Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição IV

Capítulo 2

O PAPEL DA INSULINA TÓPICA NA REGENERAÇÃO DO EPITÉLIO CORNEANO: REVISÃO INTEGRATIVA

LETÍCIA DAMASCENO LEITE[1]
CARLOS EDUARDO TEIXEIRA SANDES[1]
LUANY ALVES COSTA[1]
NATHALIA ALVES BARBOSA SILVA[1]
MARINA VIEGAS MOURA REZENDE RIBEIRO[2]

1. Discente - Graduação em Medicina do Centro Universitário de Maceió - UNIMA Afya.
2. Docente - Centro Universitário de Maceió - UNIMA Afya.

Palavras-chave
Insulina; Córnea; Oftalmologia.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-261-1.2

INTRODUÇÃO

Localizado na camada mais externa da córnea, o epitélio da córnea (EC) é derivado do ectoderma de superfície. Consiste em um epitélio escamoso estratificado não queratinizado autorrenovável que exerce função protetora do tecido interno do olho, forma ainda a barreira imunológica e suporta o filme lacrimal. Essa camada é constituída por células epiteliais da córnea (CECs), das quais incluem células escamosas superficiais, células suprabasais centrais e uma única camada de células basais colunares internas (CHEN *et al*., 2022).

Segundo Stuard *et al.* (2020), a córnea deve manter uma aparência lisa, transparente e avascular para permitir a passagem de luz. Tal propriedade é relacionada à localização periférica das células-tronco no limbo da córnea, ao movimento pareado de células-filhas na córnea central da camada basal para o epitélio da superfície, ao conteúdo epitelial extremamente alto de glicogênio e à organização das lamelas de colágeno que facilitam a transparência.

As lesões epiteliais da córnea podem ocorrer por inúmeras etiologias, desde lesões físicas ou químicas até patologias subjacentes. Um defeito epitelial persistente (PED) acontece quando há uma falha de reepitelização e fechamento após um período normal, em torno de 10-14 dias. Como resultado, tem-se uma área com camada epitelial continuamente aberta ou não cicatrizada, mesmo com tratamento (MOIN *et al*., 2024). Stuard *et al.* (2020) afirmam que a cicatrização de feridas na córnea é complexa e requer uma sequência de eventos, incluindo o ressurgimento do epitélio, a deposição da membrana basal e a regeneração da matriz extracelular.

Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos mostraram novos tratamentos não invasivos, incluindo fatores de crescimento epidérmicos e semelhantes à insulina tópicos, fibronectina tópica, colírios de soro autólogo para a recuperação corneana. Nessa mesma linha, recentemente, a insulina tópica, um hormônio peptídico intimamente relacionado aos IGFs, também demonstrou ser uma modalidade terapêutica confiável e eficaz para uso ocular humano no cenário de cicatrização de feridas epiteliais da córnea refratária (ABDI *et al*., 2024).

A insulina é um hormônio peptídico, produzido pelas células beta no pâncreas, que funciona para mediar efeitos metabólicos, além do crescimento e proliferação. Na maioria dos tipos de células e tecidos, a insulina é necessária para a absorção de glicose. No entanto, em certos tecidos, como o epitélio corneano, esse processo é independente da insulina e mediado pelo transportador de glicose GLUT1, que permite a passagem contínua de glicose para o meio intracelular (STUARD *et al.*, 2020).

Jaworski *et al*. (2023) expõem que a insulina, em conjunto com os ligantes peptídicos fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 e IGF-2, orquestra o mecanismo funcional do sistema IGF. Presente no filme lacrimal, a insulina também desempenha um papel no crescimento celular e no reparo da córnea, ativando as vias ERK e PI3K nas células epiteliais da córnea. Estudos demonstraram que, ao manter a membrana mitocondrial polarizada, a insulina estimula a regulação metabólica das células epiteliais da córnea, estimulando a migração celular, aliviando a inflamação e aumentando os fatores neurotróficos para o mecanismo de cicatrização rápida (CHEN *et al*., 2024). O efeito da insulina tópica foi inicialmente estudado em modelos de roedores e estudos notaram que ratos diabéticos tratados com insulina tópica apresentaram defeitos epiteliais menores do que aqueles sem insulina (DIAZ-VALLE *et al*., 2021).

Assim, este trabalho busca fornecer, através de uma análise da literatura, uma visão clínica e atualizada sobre o uso da insulina tópica na recuperação do epitélio corneano, contribuindo para a prática oftalmológica e a qualidade de vida dos pacientes que necessitam passar por esse tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de agosto a setembro de 2024, por meio de buscas nas bases de dados: PubMed, BVS e SciELO. Foram utilizados os descritores em inglês: "*Insulin*", "*Cornea*" e "*Ophthalmology*" em associação ao operador booleano "AND". Desta busca, foram encontrados 56 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2019 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão compreenderam: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, e artigos que relacionam o processo de regeneração epitelial corneana a outros tipos de agentes cicatrizantes.

Após os critérios de seleção, restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva ao longo desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para a escrita da revisão estão apresentados no **Quadro 2.1.**

Quadro 2.1 Principais informações dos artigos selecionados para a escrita da revisão

Referência	Tipo de estudo	Conclusão
Abdi *et al*. (2024)	Revisão integrativa	A insulina tópica reduz a área PED e acelera a cicatrização de feridas do epitélio da superfície ocular.
Chen *et al.* (2022)	Revisão narrativa	No geral, após a ativação por fatores de crescimento e NK-1, a sinalização PI3K/AKT promove proliferação, migração e anti-apoptose de CECs. Esses processos podem ser regulados por ROS de maneira dependente da concentração. Além disso, a via de sinalização PI3K/AKT é inibida em CECs de indivíduos com DK e DED, mas é superativada por ceratite.
Chen *et al*. (2024)	Revisão integrativa	Nossos resultados indicaram que o colírio de insulina pode acelerar a cicatrização de feridas na córnea e diminuir as respostas inflamatórias em camundongos diabéticos, promovendo a regeneração nervosa e aumentando os níveis de neuropeptídeos SP e CGRP.
Dang *et al*. (2022)	Revisão integrativa	Finalmente, há uma variedade de agentes recentemente introduzidos e em desenvolvimento que podem ser usados como terapias adjuvantes em populações de pacientes desafiadoras. A doença neurotrófica da córnea pode ocorrer como resultado de lesão grave ou crônica. Nesses casos, o fator de crescimento nervoso humano recombinante (cenegermina), a insulina tópica e vários outros novos agentes podem ser opção alternativa eficaz.
Diaz-Valle *et al.* (2021)	Revisão narrativa	A insulina tópica é um tratamento eficaz e promove com segurança a cicatrização da PED. Em nossa série, a insulina tópica apresentou melhores resultados de epitelização do que o soro autólogo e, portanto, pode ser considerada um tratamento de primeira linha.

Jaworski *et al.* (2023)	Revisão narrativa	A administração tópica de colírios de insulina de ação rápida é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de distúrbios de epitelização difíceis. A concentração e a frequência de administração devem ser adaptadas à gravidade da condição local e ajustadas com base na resposta terapêutica inicial. A melhoria geralmente é rápida.
Woronkowicz *et al.* (2024)	Revisão integrativa	A falha na reepitelização resulta em defeitos persistentes, frequentemente associados a várias condições oculares, incluindo a ceratopatia diabética. O sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) é uma rede sofisticada de insulina e outras proteínas essenciais para vários processos fisiológicos.
Maryum *et al.* (2023)	Revisão narrativa	Este relato de caso ilustra o uso de insulina tópica no tratamento inicial da ceratopatia neurotrófica, em oposição ao seu uso convencional em úlceras de córnea neurotróficas refratárias.
Moin *et al.* (2024)	Revisão sistemática	Embora os mecanismos individuais para os benefícios da insulina tópica para cada uma dessas etiologias não tenham sido estudados, a literatura demonstra que a insulina tópica é eficaz para os DEPs, independentemente da etiologia. Ensaios clínicos futuros precisam ser conduzidos para avaliar melhor a dosagem, a duração e o uso ideais de insulina tópica para a restauração da superfície da córnea.
Parra *et al*. (2023)	Relato de caso	O arsenal terapêutico convencional disponível para abordar defeitos epiteliais persistentes é insuficiente, logo, é necessário recorrer a opções terapêuticas que promovam o crescimento epitelial, como acontece com a insulina, como fórmula mestre, uma vez que não existe apresentação comercial. Os resultados em ambos os pacientes apoiam o uso de insulina tópica como alternativa para o tratamento do defeito epitelial persistente.
Stuard *et al.* (2020)	Revisão narrativa	Esta revisão resume o que se sabe sobre função do IGF e proteínas relacionadas no desenvolvimento da córnea, durante a cicatrização de feridas e na fisiopatologia da doença. Por fim, destacamos as principais áreas de pesquisa que precisam de estudos futuros.
Rossella (2019)	Revisão integrativa	Em resumo, nossos achados sugerem que o INSR desempenha um papel fundamental na regulação metabólica das células epiteliais da córnea. Isso ocorre por meio de interações diretas com VDAC1 nas mitocôndrias.
Vicario-de-la-Torre *et al.* (2024)	Revisão narrativa	O colírio de insulina manipulado diluído em solução salina normal poderia, portanto, constituir uma terapia emergente para o tratamento de defeitos epiteliais persistentes da córnea.
Wang *et al*. (2017)	Revisão narrativa	A insulina tópica pode ser um tratamento simples e eficaz para úlceras neurotróficas de córnea refratárias. Mais estudos são necessários para determinar a eficácia clínica e o perfil de efeitos colaterais das gotas de insulina.
Yang *et al*. (2020)	Revisão integrativa	Esses resultados indicam que a insulina, via sinalização Wnt, contribui para a cicatrização de feridas epiteliais da córnea diabética e recuperação de lesões nervosas e é, portanto, um potencial fator de proteção para feridas epiteliais da córnea diabéticas e lesões nervosas.

Além da sua função de barreira protetora, a homeostase corneana é mantida por meio de um processo regenerativo que leva cerca de 10 dias e envolve proliferação e migração de células epiteliais. A saúde e integridade epitelial são mantidas pela glândula lacrimal, filme lacrimal e nervos corneanos (WORONKOWICZ *et al.*, 2024). Ela é inervada por três tipos principais

de neurônios, cada um com funções distintas: os nociceptores polimodais são o tipo mais abundante e desempenham papel fundamental na sensação de dor e no desencadeamento de respostas reflexivas de proteção, como piscar e lacrimejar; os mecanonociceptores são especializados em respostas a forças mecânicas, sendo responsáveis pela sensação inicial de dor; por fim, os termorreceptores frios são ativados pela redução na temperatura da córnea e contribuem para a sensação de secura e desconforto da superfície ocular (JAWORSKI *et al*., 2023).

A lesão da membrana basal e do estroma subbasal pode alargar o tempo de regeneração do epitélio e da sua fixação ao estroma em cerca de 8 semanas. Geralmente, o defeito epitelial persistente se estende às camadas do estroma e, eventualmente, ocorre amolecimento do estroma, ulceração, risco de perfuração ou perfuração da córnea e cicatrizes do estroma (PARRA *et al*., 2023).

A camada córnea é constantemente regenerada (a cada 7-10 dias) pela diferenciação e maturação das células-tronco do limbo da córnea, de forma a ser essencial para proteger o olho de infecções e prevenir danos estruturais em tecidos mais profundos. Atualmente, colírios de insulina surgem como um método terapêutico alternativo e promissor para os defeitos epiteliais persistentes, partindo do princípio de promover a aceleração da reepitelização do tecido corneano por meio da estimulação da migração de queratinócitos (VICARIO-DE-LA-TORRE *et al*., 2024).

Descobriu-se que a insulina, por meio da ligação a receptores e da ativação da via de sinalização PI3K/AKT, pode inibir a apoptose e a inflamação, ao mesmo tempo em que promove a proliferação e migração de células epiteliais da córnea. Outros estudos demonstraram que, ao manter a membrana mitocondrial polarizada, a insulina estimula a regulação metabólica das células epiteliais da córnea, estimulando a migração celular, aliviando a inflamação e aumentando os fatores neurotróficos para o mecanismo de cicatrização rápida (CHEN *et al*., 2024).

A insulina tópica revelou-se uma terapia eficaz para a cicatrização do epitélio corneano, especialmente em situações de defeitos epiteliais persistentes (PED) e ceratopatias neurotróficas. A ativação da via PI3K/AKT, que é crucial para a proliferação e migração das células epiteliais, desempenha um papel fundamental nesse processo. O fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) demonstrou ser um modulador importante da cicatrização de feridas da córnea, agindo de forma sinérgica com a substância-P para promover a cicatrização de feridas do epitélio (WANG *et al*., 2017).

O sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) é uma rede complexa de hormônios e proteínas importantes para o crescimento e metabolismo celular. É composto por insulina, fator de crescimento semelhante à insulina 1 e -2 (IGF-1, IGF-2), seus receptores (receptor de insulina [INSR], receptores de IGF tipo 1 e 2 [IGF-1R, IGF-2R]), bem como várias proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs) (WORONKOWICZ *et al.*, 2024).

Pesquisas como Chen *et al*. (2022) mostram que a sinalização PI3K/AKT, ativada por fatores de crescimento, modula processos essenciais, como a migração celular e a prevenção da apoptose nas células epiteliais da córnea (CECs), facilitando a regeneração celular mesmo em contextos inflamatórios. Além disso, a insulina, em conjunto com IGF-1 e IGF-2, coordena o processo de cicatrização por meio da ativação dessas vias, conforme relatado por Stuard *et al*. (2020).

Em estudos realizados com camundongos diabéticos, constatou-se que a aplicação tópica

de insulina não apenas acelera o processo de cicatrização de feridas, mas também recupera a função nervosa da córnea, através da via de sinalização Wnt/β-catenina, conforme demonstrado por Yang *et al*. (2020). Outras pesquisas complementam essas descobertas, indicando que a insulina tópica, ao preservar a polarização mitocondrial e estimular receptores como IGF-1R, favorece a migração celular e a integridade mitocondrial, promovendo o aumento de fatores neurotróficos e aliviando a inflamação, segundo Chen *et al*. (2024).

O tratamento padrão-ouro atual inicia de forma conservadora e, para casos refratários, progride para tratamento médico e cirúrgico. A primeira linha de tratamento é a interrupção dos medicamentos potencialmente tóxicos para o epitélio, seguida da intensificação da lubrificação ocular com lágrimas artificiais sem conservantes, antibióticos tópicos profiláticos, lentes de contato gelatinosas de curativo e plugues lacrimais. Já a segunda linha consiste na administração de colírios de soro autólogo e outros produtos sanguíneos, como colírios de plasma rico em plaquetas. Em casos de insucesso diante dessas opções, inicia-se um tratamento mais agressivo com o transplante de membrana amniótica ou cirurgia (VICARIO-DE-LA-TORRE *et al*., 2024).

Quando comparada ao soro autólogo, a insulina tópica se revelou mais eficaz na reepitelização da córnea, apresentando taxas de cura mais rápidas e consistentes e com taxa de 48% *versus* 84%, respectivamente, como destacado por Diaz-Valle *et al.* (2021). Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para aperfeiçoar a dosagem e explorar totalmente o potencial terapêutico da insulina em diversas etiologias de lesões na córnea.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, a insulina tópica mostra-se como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de defeitos epiteliais persistentes (PED) e ceratopatias neurotróficas ao promover eficiência no processo de cicatrização da córnea. Os estudos revelam que a insulina, ao ativar a via de sinalização PI3K/AKT, desempenha um papel crucial na proliferação e migração das células epiteliais, simultaneamente à redução da apoptose e da inflamação. Este mecanismo acelera o processo regenerativo do epitélio corneano, além de contribuir para a recuperação da função nervosa e para a manutenção da integridade mitocondrial, essencial para a homeostase celular. Os efeitos sinérgicos entre a insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1 e IGF-2) fortalecem a resposta cicatricial, o que é corroborado por estudos com modelos experimentais e comparações com tratamentos tradicionais, como o uso de soro autólogo.

Embora os resultados preliminares mostrem uma taxa de cura superior da insulina tópica em relação a tratamentos convencionais, a necessidade de mais ensaios clínicos se destaca para avaliar a otimização das dosagens e explorar completamente o potencial terapêutico da insulina em diversas condições patológicas que afetam a córnea. Desta forma seria possível consolidar a insulina tópica como uma alternativa viável, mais eficaz e de menor custo em relação às terapias convencionais, sobretudo em casos refratários de lesões corneanas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, P. *et al*. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. Scientific Reports, v. 14, 2024. doi: 10.1038/s41598-024-63091-y.

CHEN, K. *et al*. The role of the PI3K/AKT signalling pathway in the corneal epithelium: recent updates. Cell Death and Disease, v. 13, 2022. doi: 10.1038/s41419-022-04963-x.

CHEN, S. *et al*. Insulin eye drops improve corneal wound healing in STZ-induced diabetic mice by regulating corneal inflammation and neuropeptide release. BMC Ophthalmology, v. 24, 2024. doi: 10.1186/s12886-024-03436-3.

DANG, D.H. *et al*. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. Drugs, v. 82, p. 145, 2022. doi: 10.1007/s40265-021-01660-5.

DIAZ-VALLE, D. *et al*. Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. Acta Ophthalmologica, v. 100, 2021. doi: 10.1111/aos.14997.

JAWORSKI, M. *et al*. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. Pharmaceutics, v. 16, p. 15, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics16010015.

MARYUM, K. *et al*. Neurotrophic keratopathy and topical insulin therapy: a case report. Cureus, v. 15, e46242, 2023. doi: 10.7759/cureus.46242.

MOIN, K.A. *et al*. The utilization of topicalinsulin for ocular surface diseases: a narrative review. Cureus, v. 16, e62065, 2024. doi: 10.7759/cureus.62065.

PARRA, P. *et al*. Insulina tópica en el tratamiento del defecto epitelial persistente pos úlcera corneal grave. Revista Cubana de Oftalmología, v. 36, 2023.

STUARD, W.L. *et al.* The IGF/insulin-IGFBP axis in corneal development, wound healing, and disease. Frontiers in Endocrinology, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00024.

TITONE, R. & ROBERTSON, D. M. Insulin receptor preserves mitochondrial function by binding VDAC1 in insulin insensitive mucosal epithelial cells. The FASEB Journal, v. 34, p. 754, 2019. doi: 10.1096/fj.201901316RR.

VICARIO-DE-LA-TORRE, M. *et al*. Topical insulin eye drops: stability and safety of two compounded formulations for treating persistent corneal epithelial defects. Pharmaceutics, v. 16, p. 580, 2024. doi: 10.3390/pharmaceutics16050580.

WANG, A. L. *et al*. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. Cornea, v. 36, p. 1426, 2017. doi: 10.1097/ICO.0000000000001297.

WORONKOWICZ, M. *et al*. The role of insulin-like growth factor (IGF) system in the corneal epithelium homeostasis: from limbal epithelial stem cells to therapeutic applications. Biology, v. 13, p. 144, 2024. doi: 10.3390/biology13030144.

YANG, S. *et al*. Insulin promotes corneal nerve repair and wound healing in type 1 diabetic mice by enhancing Wnt/β-catenin signaling. American Journal of Pathology, v. 190, p. 2237, 2020. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.006.