

Membrana amniótica: Terapia alternativa de transplantação

Amniotic membrane: Alternative transplantation therapy

Membrana amniótica: Terapia alternativa de trasplante

Recebido: 28/02/2022 | Revisado: 22/03/2022 | Aceito: 30/08/2022 | Publicado: 07/09/2022

Ana Clara Silva de Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6860-7026>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: anaclaraa.alencar@gmail.com

Valdemiro Freitas Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0747-2583>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: freittastrabalhos@gmail.com

Giuliana Maria Morais Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1864-9310>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: giulianagonzalez0698@gmail.com

Lethícia Maria Morais Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-542X>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: lethiciagonzalez@hotmail.com

Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: gustavosgbf@gmail.com

Anyelle Araujo Cardoso Bento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4927>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: anyellearaujo@hotmail.com

Bianca Laís Oliveira Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-8372>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: biancalaiscardoso@hotmail.com

Isabelle Sakamoto Travassos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5374-1353>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: bebelle.bb@gmail.com

Resumo

A membrana amniótica é a camada mais interna das três membranas placentárias fetais. A captação da membrana amniótica para o aloenxerto acontece ainda durante o parto, logo após resultados negativos das sorologias de HIV, VDRL, HBsAg e Hepatite C da mãe doadora. A membrana apresenta diversas propriedades, tais como efeito antibacteriano, anti adesivo, antiálgico, anti-inflamatórias, anti apoptóticas. Além disso, é altamente rica em substâncias que promovem a proliferação e desenvolvimento celular. Uma característica única da membrana amniótica é que ela não induz a rejeição imune, pois não expressa os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, B ou DR 5. O tecido transplantado pode ser usado na terapia de doenças da superfície ocular, reparo de queimaduras ou para reconstrução de estruturas cutâneas. Além disso, há estudos testando outras possibilidades de uso para este tecido. Após análise das pesquisas foi possível constatar que o transplante de membrana amniótica consiste em uma terapia alternativa promissora, relacionada com os mais diversos sistemas de forma a promover resultados eficientes e satisfatórios em cada um deles.

Palavras-chave: Transplante; Membrana; Amniótica.

Abstract

The amniotic membrane is the innermost layer of the three fetal placental membranes. The capture of the amniotic membrane for allograft also occurs during childbirth, soon after negative results of HIV, VDRL, HBsAg and Hepatitis C serologies of the donor mother. The membrane has several properties, such as antibacterial, anti-adhesive, anti-pain, anti-inflammatory, anti-apoptotic effect. In addition, it is highly rich in substances that promote cell proliferation and development. A unique characteristic of the amniotic membrane is that it does not induce immune rejection, because does not express HLA-A, B or DR 5 histocompatibility antigens. Transplanted tissue can be used in the therapy of eye surface diseases, repair of burns or for reconstruction of skin structures. In addition, there are studies testing other

possibilities of use for this tissue. After analysis of the research, it was possible to verify that amniotic membrane transplantation consists of a promising alternative therapy, related to the most diverse systems in order to promote efficient and satisfactory results in each of them.

Keywords: Transplant; Membrane; Amniotic.

Resumen

La membrana amniótica es la capa más interna de las tres membranas placentarias fetales. La captura de la membrana amniótica para el aloinjerto ocurre durante el parto, poco después de los resultados negativos de las serologías de VIH, VDRL, HBsAg y Hepatitis C de la madre donante. La membrana tiene varias propiedades, como efecto antibacteriano, antiadhesivo, antidolor, antiinflamatorio y antiapoptótico. Además, es muy rica en sustancias que favorecen la proliferación y el desarrollo celular. Una característica única de la membrana amniótica es que no induce rechazo inmunológico, porque no expresa antígenos de histocompatibilidad HLA-A, B o DR 5. El tejido transplantado puede utilizarse en la terapia de enfermedades de la superficie ocular, reparación de quemaduras o para la reconstrucción de estructuras de la piel. Además, existen estudios que prueban otros posibles usos de este tejido. Luego de analizar la investigación, se pudo verificar que el trasplante de membrana amniótica es una alternativa terapéutica prometedora, relacionada con los más diversos sistemas con el fin de promover resultados eficientes y satisfactorios en cada uno de ellos.

Palabras clave: Trasplante; Membrana; Amniótica.

1. Introdução

Em 1910, a Membrana Amniótica (MA) foi utilizada pela primeira vez em transplante de pele. Além dos procedimentos cirúrgicos relacionados ao cérebro, trato genito-urinário, cabeça e pescoço entre outros. Já em 1940, Rothem, aplicou a MA pela primeira vez na oftalmologia, na reparação de simbléfaro e defeitos conjuntivais. Em 1990, a propagação do seu uso foi feita por Kim e Tseng, através do sucesso na reparação de defeitos na córnea. Atualmente, o transplante de MA é empregado na reconstrução da superfície ocular nos casos de doenças cicatriciais da córnea e conjuntiva.

A membrana amniótica constitui a camada mais interna das três membranas placentárias fetais. É formada por uma camada de epitélio não estratificado e uma espessa lâmina basal, composta por colágeno tipo IV, laminina e uma matriz avascular estromal. A MA apresenta diversas propriedades, tais como efeito antibacteriano, anti adesivo, antiálgico, anti inflamatórias, anti apoptóticas. Além disso, é altamente rica em substâncias que promovem a proliferação e desenvolvimento celular.

O transplante, não induz a rejeição imune, pois não expressa os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, B ou DR 5, uma característica única da membrana amniótica. O seu uso tem abrangido diversas áreas da medicina como no restauro de queimaduras de pele, prevenção de adesão de tecidos em procedimentos cirúrgicos da cabeça, vagina, abdômen, entre outros.

A literatura afirma que a Membrana amniótica também atua na regulação dos níveis de citocinas, enzimas, receptores locais e citocinas. Dessa maneira, o transplante de MA é uma excelente alternativa para diversas patologias, pois apresentam alto índice de sucesso e poucas chances de complicações. É importante ressaltar, que o processo de transplante é complexo, uma vez que é necessário a seleção eficaz do potencial doador/receptor, a retirada adequada do tecido, sua preservação e manuseio.

O presente estudo, mediante uma revisão de literatura, visa compreender os mecanismos e avanços existentes no transplante de membranas amnióticas ao longo dos anos e de que forma o seu uso pode consistir em uma terapia alternativa para diversas patologias.

2. Metodologia e Resultados

Intitula-se como uma revisão integrativa, na qual foram utilizadas as seguintes plataformas como base de dados para pesquisa dos artigos científicos: PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SciELO) e Google Scholar. Foram utilizados artigos publicados entre 2015-2021, nas línguas portuguesa e inglesa, que abordavam o tema: “Transplante de membrana amniótica: uma perspectiva multifatorial”.

Os descritores utilizados na pesquisa seguiram o DeCs (Descritores em Saúde) e o Medical Subject Headings (MeSH) nos idiomas português e inglês respectivamente: “Transplante (transplant); “membrana amniótica (amniotic membrane”. Nesta revisão integrativa, os critérios de exclusão utilizados foram: resumos em eventos, editoriais, revisões de literatura, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão supracitados e artigos duplicados.

Quadro 1: Resultados obtidos a partir de filtragem bibliográfica.

Título da Obra	Autor, Ano	Objetivo	Resultados	Observações
Transplante de membrana amniótica em doenças da superfície ocular	FLÜGEL, Nayara Teixeira; GIRARDI, Bruna; WASILEWSKI, Daniel, 2021	Avaliar a eficiência do transplante de membrana amniótica na reconstrução da superfície ocular.	Nos pacientes em que foi possível avaliar a acuidade visual antes da cirurgia constatou-se melhora.	O estudo abordou o resultado do transplante de membrana amniótica de 23 olhos de 21 pacientes no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e na clínica de Cirurgia e Diagnóstico em Oftalmologia do Paraná (CDOP)
Potencial Da Membrana Amniótica Humana Na Odontologia	ALVES, Paula Cristina Santos; SANT'ANNA, Luciana Barros, 2016	Realizar uma revisão de literatura sobre, a estrutura e propriedades da membrana amniótica, formas de uso e sua aplicação na odontologia.	Foi constatado que a membrana amniótica possui alta capacidade de regeneração da mucosa oral devido a sua grande quantidade de colágeno e sua histocompatibilidade à gengiva.	Os dados foram coletados, por meio de uma revisão integrativa da literatura, incluindo artigos do período 2004 a 2016 nas bases Pubmed, Scielo e Google Scholar
Comparação das técnicas de preparação e preservação da membrana amniótica utilizada no tratamento de doenças da superfície ocular	FERENCZY, Peter Alexander von Harbach; SOUZA, Luciene Barbosa de, 2020	Reunir diversas literaturas para mostrar a eficiência do transplante de membrana amniótica e comparar diferentes formas de conservação.	Constatou-se que a membrana amniótica melhora o processo de cicatrização em comparação com células epiteliais.	Revisão de literatura com dados obtidos nas bases de dados da BVS, PubMed, Cochrane, Scielo e Lilacs
Resultados funcionais e anatômicos da vaginoplastia de âmnio em mulheres jovens com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	FOTOPOULOU, Christina et al, 2010	Verificar o resultado cirúrgico e os resultados anatômicos e funcionais a longo prazo em mulheres jovens com Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) submetidas à cirurgia de criação neovaginal com membranas amnióticas	Em seis dos sete pacientes foram obtidos resultados anatômicos e funcionais satisfatórios	Avaliação do resultado cirúrgico de 7 pacientes com aplasia vaginal congênita com idades entre 17 e 26 anos no Hospital universitário e centro de referência em ginecologia pediátrica e adolescente em um período de seguimento de 1,5 ano.
Atividade e caracterização de uma baixa fração molecular presente no fluido amniótico humano com atividade antibacteriana de espectro largo	SACHS, BP; STERN, CM, 1979	Analisar o isolamento de uma fração de baixo peso molecular de líquido amniótico e suas funções antibacterianas.	As frações foram igualmente eficazes contra Staphylococcus aureus, estreptococos hemolíticos e E. coli	Avaliação de amostras combinadas de líquido amniótico obtido de vários pacientes na mesma idade gestacional.
Aplicação de membrana amniótica em oftalmologia	SAMPAIO, Maria Beatriz Nunes; TORRÃO, Luís, 2017	Avaliar a eficácia clínica da membrana amniótica na reconstrução da superfície ocular	Foram observados rápida epitelização da córnea em 11 dos 12 pacientes (3 a 4 semanas) através da utilização de múltiplas camadas de membrana amniótica	Os resultados foram obtidos com base em revisão de literatura, com recurso à base de dados de artigos científicos PubMed, publicados em 2016
Neovaginoplastia com membrana amniótica na membrana de	CARVALHO, Bruno Ramalho de; REIS, Rosana Maria dos; MOURA, Marcos	Avaliar resultados da neovaginoplastia com utilização de enxerto amniótico humano em	No pós-operatório, sete pacientes (25%) apresentaram estenose vaginal. Destas, seis foram submetidas a nova intervenção	Os resultados foram obtidos por uma análise retrospectiva de uma série de 28 pacientes com

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser	Dias de; LARA, Lúcia Alves da Silva; NOGUEIRA, Antônio Alberto; FERRIANI, Rui Alberto, 2007	pacientes portadoras da síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH).	cirúrgica, uma teve encurtamento da neovagina, três tiveram fístula retovaginal, uma fístula uterovesical e uma teve excesso de pele no intróito vaginal.	síndrome MRKH, entre 1990 e 2003.
Transplante de Membrana Amniótica em casos agudos graves de queimadura ocular química e síndrome de Stevens-Johnson	RICARDO, José Reinaldo da Silva; BARROS, Sabrina Leite de; SANTOS, Myrna Serapião dos; SOUZA, Luciene Barbosa; GOMES, José Álvaro Pereira, 2009	Investigar o potencial terapêutico do Transplante de MA nos casos agudos graves de queimadura ocular química e síndrome de Stevens-Johnson	O defeito epitelial foi cicatrizado em média de $27,8 \pm 2,8$ dias (variando de 20 a 35 dias). Todos os pacientes evoluíram com deficiência límbica em seguimento médio de $7,8 \pm 2,8$ meses (variando entre cinco e doze meses) e quatro olhos desenvolveram simbléfaro.	Os resultados foram obtidos pela análise retrospectiva de prontuários de oito pacientes.
Transplante de Membrana Amniótica na Ceratopatia Bolhosa	CASTELLANO, Alessandra Guerra Daros; BARDAL, Anne Margrith Canto; LAGO, Cristiano; MOREIRA, Luciane Bugmann; MOREIRA, Hamilton, 2004	Avaliar o efeito do transplante de membrana amniótica no alívio da dor e melhora dos defeitos epiteliais recorrentes em portadores de ceratopatia bolhosa assintomática e pobre potencial visual.	Os pacientes apresentaram melhora da dor e fotofobia após a 1ª semana do transplante de MA e permaneceram assintomáticos até o final do seguimento.	Os resultados foram obtidos com 9 pacientes, no período compreendido entre abril/2000 e dezembro/2001 no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC.
Transplante de Membrana Amniótica para Tratamento do Pterígio Recidivado	BRUNI, Lígis Fernanda; SCHELLINI, Silvana Artioli; JAQUETA, Elisângela; KAMEGASAWA, Amélia; PADOVANI, Carlos Roberto, 2001	Avaliar a efetividade do uso da membrana amniótica para o tratamento do pterígio recidivado.	Dentre os portadores de pterígio recidivado submetidos ao estudo, apenas 18,5% voltou a sofrer com a recidiva, demonstrando que o transplante de membrana amniótica é um tratamento simples, com baixo índice de complicações e com bons resultados.	Foram analisados parâmetros como idade, sexo, olho acometido, localização do pterígio, número de cirurgias anteriores, bem como complicações pós-operatórias e recidiva, em período de seguimento de 6 meses
Uso de Transplante de Membrana Amniótica no Tratamento da Ceratopatia Bolhosa	HARAGUCHI, Daniel Keizo de Medeiros; GOMES, José Álvaro Pereira; SATO, Élcio Hideto; NOVO, Neil Ferreira; FREITAS, Denise de, 2003	Avaliar o efeito terapêutico do transplante de membrana amniótica no tratamento da ceratopatia bolhosa	O transplante de membrana amniótica representa efetividade no controle dos sintomas da ceratopatia bolhosa por até 12 meses.	Foram avaliados nove pacientes portadores de ceratopatia bolhosa sintomática, com baixa acuidade visual, com e sem indicação de transplante de córnea foram avaliados antes, 1, 3, 6 e 12 meses após transplante de MA.

Fonte: Autores.

3. Discussão

A Membrana Amniótica

A membrana amniótica (MA) representa a camada mais interna dentre as três outras constituintes placentárias, e é ela quem envolve o feto ao líquido amniótico, responsável por protegê-lo contra quaisquer impactos prejudiciais, tornando o útero um local seguro e agradável ao embrião. Histologicamente, Moreira *et al.* (2000) infere que a MA é formada por tecido epitelial simples cúbico, separado do tecido conjuntivo por uma lâmina basal espessa rica em colágeno tipo IV e glicoproteínas do tipo laminina, que ancora a membrana basal à uma matriz estromal avascular.

A MA apresenta efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios essenciais para o tratamento, cicatrização e reparo de lesões cutâneas e doenças oculares, reduzindo a dor e promovendo epitelização através do enxerto. Esse mecanismo de reparo epitelial

é mediado pela liberação de fatores de crescimento como os Epidermal (EGF), Transformador (TGF) e de Queratinócito (KGF), responsáveis por promover a proliferação celular sadia de recuperação.

Além disso, outra característica marcante da membrana amniótica destacada por Shimazaki *et al.* (1998) é a baixa imunogenicidade, que faz com que o tecido não expresse os principais antígenos de histocompatibilidade, o HLA- A, B ou DR, importantes na manifestação imunológica do organismo contra o enxerto humano. A ausência de uma resposta imune pela MA pode ser compreendida no andamento da gestação, que prossegue com a formação fetal sem provocar rejeição.

O Transplante de Membrana Amniótica:

Segundo análise bibliográfica, observou-se que o transplante de membrana amniótica consiste em uma antiga técnica cirúrgica que usa a camada placentária mais interna como terapia alternativa para doenças da superfície ocular, reparo de queimaduras ou ainda para reconstrução de estruturas cutâneas.

A captação da membrana amniótica para o aloenxerto acontece ainda durante o parto, logo após resultados negativos das sorologias de HIV, VDRL, HBsAg e Hepatite C da mãe doadora. Moreira *et al.* (2020) afirma ainda que a placenta é lavada com soro fisiológico 0,9% em ambiente asséptico e sofre a separação de suas camadas córion e âmnio. A membrana amniótica é estendida com a porção epitelial voltada para cima e imersa em solução antibiótica. Os próximos passos variam de acordo com o destino do enxerto amniótico humano.

Datada de 1910, a primeira utilização de MA com finalidade terapêutica foi no transplante de pele, auxiliando na epitelização e reparo da região cutânea através de sua composição rica em colágeno tipo IV e laminina. Com o avanço da medicina, Lakmal *et al.* (2021) estuda atualmente a utilização da membrana no tratamento do pé diabético, alteração comum aos pés de diabéticos não controlados; enquanto Ferenczy *et al.* (2020) afirma que esse transplante também passou a ser de essencial importância em cirurgias oftalmológicas, ao passo que, por volta de 1940, documentou-se o primeiro uso de membrana amniótica no tratamento de queimaduras oculares químicas.

O uso de enxerto amniótico humano tem se popularizado nas últimas décadas por apresentar alta compatibilidade e eficiência no tratamento de doenças oftalmológicas, já que por sua baixa imunogenicidade, a MA não expressa antígenos do tipo HLA que instiguem a rejeição do tecido, o que justifica sua satisfatória eficácia. A superfície ocular é uma região bastante sensível e passível a lesões por estímulos químicos, mecânicos, térmicos ou ainda por doenças do sistema nervoso periférico, que acabam por desenvolver queimaduras, úlcera neurotrófica, perfurações corneanas, ceratite infecciosa, dentre muitas outras patologias onde o transplante de membrana amniótica se torna uma opção.

Ademais, a bibliografia permitiu reconhecer que essa modalidade terapêutica, baseada no aloenxerto amniótico, também apresentou resultados satisfatórios frente ao tratamento da Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), permitindo a criação de um espaço entre a uretra e o ânus onde um molde de plástico revestido por MA é inserido para simular o canal vaginal e possibilitar coitos mais agradáveis e aumentar a autoestima das pacientes que nasceram com ausência do canal.

Assim, é possível afirmar que o transplante de membrana amniótica consiste em uma terapia alternativa promissora, relacionada com os mais diversos sistemas de forma a promover resultados eficientes e satisfatórios em cada um deles, o que demanda cada vez mais estudos que avaliem sua utilização e fortaleçam o aloenxerto amniótico enquanto alternativa possível para outras regiões do corpo, já que apresentaram resultados favoráveis no tratamento de lesões oftalmológicas, cutâneas e de distúrbios ginecológicos.

4. Considerações Finais

A partir dos dados abordados, colige-se que o conhecimento sobre membranas amnióticas evoluiu muito ao longo dos anos, o que possibilitou a aplicação da MA em procedimentos reparatórios, intervenções ginecológicas e, sobretudo, em cirurgias

oftalmológicas. Devido à sua alta compatibilidade e baixa imunogenicidade o transplante de membranas amnióticas possui elevada eficácia e consiste em uma terapia alternativa promissora.

Todavia, ainda faltam estudos que justifiquem o uso do enxerto em outras regiões corporais e que tornem o seu uso mais conhecido e aplicável. Dessa forma, é de grande valia que estudos acerca do aloenxerto de Membrana Amniótica e de sua utilização na Medicina sejam elaborados, a fim de difundir e torná-la cada vez mais aplicável enquanto alternativa reparadora viável. Só assim será possível capacitar profissionais para a técnica e prepará-los para a aplicação dessa medida.

Referências

- Alves, P. C. S., & Sant'Anna, L. B. (2016). Potencial da membrana amniótica humana na odontologia. *Revista Univap*, 22(40), 87.
- Amorim, F. C. M., et al. (2021). Membrana amniótica aplicada na cicatrização de queimaduras: Estudo pré-clínico. *Research, Society and Development*, 10(4), 38110414286.
- Bhattacharya, N., et al. (2018). Application of Freshly Collected Amniotic Membrane and Amniotic Fluid in Arthritis and Wound Healing. *Madridge Journal Of Aids*, 2(1), 38-41.
- Bourgeois, M., et al. (2019). Can the amniotic membrane be used to treat peripheral nerve defects? A review of literature. *Hand Surgery And Rehabilitation*, 38(4), 223-232.
- Carvalho, B. R., et al. (2007). Neovaginoplastia com membrana amniótica na síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 29(12), 619-624.
- Castellano, A. G. D., et al. (2004). Transplante de Membrana Amniótica na Ceratopatia Bolhosa. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 67(6).
- Cui, W., et al. (2020). Human Amniotic Epithelial Cells and Human Amniotic Membrane as a Vehicle for Islet Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 52(3), 982-986.
- Fairbanks, D., et al. (2003). Membrana amniótica no tratamento dos afinamentos corneais e esclerais. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66(1), 71-76.
- Ferenczy, P. A. H., et al. (2020). Comparison of the preparation and preservation techniques of amniotic membrane used in the treatment of ocular surface diseases. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 79(1), 71-80.
- Flügel, N. T., et al. (2020). Transplante de membrana amniótica em doenças da superfície ocular. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 79(6), 374-379.
- Fotopoulou, C., et al. (2010). Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertility And Sterility*, 94(1), 317-323.
- Gomes, J. A. P. (1999). Membrana amniótica nas cirurgias reconstrutivas da superfície ocular nas ceratoconjuntivites cicatriciais. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 62(5), 562-576.
- Haraguchi, D. K. M., et al. (2003). Uso de Transplante de Membrana Amniótica no Tratamento da Ceratopatia Bolhosa. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66(02).
- Lacorzana, J., (2020). Membrana amniótica, aplicaciones clínicas e ingeniería tisular. Revisión de su uso oftalmológico. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 95(1), 15-23.
- Lakmal, K., et al. (2021). Systematic review on the rational use of amniotic membrane allografts in diabetic foot ulcer treatment. *Bmc Surgery*, 21(1).
- Mamede, K. M., & Sant'Anna, L. B. (2019) Antifibrotic effects of total or partial application of amniotic membrane in hepatic fibrosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(3).
- Meller, D., et al. (2011). Amniotic Membrane Transplantation in the Human Eye. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(14), 243-248.
- Moreira, H., et al. (2000). Transplante de membrana amniótica. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 63(4), 303-305.
- Nejad, A. R., et al. (2021). Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta*, 103(1), 104-119.
- Sachs, B. P. (1979). Activity and Characterization of a Low Molecular Fraction Present in Human Amniotic Fluid with Broad Spectrum Antibacterial Activity, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 81-86.
- Sampaio, R. L. (2006). Aspectos clínicos e imunopatológicos da ceratoplastia com membrana amniótica xenógena fresca e conservada em glicerina: estudo experimental em coelhos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 58(6), 1077-1085.
- Schuerch, K., et al. (2019). Efficacy of Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Corneal Ulcers. *Cornea*, 39(4), 479-483.
- Shimazaki, J., et al. (1998). Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *British Journal Of Ophthalmology*, 82(3), 235-240.

Uthem, T. P., *et al.* (2018). Concise Review: altered versus unaltered amniotic membrane as a substrate for limbal epithelial cells. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(5), 415-427.

Walkden, A. *et al.* (2020) Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: an updated perspective. *Clinical Ophthalmology*, 14(1), 2057-2072.

Wassmer, C. H., & Berishvili, E. (2020). Immunomodulatory Properties of Amniotic Membrane Derivatives and Their Potential in Regenerative Medicine. *Current Diabetes Reports*, 20(8).

Yeu, E., *et al.* (2019). Safety and efficacy of amniotic cytokine extract in the treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 13(1), 887-894.