**Membrana Amniótica e sua utilização no tratamento de feridas: revisão integrativa da literatura**

socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

**Kauan Gustavo de Carvalho 1, Nanielle Silva Barbosa 2, Kayron Rodrigo Ferreira Cunha 3**

1 Enfermeiro. Pós-graduanda do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Básica/Saúde da Família da Universidade Federal do Piauí.

(kauancarvalho2008@gmail.com)

2 Enfermeira. Pós-graduanda do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Família e Comunidade pela Universidade Estadual do Piauí.

3 Enfermeiro. Pós-graduando em Saúde da Família, Saúde Pública e Docência do Ensino Superior pelo Instituto de Ensino Superior Múltiplo.

**Resumo:** A busca pelo melhor tratamento para a cicatrização de feridas é um processo historicamente antigo. Para esse fim, desenvolveram-se numerosas tecnologias em coberturas para curativos. Desse modo este estudo traz como objetivo identificar o uso da membrana amniótica no tratamento de feridas por meio de revisão integrativa onde aplicou-se os descritores: ‘’feridas’’, ‘’membrana amniótica’’ e ‘’cicatrização’’ às bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, *Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online* e *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, entre Janeiro e Fevereiro de 2019. 18 artigos os quais embasaram a construção de duas categorias temáticas. Evidenciou-se que a membrana aminiótica possui capacidade para diminuir o exsudato e adesões, reduzir a dor local e agir como um substrato para o crescimento de tecidos. Conclui-se que a membrana amniótica constitui-se alternativa eficaz para o tratamento de feridas. Faz-se necessário o desenvolvimento de estudos mais aprofundados a fim de ampliar o conhecimento da equipe da saúde e contribuir para o avanço e fortalecimento de práticas em estomaterapia.

**Palavras-chave/Descritores:** Tecnologias em Saúde. Feridas. Membrana Amniótica.

**Área Temática:** Temas livres.

1. **INTRODUÇÃO**

A busca pelo melhor tratamento para a cicatrização de feridas é um processo historicamente antigo. Os povos pré-históricos utilizavam extratos de plantas, água, neve, gelo, frutas e lama sobre as feridas. Na Mesopotâmia, eram lavadas com água ou leite e o curativo era realizado com mel ou resina. Coberturas como lã de carneiro, folhas e cascas de árvore eram utilizadas. Os egípcios utilizavam tiras de pano a fim de manter unidas as margens da lesão. Hipócrates sugeria o tratamento de feridas contusas que as feridas contusas com calor e pomadas. No início da era cristã, se preconizava o fechamento primário das feridas recentes e desbridamento das contaminadas para posteriormente poderem ser suturadas (FAVRETO et al., 2017).

Com o passar dos séculos e novas descobertas nas áreas da medicina, farmacologia, biologia, entre outras, estudos quanto ao tratamento de feridas foram sendo desenvolvidos, com o avanço da química que descobriu os compostos de cloro e iodo esses passaram a ser utilizados para limpeza do material e da pele nos séculos XVIII e XIX. Hoje pretende-se interferir na biologia molecular, abordando a síntese de substâncias envolvidas nos fenômenos cicatriciais. Esses processos influenciaram o aprimoramento de tratamentos para alcançar melhores resultados e em menor tempo possível (SILVA; ALMEIDA; ROCHA, 2014).

A cicatrização de feridas é definida como um processo de reparação tecidual que consiste na substituição do tecido lesado por tecido novo. Esse processo envolve a regeneração de células especializadas, a formação de tecido de granulação e a reconstrução do tecido o qual é desencadeado em fases e sustentado por mediadores bioquímicos (MEDEIROS; FILHO, 2016).

Para esse fim, desenvolveram-se numerosas tecnologias em coberturas para curativos, no intuito de manter, no leito da ferida, ambiente propício a uma reparação tissular rápida com pouca ou nenhuma sequela. Para serem consideradas ideais, as coberturas devem ter boa aderência, resistir aos movimentos, não ser citotóxica, manter a umidade fisiológica, remover excesso de exsudato, permitir troca gasosa e isolamento térmico, proporcionar defesa contra infecções, ser de fácil disponibilidade, de manuseio simples e baixo custo (SILVA et al., 2018).

Dentre essas tecnologias destaca-se a utilização da membrana amniótica (MA), camada interna das membranas fetais, desenvolvida e testada como cobertura, mostrando-se eficaz na melhora da cicatrização em queimaduras, úlceras e lesões oculares. O âmnio, por possuir características das células-tronco, apresenta propriedades de plasticidade e autorrenovação as quais se baseiam na capacidade de estimular o processo de epitelização, prevenir a apoptose e restaurar o fenótipo epitelial, além de reduzir o processo inflamatório e possuir ação antimicrobiana (ACETO et al., 2007).

Desse modo, partindo da premissa de que se deve prover assistência adequada e uso de coberturas e curativos eficazes, esta revisão traz como objetivo identificar, na literatura, o uso da membrana amniótica no tratamento de feridas, visando contribuir para avanços na área da estomaterapia que propiciem a recuperação de lesões em pacientes, além de qualidade de vida.

1. **METODOLOGIA**

Este estudo corresponde a uma revisão integrativa, método que se constitui como instrumento importante, permitindo uma análise ampla e sistemática da literatura além de divulgar dados científicos produzidos por outros autores. Exige o cumprimento de seis etapas de investigação com rigor, clareza e possibilidade de replicação; 1) estabelecimento de hipótese ou questão de pesquisa, 2) amostragem ou busca na literatura, 3) definição das informações a serem extraídas ou categorização dos estudos, 4) avaliação dos estudos, 5) interpretação dos resultados e 6) síntese do conhecimento ou apresentação da revisão (CERQUEIRA et al., 2018; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A questão norteadora foi elaborada a partir do acrônimo PICo (P=população: “pacientes com feridas”; I=interesse: ‘’uso da membrana amniótica”; Co=contexto: “cicatrização”), assim, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: qual o uso da membrana amniótica no tratamento para cicatrização de feridas (LOCKWOOD et al., 2017)?

Elencaram-se como critérios de inclusão artigos de estudos primários indexados nas bases de dados descritas, publicados até 2018, nos idiomas inglês, português e espanhol e relacionados à temática de investigação. Excluiu-se estudos de abordagem qualitativa, revisões de literatura, duplicados, teses e dissertações.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre Janeiro e Fevereiro de 2019 nas bases eletrônicas de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PubMed®), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL-Ebsco) e índice bibliográfico LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os descritores controlados e não controlados foram selecionados a partir da consulta aos termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *List of Headings* do CINAHL *Information Systems.* As expressões de busca foram geradas da combinação dos operadores boleados ‘’AND’’ e ‘’OR’’ conforme Quadro 1:

Quadro 1- Descritores controlados, não controlados e expressões de buscas utilizados para recuperação dos artigos. Teresina, PI, Brasil, 2019

|  |
| --- |
| **MeSH e List CINAHL** |
| **P** | **DC** | *Wounds and Injuries;*  |
| **DNC** | *Wounds and Injuries; Wounds; Wound* |
| **I** | **DC** | *Amnion* |
| **DNC** | *Amnion; Amniotic Membrane* |
| **Co** | **DC** | *Wound Healing* |
| **DNC** | *Wound Healing* |
| **Expressão de busca**Medline via Pubmed® | *((((((("wounds and injuries"[MeSH Terms])) OR ("wounds and injuries")) OR "wounds") OR "wound")) AND ((("amnion"[MeSH Terms]) OR "amnion") OR "amniotic membrane")) AND (("wound healing"[MeSH Terms]) OR "wound healing")* |
| **Expressão de busca**CINAHL | *((MH "Wounds and Injuries") OR "wounds and injuries" ) AND ( (MH "Amnion") OR "amnion" ) AND ( (MH "Wound Healing") OR "wound healing" )* |
| **DECS** |
| **P** | **DC** | Ferida; Feridas |
| **I** | **DC** | Âmnio |
| **DNC** | Âmnio; Membrana Amniótica |
| **Co** | **DC** | Cicatrização |
| **DNC** | Cicatrização; Cicatrização de Feridas |
| **Expressão de busca**LILACS via BVS | (tw:((tw:(ferida)) *OR* (tw:(feridas)))) *AND* (tw:((mh:(âmnio)) *OR* (tw:(âmnio)) *OR* (tw:("membrana amniótica")))) *AND* (tw:((mh:(cicatrização)) *OR* (tw:(cicatrização)) *OR* (tw:("cicatrização de feridas")))) |

Legenda: DC (Descritor Controlado); DNC (Descritor Não Controlado

Fonte: Pesquisa direta, 2019.

Os artigos foram acessados pelo portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). A seleção foi desenvolvida por dois revisores, de forma independente, em duas etapas: na primeira, leu-se o título e resumo e, na segunda, o texto completo. Nos casos de desacordos, houve discussão entre os dois avaliadores para alcançar um consenso.

A busca resultou em 154 produções. Na primeira etapa, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 37 artigos. Na segunda, removeram-se 19 produções, totalizando 18 artigos, os quais compuseram a amostra e foram analisados. O processo é representado no Fluxograma 1:

Fluxograma 1 - Fluxograma dos artigos selecionados. Teresina, PI, Brasil, 2019

Publicações identificadas nas bases de dados (n=154)

**Identificação**

 LILACS

(n=23)

CINAHL

(n=19)

MEDLINE

(n=112)

Publicações removidas por duplicatas (n=12)

**Seleção**

Publicações excluídas após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

(n=105)

Publicações selecionadas para leitura de títulos e resumos

(n=142)

Publicações excluídas após leitura na íntegra (n=19)

Publicações elegíveis para leitura na íntegra (n=37)

**Elegibilidadeg**

Estudos selecionados para a síntese (n=18)

MEDLINE (n=10)

LILACS (n=5)

CINAHL (n=3)

**Seleção**

Fonte: Pesquisa direta, 2019.

O Nível de Evidência foi classificado pelo modelo *Oxford Centre for Evidence-based medicine – Levels of Evidence* (DURIEUX; VANDENPUT; PASLEAU, 2013).

Os dados foram extraídos mediante instrumento próprio. A apresentação dos resultados foi realizada de forma descritiva e a análise crítica permitiu a construção de duas categorias: 1) Aspectos histológicos e bioquímicos da membrana amniótica no processo de cicatrização e 2) Eficácia do uso da membrana amniótica como curativo biológico.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Verificou-se que a temática tem cunho recente na literatura, compreendendo o maior número de publicações em 2017 com seis (33,3%) artigos. Quanto ao país de publicação, houve maior expressão para os Estados Unidos da América (EUA) com cinco (36%) artigos. Em relação à abordagem metodológica, a mais frequente foi o estudo randomizado controlado com oito (44,4%) produções, classificados como nível de evidência 1B. As principais conclusões apontaram a eficácia da membrana amniótica no tratamento de feridas. Demais informações relevantes encontram-se elencadas na Tabela 1:

Tabela 1 - Distribuição das publicações segundo autor, ano, pais de publicação, abordagem metodológica, nível de evidência e principais conclusões. Teresina, PI, Brasil, 2019

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Autor** | **Ano e****país de publicação** | **Abordagem metodológica e** **nível de evidência** | **Principais conclusões** |
| FILHO et al. | 2017/Brasil | Estudo randomizado controlado/1B | Intensa reação inflamatória, impedindo a nutrição de enxerto. |
| GHAHRAMANI et al. | 2017/Brasil | Estudo randomizado controlado/1B | Aumento da taxa de recuperação de fistula anal. |
| DUARTE; DUVAL-ARAUJO | 2014/Brasil | Estudo randomizado controlado/1B  | Aumento da angiogênese durante a granulação. |
| PONTILLO; GONZALEZ; RUSO | 2013/Uruguai | Estudo observacional/2C | Regeneração tissular e reepitelização. |
| MOMENI et al. | 2013/Austrália | Estudo randomizado controlado de menor qualidade/2B | Promoveu reepitelização e angiogênese.  |
| ZIDAN et al. | 2015/Holanda | Estudo randomizado controlado/1B  | Promoção de cura e alívio da dor. |
| KSHERSAGAR et al. | 2017/Holanda | Estudo randomizado controlado de menor qualidade/2B | Diminuiu o vazamento de plasma e contagem bacteriana. |
| REILLY et al. | 2017/Estados Unidos da América | Relato de caso/4 | Protegeu a ferida enquanto promoveu a angiogênese e a cicatrização.  |
| GHOLIPOURMALEKABADI et al. | 2015/Holanda | Estudo randomizado controlado/1B  | Não foi capaz de inibir o crescimento bacteriano in vitro.  |
| TENENHAUS | 2017/Estados Unidos da América | Opinião de especialistas/5 | Melhor compreensão das proteínas, citocinas, fatores de crescimento. |
| JIN et al. | 2015/Estados Unidos da América | Estudo randomizado controlado/1B  | Aumento dos fatores de epitelização. |
| LITWINIUK; GRZELA | 2014/Austrália | Opinião de especialistas/5 | Permitiu melhor ajuste às necessidades particulares do usuário. |
| GLAT; DAVENPORT | 2017/Estados Unidos da América | Relato de casos/4 | Desempenham papel importante na reconstrução de lesões. |
| GAROUFALIS et al. | 2018/Estados Unidos da America | Relato de casos/4 | O tratamento pode acelerar significativamente a cicatrização em feridas de diferentes etiologias. |
| MARCUS | 2016/Reino Unido | Relato de casos/4 | Houve fechamento oportuno das feridas |
| INSAUSTI et al. | 2010/Australia | Estudo observacional/2C | Curativo seguro, promovendo a epitelização. |
| MIN et al. | 2014/Australia | Estudo randomizado controlado/1B  | A aplicação pode diminuir cicatrizes e aumentar a satisfação do paciente. |
| NORDBACK et al. | 2012/Reino Unido | Estudo randomizado controlado/1B  | Reduziu o tamanho da ferida no estágio inicial do processo de cicatrização. |

Fonte: Pesquisa direta, 2019.

**Aspectos histológicos e bioquímicos da membrana amniótica no processo de cicatrização**

A MA apresenta inúmeros fatores biologicamente ativos que tem a função de promover a proliferação e diferenciação celular, além de possui funções antimicrobianas, provavelmente em decorrência da presença de elementos como o interferon, lisozima, transferrina, progesterona, imunoglobulina 7S e globulina B1c /B1a, antifibróticas, baixa antigenicidade, devido ausência de certos antígenos de superfície nas células epiteliais, ação antinflamatória, capacidade para reduzir exsudato, adesões e dor local. Essas propriedades sugerem que essa pode ser usada como um curativo biológico (GHAHRAMANIet al., 2017; DUARTE; DUVAL-ARAUJO, 2014; GHOLIPOURMALEKABADI et al., 2015).

Funciona como substrato para o crescimento de tecidos por possui inúmeros fatores de crescimento e promotores da cicatrização, como: o fator de crescimento epidérmico, endotelial vascular, de queratinócitos, básico de fibroblastos, transformadores alfa e beta, interleucina-8 (IL-8), angiogenina (ANG), dipeptidil peptidase IV (DPPIV/ CD26), inibidor de protease serínica, também é conhecido como inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI ‐ 1), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGF), proteínas de ligação (IGFBPs) e outros (KSHERSAGAR et al., 2017; LITWINIUK; GRZELA, 2014; GLAT; DAVENPORT, 2017).

Apresenta o ácido hialurônico essencial que facilita a migração das células, além de algumas propriedades antinflamatória e imunossupressoras e o óxido nítrico, derivado da sintase do óxido nítrico endotelial que desempenha um papel crucial na manutenção da integridade e remodelação vascular (ZIDAN et al., 2015; TENENHAUS, 2017; FILHO, 2017).

Os colágenos do tipo IV, V e VII e outros componentes proteicos fibrosos fornecem um arcabouço estrutural para apoiar a proliferação e a regeneração. Esses tecidos também contêm fatores que modulam a resposta imune, controlam a inflamação, inibem a produção de metaloproteinases de matriz, apoiam a angiogênese, promovem a produção de matriz extracelular e auxiliam na remodelação tecidual (JIN et al., 2015; GAROUFALIS et al., 2018).

**Eficácia do uso da membrana amniótica como curativo biológico**

A MA vem sendo usada como cobertura de feridas há mais de 100 anos. Sendo utilizada em diferentes órgãos, por exemplo, muitos cirurgiões avaliaram sua eficácia em queimaduras ou na reconstrução do epitélio da córnea ou em cirurgias do trato gastrintestinal (MOMENI et al., 2013).

Outros estudos avaliaram a eficácia em lesões cutâneas, caras para o sistema de saúde. De acordo com um estudo onde 20 pacientes foram tratados houve o fechamento de todas as feridas em aproximadamente 9,9 semanas. Quando aplicada em úlceras de pé diabético, essas fecharam em média em 11,8 semanas e em úlceras venosas da perna em 9,2 semanas. Não foram observados eventos adversos secundários à sua aplicação, o que mostra uma opção de tratamento segura e eficaz (PONTILLO; GONZALEZ; RUSO, 2013; LULLOVE, 2017).

Os métodos comumente usados ​​para sua preparação e armazenamento influenciam diretamente na sua eficácia. Os mais utilizados são a criopreservação a -80 ° C com dimetilsulfóxido a 10%, preservação em glicerol a 4 °C, secagem por congelamento e irradiação, desidrataçãoe descelularização. Obviamente, tal processamento pode afetar a viabilidade celular e influenciar no perfil das citocinas nas amostras preparadas (REILLY et al., 2017; INSAUSTI et al., 2010; MARCUS, 2016).

O uso em aplicações clínicas pode estar associado ao risco de infecção. Vários métodos foram desenvolvidos para triagem sorológica do doador, testes microbiológicos e preparação, esterilização e armazenamento de longo prazo de amostras de amônia (ZIDAN et al., 2015).

Recentemente, identificou-se um sistema para processar, esterilizar e secar gentilmente o tecido placentário obtido de gestantes testadas e submetidas a parto cesariano. Este processo patenteado é utilizado para criar uma membrana de âmnio humano desidratadaque pode ser armazenada à temperatura ambiente durante até 5 anos. A preservação em glicerol minimiza o risco de transmissão de doenças, utilizando a forte atividade antiviral e antibacteriana de tal concentração, sendo sua eficácia clínica mantida (REILLY et al., 2017; TENENHAUS, 2017; GAROUFALIS et al., 2018; MIN et al., 2014).

A descelularização é projetada para preservar melhor a estrutura biomecânica natural do tecido, controlando cientificamente os níveis de umidade *versus* os sistemas tradicionais de cozimento por calor ou liofilização (liofilização), evita o uso de enxaguantes químicos agressivos ou agentes de reticulação. Além disso, enquanto algumas membranas amnióticas são comercializadas como “imuno-privilegiadas”, com base nas propriedades naturais das placentas, os aloenxertos desceluralizados comprovaram ser capazes de suprimir uma resposta imune ativa *in vitro*, que é fundamental na modulação da inflamação, reduzindo o risco de rejeição e falha do enxerto (GHOLIPOURMALEKABADI et al., 2015).

Em relação às lesões, as principais preocupações são a rapidez da cura e alívio da dor. No entanto, o custo também deve ser levado em consideração, principalmente nos países em desenvolvimento.  Estudo realizado nos Estados Unidos comparou cinco tipos de materiais de curativos. O custo do tratamento variou de 0,014 a 0,155 dólares por cada centímetro quadrado tratado. A membrana amniótica de uma placenta medindo 400 a 500 cm2 custa apenas cerca de 3 dólares. Assim, o custo do tratamento com MA é menor, e ainda possui inúmeras vantagens de promoção da cicatrização e alívio da dor (MOMENI et al., 2013; LULLOVE, 2017).

Apesar de ser considerada um lixo hospitalar, possuir custo reduzido e conter inúmeras propriedades cicatrizantes, a sua produção em larga em escala é barrada por questões legais e religiosas que limitam o seu suprimento, além do modo preparo e armazenagem diminuírem a sua utilização (ZIDAN et al., 2015; TENENHAUS, 2017; GLAT; DAVENPORT, 2017; NORDBACK et al., 2012).

Dentre uma das limitações deste estudo, destaca-se o número restrito de pesquisas e estudos em nível nacional, dificultando o reconhecimento da prática, aplicação e efetividade das propriedades do uso da membrana no país. Outra é a que a maioria dos estudos encontrados são de caráter experimental, tendo como grupo controle animais. Logo, estudos como este contribuem para o estímulo ao desenvolvimento biotecnológico, estudos e pesquisas no Brasil que embasem o desenvolvimento de coberturas e/ou curativos eficazes e com melhor custo-beneficio para o tratamento de feridas.

1. **CONCLUSÃO**

A membrana amniótica é um excelente substituto temporário natural da pele, histologicamente privilegiada com fatores antimicrobianos, antifibróticos, antiinflamatórios, anti-adesivos, analgésicos e com alta capacidade de estímulo a reepitelização.

Este estudo contribui para o avanço de práticas em estomaterapia ao reiterar a importância do desenvolvimento e aplicação de produtos de qualidade, eficiência e baixo custo que permitam avanços no tratamento, recuperação e qualidade de vida a portadores de lesões. Sugere-se a elaboração de mais estudos a respeito dessa temática, de forma a sensibilizar e ampliar o conhecimento da equipe de saúde.

1. **REFERÊNCIAS**

ACETO, M. L. et al. Membrana amniótica e pericárdio canino como curativos biológicos na preparação do leito receptor para enxertia cutânea autógena. **Arq bras med vet zootec.,** v. 59, n. 2, p. 358-62, 2007.

CERQUEIRA, A. C. D. R. et al. Revisão integrativa da literatura: sono em lactentes que frequentam creche. **Rev Bras Enferm**, v. 71, n. 2, p. 453-60, 2018.

DUARTE, I. G.; DUVAL-ARAUJO, I. Amniotic membrane as a biological dressing in infected wound healing in rabbits. **Acta cir bras**., v. 29, n. 4, p. 334-9, 2014.

DURIEUX, N.; VANDENPUT, S.; PASLEAU, F. Médecine factuelle: la hiérarchisation des preuves par le Centre for Evidence-Based Medicine d’Oxford. **Rev Med Liège**, v. 68, n. 12, p. 644-9, 2013.

FILHO, N. R. et al. Epitelização de enxertos cutâneos em feridas recentes de coelhos tratados com membrana amniótica canina e/ou laserterapia. **Arq bras med vet zootec**., v. 69, n. 3, p. 603-12, 2017.

FRAVETO, F. J. L. et al. O papel do enfermeiro na prevenção, avaliação e tratamento das lesões por pressão. **RGS**, v. 17, n. 2, p. 37-47, 2017.

GAROUFALIS, M. et al. Use of Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts in More Than 100 Patients with Six Major Types of Refractory Nonhealing Wounds. **J Am Podiatr Med Assoc**., v. 108, n. 2, p. 84-9, 2018.

GHAHRAMANI, L. et al. A randomized trial study on the effect of amniotic membrane graft on wound healing process after anal fistulotomy. **J coloproctol**., v. 37, n. 3, p. 187-92, 2017.

GHOLIPOURMALEKABADI, M. et al. Decellularized human amniotic membrane: more is needed for an efficient dressing for protection of burns against antibiotic-resistant bacteria isolated from burn patients. **Burns**, v. 46, n. 36, p. 1-10, 2015.

GLAT, P. M.; DAVENPORT, T. Current Techniques for Burn Reconstruction. Using Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts as an Adjunctive Treatment Along the Reconstructive Ladder. **Ann Plast Surg**., v. 78, n. 1, p. 14-8, 2017.

INSAUSTI, C. L. et al. Amniotic membrane induces epithelialization in massive posttraumatic wounds. **Wound Repair Regen**., v. 18, n. 4, p. 368-77, 2010.

JIN, E. et al. Amniotic epithelial cells promote wound healing in mice through high epithelialization and engraftment. **J Tissue Eng Regen Med**., v. 23, n. 8, p. 103-16, 2015.

KSHERSAGAR, J. et al. Decellularized amnion scaffold with activated PRP: a new paradigm dressing material for burn wound healing. **Cell Tissue Bank**., v. 9, n. 3, p. 65-9, 2018.

LITWINIUK, M.; GRZELA, T. Amniotic membrane: New concepts for an old dressing. **Wound Repair Regen**., v. 14, n. 22, p. 451-6, 2014.

LOCKWOOD, C. et al. Chapter 2: **Systematic reviews of qualitative evidence**. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017. Disponível em: [https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL/JBI+Reviewer%27s+Manual](https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL/JBI%2BReviewer%27s%2BManual)

LULLOVE, E. J. Use of a Dehydrated Amniotic Membrane Allograft in the Treatment of Lower Extremity Wounds: A Retrospective Cohort Study. **Wounds.,** v. 29, n. 11, p. 122-8, 2017.

[MARCUS, B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marcus%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27681806). Treatment of large, complex, non-healing wounds with cryopreserved amniotic suspension allograft: a case series. **J Wound Care**, v. 25, n. 10, p. 18-24, 2016.

MEDEIROS, A. C.; FILHO, A. M. D. Cicatrização das feridas cirúrgicas. **J Surg Cl Res**, v. 7, n. 2, p. 87-102, 2016.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto – enferm**., v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

[MIN, S. et al.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Min%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24635171)Clinical effect of bovine amniotic membrane and hydrocolloid on wound by laser treatment: Prospective comparative randomized clinical trial. **Wound Repair Regen.,** v. 22, n. 2, p. 212-9, 2014.

MOMENI, M. et al. In vitro and in vivo investigation of a novel amnioticbased chitosan dressing for wound healing. **J Tissue Eng Regen Med**., v. 32, n. 4, p. 123-9, 2018.

[NORDBACK,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nordback%20PH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22584678)P. H. et al. Amniotic membrane reduces wound size in early stages of the healing process. **J Wound Care**, v. 21, n. 4, 2013.

PONTILLO, M.; GONZALEZ, D. G.; RUSO, L. Eficacia del amnios en cobertura de heridas quirúrgicas. **Rev Méd Urug.,** v. 29, n. 1, p. 12-5, 2013.

REILLY, D. A. et al. Using Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts for Acute and Reconstructive Burn Care. **Ann Plast Surg**., v. 78, n. 1, p. 19-26, 2017.

SILVA, M. M. P. et al. Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática. **Rev. esc. enferm. USP**, v.51, e03272, 2017.

TENENHAUS, M. The Use of Dehydrated Human Amnion/Chorion Membranes in the Treatment of Burns and Complex Wounds Current and Future Applications. **Ann Plast Surg.,** v. 78, n. 1, p. 11-3, 2017.

ZIDAN, E. M. et al. Maximizing the safety of glycerol preserved human amniotic membrane as a biological dressing. **Burns**, v. 46, n. 12, p. 1-6, 2015.