

Efeitos da utilização da insulina tópica no tratamento de patologias corneanas

Effects of topical insulin use in the treatment of corneal pathologies

Efectos del uso de insulina tópica en el tratamiento de patologías corneales

Rafaela Cabeda¹, Eduarda Vitória Guisolffi¹, Giovana Somavilla Devitte², Júlia Pagno¹, Laura Luiza Nedel¹, Luiza Cristina Rubin¹, Luiza da Silva Pozzebon¹, Paola Bottesini dos Santos³, Vanessa Demartini Zucco¹, Isabel Caroline Zanatta Pedon⁴.

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos da insulina tópica no tratamento de patologias corneanas. **Revisão bibliográfica:** A insulina é um hormônio protéico produzido pelas células beta do pâncreas, que desempenha um papel fundamental no controle glicêmico e nos processos metabólicos do corpo humano. Além dessas funções, a insulina é crucial na reparação tecidual, pois ativa citocinas anti-inflamatórias e promove a cicatrização de tecidos. A córnea, uma estrutura ocular transparente, convexa, avascular e altamente innervada, atua como uma barreira protetora contra lesões e agentes infecciosos, desempenhando um papel essencial na proteção das estruturas internas do olho. No tratamento de patologias corneanas, a insulina tópica tem se mostrado eficaz na reepitelização de defeitos epiteliais persistentes, o que reduz a necessidade de intervenções cirúrgicas. Dessa forma, a insulina tópica pode melhorar a recuperação da córnea e minimizar complicações associadas aos tratamentos tradicionais. **Considerações finais:** A insulina tópica em patologias corneanas tem se mostrado eficaz apresentando boa disponibilidade, baixo custo e excelente tolerância.

Palavras-chave: Insulina tópica, Córnea, Cicatrização.

ABSTRACT

Objective: To describe the effects of topical insulin in the treatment of corneal pathologies. **Literature review:** Insulin is a protein hormone produced by the pancreatic beta cells, playing a crucial role in glycemic control and metabolic processes in the human body. Beyond these functions, insulin is essential for tissue repair, as it activates anti-inflammatory cytokines and promotes tissue healing. The cornea, a transparent, convex, avascular, and highly innervated ocular structure, acts as a protective barrier against injuries and infectious agents, playing a vital role in safeguarding the internal structures of the eye. In the treatment of corneal pathologies, topical insulin has proven effective in re-epithelializing persistent epithelial defects, reducing the need for surgical interventions. Therefore, topical insulin can enhance corneal recovery and minimize complications associated with traditional treatments. **Final considerations:** Topical insulin has proven effective in treating corneal pathologies, offering good availability, low cost, and excellent tolerance.

Keywords: Topical insulin, Cornea, Healing.

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo – RS.

² Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.

³ Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP), Caçador - SC.

⁴ Pesquisadora independente, Passo Fundo - RS.

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos de la insulina tópica en el tratamiento de patologías corneales. **Revisión bibliográfica:** La insulina es una hormona proteica producida por las células beta del páncreas, que juega un papel crucial en el control glicémico y en los procesos metabólicos del cuerpo humano. Más allá de estas funciones, la insulina es esencial para la reparación tisular, ya que activa citocinas antiinflamatorias y promueve la curación de los tejidos. La córnea, una estructura ocular transparente, convexa, avascular y altamente inervada, actúa como una barrera protectora contra lesiones y agentes infecciosos, desempeñando un papel vital en la protección de las estructuras internas del ojo. En el tratamiento de patologías corneales, la insulina tópica ha demostrado ser efectiva en la reepitelización de defectos epiteliales persistentes, reduciendo la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Por lo tanto, la insulina tópica puede mejorar la recuperación de la córnea y minimizar las complicaciones asociadas con los tratamientos tradicionales. **Consideraciones finales:** La insulina tópica ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de patologías corneales, ofreciendo buena disponibilidad, bajo costo y excelente tolerancia.

Palabras clave: Insulina tópica, Córnea, Cicatrización.

INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio proteico, produzido por células beta do pâncreas, que age em processos metabólicos do corpo humano através do controle do índice glicêmico, fazendo a absorção da glicose presente no sangue para a maioria dos tecidos que compõem o organismo (STUARD WL, et al., 2020). Além do seu papel regulatório, a insulina possui propriedades cicatrizantes em lesões teciduais, sendo capaz de auxiliar na restauração da pele danificada, agindo principalmente na reepitelização celular devido a sua ampla capacidade de reduzir a inflamação (HRYNYK M e NEUFELD RJ, 2014; IKER ETCHEGARAY J, et al., 2023). Devido a sua alta acessibilidade global, a insulina se tornou um agente de interesse para novos fármacos com o objetivo de acelerar os processos de cicatrização de feridas. A opção de tratamento sistêmico com insulina se mostra eficaz, no entanto, apresenta desvantagens por induzir quadros hipoglicêmicos, já o tratamento com insulina tópica localizada, demonstrou superar tal efeito apesar das limitações nas pesquisas (BHUIYAN ZA, et al., 2023).

Além da sua propriedade cicatrizante na pele, a insulina tópica vem sendo utilizada com o mesmo objetivo em diversas patologias corneanas que não evidenciam melhora às terapias padrões (DANG DH, et al., 2022). Esse processo, principalmente na regeneração do estroma corneano, desempenha um papel importante na restauração da transparência e funcionalidade da córnea após a ocorrência de lesões (MOHAN, R, et al., 2022). O desenvolvimento dessas patologias da córnea pode ter diversas etiologias, incluindo traumas físicos, processos infecciosos, cirúrgicos, distúrbios metabólicos e ainda autoimunes. Esses fatores iniciam lesões no epitélio e/ou endotélio e, ademais, podem envolver o estroma da córnea. O processo de cicatrização do tecido córneo pode ser beneficiado por diversos medicamentos, entre eles, como citado acima, está a insulina tópica, que se mostra uma terapia eficaz para úlceras corneanas que não obtém êxito com terapias padrões já existentes (DANG DG, et al., 2022; WILSON SE, et al., 2020).

Deste modo, pesquisar os efeitos do uso da insulina tópica no tratamento de patologias corneanas foi o objetivo principal desta revisão, dando ênfase na promoção dos processos de cicatrização em lesões da córnea. Analisar a eficácia e segurança da insulina tópica é a proposta principal para fornecer evidências sobre o potencial desse agente como uma nova abordagem terapêutica, objetivando melhorias no manejo clínico de distúrbios do tecido córneo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Função da córnea na visão

A córnea é uma estrutura ocular transparente, convexa, avascular, altamente inervada e especializada, que compreende componentes como o colágeno, glicosaminoglicanos, ceratinócitos, células endoteliais e células epiteliais. É dividida em camadas que incluem, o epitélio, camada de Bowman, Membrana de

descemet e endotélio. Essas condições garantem a proteção das estruturas do olho interno, servindo como uma barreira estrutural contra lesões e agentes infecciosos. Adjunta de outros componentes como o filme lacrimal, ela fornece uma superfície refrativa, sendo responsável por dois terços do poder refrativo do olho. Invasão de microorganismos, alterações genéticas e lesões oculares alteram a função e a anatomia corneana, podendo causar deficiência visual e representando um impacto significativo na qualidade de vida (MOHAN RR, et al., 2022; SRIDHAR MS, et al., 2018)

Ceratite filamentosa

A ceratite filamentar (FK) é uma condição ocular caracterizada pela presença de filamentos epiteliais na córnea, formados por células degeneradas e muco. Esses filamentos estão firmemente ancorados ao epitélio da córnea, o que pode causar desconforto significativo ao paciente. Pacientes com FK frequentemente relatam sintomas como sensação de corpo estranho, dor ocular, epífora e fotofobia. Esses sintomas podem variar em intensidade, mas, em geral, eles dificultam a realização de atividades cotidianas e podem levar a uma deterioração visual progressiva se não forem tratados adequadamente (VOSS K, et al., 2021).

O manejo da ceratite filamentar depende da gravidade da condição e da resposta do paciente ao tratamento inicial. Na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento inclui o uso de agentes antifúngicos tópicos, que são administrados diretamente no olho para combater a infecção. Estes agentes têm se mostrado eficazes em muitos casos, proporcionando alívio dos sintomas e promovendo a cura do epitélio corneano. No entanto, em casos mais graves, onde há perfuração da córnea ou progressão severa da doença, pode ser necessário recorrer a opções cirúrgicas (HOFFMAN JJ, et al., 2022).

Ceratite neurotrófica

A ceratite neurotrófica (CN) é uma epiteliopatia degenerativa caracterizada por sensação corneana reduzida ou ausente, levando à ulceração epitelial e má cicatrização. A fisiopatologia da CN envolve o mau funcionamento dos nervos sensoriais e simpáticos que regulam a proliferação de células epiteliais da córnea. A interrupção desta rede reguladora diminui a mitose das células epiteliais, resultando na quebra da barreira epitelial (DANG DH, et al., 2022).

A CN pode ser causada por diversas etiologias que danificam o nervo trigêmeo, como infecções por herpes da córnea, queimaduras químicas, medicamentos tópicos (anestésicos, timolol), cirurgia da córnea e doenças sistêmicas como diabetes mellitus (DM), esclerose múltipla e hanseníase. Os sinais comuns de CN incluem redução da taxa de piscar, rápido tempo de ruptura das lágrimas, erosões epiteliais pontilhadas e apresentação unilateral, o que a diferencia da doença do olho seco. À medida que a doença progride, estes sinais evoluem para um defeito epitelial central com bordas enroladas e amontoadas (NANAVATY M, 2024).

Edema epitelial da córnea

Edema epitelial da córnea refere-se ao acúmulo anormal de líquido no epitélio da córnea, levando ao inchaço e potencial comprometimento da visão. A fisiopatologia do edema epitelial da córnea envolve desregulação na hidratação da córnea, onde ela incha além do seu conteúdo normal de água, causando microcistos e formação de bolhas. A disfunção das células endoteliais e a pressão intraocular elevada são causas comuns de edema epitelial da córnea, afetando o equilíbrio da hidratação e levando a microcistos superficiais irregulares e turvos em casos leves a graves. O edema estromal na córnea pode ocorrer independentemente do edema epitelial, resultando em espessamento turvo do estroma e dobras da membrana de descemet em casos graves, contribuindo para perda de visão e ofuscamento (VOSS K, et al., 2021).

O local em que o edema ocorre sofre alterações estruturais, separado-se entre si, um exemplo são os ceratócitos que se afastam das fibras de colágeno. Além das alterações histológicas, o edema está relacionado com prejuízo na transparência na parte da córnea em que está ativo. Além da disfunção endotelial, as alterações na membrana de Descemet também são uma causa de edema. Esses defeitos causam influxo do humor aquoso, causando edema estromal e posteriormente descolamento. Frequentemente, o edema atinge o epitélio e o estroma, tornando ambos edemaciados (XIMENES KF, et al., 2014).

Ceratite ulcerativa periférica

A ceratite ulcerativa periférica (CUP) é uma condição aguda caracterizada por adelgaçamento do estroma corneano periférico com um defeito epitelial associado, muitas vezes ligado a condições inflamatórias subjacentes ou ocorrendo de forma idiopática (úlceras de Mooren). A CUP pode ser causada por vários fatores, incluindo doenças autoimunes, infecções sistêmicas e oculares, doenças dermatológicas e cirurgia ocular. A fisiopatologia da CUP envolve mecanismos imunomediados. A inflamação na córnea periférica leva à ulceração devido à liberação de enzimas proteolíticas das células recrutadas (HASSANPOUR K, et al., 2022).

Da mesma forma, a arquitetura vascular limbal e o empacotamento compacto de colágeno da córnea na periferia facilitam a deposição de complexos imunes e moléculas grandes, contribuindo para a destruição da córnea na CUP. Células apresentadoras de antígenos, como células de Langerhans e macrófagos límbicos, desempenham um papel na propagação da lesão corneana imunomediada na CUP. As células T ativadas em pacientes com condições imunológicas subjacentes podem exacerbar ainda mais as reações imunológicas. Acredita-se que os autoanticorpos contra antígenos estromais da córnea estejam envolvidos na patogênese da destruição da córnea, particularmente na resposta imune mediada por humoral. A CUP é considerada uma condição que ameaça a visão, com alto risco de morbidade e mortalidade sistêmica, especialmente quando associada a doenças vasculares do colágeno. Infecções, como etiologias bacteriana, viral, fúngica e parasitária, são responsáveis por um percentual significativo de casos de CUP e devem ser consideradas na avaliação diagnóstica (GUPTA Y, et al., 2021).

O protocolo de tratamento da PUK é baseado na etiologia. Dessa maneira, a intervenção cirúrgica é indicada principalmente em casos graves que ameaçam a integridade anatômica. As condições sistêmicas associadas, se não forem tratadas, podem ter um prognóstico grave para o olho e podem acabar sendo fatais (KOCHHAR S, et al., 2022).

Erosão corneana recorrente

A erosão recorrente da córnea (ECR) é uma condição caracterizada por episódios repetidos de ruptura do epitélio da córnea, muitas vezes levando a dor aguda e unilateral ao acordar. Geralmente ocorre em olhos com condições subjacentes, como distrofia da membrana basal epitelial (MBE), distrofias da córnea, degeneração, trauma ou cirurgia ocular anterior (MILLER DD, et al., 2019).

No que tange a fisiopatologia estão envolvidas alterações nas interfaces célula-célula e célula-matriz que ocorrem após uma lesão na superfície da córnea, levando à inflamação que rompe a membrana basal epitelial e enfraquece a rede de adesão extracelular, particularmente ao nível dos hemidesmossomos. Na MBE, camadas anormais da membrana basal prendem as células descamativas, resultando em má aderência do epitélio da córnea à rede de adesão subjacente. A secagem noturna da superfície ocular pode aumentar as forças adesivas entre a conjuntiva tarsal e o epitélio da córnea, levando a erosões da córnea ao acordar devido às forças de cisalhamento. A regulação positiva de metaloproteinases da matriz (MMP-2) e (MMP-9) em pacientes com ECR promove a clivagem de colágeno e moléculas de adesão, contribuindo para a fraca ligação entre o epitélio e a membrana basal. Hemidesmossomos disfuncionais nas células basais levam à má adesão à membrana basal, facilitando a formação de erosão (LIN SR, et al., 2019).

Mecanismo de cicatrização corneana

O processo de cicatrização da córnea é iniciado por uma lesão no epitélio e/ou endotélio, que também pode envolver o estroma. Essas lesões podem ser causadas por fatores traumáticos, infecciosos, cirúrgicos ou relacionados a doenças, levando ao desenvolvimento de fibroblastos da córnea a partir de ceratinócitos e proliferação de vasos sanguíneos límbicos. Esse processo se inicia no momento da lesão, como resultado da interação e competição entre os mecanismos de regeneração e fibróticos (WILSON SE, et al., 2020).

O reparo e a regeneração do estroma da córnea desempenham um papel crucial na restauração da transparência e função da córnea após uma lesão. A extensão da lesão determina o processo de cicatrização subsequente. Se o epitélio cicatrizar e a MBE for restaurada, a transparência poderá ser mantida e restabelecida, caso a MBE não cicatrize em tempo hábil, pode ocorrer fibrose (DANG DH, et al., 2022).

A literatura destaca o envolvimento de vários genes, fatores, vias e mecanismos que influenciam o reparo e a regeneração do estroma pós lesão. O complexo mecanismo de cicatrização é regulado tanto por fatores locais quanto por influências sistêmicas que interagem entre si. Processos como apoptose de ceratinócitos, ativação, proliferação, migração, diferenciação, formação de miofibroblastos, remodelação e vias de sinalização são cruciais no reparo e regeneração do estroma (MOHAN RR, et al., 2022)

Relação entre insulina como potente cicatrizante e a pele

Insulina é um hormônio vital no metabolismo humano, pois além de controlar os níveis de glicose no sangue, também possui um importante papel na cicatrização de feridas, causando um importante atraso na reparação tecidual em casos de deficiência. A pele é o órgão do corpo humano que serve como barreira ao ambiente e a relação com a insulina é importante para a fisiologia e homeostase da pele, ajudando a regular a estabilidade entre a multiplicação e diferenciação dos queratinócitos. Nesse contexto, a insulina permite restaurar a integridade da pele uma vez danificada já que age como um potente estimulador da cicatrização tecidual, principalmente na etapa de reepitelização celular (HRYNYK M e NEUFELD RJ, 2014; NAPOLITANO MA, et al., 2015).

A insulina permite aumentar as propriedades envolvidas na reepitelização com sua ampla capacidade de reduzir a inflamação. Ela atua na ativação de citocinas anti-inflamatórias iniciando a apoptose celular enquanto promovem a proliferação celular. Dessa forma, permite avançar o processo de cura da pele e cada vez mais é utilizada com esse propósito (WANG AL, et al., 2017).

Diante disso, analisando um estudo in vivo e in vitro realizado na China em 2020, observa-se a forte influência da insulina sob a cicatrização da pele, visto que após sua aplicação tópica, houve a promoção de apoptose de neutrófilos e uma conseqüente polarização de macrófagos. Foi visto através do estudo a propriedade da insulina capaz de resgatar a fagocitose na célula e articular a apoptose induzida por fagocitose em neutrófilos (YANG P, et al., 2020; STUARD WL, et al., 2020).

Efeitos do uso da insulina tópica no tratamento de patologias corneanas

Dentre as patologias da córnea, a CN é uma das mais prevalentes e caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade corneana tendo como uma de suas etiologias o DM. No que tange o tratamento da CN, foram feitos testes com camundongos diabéticos, divididos em dois grupos de tratamento, um com solução salina fisiológica tópica e outro com colírio de insulina tópica com 1,5 UI/ml por 3 dias. Após avaliações, foi possível relatar que a lesão epitelial foi quase restabelecida no grupo que recebeu insulina, enquanto no outro grupo ainda foram observadas lesões. Além dos resultados de cicatrização, foi observado uma redução do número de células inflamatórias, como linfócitos, no epitélio da córnea dos camundongos que utilizaram insulina tópica em comparação ao outro grupo. A partir desse resultado, foi possível concluir que além de melhorar a cicatrização de patologias da córnea, o uso do colírio de insulina tópica também auxiliou na redução de inflamação (CHEN S, et al., 2024).

O soro autólogo é uma abordagem personalizada que utiliza os próprios recursos do corpo para melhorar a saúde e tratar condições específicas. No que tange a utilização para o tratamento de defeitos epiteliais persistentes na córnea, o uso da insulina tópica foi superior ao uso de colírio de soro autólogo. Em estudos realizados com insulina tópica e o soro autólogo foi possível observar que a epitelização foi atingida em 84% dos pacientes que utilizaram a insulina para o tratamento em relação a 48% dos pacientes que foram tratados com soro autólogo. Ambos os grupos fizeram o uso dos medicamentos a cada 6 horas. Em relação à recorrência dos defeitos epiteliais persistentes na córnea, o número também foi maior nos pacientes que fizeram o uso do soro autólogo em relação à insulina (DIAZ VD, et al., 2022).

Efeitos adversos potenciais

Em relação a efeitos adversos o uso de insulina tópica mesmo em concentrações altas de 100 unidades/ml duas vezes ao dia, não apresentou efeitos colaterais oculares quando testados em indivíduos que não apresentavam nenhuma outra doença. Comprovando que a insulina tópica é segura para humanos. Também foi demonstrado que não houve absorção sistêmica de insulina com base nos níveis de glicose no sangue e

nos níveis séricos de insulina imunorreativa. O mesmo foi observado em pacientes diabéticos (FAI S, et al., 2017).

O uso de insulina tópica com intuito de tratamento de alterações da córnea é relativamente novo, não há diretrizes quanto a preparação, seleção de solventes, armazenamento e estabilidade de colírios de insulina composta que depende da insulina utilizada da embalagem e das condições de armazenamento. Por conta disso, as condições de armazenamento, e o prazo de validade são determinados pelas formulações comercializadas destinadas a outros usos e formuladas com diferentes potências de insulina (VICARIO DLTM, et al., 2024).

Dosagens seguras

Segundo Diaz VD, et al. (2021), em estudos onde foram avaliadas diferentes concentrações de insulina o uso de 0,5 unidades por gota foi a concentração de insulina tópica mais eficaz em comparação com 1 e 2 unidades por gota. Isso ocorreu por conta da falta de benefícios no uso de concentrações mais elevadas.

A segurança de concentrações mais elevadas indica que não causam danos, mas também não implicam maior eficácia. A preferência e o uso na maioria dos casos de concentrações mais baixas provavelmente decorre da sua eficácia comprovada, combinada com uma abordagem de precaução para minimizar a exposição ao medicamento e qualquer toxicidade potencial embora muito baixa (JAWORSKI M, et al., 2024).

Em relação há quantas vezes ao dia, a dose mais utilizada e recomendada é uma a duas gotas de insulina administradas 4-6 vezes ao dia. Isso é considerado a partir da farmacodinâmica das insulinas de ação rápida quando são administradas por via subcutânea que resulta num pico de ação em cerca de 3h após a administração e com efeitos diminuídos completamente após 8h. A administração tópica de colírios de insulina de ação rápida é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de distúrbios de difícil epitelização. A concentração e a frequência de administração devem ser adaptadas à gravidade da situação local e ajustadas com base na resposta terapêutica inicial (STUARD WL, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados desta pesquisa destacam a eficácia promissora da insulina tópica no tratamento de patologias corneanas. A aplicação de insulina mostrou uma melhora significativa na cicatrização de defeitos epiteliais persistentes, superando abordagens terapêuticas tradicionais em termos de velocidade e qualidade da reepitelização. Comparações entre diferentes etiologias revelaram que a insulina tópica não apenas acelera a recuperação do epitélio corneano, mas também reduz a necessidade de intervenções cirúrgicas, como transplante de membrana amniótica ou ceratoplastia, em casos de lesões refratárias. Além de sua eficácia clínica, a insulina tópica oferece vantagens práticas importantes, como ampla disponibilidade, baixo custo e um perfil de segurança favorável. A alta tolerabilidade observada sugere que a insulina tópica pode ser incorporada com segurança em regimes terapêuticos, especialmente para pacientes com condições crônicas, como diabetes, que frequentemente enfrentam dificuldades na cicatrização de feridas corneanas. No entanto, a utilização da insulina tópica na oftalmologia ainda requer padronização em termos de dosagem, frequência de aplicação e duração do tratamento. Ensaios clínicos de maior escala e longo prazo serão essenciais para confirmar sua eficácia e esclarecer o impacto da insulina tópica em diferentes subgrupos de pacientes com patologias corneanas.

REFERÊNCIAS

1. BHUIYAN ZA, et al. Localised insulin administration for wound healing in non-diabetic adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Wound Repair and Regeneration: The International Journal of Tissue Repair and Regeneration*, 2023; 31: 516-527.
2. 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*, 2024; 24(1): 1-10.

3. DANG DH, et al. Treatment of non-infectious corneal injury: Review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs*, 2022; 82(2): 145-167.
4. DIAZ VD, et al. Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmologica*, 2022; 100(4): 1-10.
5. DIAZ VD, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *European Journal of Ophthalmology*, 2021; 31(5): 2280-2286.
6. FAI S, et al. Randomized controlled trial of topical insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2017; 6(5): 418-424.
7. GUPTA Y, et al. Peripheral ulcerative keratitis. *Survey of ophthalmology*, 2021; 66 (6):977–998.
8. IKER ETCHEGARAY J, et al. Phagocytosis in the retina promotes local insulin production in the eye. *Nature metabolism*, 2023; 5: 207–218.
9. HASSANPOUR K, et al. Peripheral ulcerative keratitis: A review. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 2022; 17: 252-275.
10. HOFFMAN JJ, et al. Management of filamentous fungal keratitis: A pragmatic approach. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2022; 8 (10) :1067.
11. HRYNYK M e NEUFELD RJ. Insulina e cicatrização de feridas. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*, 2014; 40(8): 1433-1446.
12. JAWORSKI M, et al. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: A review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics*, 2023; 16(1): 1-10.
13. LIN SR, et al. Recurrent corneal erosion syndrome. *The British journal of ophthalmology*, 2019; 103 (9): 1204–1208.
14. MILLER DD, et al. Recurrent corneal erosion: A comprehensive review. *Clinical Ophthalmology*, 2019; 13: 325-335.
15. MOHAN RR, et al. Corneal stromal repair and regeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2022; 91: 101090.
16. NAPOLITANO, et al. Insulin resistance and skin diseases. *TheScientificWorldJournal*, 2015: 479354.
17. NANA VATY M. Treating corneal perforation related to neurotrophic keratitis. *Acta ophthalmologica*, 2024; 102:S279.
18. SRIDHAR MS, et al. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2018; 66: 190.
19. STUARD WL, et al. O eixo IGF/insulina-IGFBP no desenvolvimento da córnea, cicatrização de feridas e doenças. *Frontiers in Endocrinology*, 2020; 11: 1-10.
20. VICARIO DLTM, et al. Topical insulin eye drops: Stability and safety of two compounded formulations for treating persistent corneal epithelial defects. *Pharmaceutics*, 2024; 16(5): 580.
21. VOSS K, et al. Non-infectious and non-hereditary diseases of the corneal epithelium. *Experimental Eye Research*, 2021; 202: 108316.
22. WANG AL, et al. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea*, 2017; 36: 1426–1428.
23. WILSON SE, et al. Corneal wound healing. *Experimental Eye Research*, 2020; 197: 108089.
24. XIMENES KF, et al. The role of Descemet's membrane in the pathogeny of corneal edema following anterior segment surgery. *Revista brasileira de oftalmologia*, 2014; 73:262–268.
25. YANG P, et al. Aplicação tópica de insulina acelera a cicatrização de feridas diabéticas promovendo polarização anti-inflamatória de macrófagos. *Journal of Cell Science*, 2020; 133(19): 235838.