10cm x 5cm x 3cm), mantendo portabilidade e ergonomia consideradas adequadas para um dispositivo portátil e reutilizável.

A geometria do canal Venturi foi projetada para proporcionar velocidades de fluxo ajustadas, garantindo dispersão eficiente e uniforme das partículas de insulina entre 2 e 5 micrômetros, consideradas ideais para penetração nas vias respiratórias profundas. O inalador alcançou uma velocidade máxima de fluxo de 5,335 m/s na seção estreitada do Venturi, com

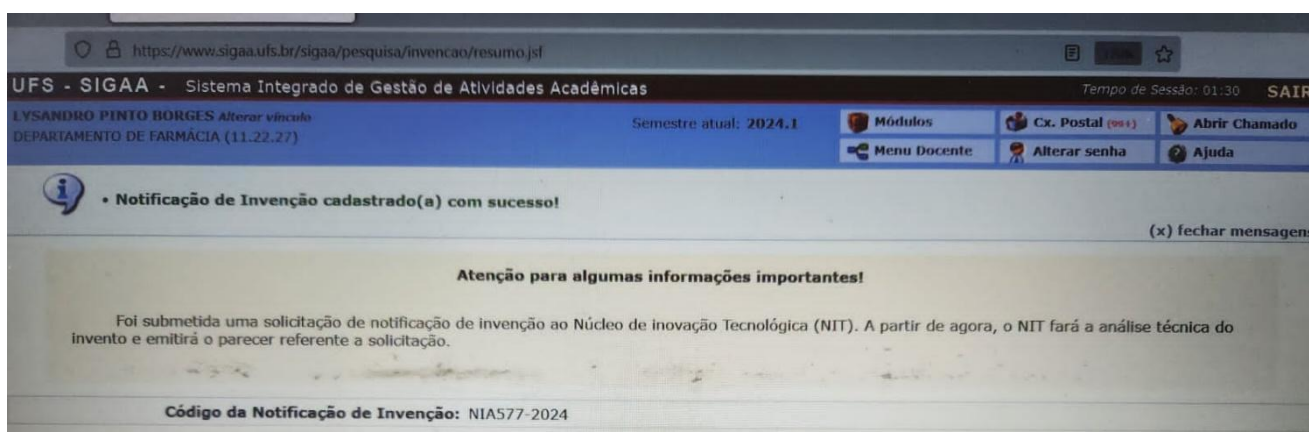
uma queda de pressão de 10,2 kPa com capacidade de liberar doses de insulina entre 0,25 e 0,75 mg de maneira consistente e controlada, com resistência média ajustada (0,03 kPa/0,5 L/min)

A eficiência na dispersão do pó foi obtida por cálculos teóricos e sinaliza a possibilidade de redução de adesão das partículas ao trato respiratório superior e o direcionamento efetivo para os pulmões, sendo o uso do canal Venturi e o dimensionamento da resistência intrínseca responsável por esse feito, o que resultaria na redução significativa das chances de irritação na garganta, um problema comum relatado com dispositivo existente que tem uma alta resistência intrínseca, a qual não é a mais indicada para boa performance dos DPIs (Newman, 2017).

O modelo incorporou melhorias na ergonomia, facilidade de uso e armazenamento, sendo essas as travas de segurança, sistema de vedação para o bocal e compartimento de armazenamento do cartucho de insulina em pó, sendo a modelagem 3D responsável por ajudar a visualizar e ajustar detalhes técnicos antes da prototipagem física.

A análise de patentes não identificou dispositivos que utilizassem o canal Venturi com as especificações propostas para otimização de administração de insulina inalável, confirmando a inovação do design. Dessa forma o dispositivo foi submetido a patente de modelo de utilidade no INPI.

Figura 3: Submissão de patente



Fonte: elaboração própria, 2024.

6.2. DISCUSSÃO

O dispositivo desenvolvido visa atender às demandas dos pacientes com diabetes que enfrentam dificuldades na adesão à insulino terapia tradicional. A substituição de injeções por

um método inalatório mais conveniente pode reduzir barreiras psicológicas e sociais, como medo de agulhas e estigma social (Williams; Jones; Stephens, 2022).

A tecnologia proposta, utilizando o efeito Venturi, posiciona-se como uma solução viável para melhorar a adesão e, conseqüentemente, o controle glicêmico de pacientes com diabetes devido ao fato de poder proporcionar melhorias aerodinâmicas favoráveis a atomização de pó seco e na metodologia de fabricação reduzindo custos (Wong, 2010).

Quanto ao modelo de inalador por cartucho descartável foi mantido pois a literatura preconiza que para melhor assimilação dos pacientes e cuidadores, manter o método de inalação ao desenvolver um DPI de mesma função é o ideal para a boa aceitação no mercado (Mohan, 2022).

Comparando com o dispositivo existente, o Afrezza®, o dispositivo desenvolvido oferece melhorias significativas no design, facilitando a dispersão das partículas, pois na zona de convergência do Afrezza® pode não haver boa atomização das partículas de insulina pelo baixo fluxo de ar induzido pela alta resistência intrínseca enquanto na proposta deste trabalho o dispositivo tem resistência média.

A melhoria tende a depositar as partículas no trato respiratório inferior, reduzindo irritações no trato respiratório superior, um problema frequentemente relatado por usuários do dispositivo atual no mercado, tendo em vista que inaladores de alta resistência tendem a não ser eficientes na dispersão de partículas (Negro, 2015) e que o maior responsável pelo sucesso na absorção da insulina Afrezza® é o excipiente onde as partículas de insulina são adsorvidas (Newman, 2017).

A aplicação do efeito Venturi proporcionou uma inovação técnica, garantindo maior controle sobre a distribuição de partículas e fluxo de ar. Este diferencial técnico foi essencial para superar desafios de atomização e uniformidade na administração do medicamento. No entanto, não foi possível chegar à fase de validação do modelo em pacientes. O motivo dessa limitação se deu pela recente interrupção da comercialização do modelo Afrezza® (Oleck; Kassam; Goldman, 2016).

O desenvolvimento do protótipo com características otimizadas e o registro de patente aumentam as chances de sucesso comercial do dispositivo. Além disso, o design simples e sem componentes eletrônicos reduz custos de produção e manutenção, tornando-o uma alternativa

factível. A exclusividade conferida pela patente protege a inovação. O modelo foi disponibilizado para a indústria por meio do registro de patentes.

7. CONCLUSÕES

O diabetes é um desafio a nível mundial, gerando gastos excessivos aos sistemas de saúde e previdenciários e incapacitando a população, por isso, medidas que visem aumentar a adesão às terapias de controle glicêmico e redução de custos devem ser estimuladas. Desse modo, a partir dos requisitos mínimos definidos, como ergonomia, facilidade de uso e tamanho permitido, foi desenvolvido um dispositivo para inalação de insulina com melhorias relevantes diante do que encontramos atualmente no mercado no que diz respeito a capacidade de fluxo e atomização do medicamento, com o objetivo de reduzir efeitos adversos pela adesão da formulação nas vias aéreas superiores pois o dispositivo atualmente no mercado não é otimizado para o uso com a insulina.

Com a intenção de que as partículas de insulina de especificações definidas tenham maior facilidade de se depositar nos pulmões, foram desenvolvidos cálculos para a definição das dimensões das áreas aerodinâmicas. Foi notado que o efeito Venturi seria importante para alcançar os objetivos definidos, sendo um princípio físico de fácil aplicação e baixa complexidade e sendo assim, foram definidas as áreas das seções aerodinâmicas a partir do modelo Venturi.

Foi feita a modelagem e impressão do dispositivo em 3 dimensões no software Fusion 360® para melhor visualização das estruturas internas do inalador e análise da forma e função do dispositivo. Todo o processo foi documentado e fundamentado em base teórica de modo que o dispositivo desenvolvido foi submetido a patente de modelo de utilidade no INPI para então proteger o modelo e poder gozar de todos os direitos inerentes ao desenvolvimento do novo inalador e seus aspectos de mercado.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visando a continuidade do projeto, os esforços futuros devem se concentrar na integração das simulações computacionais (CFD) com os testes experimentais, possibilitando uma validação robusta do design em caso de uso real. Além disso, a condução de estudos clínicos e pesquisas de opinião será fundamental para refinar o inalador, garantir sua eficácia e

segurança, e facilitar sua aceitação no mercado. Sendo assim, a realização de simulações CFD deverá prever o comportamento do fluxo de ar no canal Venturi e assegurar que as velocidades e pressões calculadas teoricamente sejam efetivamente alcançadas no dispositivo.

Para garantir a segurança e eficácia do inalador em um ambiente real, é imprescindível conduzir testes clínicos com pacientes. Esses testes avaliarão a absorção da insulina, a resposta glicêmica dos usuários e a ergonomia do dispositivo, fornecendo dados essenciais para ajustes finais e certificações necessárias para a comercialização.

A realização de pesquisas de aceitação com os potenciais usuários do inalador, bem como com profissionais de saúde, é essencial para compreender as necessidades e preferências dos pacientes, permitindo aprimorar aspectos como a usabilidade, conforto e funcionalidade do dispositivo, assegurando que ele atenda às expectativas dos pacientes.

9. REFERÊNCIAS

AL-TABAKHA M. M. Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. **Journal of Controlled Release**, v. 215, p. 25–38, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222134/>>. Acesso em: 30 de abr. de 2025.

AHMAD, K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 34, n. 2, p. 234-237, 2014.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254627214600844?via%3Dihub>>.

Acesso em: 21 de maio de 2025.

ANDERSON, J. H. *et al.* Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. **Clinical therapeutics**, v. 19, n. 1, p. 62-72, 1997. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291897800732>>. Acesso em:

BARDO, A; TOWN, K; KIVELL, T.L.; DONATI, G; BALLIEUX, H; STAMATE, C;

EDGINTON, T; FORRESTER, G.S.: The Precision of the Human Hand: Variability in Pinch Strength and Manual Dexterity. **Symmetry**. 2022. Disponível em: <

<https://www.mdpi.com/2073-8994/14/1/71> >. Acesso em: 25 de nov. de 2024.

BAILEY, C. J.; BARNETT, A. H. Why is Exubera being withdrawn?. **BMJ: British Medical Journal**, v. 335, n. 7630, p. 1156, 2007. Disponível em:

<<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2099527/>>. Acesso em: 30 de abr. de 2025.

BANTING, F. G. *et al.* Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. Canadian Medical Association journal, v. 12, n. 3, p. 141–146, 1922. Disponível em: <>. Acesso em: 19 de maio de 2025.

BEHARA, S.R. *et al.* Development and comparison of new high-efficiency dry powder inhalers for carrier-free formulations. **Journal of Pharmaceuticals Sciences**, v. 103, n. 2, p. 465-77, fev 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307605/>>. Acesso em: 20 de nov. de 2024.

BERKENFELD, K.; LAMPRECHT, A.; MCCONVILLE, JT. Devices for Dry Powder Drug Delivery to the Lung. **AAPS PharmSciTech** 16, 479–490, 2015. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4444630/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

BOHM, A. K. *et al.* Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. **Plos One**. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945556/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

BRADER, M. L.; DUNN, M. F. Insulin hexamers: new conformations and applications. **Trends in biochemical sciences**, v. 16, n. 9, p. 341-345, 1991. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1949156/>>. Acesso em:

BRASIL. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Acesso em: 20 de nov. de 2024

BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. **Differences between type 1 and type 2 diabetes**. 2024. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.uk/diabetes-the-basics/differences-between-type-1-and-type-2-diabetes>>. Acesso em: 10 de dez. de 2024.

BLISS, M. The History of Insulin. **Diabetes Care**, v. 16, n. 3, p. 4-7, 1993. Disponível: <<https://static1.squarespace.com/static/5a372ca9f9a61ed6e86178a7/t/5d41cca836da5d0001ff1209/1564593322806/The+History+of+Insulin.pdf>>. Acesso em: 19 de maio de 2025.

CHAN, J.; CHENG-LAI, A. Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. **Cardiology in Review**, v.25, n.3, p. 140-146, Jun 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379903/>>. Acesso em: 12 de dez. de 2024.

DAVIES, M. J. *et al.* Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetic Medicine**, v. 30, n. 5,

p. 512-524, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323988/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

FALCETTA, P. *et al.* Insulin discovery: A pivotal point in medical history. **Metabolism**, v. 127, n. 154941, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049521002419?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 de maio de 2025

GOEDDEL, D. V. *et al.* Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, n. 1, p. 106-110, 1979. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.76.1.106?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

GOLDBERG, T; WONG E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. **Drug Forecast** 735-41, 2015. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4634344/https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4634344/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

GUERCI, B.; SAUVANET, J. P. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. **Diabetes & Metabolism**, v. 31, n. 4, p. 4S7-4S24, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1262363605882631?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

HAIDLA, P.; HEINDLB S.; SIEMONA K.; BERNACKAC, M.; CLOES, R. M.: Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. **Respiratory Medicine**, 2016. Disponível em: <[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(16\)30160-3/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(16)30160-3/fulltext)>. Acesso em: 25 de nov. de 2024.

HEGELE, R. A.; MALTMAN, G. M. Insulin's centenary: the birth of an idea. **The Lancet: Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 971-977, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129375/>>. Acesso em: 19 de maio de 2025.

HIRSCH, I. B. *et al.* Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 5, p. 733-755, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/edrv/article/41/5/733/5836295>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

HOME, P. The evolution of insulin therapy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 175, n. 108816, 2021. Disponível em:
 <[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00175-3/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00175-3/abstract)>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

HOWEY, D. C. *et al.* [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. **Diabetes**, v. 43, n. 3, p. 396-402, 1994. Disponível em:
 <<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/43/3/396/8625/Lys-B28-Pro-B29-Human-Insulin-A-Rapidly-Absorbed>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

IDF. International Diabetes Federation. **Facts and Figures**. 2023. Disponível em:
 <<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

IDF. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas Reports**. 2023. Disponível em:
 <<https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-reports/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

IDF. International Diabetes Federation. **Types of Diabetes**. 2023. Disponível em:
 <<https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

IHME. Institute For Health Metrics And Evaluation. **Global diabetes cases to soar from 529 million to 1.3 billion by 2050**. 2023. Disponível em: <<https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/global-diabetes-cases-soar-529-million-13-billion-2050>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

ISLAM, N.; SUWANDECHA, T.; SRICHANA, T. Dry powder inhaler design and particle technology in enhancing Pulmonary drug deposition: challenges and future strategies. **Daru Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2024. Disponível em:
 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38861247/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

JOHNSON, S. I. Human Insulin from Recombinant DNA Technology. **Science**, v. 219, p. 632-637, 1983. Disponível em:
 <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6337396?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

KALRA, S.; GUPTA, Y. Ultra-fast acting insulin analogues. **Recent Patents On Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, v. 8, n. 2, p. 117-123, 2014. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/61381>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

KIRSTINE, L.; NIELSEN, M. W.; WALTHER, S.; NORLEV D. N; HANGAARD S.: Factors associated with adherence or nonadherence to insulin therapy among adults with type 2 diabetes mellitus: A scoping review. **Journal of Diabetes and its Complications**. 2023. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872723001940>>. Acesso em 5 de dez. 2024

KONDO, T. et al. Appropriate use of a dry powder inhaler based on inhalation flow pattern. **Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, v.3, n. 5, jan 2017. Disponível em: <<https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-017-0076-9>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

LAVORINI, F.; PISTOLESI, M.; USMANI, O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**. Disponível em:<<https://link.springer.com/article/10.1186/s40248-017-0092-5>>. Acesso em: 3 dez. 2024

LEE, S. H.; YOON, K. H. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 45, n. 5, p. 629-640, 2021. Disponível em: <<https://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0163>>. Acesso em: 20 de maio. 2025.

LEWEY, J. W. W. et al. Targeted Adherence Intervention to Reach Glycemic Control with Insulin Therapy for patients with Diabetes (TARGIT-Diabetes): rationale and design of a pragmatic randomised clinical trial. **BMJ Open**, v. 30, n. 7, out 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084790/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

LI, L.; SUN, S.; PARUMASIVAM, T.; DENMAN, J.A.; GENGENBACH, T.; TANG, P.; CHAN, H.K.: l-Leucine as an excipient against moisture on in vitro aerosolization performances of highly hygroscopic spray-dried powders. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 102, p. 132–141, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970252/>>. Acesso em: 23 de nov. de 2024.

MAGRAMANE, S. et al. Inhalation Dosage Forms: A Focus on Dry Powder Inhalers and Their Advancements. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 12, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/16/12/1658>>. Acesso em: 30 de nov. de 2024.

MERING, v. J.; MINKOWSKI, O. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie**, v. 26, p. 371–387, 1890. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01831214#citeas>>. Acesso em: 19 de mai. 2025.

MOHAN, A.R. et al. Advancements in the Design and Development of Dry Powder Inhalers and Potential Implications for Generic Development. **Pharmaceutics**, v. 14, n.11, 2022. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9695470/>>. Acesso em: 15 de dez. de 2024.

MUDALIAR, S. R. et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, v. 22, n. 9, p. 1501-1506, 1999. Disponível em: <<https://diabetesjournals.org/care/article/22/9/1501/20612/Insulin-aspart-B28-asp-insulin-a-fast-acting>>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

NEGRO, R. W. D. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 10, n. 13, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25878791/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

NEWMAN, S. P. Drug Delivery to the lungs: Challenges and Opportunities. **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 8, p. 647–661, 2017. Disponível em: <<https://doi-org.ez20.periodicos.capes.gov.br/10.4155/tde-2017-0037>>. Acesso em: 30 de nov. de 2024.

NHLBI. NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. **How to Use a Dry Powder Inhaler Fact Sheet**. 2023. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/resources/how-use-dry-powder-inhaler-fact-sheet>>. Acesso em: 29 nov. de 2024.

NIDDK. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DESEASES. **What is diabetes?** 2023. Disponível em: <[Health-Information/Diabetes/Overview](https://www.nid.nih.gov/health-information/diabetes/overview)>. Acesso em: 30 nov. de 2024.

NUCLEAR ENERGY. **Ventury effect**, 2023. Disponível em: <<https://nuclear-energy.net/physics/fluid-mechanics/venturi-effect>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

OLECK, J.; KASSAM, S.; GOLDMAN, J. D. Commentary: Why Was Inhaled Insulin a Failure in the Market?. **Diabetes spectrum**, v. 29, n. 3, p. 180–184, 2016. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5001220/>>. Acesso em: 30 abr. de 2025.

PICKUP, J. C. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. **British Medical Journal**, v. 1, n. 204, 1978. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/1/6107/204/article-info>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

RODBARD, D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 18, n. 2, p. S3-S13, 2016. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0417>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

SARBACKER, G. B.; URTEAGA, E.M. Adherence to Insulin Therapy. **Diabetes Spectrum**, v. 29, n. 3, p.166-170, 2016. Disponível em: <<https://diabetesjournals.org/spectrum/article/29/3/166/32825/Adherence-to-Insulin-Therapy>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

SCAVINI, M. et al. Catheter survival during long-term insulin therapy with an implanted programmable pump. **Diabetes Care**, v. 20, n. 4, p. 610-613, 1997. Disponível em: <<https://diabetesjournals.org/care/article/20/4/610/22315/Catheter-Survival-During-Long-Term-Insulin-Therapy>>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

SHERMAN, J. J. Medication Therapy Management Challenges in Patients With Diabetes: A Systematic Review. **Us pharmacist**, 2015. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/medication-therapy-management-challenges-in-patients-with-diabetes-a-systematic-review>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARIES. The Discovery and Early Development of Insulin. 2023. Disponível em: <<https://collections.library.utoronto.ca/repository/insulin>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

VASCONCELLOS, V. M. R.; SILVA, A. P. P. N.; SOUZA, R. T. O Estado da Arte ou o Estado do Conhecimento. **Educação**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 1-17, 2020. Disponível em: <<https://revistaseletronicas.pucrs.br/faced/article/view/37452>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

VECCHIO, I. et al. THE DISCOVERY OF INSULIN: AN IMPORTANT MILESTONE IN THE HISTORY OF MEDICINE. **Frontiers in Endocrinology**, out 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00613/full>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

WEERAKOON, L. N.; AMARASEKARA, T. D.; JAYASEKARA, R. Factors Affecting Adherence to Insulin Therapy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Selected Teaching Hospital, Sri Lanka. **Biomedical Journal of Scientific and Technical Research**, v. 30, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.004990.php>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

WHO. World Health Organization. **Diabetes**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

WILLIAMS, D. M.; JONES H.; STEPHENS, J.W. Personalized Type 2 Diabetes Management: An Update on Recent Advances and Recommendations. **Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Target and Therapy**. p. 281-285, fev 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153495/>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.

WONG, W. Particle aerosolisation and break-up in dry powder inhalers 1: evaluation and modelling of venturi effects for agglomerated systems. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n.7, p. 1367-1376, Jul 2010. Disponível em: <<https://www.ljll.fr/~frey/papers/biomedical/DPI/Wong%20W.,%20Aerosolisation%20and%20break%20up%20in%20DPI,%20I.%20evaluation%20and%20modelling%20of%20Venturi%20effects%20for%20agglomerated%20systems,%202010.pdf>>. Acesso em: 29 de nov. de 2024.