

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM OFTALMOLOGIA**

**ANA CLARA ARAUJO PEREIRA E SÁ**

**EFICÁCIA DA INSULINA TÓPICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS  
EPITELIAIS PERSISTENTES E ÚLCERAS NEUROTRÓFICAS DE CÓRNEA**

**JOÃO PESSOA**

**2026**

ANA CLARA ARAUJO PEREIRA E SÁ

**EFICÁCIA DA INSULINA TÓPICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS  
EPITELIAIS PERSISTENTES E ÚLCERAS NEUROTÓFICAS DE CÓRNEA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova  
Esperança, como parte dos requisitos exigidos  
para à conclusão do curso de Residência  
Médica em Oftalmologia.

**Orientadora:** Esp. Camila Vigolvino Lopes  
Pinto

**Coordenador:** Esp. Mário Augusto Pereira  
Dias Chaves

JOÃO PESSOA

2026

S11e

Sá, Ana Clara Araújo Pereira e

Eficácia da insulina tópica no tratamento de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas de córnea / Ana Clara Araújo Pereira e Sá. – João Pessoa, 2026.

24f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Esp. Camila Vigolvino Lopes Pinto.  
Monografia (Residência Médica em Oftalmologia) –  
Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Úlcera de Córnea. 2. Defeito Epitelial. 3. Ceratite Neurotrófica. 4. Insulina Tópica. I. Título.

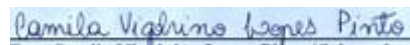
CDU: 617.7

**EFICÁCIA DA INSULINA TÓPICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS  
EPITELIAIS PERSISTENTES E ÚLCERAS NEUOTRÓFICAS DE CÓRNEA**

Relatório apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte das exigências para a obtenção do título de Especialista em Oftalmologia.

João Pessoa, 11 de fevereiro de 2026

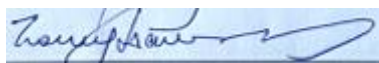
**BANCA EXAMINADORA**



---

Esp. Camila Vigolvinho Lopes Pinto (Orientadora)

(Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE)



---

Esp.. Mário Augusto Pereira Dias Chaves

(Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE)



---

Esp. Natália Albuquerque Lucena de Figueiredo

(Faculdade de Medicina Nova Esperança- FAMENE)

**JOÃO PESSOA**

**2026**

## **AGRADECIMENTOS**

Mais uma etapa da minha vida profissional se encerra para que um novo ciclo tenha início. Tudo isso só foi possível porque Deus me sustentou até aqui. A Ele é o meu agradecimento especial por tanto amor e bênçãos na minha vida. Agradeço à minha mãe, que é o pilar da nossa família, e nunca soltou a minha mão, apesar da distância. Agradeço aos meus colegas de jornada pelas trocas diárias, dúvidas compartilhadas e pelas conversas descontraídas que tornaram tudo mais leve. Agradeço aos meus preceptores pela atenção e pelos ensinamentos desde o primeiro dia de residência nesse mundo que é a Oftalmologia, em especial à Dra. Camila Lopes, que é um exemplo para mim em todos os aspectos: profissional, mãe e mulher; e ao meu coordenador Dr. Mário Chaves, pelo acolhimento, por nos repassar valores e conselhos que levarei para a minha vida. A todos os funcionários do Centro de Saúde Nova Esperança I e II e HUNE pelo zelo com o nosso serviço para que tudo ocorresse da melhor maneira possível. E por último, e extremamente importante, aos nossos pacientes que entregaram seu bem mais valioso, a visão, para que nós pudéssemos trazer o conforto de alguma forma.

## RESUMO

**Introdução:** Introdução: O manejo terapêutico dos defeitos epiteliais persistentes e das úlceras neurotróficas de córnea permanece um desafio clínico significativo. Diante das limitações das abordagens avançadas convencionais e da necessidade de terapias mais eficazes e acessíveis, a insulina tópica tem emergido como uma alternativa promissora para estimular a regeneração epitelial e restaurar a integridade da superfície ocular. **Objetivo:** Analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia clínica e o perfil de segurança do uso de insulina tópica como estratégia terapêutica no manejo de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas da córnea. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO, considerando artigos originais disponíveis na íntegra publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol. A amostra final analisada foi composta por 16 estudos. **Resultados:** A evidência literária aponta que a insulina tópica acelera a reepitelização e apresenta alta capacidade de resolução em casos refratários às terapias convencionais. Os estudos relataram taxas de cura completa variando de 69,6% a 100%, evidenciando, em análises comparativas, eficácia superior ao soro autólogo e ao extrato de membrana amniótica. O tratamento demonstrou um perfil de segurança favorável, sem relatos de complicações sistêmicas (como hipoglicemia) ou efeitos adversos locais graves, sendo a concentração de 1 UI/mL a mais frequentemente relatada. **Conclusão:** A insulina tópica representa uma modalidade terapêutica promissora, segura e acessível para o manejo de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas da córnea. Contudo, a padronização de protocolos de preparação e posologia permanece como um passo necessário para consolidar seu uso na prática clínica. **Palavras-chave:** Úlcera de Córnea. Defeito Epitelial. Ceratite Neurotrófica. Insulina Tópica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The therapeutic management of persistent epithelial defects and neurotrophic corneal ulcers remains a significant clinical challenge. Given the limitations of conventional advanced approaches and the need for more effective and accessible therapies, topical insulin has emerged as a promising alternative to stimulate epithelial regeneration and restore the integrity of the ocular surface. **Objective:** To analyze the scientific evidence available in the literature regarding the clinical efficacy and safety profile of topical insulin as a therapeutic strategy in the management of persistent epithelial defects and neurotrophic corneal ulcers. **Methods:** This is an integrative literature review. The search was conducted in the PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, and SciELO databases, considering full-text original articles published in the last 5 years in Portuguese, English, or Spanish. The final analyzed sample consisted of 16 studies. **Results:** The literary evidence indicates that topical insulin accelerates reepithelialization and has a high resolution capacity in cases refractory to standard therapies. Studies reported complete healing rates ranging from 69.6% to 100%, showing, in comparative analyses, superior efficacy to autologous serum and amniotic membrane extract. The treatment demonstrated a favorable safety profile, with no reports of systemic complications (such as hypoglycemia) or severe local adverse effects, with the concentration of 1 IU/mL being the most frequently reported. **Conclusion:** Topical insulin represents a promising, safe, and accessible therapeutic modality for the management of persistent epithelial defects and neurotrophic corneal ulcers. However, the standardization of preparation and posology protocols remains a necessary step to consolidate its use in clinical practice. **Keywords:** Corneal Ulcer. Epithelial Defect. Neurotrophic Keratitis. Topical Insulin.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
2.1 GERAL.....	11
2.2 ESPECÍFICOS.....	11
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO .....	12
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	12
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	12
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	13
3.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS .....	14
3.6 PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DOS DADOS .....	14
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A córnea é uma estrutura singular, avascular e transparente do segmento anterior do olho, responsável por proteger os tecidos intraoculares e refratar a luz para a retina, sendo o tecido mais densamente innervado do corpo humano (Sacchetti; Lambiase, 2017). A manutenção de sua transparência e integridade depende de um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, cuja homeostase é rigorosamente regulada por uma interação dinâmica entre células, nervos e o filme lacrimal (Kazemzadeh, 2025). A renovação contínua desse epitélio é sustentada pelas células-tronco epiteliais do limbo (LESCs), localizadas no nicho limbar, que proliferam e migram centripetamente para repor as células descamadas e reparar feridas (Yazdanpanah; Jabbehdari; Djalilian, 2017).

Quando ocorrem perturbações nesses mecanismos de regeneração, seja por trauma, infecção, deficiência de células-tronco limbares ou desnervação, a cicatrização pode falhar, resultando em defeitos epiteliais persistentes (DEPs) (Vaidyanathan et al., 2019). Clinicamente, um DEP é definido como um defeito na integridade epitelial da córnea que não apresenta reepitelização rápida e completa dentro do período normal de cicatrização, compreendido entre 7 a 14 dias, ou que persiste por mais de duas semanas a despeito da terapia padrão de suporte (Arriola-Villalobos et al., 2025).

Dessa forma, a persistência dessa lesão expõe o estroma subjacente a insultos ambientais e infecciosos, aumentando drasticamente o risco de complicações graves como ulceração estromal, neovascularização, perfuração e perda permanente da visão (Abdi et al., 2024; Vaidyanathan et al., 2019).

Dentre as etiologias associadas aos DEPs, destaca-se a ceratite neurotrófica, uma doença degenerativa rara causada por danos ao nervo trigêmeo, que leva à diminuição da sensibilidade corneana e ao comprometimento do suporte trófico necessário para a vitalidade epitelial (Sacchetti; Lambiase, 2017). A inervação corneana fornece neuromediadores e fatores de crescimento essenciais; portanto, sua deficiência resulta em instabilidade do filme lacrimal, redução do reflexo de piscar e falha na cicatrização (Jaworski et al., 2023).

Condições sistêmicas como Diabetes Mellitus também desempenham um papel crucial, uma vez que a hiperglicemia e a neuropatia diabética podem atrasar a reparação de feridas e reduzir a sensibilidade corneana, perpetuando o defeito epitelial (Jaworski et al., 2023; Vaidyanathan et al., 2019).

O manejo terapêutico dos DEPs e das úlceras neurotróficas permanece um desafio clínico significativo, devido à heterogeneidade fisiopatológica e à variabilidade na resposta

aos tratamentos (Kazemzadeh, 2025). A abordagem convencional segue uma estratégia escalonada, iniciando com medidas conservadoras como o uso de lubrificantes sem conservantes, oclusão do ponto lacrimal e lentes de contato terapêuticas (Arriola-Villalobos et al., 2025; Vaidyanathan et al., 2019).

Nos casos refratários, recorre-se a terapias biológicas, como o soro autólogo e o plasma rico em plaquetas, ou intervenções cirúrgicas, como o transplante de membrana amniótica e a tarsorrafia (Abdi et al., 2024; Kazemzadeh, 2025). No entanto, essas opções avançadas podem apresentar limitações relacionadas ao custo, acessibilidade, necessidade de preparação complexa e, em alguns casos, resultados visuais e cosméticos insatisfatórios (Arriola-Villalobos et al., 2025; Sacchetti; Lambiase, 2017).

Diante da necessidade de terapias eficazes e acessíveis, a insulina tópica emergiu como uma alternativa promissora para o tratamento de defeitos epiteliais refratários. A insulina é um hormônio polipeptídico com estrutura homóloga ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e atua como um potente fator de crescimento, essencial para a proliferação, migração e metabolismo celular (Abdi et al., 2024; Jaworski et al., 2023).

Estudos demonstram a presença de receptores de insulina e de IGF-1 no epitélio corneano humano e no filme lacrimal, sugerindo que a aplicação tópica desse hormônio pode restaurar a homeostase epitelial ao ativar vias de sinalização intracelular, como a via PI3K/Akt, que promovem a cura de feridas e inibem a apoptose (Jaworski et al., 2023; Kazemzadeh, 2025).

Outras evidências clínicas recentes corroboram o potencial terapêutico da insulina tópica, indicando que sua administração pode acelerar a reepitelização corneana e reduzir a área da lesão em pacientes que não responderam às terapias convencionais, independentemente da presença de Diabetes Mellitus (Abdi et al., 2024). Além de demonstrar eficácia na restauração da integridade da superfície ocular, a insulina tópica apresenta um perfil de segurança favorável e um custo-benefício vantajoso quando comparada a outras terapias emergentes, como o fator de crescimento nervoso recombinante humano (rhNGF) (Jaworski et al., 2023; Kazemzadeh, 2025).

Portanto, a presente revisão integrativa busca sintetizar o conhecimento atual sobre a eficácia da insulina tópica, consolidando dados que fundamentem sua utilização no manejo de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

- Analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia clínica e o perfil de segurança do uso de insulina tópica como estratégia terapêutica no manejo de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas da córnea.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar e selecionar os estudos científicos relevantes nas principais bases de dados que verifiquem a eficácia da utilização de insulina tópica como estratégia terapêutica.
- Identificar os protocolos de tratamento descritos na literatura, incluindo a posologia e as concentrações utilizadas.
- Avaliar o perfil de segurança e a ocorrência de efeitos adversos associados à aplicação ocular da insulina.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que tem por finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. A revisão integrativa permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis, o que possibilita a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática clínica (Cronin; George, 2023; Dantas *et al.*, 2022).

Este tipo de estudo é conduzido através de seis etapas distintas e complementares: 1) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; 4) categorização dos estudos selecionados; 5) análise e interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão ou síntese do conhecimento (Sousa; Bezerra; Egypto, 2023).

#### 3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Por se tratar de uma pesquisa de natureza bibliográfica, o estudo foi realizado virtualmente mediante a consulta direta e busca eletrônica de artigos científicos indexados em bases de dados nacionais e internacionais. As fontes de informação selecionadas para a coleta de dados foram a *National Library of Medicine* (Pubmed), a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). A seleção dos artigos considerou o recorte temporal dos últimos 5 anos, garantindo a atualidade das evidências científicas analisadas.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

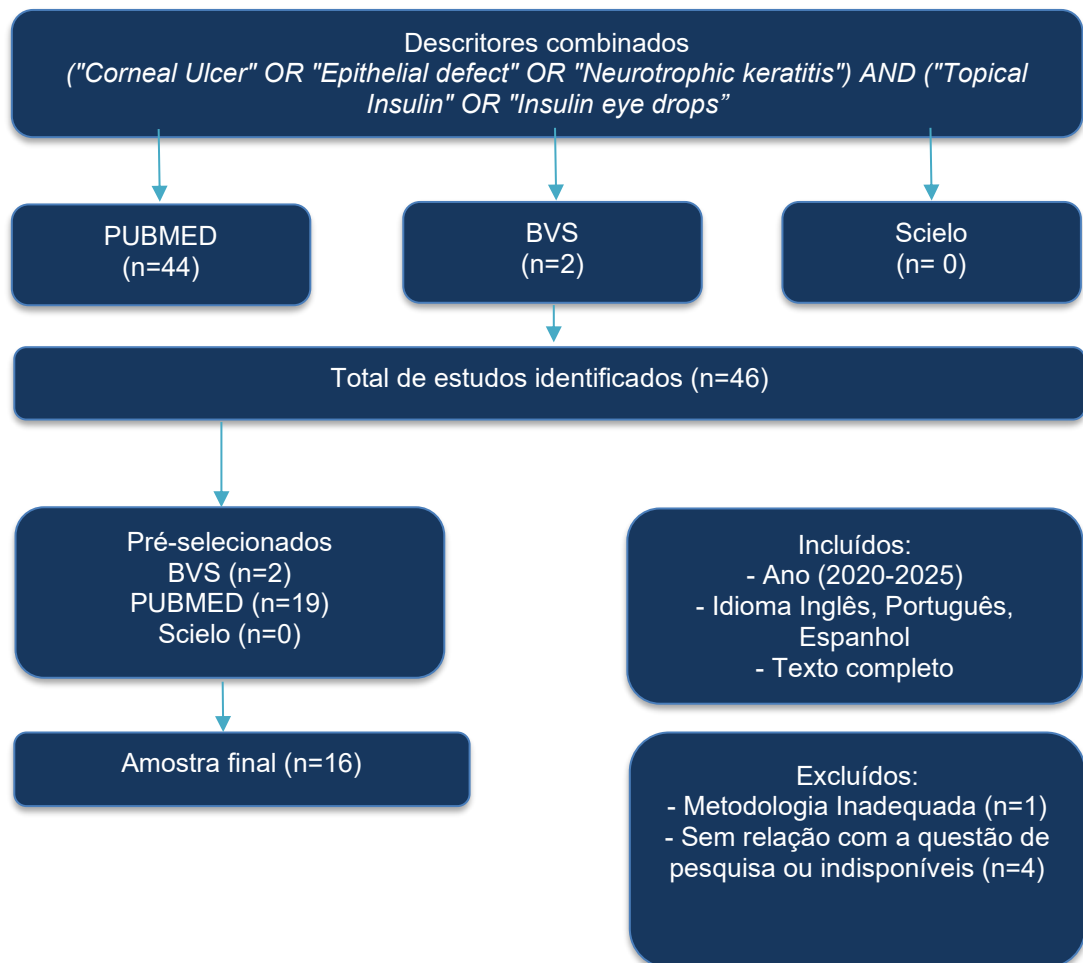
Para a operacionalização da busca, foi definida uma estratégia utilizando descritores controlados e palavras-chave combinados por meio dos operadores booleanos "AND" e "OR", os quais permitem combinações restritivas e aditivas, respectivamente. A estratégia de busca específica utilizada em todas as bases de dados foi: ("*Corneal Ulcer*" OR "*Epithelial defect*" OR "*Neurotrophic keratitis*") AND ("*Topical Insulin*" OR "*Insulin eye drops*").

Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos originais disponíveis na íntegra (texto completo), publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem especificamente a eficácia clínica e segurança do uso de insulina tópica para o tratamento de úlceras de córnea, defeitos epiteliais persistentes ou ceratite neurotrófica.

Foram excluídos desta revisão os estudos duplicados nas bases de dados, teses, dissertações, editoriais, protocolos, capítulos de livros e resumos publicados em anais de eventos. Também foram excluídos artigos que não respondessem à questão norteadora do estudo ou que não apresentassem acesso gratuito ao texto completo.

O procedimento de coleta completo está demonstrado no Fluxograma da Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos estudos



### 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O processo de seleção dos estudos seguiu um fluxo sistematizado para garantir a representatividade e a relevância da amostra. Inicialmente, realizou-se a leitura exploratória dos títulos e resumos de todas as publicações localizadas pela estratégia de busca, aplicando-se os

critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Nos casos em que a leitura do título e do resumo foi insuficiente para determinar a elegibilidade, procedeu-se à leitura do artigo na íntegra.

Para a extração e organização dos dados, utilizou-se um instrumento de coleta (matriz de síntese) elaborado para reunir as informações pertinentes de cada artigo selecionado. As variáveis extraídas incluíram a identificação do estudo (título, autores, ano de publicação e periódico), as características metodológicas (tipo de estudo e amostra), os principais resultados e as conclusões dos autores. Esta sistematização permitiu a categorização e a subsequente análise crítica e comparativa dos achados.

### 3.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

As informações foram organizadas de modo a facilitar a visualização global dos dados e a comparação entre os estudos. Os itens extraídos compreenderam: a identificação da publicação (título, autores, periódico, ano), o delineamento metodológico (tipo de estudo, tamanho da amostra, protocolo de intervenção com insulina), os principais desfechos clínicos observados e as conclusões dos autores. O preenchimento dessa matriz garantiu a sistematização das evidências, assegurando que nenhum dado essencial para a resposta da questão norteadora fosse omitido durante a fase subsequente de análise.

### 3.6 PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e crítica, buscando integrar as evidências encontradas para compor um panorama consistente sobre o tema. O processo analítico seguiu a etapa de interpretação e síntese dos achados, na qual os resultados dos estudos primários foram comparados para identificar convergências, divergências e lacunas no conhecimento existente sobre o uso tópico de insulina na córnea.

Adicionalmente, procedeu-se à categorização das informações com base na similaridade dos conteúdos, permitindo a discussão estruturada dos temas emergentes.

## 4 RESULTADOS

A análise da literatura resultou na seleção de dezesseis estudos que atenderam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos, compreendendo artigos publicados entre os anos de 2022 e 2025. As publicações analisadas fornecem evidências sobre a aplicação clínica da insulina tópica em diversas condições da superfície ocular, com ênfase em defeitos epiteliais persistentes e ceratite neurotrófica. As características detalhadas de cada estudo, incluindo autoria, ano de publicação, desenho metodológico e os principais achados clínicos, estão sumarizadas no Quadro 1.

**Quadro 1: Principais resultados dos estudos selecionados para compor a Revisão Integrativa**

Autor e Ano	Título do Artigo	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Abdi <i>et al.</i> , 2024	Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects	Estudo prospectivo não randomizado	A aplicação de insulina tópica resultou em melhora clínica em 69,6% dos pacientes com DEP refratários, reduzindo significativamente a área da ferida em 75% dos pacientes com defeitos pequenos em até 20 dias 61% dos pacientes com defeitos médios e 71% dos pacientes com defeitos grandes, sendo o tamanho inicial da lesão um fator prognóstico relevante, e o tratamento demonstrou ser seguro e sem efeitos colaterais observados durante o seguimento.
Almeida <i>et al.</i> , 2024	Long-term Results of Topical Insulin Treatment for Persistent Corneal Epithelial Defects	Estudo clínico retrospectivo	O tratamento com insulina tópica resultou na resolução completa do defeito epitelial em 73,3% dos olhos tratados, com um tempo médio de reepitelização de 31,27 dias nos pacientes que responderam à terapia, havendo melhora estatisticamente significativa na acuidade visual melhor corrigida e ausência de complicações ou efeitos colaterais relatados durante o período do estudo.

Buzzi <i>et al.</i> , 2025	Comparison of Amniotic Membrane Extract and Insulin Eye Drops for the Management of Persistent Epithelial Defects: A Multicenter Retrospective Study	Estudo comparativo retrospectivo multicêntrico	A insulina tópica mostrou eficácia superior ao colírio de extrato de membrana amniótica, alcançando 100% de cura completa dos defeitos epiteliais contra 44,4% no grupo comparativo, com uma redução diária da área do defeito significativamente maior nas primeiras duas semanas e melhora significativa da acuidade visual final, mantendo um perfil de segurança favorável sem reações adversas.
Diaz-Valle <i>et al.</i> , 2022	Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea	Estudo de caso-controle	A insulina tópica apresentou resultados de epitelização superiores ao soro autólogo, atingindo cicatrização em 84% dos pacientes contra 48% no grupo controle ( $p = 0,002$ ), com um tempo médio de reepitelização significativamente menor (32,6 dias contra 82,6 dias), menor taxa de recorrência (11% versus 43%) e menor necessidade de transplante de membrana amniótica, sendo o tratamento bem tolerado e sem eventos adversos relatados.
Eleiwa; Khater; Elhusseiny, 2024	Topical insulin in neurotrophic keratopathy after diabetic vitrectomy	Estudo de caso-controle	O estudo demonstrou que a insulina tópica promoveu cicatrização epitelial significativamente mais rápida do que o tratamento convencional em ceratopatia neurotrófica aguda após vitrectomia diabética (média de 10,9 dias versus 23,1 dias), com taxa de falha de 0% no estágio 2 e 20% no estágio 3 comparado a 20% e 66,7% no grupo controle, não havendo registro de efeitos adversos.
Giannaccare <i>et al.</i> , 2024	Combined Use of Therapeutic Hyper-CL Soft Contact Lens and Insulin Eye Drops for the Treatment of Recalcitrant Neurotrophic Keratopathy	Relato de caso	Relato de caso descreveu o sucesso clínico no tratamento de ceratopatia neurotrófica recalcitrante estágio III através da combinação de colírio de insulina (1 UI/mL) com lente de contato terapêutica (Hyper-CL), resultando em redução marcada do defeito epitelial no dia 10 e cicatrização completa no dia 20, acompanhada de redução da

			opacidade corneana e hiperemia, sem efeitos adversos relatados.
Jain <i>et al.</i> , 2025	Management of refractory persistent epithelial defect treatment with topical insulin: An Indian pilot study	Estudo Piloto Intervencional Prospectivo	O estudo observou que o uso de insulina tópica (1 UI/mL) quatro vezes ao dia em defeitos epiteliais persistentes refratários promoveu a cura completa em 77,2% dos olhos dentro de um mês e em 86% em seis semanas, com um tempo médio de reepitelização de 21,5 dias e melhora significativa na acuidade visual, demonstrando boa tolerância ocular e sistêmica sem recorrências durante o seguimento de seis meses.
Jaworski <i>et al.</i> , 2023	Topical Insulin in Neurotrophic Keratopathy: A Review of Current Understanding of the Mechanism of Action and Therapeutic Approach	Revisão narrativa	Artigo de revisão concluiu que a insulina tópica acelera significativamente os processos regenerativos da córnea e a migração celular através da ativação das vias PI-3K e ERK, sendo eficaz no tratamento de úlceras neurotróficas e defeitos em diabéticos, com a literatura atual favorecendo concentrações baixas (0,5–1 UI/mL) que mantêm eficácia clínica com toxicidade reduzida.
Jelić Vuković <i>et al.</i> , 2025	Efficacy of Insulin Eye Drops in the Treatment of Corneal Ulcers in Patients with Facial Nerve Palsy and Lagophthalmos: A Retrospective Case-Control Study	Estudo de caso-controle	Estudo demonstrou que a aplicação de insulina tópica na concentração de 1 UI/mL resultou em uma taxa de epitelização completa de 90% aos 30 dias, comparado a apenas 41,7% no grupo controle tratado com lágrimas artificiais lipídicas, evidenciando uma chance de cura significativamente maior (OR = 10,8) sem registro de eventos adversos sistêmicos ou hipoglicemia.
Mancini <i>et al.</i> , 2024	Topical insulin used alone or in combination with drug-depository contact lens for refractory cases of neurotrophic keratopathy	Série de Casos Prospectiva	Relatou 100% de reepitelização corneana completa em pacientes com ceratopatia neurotrófica refratária tratados com insulina tópica (1 UI/mL), utilizada isoladamente ou em combinação com lente de contato reservatório de

			fármaco, alcançando a cura em um tempo médio de 25,78 dias, sem diferença estatística na velocidade de cicatrização entre os grupos e sem ocorrência de eventos adversos.
Moin <i>et al.</i> , 2024	The Utilization of Topical Insulin for Ocular Surface Diseases: A Narrative Review	Revisão narrativa	Revisão narrativa indicou que a insulina tópica emerge como uma terapia promissora para acelerar a cicatrização de feridas corneanas e restaurar a sensação nervosa em ceratopatia neurotrófica e DEP de diversas etiologias, mostrando-se superior às lágrimas de soro autólogo em alguns estudos e segura em dosagens variadas, sem evidência de absorção sistêmica significativa ou hipoglicemia.
Moreira Martins <i>et al.</i> , 2025	Role of Topical Insulin in Severe Ocular Graft-Versus-Host Disease With Acute Bilateral Perforation	Relato de caso	O relato de caso documentou o uso de insulina tópica (1 UI/mL, 4 vezes ao dia) em um paciente com doença enxerto-contra-hospedeiro ocular grave complicada por perfuração bilateral, resultando na reepitelização completa e rápida de uma úlcera central refratária em apenas três dias após o início da terapia, estabilizando a superfície ocular onde tratamentos convencionais como membrana amniótica haviam falhado.
Moreker <i>et al.</i> , 2023	Insulin eye drops for neurotrophic keratitis	Relato de caso	O estudo apresentou dois casos de ceratite neurotrófica grave (pós-cirúrgica e pós-mucormicose) tratados com colírio de insulina (1 UI/mL, 4 vezes ao dia), resultando na cura completa das úlceras corneais em 12 e 8 dias respectivamente, com redução da vascularização e manutenção da integridade epitelial no seguimento de longo prazo, sem observação de efeitos colaterais locais.
Pérez Parra <i>et al.</i> , 2023	Topical insulin for treating persistent post-	Relato de caso	O estudo descreveu a resposta cicatrizal em dois pacientes com defeito epitelial persistente (um pós-úlceras por

	severe corneal ulcer epithelial defect		Pseudomonas e outro neurotrófico em diabético) tratados com insulina tópica (1 gota a cada 6 horas), observando-se a epitelização corneal total em 10 dias no primeiro caso e em 21 dias no segundo, sugerindo que a insulina promoveu a restauração dos nervos corneanos e a migração celular sem relatos de efeitos adversos.
Scripcă <i>et al.</i> , 2025	The Therapeutic Potential of Insulin Eye Drops in Neurotrophic Keratopathy: A Comprehensive Review	Revisão sistemática	Esta revisão abrangente de 24 estudos apontou taxas de cura entre 75% e 90% para ceratopatia neurotrófica, com a insulina tópica demonstrando acelerar a reepitelização (geralmente entre 7 a 45 dias) e melhorar a sensibilidade corneal, sendo eficaz tanto como monoterapia quanto associada a lentes de contato terapêuticas, oferecendo uma alternativa custo-efetiva e segura em comparação ao soro autólogo, sem evidências de toxicidade significativa.
Wouters; Saelens; Delbeke, 2024	Topical Insulin for Neurotrophic-Related Epithelial Defects: Where do We Stand? A Systematic Review	Revisão sistemática	A revisão sistemática de 16 artigos concluiu que a insulina tópica é um tratamento adjuvante eficaz, com ensaios controlados demonstrando superioridade em relação a lágrimas artificiais e soro autólogo na cicatrização de defeitos epiteliais neurotróficos, promovendo fechamento completo na maioria dos casos relatados, sendo bem tolerada e sem impacto nos níveis sistêmicos de glicose.

O exame dos dados apresentados no Quadro 1 revela um consenso emergente quanto à eficácia da insulina tópica na promoção da cicatrização corneana. Estudos como os de Abdi *et al.* (2024) e Almeida *et al.* (2024) demonstraram taxas significativas de resolução de defeitos epiteliais, variando entre 69,6% e 73,3%, respectivamente, mesmo em casos refratários às terapias convencionais. A superioridade da insulina em relação a outras modalidades terapêuticas também foi evidenciada. Por exemplo, Buzzi *et al.* (2025) observaram eficácia

superior da insulina tópica (100% de cura) quando comparada ao extrato de membrana amniótica (44,4%), enquanto Diaz-Valle et al. (2022) relataram melhores resultados de epitelização com insulina em comparação ao soro autólogo.

Além da eficácia, o perfil de segurança foi um desfecho consistentemente favorável em todas as publicações avaliadas. Investigações conduzidas por autores como Eleiwa, Khater e Elhusseiny (2024) e Wouters, Saelens e Delbeke (2024) não reportaram efeitos adversos locais graves ou complicações sistêmicas, como hipoglicemia, independentemente da posologia ou da concentração utilizada (geralmente 1 UI/mL). A ausência de toxicidade reforça a viabilidade da insulina como uma alternativa terapêutica segura.

Para permitir uma análise mais estruturada dos benefícios clínicos identificados, os estudos foram classificados em categorias temáticas baseadas nos seus desfechos primários. Essa categorização, detalhada no Quadro 2, distribui as evidências em três eixos principais: maior velocidade e qualidade da epitelização, resolução em casos refratários e estratégias de terapia combinada visando a otimização da biodisponibilidade.

**Quadro 2: Categorização dos estudos.**

<b>Desfechos</b>	<b>Achados nos estudos</b>	<b>Nº</b>
Maior velocidade e qualidade da epitelização	Buzzi <i>et al.</i> , 2025 Diaz-Valle <i>et al.</i> , 2022 Eleiwa; Khater; Elhusseiny, 2024 Jelić Vuković <i>et al.</i> , 2025 Wouters; Saelens; Delbeke, 2024	5
Resolução em casos refratários	Abdi <i>et al.</i> , 2024 Almeida <i>et al.</i> , 2024 Jain <i>et al.</i> , 2025 Moin <i>et al.</i> , 2024 Moreira Martins <i>et al.</i> , 2025 Moreker <i>et al.</i> , 2023 Pérez Parra <i>et al.</i> , 2023	7
Terapia combinada e otimização da biodisponibilidade	Giannaccare <i>et al.</i> , 2024 Jaworski <i>et al.</i> , 2023 Mancini <i>et al.</i> , 2024 Scripcă <i>et al.</i> , 2025	4

Conforme demonstrado no Quadro 2, a maior parte das evidências (sete estudos) concentra-se na capacidade da insulina de resolver casos refratários, indicando seu potencial como terapia de resgate quando tratamentos padrão falham. O segundo grupo mais prevalente, com cinco estudos, destaca a aceleração do processo regenerativo, com redução significativa no tempo médio de reepitelização. Por fim, quatro estudos abordaram o uso da insulina em regimes de terapia combinada ou através de sistemas de liberação sustentada, como lentes de

contato terapêuticas, sugerindo que a otimização do veículo de entrega pode potencializar os efeitos tróficos do hormônio na superfície ocular.

## 5 DISCUSSÃO

A análise integrada das evidências contemporâneas aponta para a insulina tópica como um agente terapêutico robusto e pleiotrópico na restauração da homeostase da superfície ocular, particularmente em cenários de defeitos epiteliais persistentes (DEPs) e ceratite neurotrófica refratária.

A fundamentação biológica para este uso clínico reside na homologia estrutural da insulina com o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), cuja presença de receptores no epitélio corneano e no filme lacrimal permite a ativação de vias de sinalização intracelular cruciais, como PI3K/Akt e ERK, que promovem a migração celular, a proliferação e a inibição da apoptose (Jaworski *et al.*, 2023; Moin *et al.*, 2024). Estes mecanismos moleculares traduzem-se clinicamente em uma capacidade acelerada de reepitelização, preenchendo uma lacuna terapêutica significativa onde as abordagens convencionais frequentemente falham.

A eficácia da insulina tópica no manejo de casos refratários é consistentemente corroborada pelos estudos primários avaliados, que demonstram taxas de sucesso elevadas mesmo em córneas que não responderam a tratamentos padrão como lubrificantes, oclusão ou lentes de contato terapêuticas. Em coortes prospectivas e retrospectivas, as taxas de resolução completa dos defeitos epiteliais variaram de aproximadamente 69,6% a 86%, com tempos médios de cicatrização situados majoritariamente entre duas a quatro semanas (Abdi *et al.*, 2024; Almeida *et al.*, 2024; Jain *et al.*, 2025).

A consistência destes dados entre diferentes desenhos de estudo sugere que a insulina não atua apenas como um lubrificante passivo, mas como um potente estimulador biológico da regeneração tecidual, capaz de reverter o estado de inércia cicatricial característico dos DEPs e das úlceras neurotróficas (Scripcă *et al.*, 2025).

Além de sua eficácia como monoterapia ou adjuvante, a insulina tópica demonstrou superioridade ou não inferioridade quando comparada a modalidades terapêuticas mais complexas e onerosas. Evidências comparativas indicam que a insulina tópica pode promover taxas de epitelização significativamente maiores do que o soro autólogo (84% versus 48%) e o extrato de membrana amniótica (100% versus 44,4%), apresentando ainda a vantagem de reduzir a necessidade de intervenções cirúrgicas subsequentes, como o transplante de membrana amniótica (Buzzi *et al.*, 2025; Diaz-Valle *et al.*, 2022). Esta superioridade é atribuída não apenas à potência do estímulo mitogênico, mas também à acessibilidade e à padronização

da formulação, contrastando com a variabilidade biológica e logística inerente aos hemoderivados (Wouters; Saelens; Delbeke, 2024).

A rapidez da resposta terapêutica é outro aspecto crítico evidenciado na literatura, com relatos de casos documentando a resolução de úlceras graves e até perfurações corneanas em períodos curtos, variando de 3 a 21 dias após o início da terapia (Moreira Martins *et al.*, 2025; Pérez Parra *et al.*, 2023).

Em situações de ceratite neurotrófica grave, a pronta introdução da insulina tópica foi capaz de reverter processos de lise estromal e neovascularização, restaurando a integridade da barreira epitelial e a transparência corneana, o que sugere um efeito direto na modulação do microambiente da ferida e na recuperação da sensibilidade corneana (Moreker *et al.*, 2023). A preservação da acuidade visual e a melhoria dos sintomas subjetivos acompanham o fechamento do defeito epitelial, reforçando o impacto clínico positivo desta intervenção (Almeida *et al.*, 2024; Jain *et al.*, 2025).

Estratégias para otimizar a biodisponibilidade da insulina na superfície ocular também têm sido exploradas, indicando que o veículo de entrega pode influenciar o desfecho terapêutico. A combinação de insulina tópica com lentes de contato terapêuticas, especialmente aquelas desenhadas com reservatórios para fármacos, mostrou-se promissora para maximizar o tempo de contato da droga com a córnea, resultando em cicatrização completa em casos recalcitrantes sem a necessidade de instilações excessivamente frequentes (Giannaccare *et al.*, 2024; Mancini *et al.*, 2024). Esta sinergia entre o suporte mecânico da lente e o suporte trófico da insulina oferece uma abordagem multimodal que pode ser particularmente benéfica em defeitos epiteliais extensos ou em olhos com instabilidade severa do filme lacrimal (Scripcă *et al.*, 2025).

Finalmente, o perfil de segurança da insulina tópica consolida sua viabilidade como opção terapêutica na prática oftalmológica. A totalidade dos estudos revisados, abrangendo diversas concentrações (predominantemente 1 UI/mL) e posologias, não reportou efeitos adversos locais graves, toxicidade epitelial ou complicações sistêmicas como hipoglicemia, independentemente da presença de Diabetes Mellitus nos pacientes (Abdi *et al.*, 2024; Jaworski *et al.*, 2023; Moin *et al.*, 2024). Esta ausência de efeitos colaterais significativos, aliada ao baixo custo e à facilidade de preparação e armazenamento, posiciona a insulina tópica como uma alternativa custo-efetiva e segura frente a terapias emergentes mais onerosas, como o fator de crescimento nervoso recombinante, democratizando o acesso ao tratamento de condições corneanas complexas e com alto potencial de cegueira (Buzzi *et al.*, 2025; Wouters; Saelens; Delbeke, 2024).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidencia que a insulina tópica representa uma modalidade terapêutica promissora, segura e acessível para o manejo de defeitos epiteliais persistentes e úlceras neurotróficas da córnea. A análise dos dados demonstra consistentemente sua capacidade de acelerar a reepitelização e promover a cura em casos refratários a tratamentos convencionais, superando ou igualando a eficácia de alternativas mais complexas como o soro autólogo e membranas amnióticas.

Ademais, o excelente perfil de segurança, caracterizado pela ausência de efeitos adversos sistêmicos ou locais significativos, reforça sua viabilidade na prática oftalmológica diária. Embora os resultados atuais sejam robustos, a padronização de protocolos de preparação e posologia permanece como um passo necessário para consolidar a insulina tópica como padrão-ouro no arsenal terapêutico para regeneração da superfície ocular.

## 7 REFERÊNCIAS

- ABDI, Parisa *et al.* Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 12459, 2024.
- ALMEIDA, Júlio *et al.* Long-term Results of Topical Insulin Treatment for Persistent Corneal Epithelial Defects. **Journal of Ophthalmic & Vision Research**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 397–404, 2024.
- ARRIOLA-VILLALOBOS, Pedro *et al.* Comparison of treatment efficacy between topical insulin and autologous serum in persistent epithelial defects: a randomised controlled trial protocol in Spain. **BMJ open**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. e102423, 2025.
- BUZZI, Matilde *et al.* Comparison of Amniotic Membrane Extract and Insulin Eye Drops for the Management of Persistent Epithelial Defects: A Multicenter Retrospective Study. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, [s. l.], v. 19, p. 4413–4420, 2025.
- CRONIN, Matthew A.; GEORGE, Elizabeth. The Why and How of the Integrative Review. **Organizational Research Methods**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 168–192, 2023. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1094428120935507>. Acesso em: 27 dez. 2025.
- DANTAS, Hallana Laisa de Lima *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, [s. l.], v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022. Disponível em: <https://recien.com.br/index.php/Recien/article/view/575>. Acesso em: 27 dez. 2025.
- DIAZ-VALLE, David *et al.* Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. **Acta Ophthalmologica**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. e912–e919, 2022.
- ELEIWA, Taher K.; KHATER, Ahmed A.; ELHUSSEINY, Abdelrahman M. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after diabetic vitrectomy. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 10986, 2024.
- GIANNACCARE, Giuseppe *et al.* Combined Use of Therapeutic Hyper-CL Soft Contact Lens and Insulin Eye Drops for the Treatment of Recalcitrant Neurotrophic Keratopathy. **Cornea**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 120–124, 2024.
- JAIN, Parul *et al.* Management of refractory persistent epithelial defect treatment with topical insulin: An Indian pilot study. **Indian Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 73, n. 10, p. 1513–1519, 2025.
- JAWORSKI, Marcin *et al.* Topical Insulin in Neurotrophic Keratopathy: A Review of Current Understanding of the Mechanism of Action and Therapeutic Approach. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 15, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10818503/>. Acesso em: 21 dez. 2025.
- JELIĆ VUKOVIĆ, Marija *et al.* Efficacy of Insulin Eye Drops in the Treatment of Corneal Ulcers in Patients with Facial Nerve Palsy and Lagophthalmos: A Retrospective Case-Control Study. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, [s. l.], v. 61, n. 11, p. 1991, 2025.

KAZEMZADEH, Kimia. Persistent corneal epithelial defects: an updated review of literature. **Medical hypothesis, discovery & innovation in optometry**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 121–128, 2025. Disponível em: <https://mehdijournal.com/index.php/mehdiptometry/article/view/1273>. Acesso em: 21 dez. 2025.

MANCINI, Alessandra *et al.* Topical insulin used alone or in combination with drug-depository contact lens for refractory cases of neurotrophic keratopathy. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, [s. l.], v. 36, p. 102227, 2024.

MOIN, Kayvon A. *et al.* The Utilization of Topical Insulin for Ocular Surface Diseases: A Narrative Review. **Cureus**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. e62065, 2024.

MOREIRA MARTINS, Pedro *et al.* Role of Topical Insulin in Severe Ocular Graft-Versus-Host Disease With Acute Bilateral Perforation. **Cureus**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. e85468, 2025.

MOREKER, Mayur R. *et al.* Insulin eye drops for neurotrophic keratitis. **Indian Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 71, n. 7, p. 2911–2912, 2023.

PÉREZ PARRA, Zaadia *et al.* Topical insulin for treating persistent post-severe corneal ulcer epithelial defect. **Revista Cubana de Oftalmología**, [s. l.], v. 36, n. 4, 2023. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-21762023000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21762023000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 28 dez. 2025.

SACCHETTI, Marta; LAMBIASE, Alessandro. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1220–1224, 2017.

SCRIPCĂ, Roxana *et al.* The Therapeutic Potential of Insulin Eye Drops in Neurotrophic Keratopathy: A Comprehensive Review. **Biomedicines**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 1657, 2025.

SOUSA, Milena Nunes Alves de; BEZERRA, André Luiz Dantas; EGYPTO, Ilana Andrade Santos do. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 18448–18483, 2023. Disponível em: <https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/1902>. Acesso em: 27 dez. 2025.

VAIDYANATHAN, Uma *et al.* Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. **Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 163–176, 2019.

WOUTERS, Colette; SAELENS, Isabelle; DELBEKE, Heleen. Topical Insulin for Neurotrophic-Related Epithelial Defects: Where do We Stand? A Systematic Review. **Journal of Current Ophthalmology**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 9–22, 2024.

YAZDANPANAH, Ghasem; JABBEHDARI, Sayena; DJALILIAN, Ali R. Limbal and corneal epithelial homeostasis. **Current Opinion in Ophthalmology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 348–354, 2017.