
USO DE INSULINA VIA TÓPICA EM LESÕES CUTÂNEAS DA DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

TOPICAL INSULIN USE IN DIABETES MELLITUS CUTANEOUS LESIONS: AN INTEGRATIVE REVIEW.

Allanis Rafaelle Pereira^{1*}; Letícia de Araújo Souza¹; Luciane Dalarmi²

1 - Farmacêuticas pelo Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Docente do Curso de Farmácia pelo Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.

RESUMO:

O diabetes é uma síndrome metabólica crônica e degenerativa, responsável pela alteração dos níveis de glicose no sangue. O aparecimento de lesões cutâneas em diabéticos é muito frequente e, muitas vezes, está relacionada ao mau controle da doença. O objetivo do estudo é avaliar, através de uma revisão integrativa da literatura, o uso tópico de insulina para o tratamento das lesões cutâneas provenientes do diabetes. Nos estudos selecionados foram apresentadas formas farmacêuticas de aplicação de insulina sob a pele com resultados significativos, sem efeitos adversos a nível sistêmico e com o melhoramento/fechamento da ferida, avanço no processo cicatricial, acelerando a epitelização e neovascularização. A insulina no processo de cicatrização de feridas estimula a ativação das proteínas que estão diretamente ligadas com a reepitelização tecidual. Nesse contexto, conclui-se que a insulina vem se mostrando um promissor agente terapêutico por meio da sua ação tópica em lesões cutâneas de pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Insulina tópica, Diabetes Mellitus, lesões cutâneas, cicatrização.

ABSTRACT:

Diabetes is a chronic and degenerative metabolic syndrome, responsible for changes in blood glucose levels. The appearance of lesions in diabetics is very common and is often related to poor control of the disease. The objective of the study is to evaluate, through an integrative literature review, the topical use of insulin for the treatment of diabetes-related injuries. The objective of the study is to evaluate, through an integrative review of the literature, the topical use of insulin for the treatment of skin lesions resulting from diabetes. In the selected studies, pharmaceutical forms of insulin application under the skin were presented with significant results, without adverse effects at a systemic level and with wound improvement/closure, advancement in the healing process, accelerating epithelialization and neovascularization. Insulin in the wound healing process stimulates the activation of proteins that are directly linked to tissue re-epithelialization. In this context, it is concluded that insulin has proven to be a promising therapeutic agent through its topical action on skin lesions in diabetic patients.

Keywords: Topical insulin, Diabetes Mellitus, skin lesions, wound healing

1. INTRODUÇÃO

O diabetes é uma síndrome metabólica crônica e degenerativa, responsável pela

alteração dos níveis de glicose no sangue. Essa desregulação acontece, por conta da inibição ou resistência ao hormônio insulina, secretada pelo pâncreas, responsável pelo controle da glicose no sangue. Existe uma subdivisão de classes do diabetes tipo 1 e tipo 2, referente aos mecanismos etiopatogênicos e fisiológicos (LIU et al., 2009). Devido à sua alta incidência e ao desenvolvimento de complicações agudas e crônicas, configura-se como um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. (GUARIGUATA et al., 2014).

O Diabetes Mellitus tipo 1, geralmente se apresenta na infância. Caracteriza-se como um ataque imunológico nas células beta do pâncreas, resultando na deficiência ou falta absoluta da insulina (BRUTSAERT, 2020). São características, o surgimento gradual de autoanticorpos específicos do pâncreas e a hiperglicemia severa, frequentemente associada a graves complicações de saúde (FERREIRA et al., 2021).

O Diabetes Mellitus tipo 2 se desenvolve na adolescência ou na idade adulta e está associado à diminuição da produção da insulina pelo pâncreas e/ou à resistência à ação do hormônio, muitas vezes como resultado de um estilo de vida sedentário, obesidade, tabagismo e envelhecimento (FERREIRA et al., 2021). A insulina é secretada normalmente no pâncreas. A liberação excessiva desse hormônio causa a deterioração das células beta, com isso não há sua produção, ocasionando uma hiperglicemia crônica. Um paciente com diabetes do tipo II após uma refeição tem a glicemia aumentada devido ao mau desempenho da célula beta pancreática, ocasionando a deficiência da insulina. O músculo esquelético nessa ação cria resistência à insulina e adquire deficiência em sua captação. Além disso, proporciona um aumento da liberação de glicose hepática e a ausência da insulina para suprimir a produção de glicose (LUCENA, 2007).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) em média 90% dos diagnosticados com diabetes são do tipo II. Grande parte do público não possui conhecimento da patologia por ser uma síndrome silenciosa, quando há manifestação por meio dos sintomas, corresponde a forma mais exacerbada da doença (LUCENA, 2007). Alguns dos sintomas que levam os pacientes a procurarem um médico são: fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite e infecções frequentes (BRASIL, 2020).

Nos dois tipos citados, complicações agudas e crônicas da doença são frequentes e relevantes. Dentre estas, estão as lesões em órgãos-alvo e vasos sanguíneos, muito incidentes durante a evolução da doença. Danos no coração, cérebro, olhos, rins e

ulceração na pele são algumas das complicações presentes na patologia já com o quadro da doença agravado (BRUTSAERT, 2020).

O aparecimento de lesões cutâneas em diabéticos é muito frequente e, muitas vezes, está relacionada ao mau controle da doença. Nos Estados Unidos, 30% dos diabéticos possuem problemas com a pele (American Diabetes Association, 2003; CSERMAK & MARTINEZ, 2016).

A cicatrização de feridas é fisiologicamente dependente de quatro fases contínuas regularmente programadas. A reepitelização é um estágio essencial no processo de cicatrização, essa etapa inclui a proliferação, migração e diferenciação de queratinócitos no local da ferida. Para esse processo ocorrer de forma contínua e correta, é fundamental a diferenciação epidérmica completa. Durante esse processo, os queratinócitos expressam diferentes tipos de proteínas, cada um responsável por uma função no tecido epitelial. Entretanto, este processo, quando exposto a uma alteração patológica como o diabetes pode sofrer alterações decorrentes da hiperglicemia, ocorrendo redução da atividade celular e hipóxia. Em situações de cicatrização prejudicada, a insulina, um hormônio conhecido por manter o crescimento e o desenvolvimento de diferentes tipos de células, pode melhorar a reepitelização. A ausência do hormônio pode afetar a proliferação e migração dos queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos (LIU et al., 2009).

A insulina é um hormônio anabólico responsável pela regularização de mecanismos biológicos através da via de receptores de insulina, realizando um papel importante na homeostase da glicose no sangue e no crescimento e diferenciação celular. Porém no Diabetes Mellitus, ocorrem alterações na secreção e nas vias de sinalização da insulina que levam a dificuldade do processo de cicatrização de feridas. Através de estudos e pesquisas recentes, a insulina vem se mostrando um promissor agente terapêutico, através de sua ação tópica (BARBIERI. et al., 2018).

Dentro desse contexto, considerando a incidência do Diabetes Mellitus na população, bem como, o aparecimento de úlceras e erupções dermatológicas como sintoma frequente da doença, tal estudo se justifica na medida em que busca, através de uma revisão integrativa da literatura, avaliar o uso tópico de insulina para o tratamento das lesões cutâneas provenientes do diabetes. O questionamento que norteou a pesquisa foi: “O que consta na literatura sobre o uso de insulina em formas farmacêuticas tópicas para o tratamento de lesões em pacientes diabéticos?”. Tal pergunta visou analisar a produção científica nacional e internacional acerca do tema, o qual, por meio desta revisão, contribuirão para a investigação de outras possibilidades de tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo procedeu-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o uso tópico da insulina em lesões na pele de pacientes diabéticos. A revisão integrativa, utilizando como base teórica os conceitos e métodos propostos por Soares et al. (2014), no campo da saúde, se baseia na sumarização de achados científicos, no intuito de identificar e compreender problemas, situações e vulnerabilidades relacionadas à população.

Para responder à pergunta norteadora da pesquisa foi utilizado a ferramenta de busca Google Acadêmico e foi realizada uma análise nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed) com os descritores: diabetes mellitus, cicatrização, insulina tópica, lesão cutânea e seus correspondentes em inglês; nos últimos 15 anos.

Foi realizada uma seleção prévia dos artigos por meio da leitura do título e do resumo dos artigos. Os que apresentavam alguma relação com a pergunta da pesquisa foram selecionados para a leitura completa do artigo. Após a leitura, foram selecionados para compor o trabalho aqueles que respondiam de alguma forma a pergunta de pesquisa.

3. RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente nas bases de dados 62 artigos que corresponderam aos descritores utilizados. Após a leitura do resumo, 52 artigos foram retirados da amostra do trabalho por não responder a pergunta norteadora da pesquisa e foram selecionados 10 estudos, que após a leitura na íntegra, compuseram a tabela 1 e a discussão do estudo. Os artigos selecionados foram revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudo observacional, estudos experimentais em animais e estudo clínico, e estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1. Artigos selecionados para compor a pesquisa

Título	Ano	Autores	Intervenção	Resultado	Conclusão
Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing	2009	Liu, Y., Petreaca, M., Yao, M., & Martins-Green, M.	Para o estudo da cicatrização foram induzidas feridas nas costas dos camundongos, o qual foram tratadas localmente com 0,03 ui de insulina, com a incapacidade de alteração de valor glicêmico. Utilizou-se amostra de pele controle e tratadas com insulina para comparação de características histológicas.	A insulina mostrou-se um eficiente cicatrizante. Efeito na migração de queratinócitos, assim possibilitando a estimulação da motilidade celular. Houve um grau maior de restauração tecidual, em relação ao controle, por conta, desses efeitos alcançarem a derme.	Resultados promissores, evidenciando o uso tópico da insulina através de efeitos na reepitelização tecidual, além disso, na granulação subjacente.
O uso do gel de insulina em lesões cutâneas de camundongos hiperglicêmicos	2019	Apolinario; P. P.	Estudo realizado em camundongos diabéticos. Estes, separados em dois grupos, CTRL (controle) e INS (insulina).	O grupo INS teve um melhor resultado na reepitelização, apesar de, a olho nu, as diferenças entre uma cicatrização e outra não foram notadas.	Observou-se que o gel de insulina tópico teve influência no processo inflamatório e um papel importante na deposição de fibras de colágeno no tecido epitelial.
Diabetes Mellitus e o Processo de Cicatrização Cutânea	2013	Lima, M. H. de M., & Araujo, E. P.	Abordagem do mecanismo celular e molecular do processo de cicatrização de úlceras diabéticas e possível intervenção com o creme de insulina tópica.	Evidenciou-se que o processo inflamatório no DM é exacerbado ocasionando disfunções endoteliais, além disso diminuição da via de sinalização da insulina. Porém, o uso tópico da insulina é capaz de acelerar essa via de sinalização.	O DM acarreta um baixo rendimento dos processos celulares e moleculares na cicatrização de feridas, todavia, futuras pesquisas e o conhecimento do uso da insulina tópica podem revolucionar esse tratamento.
Topical insulin accelerates wound healing in diabetes by enhancing the AKT and ERK pathways: a double-blind placebo-controlled clinical trial	2012	Lima, M. H. M., Caricilli, A. M., de Abreu, L. L., Araujo E. P., F. F., Thirone, A. C. P., Saad, M. J. A	Análise do efeito da insulina a partir da regulação nas vias de sinalização no reparo da cicatrização de feridas de ratos diabéticos. Avaliou-se a ação do creme de insulina nas vias estudadas.	Houve um aumento das proteínas no processo de restauração das feridas. Nos ratos diabéticos, os níveis de proteínas não ficaram tão evidentes em comparação ao outro grupo. Porém, com a aplicação do creme de insulina esses valores foram convertidos positivamente	Observou-se a expressão de proteínas no processo de cicatrização, em relação a pele intacta. Evidenciou o papel da insulina no reparo de feridas, na forma tópica que ocasionou resultados positivos e promissores.
A role for topical insulin in the management problematic surgical wounds	2008	Wilson, J. Baines, R., Babu, E. & Kelley, C.	O uso da insulina tópica como tratamento alternativo em casos de feridas pós-operatórias com cicatrização complexas e tardias, realizado em humanos.	Melhora da ferida cirúrgica através do composto à base de insulina que foi irrigado diariamente sob a pele do paciente.	Apesar do expressivo efeito constatado da forma tópica de insulina na cicatrização de feridas, sugere-se a continuidade de estudos, principalmente estudos clínicos em humanos.
Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes	2007	Brem, H., & Tomic-Canic, M.	Abordagem das feridas em pacientes diabéticos, demarcando suas diferenciações moleculares, celulares e limitações da pele. Enfatiza, a problemática da cicatrização de feridas em diabéticos e as possíveis terapêuticas.	Comparação do mecanismo de cicatrização de feridas em pessoas saudáveis e em pacientes diabéticos. Apresentou-se as diferenciações celulares, redução de proteínas sinalizadoras e possíveis estímulos para ativação da cicatrização.	Os autores evidenciaram os mecanismos que sofrem alteração na cicatrização dos diabéticos, enfatizando novas soluções para evitar novos casos de amputação.
Effect of topical insulin on cutaneous wound healing in rats with or without acute diabetes	2010	Apikoglu-Rabus, S., Izz	Demonstração dos efeitos da administração da insulina tópica em cicatrização de feridas em quatro grupos de ratos, com diabetes agudas e normais	A insulina tópica potencializou o tempo de cicatrização das feridas, em relação ao grupo controle de ratos não diabéticos.	O papel da insulina tópica foi eficaz para o grupo dos animais diabéticos e não diabéticos.
Effects of Topical Insulin on Wound Healing: A Review of Animal and Human Evidences	2020	Wang, J. & Xu, J.	Revisão bibliográfica do efeito da insulina tópica na cicatrização de feridas em animais e em humanos.	Segundo resultados dos experimentos feitos, a insulina de uso tópico ajudou no processo de cicatrização, encurtando o tempo de fechamento da lesão.	A melhora da cicatrização é predominante com a insulina tópica a partir dos artigos utilizados, porém é necessário a realização de mais estudos clínicos para confirmar a eficácia.
Effects of insulin on the skin: possible healing benefits for diabetic foot ulcers	2016	Emanuelli, T., Burgeiro, A., & Carvalho, E.	Estudo e análise dos mecanismos de cicatrização de feridas. Diferenciação celular e molecular na cicatrização de feridas diabéticas e o mecanismo da ação da insulina sobre a pele.	A insulina estimula a proliferação, diferenciação e migração celular dos queratinócitos, além de sua ação regulatória sobre as vias de ativação de insulina.	Com o uso da insulina tópica alcança-se avanços notáveis, modulando processos inflamatórios e revertendo alterações celulares.
Tratamento das cicatrizes atróficas com insulina subcutânea	2020	Correa, A. C. & Antelo, D. A. P.	Investigar a comprovação do uso local da insulina NPH em cicatrizes atróficas de acne.	Apresentou melhora parcial das cicatrizes atróficas, resultados que puderam satisfazer os pacientes e sem reações adversas.	A insulina é responsável por estímulos celulares, além de repor o colágeno em pacientes não diabéticos.

Fonte: As autoras (2022)

4 DISCUSSÃO

A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve fases sequenciais que se sobrepõe, interagem e afetam umas às outras dinamicamente, tanto nos níveis de genes quanto de proteínas. Além disso, a comunicação entre as células e o microambiente circundante contribui para os processos de formação de coágulos, inflamação, desenvolvimento do tecido de granulação e remodelação. Muitas linhas diferentes de evidências experimentais mostram que os mecanismos celulares e moleculares básicos que resultam nesses eventos envolvem adesão/não adesão celular, migração, proliferação, diferenciação e apoptose. Um processo importante iniciado durante os estágios iniciais da cicatrização é a reepitelização, que envolve a proliferação, migração e diferenciação de queratinócitos das margens da ferida. A reepitelização adequada requer não apenas o desenvolvimento de uma camada epidérmica contínua, mas também a diferenciação epidérmica completa e a formação de junções entre a epiderme e a derme (LIU et al., 2009).

Segundo Brem e Tomic-Canic (2007), o chamado “pé diabético” afeta 15% dos portadores da doença e 84% destes levam a amputação do membro. A partir de escoriações e feridas iniciais, o paciente diabético fica possivelmente exposto a complicações cutâneas. Normalmente, quando esses pacientes apresentam a lesão, já existe o risco de amputar, por conta da sua dificuldade no processo de cicatrização. Nestas situações, a expressão de quimiocinas, que são potentes mediadores ou reguladores de uma inflamação, são diminuídas nas células epiteliais e miofibroblastos durante a reepitelização, impedindo o retorno da célula progenitora endotelial, limitando a cicatrização da ferida. A dificuldade no processo de cicatrização no diabético, torna o ferimento exposto por muito mais tempo, causando resposta inflamação, deixando-o suscetível a infecções. Os autores Brem e Tomic-Canic (2007), enfatizam a necessidade de pesquisas para tratamento na expectativa de potencialização e restauração da pele diabética.

Utilizando insulina via tópica no tratamento de feridas em camundongos, foi observado que o hormônio estimulou a migração de queratinócitos. Liu et al. (2009) utilizaram diferentes doses de insulina e determinaram um efeito dose-dependente. Iniciou com 10^{-8} M de insulina, onde uma concentração mesmo baixa provocou aumento dos queratinócitos, o que foi significativo após 48h de tratamento. Nas concentrações entre 10^{-7} M a 10^{-5} M tiveram avanço e os queratinócitos tiveram aumento já em 24 horas. Além disso, as células foram tratadas 5 μ g/ml de mitomicina C por três horas, um potente reticulante de DNA, atuando como inibidor da proliferação celular, com a presença ou

ausência de insulina. As células pré-tratadas com mitomicina C, em seguida foram expostas a 10^{-7} M de insulina por 24 a 48 horas, embora a proliferação tenha sido interrompida, o efeito da insulina na migração dos queratinócitos não foi atingido. Evidenciou-se o estímulo através da insulina da expressão da integrina $\alpha 3$ de queratinócitos e a deposição de LN332, diretamente ligadas a cicatrização cutânea. Os autores concluíram com esse estudo que as lesões com apenas 3 dias de tratamento obtiveram bom resultado no quesito cicatrização, salientando seu efeito a partir da estimulação da motilidade celular até a derme, ocasionando a reparação tecidual altamente eficaz em comparação com o grupo controle. Ainda assim, beneficiando seu custo-benefício e a ausência de reações adversas.

Corrêa e Alves (2020) demonstraram a eficácia do uso tópico da insulina em cicatrizes atróficas causadas pela acne em humanos. A técnica utilizada foi por meio de um superficial microagulhamento com até 15UI de insulina NPH (Neutral Protamine Hegedorn) dependendo da extensão da lesão. Após observarem um bom resultado, foi aplicada em toda a área da cicatriz. Autores afirmam que não houve efeitos adversos, mas que são necessários mais estudos sobre o assunto.

Lima et al. (2012), avaliou a regulação da via de sinalização de insulina a partir da cicatrização de feridas e o processo de restauração tecidual por meio de um estudo experimental em ratos diabéticos e por meio de um estudo clínico em humanos. Primeiramente, a diabetes foi induzida em ratos Wistar por meio da administração intraperitoneal de estreptozotocina. Realizou-se uma ferida de excisão cutânea a qual foi avaliada diariamente. Um creme, preparado com insulina regular na concentração de 0,5 U/g, foi aplicado no grupo dos animais com diabetes e no grupo controle todos os dias. No quarto e oitavo dia de experimento, foram extraídas amostras para análises morfológicas. Observou-se uma melhora significativa no fechamento das feridas tratadas com o creme de insulina, paralelamente, um avanço das proteínas envolvidas na sinalização da insulina. Isso acontece porque a insulina no processo de cicatrização de feridas estimula a ativação das proteínas que estão diretamente ligadas com a reepitelização tecidual, uma vez que a via de sinalização AKT é referenciada pelo aumento do fator de crescimento endotelial vascular, estimulando a presença de queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos. O uso do creme de insulina sobre a ferida, caracterizou o aumento da expressão tecidual do VEGF, aumento da fosforilação de eNOS na medula óssea e aumento da SDF-1^a na pele diabética.

Em estudo clínico, foi avaliado o efeito do creme de insulina na pele com úlceras em 22 pacientes diabéticos. Os pacientes foram randomizados para receber insulina tópica

ou placebo em um ensaio prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo, randomizado de cicatrização de feridas. O grupo teste tratado com o creme de insulina apresentou melhora da cicatrização da ferida após 8 e 15 semanas, quatro paciente obtiveram a cura completa. Os pacientes que usaram placebo não obtiveram a cura. Autores do estudo afirmam ser um tratamento promissor para reepitelização cutânea (LIMA et al., 2012).

Wilson et al. (2008), apresentou um estudo de caso sobre o uso da insulina tópica como tratamento alternativo de feridas pós-operatórias com cicatrização complexas e tardias. Nessa abordagem, utilizou-se uma ferida crônica com resistência à cicatrização após um procedimento de laparotomia em uma paciente de 80 anos, o qual foi submetido a diversos métodos de tratamento para o reparo desta ferida, com nenhum êxito. Como forma de intervenção terapêutica, foi implementado irrigação diária com 20 ml de solução salina contendo 2 unidades de insulina solúvel humana por 7 dias. O reparo tecidual foi evidente no período do tratamento, onde formou-se um “tampão” sobre a ferida a partir de plaquetas.

O processo de cicatrização adequado é realizado conforme etapas seguidas que em conjunto realizam a regeneração tecidual eficaz. EMANUELLI et al. (2016), por meio de um estudo de revisão, buscaram avaliar o efeito da insulina tópica sobre a pele com feridas de pacientes diabéticos, juntamente com os supostos mecanismos pelos quais a insulina pode regular/modular as alterações celulares. Em feridas diabéticas o tempo para cicatrização é estendido, acaba sendo lento e forma feridas crônicas. O processo inflamatório é interrompido, pois há diminuição das células fagocíticas e redução da ação quimiotáticas dos neutrófilos, assim impedindo a eferocitose dos macrófagos, além da sua capacidade alterada de liberação de citocinas. Essa ação reduzida pode comprometer seriamente o processo, pois os macrófagos são os responsáveis pelo processo inflamatório quando há lesão, atrapalhando suas funções, como: fagocitose, estimulação da formação de fibroblastos, síntese de colágeno, neoformação vascular (MEDEIROS et al., 2017). Os macrófagos estão diretamente relacionados à fase proliferativa, comprometendo essa etapa, onde ocorre a migração e a proliferação de queratinócitos. A redução da angiogênese, interfere no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e na proliferação das células progenitoras endoteliais (EPCs) derivadas da medula óssea, a partir da estimulação de óxido nítrico. Ao final da fase proliferativa, o fator de crescimento de plaquetas fica prejudicado, dificultando o fechamento da ferida. Ainda na fase de remodelação, as úlceras diabéticas apresentam aumento tardio de mastócitos e estímulos da angiogênese capazes de inibir a regressão vascular. Consequentemente esses sinais

progressivos acumulam riscos à saúde, como possíveis infecções e o risco de amputação de membros inferiores. (EMANUELLI et al., (2016).

O crescimento de células epidérmicas e dérmicas são dependentes de insulina, a ativação do hormônio em forma tópica é capaz de neutralizar o processo inflamatório, estimular a atividade do fibroblasto e sinalizar proteínas. No entanto, autores sugerem estudos exclusivos do mecanismo de ação da insulina via tópica sobre as atividades celulares (EMANUELLI et al., 2016; MEDEIROS et al., 2017).

Segundo Lima & Araújo (2013) o processo de reparo tecidual em indivíduos com diabetes é lento devido a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, a diminuição de óxido nítrico (NO), diminuição da resposta aos fatores de crescimento e das proteínas da via de sinalização da insulina. A diminuição do NO, ocorre posteriormente à redução da vasodilatação dependente do endotélio na sua difusão para a musculatura lisa, diretamente induzida por hipertensão, diabetes e/ou aterosclerose. Uma deficiência de NO é possível causar trombose vascular, restenose aterogênese e injúria da reperfusão, e é um mecanismo inicial de disfunção endotelial (LIMA & ARAUJO, 2013; CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002). Juntamente com essa alteração, ocorre a presença da disfunção endotelial, determinada pela incapacidade das artérias e arteríolas na realização das suas funções na regulação do tônus vascular, através de um estímulo apropriado, ocasionando um microambiente isquêmico. Além da diminuição da produção do NO pelo endotélio, a diminuição da biodisponibilidade do NO é aumentada por Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Com o aumento da produção de ROS, caracterizado como o processo de estresse oxidativo, ocorre uma desigualdade entre os compostos oxidantes e antioxidantes, por conta da geração excessiva de radicais livres, conduzindo à oxidação de biomoléculas, consequentemente havendo perda de suas funções biológicas, resultando em dano oxidativo potencial contra células e tecidos. Segundo Barbosa et al. (2010), a severidade desse processo tem relação com enfermidades crônicas, como o diabetes.

Macedo et al. (2021), corroborou afirmando que a insulina é um dos fatores de crescimento mais baratos do mercado, sendo eficaz no aceleração da reepitelização e estimulação da angiogênese e migração celular. Isso, pois a insulina demonstra alta capacidade na redução da inflamação, diminuição do dano oxidativo, além de promover a deposição e maturação do colágeno, principalmente em feridas crônicas e úlceras diabéticas onde as feridas promovem uma inflamação prolongada, apresentando altos níveis metaloproteinases da matriz, aumento da liberação de citocinas inflamatórias, detritos e infecção. Entretanto, foi estudado o uso de nanocarregadores de insulina para

aprimorar seu desempenho na cicatrização das feridas, aumentando a estabilidade, proporcionando adesão às superfícies mucosas e preservando a liberação sustentada, assim garantindo um tratamento seguro.

O aumento da expressão do Fator de Necrose Tumoral “alfa” pode causar a diminuição dos inibidores teciduais da metaloproteinasas (TIMPs) por fibroblastos, relativamente elevando a atividade proteolítica nessa situação. As TIMPs possuem função estimuladora de crescimento de diversas células, entre elas queratinócitos e células epiteliais. Por meio de estudos em animais diabéticos, foi evidenciado que as proteínas presentes no processo de sinalização de insulina estão diminuídas quando comparadas com os animais saudáveis. No entanto, com o tratamento do creme tópico de insulina ocorre a recuperação das proteínas envolvidas na cascata da sinalização de insulina, receptor de Insulina (IR), substrato 1 e 2 do receptor de insulina (IRS-1/2) e AKT. Através da fosforilação das proteínas quinases ativadas por mitógenos, a proteína quinase com atividade mitogênica (ERK) ativada pelo estímulo da insulina tópica, se locomove até o núcleo onde catalisa a fosforilação de fatores de transcrição, por consequência, acontece a proliferação celular ou diferenciação (BARBOSA et al., 2010).

Corroborando com tais dados, BARBIERI et al. (2018), comparou a recuperação de feridas induzidas em camundongos diabéticos, após a utilização de duas formas farmacêuticas de uso tópico contendo insulina, gel e creme. Apresentou-se que o gel com insulina teve maior efetividade, após 8 dias de uso.

Wang & Xu (2020) através de um estudo de revisão apresentaram diversas formas farmacêuticas de aplicação de insulina sob a pele com resultados seguros, sem efeitos adversos sistêmicos e com o melhoramento/fechamento da ferida, avanço no processo cicatricial, acelerando a epitelização e neovascularização.

Apikoglu-Rabus et al. (2009), avaliaram o efeito da insulina tópica em feridas de ratos Sprague-Dawley diabéticos após a administração intraperitoneal de estreptozotocina. Realizou incisões para formação das feridas. O efeito do diabetes agudo na cicatrização de feridas foi testado comparando grupos controle não diabéticos e diabéticos. Nas feridas, foram aplicadas 20µL de soluções de insulina regular, duas vezes ao dia, por 15 dias. Verificou-se que a administração tópica de insulina melhorou a cicatrização de feridas, encurtando o tempo necessário para a epitelização completa quando comparado os grupos. Nos achados histológicos foi identificado uma espessa camada epidérmica no grupo diabético tratado com insulina tópica.

No estudo de Apolinario (2019) demonstrou-se bons resultados em relação à

cicatrização de feridas em camundongos hiperglicêmicos através do gel de insulina. No experimento, houve a indução do diabetes em ambos os grupos e não houve alteração no peso do animal e no nível de glicose sérica. Comparando os grupos testados, não se observou diferenças a olho nu no processo de cicatrização, já no microscópio, observou-se que o gel de insulina acelerou o processo inflamatório com redução de edema no 4º dia, formação de tecido no 7º, reepitelização no 10º e crescimento de folículos capilares no 14º juntamente com fibras de colágeno. No grupo controle o edema foi observado em maior tamanho no 4º dia, e o tecido de granulação do sétimo dia não estava padronizado. No 10º os folículos capilares não cresceram tanto quanto no grupo em análise. A absorção de insulina foi feita pelos receptores $I\text{r}\beta$ (receptor de insulina beta), IRS-1 (substrato do receptor de insulina 1) e GSK3 (glicogênio sintase quinase 3) no 10º dia e pelos AKT (proteína treonina quinase) e IRS-1 no 14º.

A diabetes é uma patologia fundamentada no processo inflamatório. Acontece uma liberação não sequencial de citocinas pró e anti-inflamatórias, o que gera o desequilíbrio do processo de cicatrização dos tecidos. Apolinario (2019) conclui em seu estudo que o gel de insulina tem uma resposta positiva em relação à cicatrização de lesões epiteliais em camundongos hiperglicêmicos, onde a insulina tem um importante papel na deposição de fibras de colágeno no tecido epitelial.

5. CONCLUSÃO

O aparecimento de lesões cutâneas em diabéticos é muito frequente e, muitas vezes, está relacionada ao mau controle da doença. No Diabetes Mellitus ocorrem alterações na secreção e nas vias de sinalização da insulina que dificultam o processo de cicatrização de feridas. Em experimentos com animais e estudos clínicos em humanos observou-se que administração tópica de insulina melhora a cicatrização, encurtando o tempo necessário para epitelização sem causar efeitos colaterais e sem alterar os níveis glicéricos no sangue. Por meio dos estudos selecionados conclui-se que a insulina vem se mostrando um promissor agente terapêutico através de ação tópica, no entanto, a maioria dos autores dos artigos sugerem a continuidade de estudos para melhor compreensão dos efeitos e mecanismos da insulina via tópica no processo de cicatrização.

6. REFERÊNCIAS

APIKOGLU-RABUS, S.; IZZETTIN, F. V.; TURAN, P.; ERCAN, F. **Effect of topical insulin on cutaneous wound healing in rats with or without acute diabetes.** Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology. v. 35, n. 2, p. 180-185, 2010.

APOLINARIO, Priscila Peruzzo. **O uso do gel de insulina em lesões cutâneas de camundongos hiperglicêmicos.** 2019. 1 recurso online (68 p.) Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Enfermagem, Campinas, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1639192>.

BARBIERI, B; LIMA, M. H. de M.; BREDER, J. da S. C.; APOLINARIO, P. P. **O uso tópico de insulina na formulação gel vs creme no reparo tecidual de camundongos diabéticos.** Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP, Campinas, SP, n. 26, 2018. Disponível em: <https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/190>.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. de C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.** Revista de nutrição. v. 23, p. 629-643, 2010.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Diabetes. **DIRETRIZES DA SOCIEDADES BRASILEIRA DE DIABETES,** 2019-2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

BREM, H; TOMIC-CANIC, M. **Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes.** The Journal of clinical investigation. v. 117, n. 5, p. 1219-1222, 2007.

BRUNNER & SUDDARTH. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 10º Edição. v.1, 2005.

BRUTSAERT, Erika. **Diabetes mellitus (DM).** MANUAL MSD, [S. l.]. p. 17, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-dm-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-da-glicose>

-no-sangue/diabetes-mellitus-dm.

CERQUEIRA, F. N.; YOSHIDA, B. W. **Óxido nítrico: revisão**. Acta Cirúrgica Brasileira. v. 17, p. 417-423, 2002.

CSERMAK, R.; MARTINEZ, B. B. **Manual para Avaliação de Lesões Cutâneas e Mucosas em Portadores de Diabetes Mellitus**. Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), 2016.

CORRÊA, C. de A.; ANTELO, P. A. D. **Tratamento das cicatrizes atróficas com insulina subcutânea**. Surgical & Cosmetic Dermatology. v. 12, n. 2, p. 184-187, 2020.

EMANUELLI, T.; BURGEIRO, A.; CARVALHO, E. **Effects of insulin on the skin: possible healing benefits for diabetic foot ulcers**. Archives of dermatological research. v. 308, n. 10, p. 677-694, 2016.

FERREIRA, B. L.; RESENDE, J. L.; MELO, MC. F.; BERTOLIN, C. D. **INSULINA INALÁVEL NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO**. ULAKES JOURNAL OF MEDICINE. v. 1, n. 2, 2021.

FOSS, Milton C. **Diabetes mellitus e suas complicações crônicas**. Rev. bras. neurol, p. 3S-6S, 1991.

GUARIGUATA, L.; WHITING, DR.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, JE. **Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035**. Diabetes research and clinical practice. v. 103, n. 2, p. 137-149, 2014.

LIMA, MH de M.; ARAUJO, E. P. **DIABETES MELLITUS E O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA**. Cogitare Enfermagem, [S.l.]. v. 18, n. 1, 2013.

LIMA, MH.; CARICILLI, AM.; DE ABREU, LL.; ARAÚJO, EP.; PELEGRINELLI, FF.; THIRONE, AC.; TSUKUMO, DM.; PESSOA, A. F.; DOS SANTOS, MF.; DE MORAES, MA.; CARVALHEIRA, JB.; VELLOSO, LA.; SAAD, M.J. **Topical insulin accelerates wound healing in diabetes by enhancing the AKT and ERK pathways: a double-blind placebo-**

controlled clinical trial. PloS one. v. 7, n. 5, p. e36974, 2012.

LIU, Y.; PETREACA, M.; YAO, M.; MARTINS-GREEN, M. **Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing.** BMC cell biology. v. 10, 2009.

LUCENA, JB da S. **Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. (Monografia).** São Paulo (SP): Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, 2007.

MACEDO, AS.; MENDES, F.; FILIPE, P.; REIS, S.; FONTE, P. **Nanocarrier-Mediated Topical Insulin Delivery for Wound Healing.** Materials (Basel). v. 14, n. 15, p. 4257, 2021.

MARINHO, P, B, N.; VASCONCELOS, A, HC.; ALENCAR, G, P, AM.; DE ALMEIDA, PC.; DAMASCENO, C, MM. **Risco para diabetes mellitus tipo 2 e fatores associados.** Acta Paulista de Enfermagem [online], v. 26, p. 569-574, 2013.

MEDEIROS, C. A.; DANTAS-FILHO, M. A. **Cicatrização das feridas cirúrgicas.** Journal of surgical and clinical research. v. 7, n. 2, p. 87-102, 2016.

MOREIRA, T. R.; TOLEDO, L. V.; COLODETTE, R. M.; De MENDONÇA, E. T.; AMARO, F. M. De O; AYRES, L. F. A.; HENRIQUES, B. D. **Fatores relacionados à autoaplicação de insulina em indivíduos com diabetes mellitus.** Revista Gaúcha de Enfermagem. v. 39, 2018.

SABERZADEH-ARDESTANI, B.; KARAMZADEH, R.; BASIRI, M.; HAJIZADEH-SAFFAR, E.; FARHADI, A.; SHAPIRO, A. MJ.; TAHAMTANI, Y.; BAHARVAND, H. **Type 1 diabetes mellitus: cellular and molecular pathophysiology at a glance.** Cell Journal (Yakhteh). v. 20, n. 3, p. 294, 2018.

SOARES, C. B.; HOGA, K. A. L.; PEDUZZI, M.; SANGALETI, C.; YONEKURA, T.; SILVA, D.R A. D. **Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem.** Revista da Escola de Enfermagem da USP. v. 48, p. 335-345, 2014.

WANG, Jiao; XU, Jixiong. **Effects of topical insulin on wound healing: a review of**

animal and human evidences. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. v. 13, p. 719, 2020.

WILSON, J. M.; BAINES, R.; BABU, E.D.; KELLEY, C.J. **A role for topical insulin in the management problematic surgical wounds.** The Annals of The Royal College of Surgeons of England. v. 90, n. 2, p. 160-160, 2008.

***Autor(a) para correspondência:**

Allanis Rafaelle Pereira

Email: allanisrafaelle@gmail.com

Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.

RECEBIDO: 08/11/2023 ACEITE: 30/11/2023