



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

VICTOR MORAES AMORIM

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE CÉLULAS-TRONCO
MESENQUIMAIS NO TRATAMENTO DE ÚLCERA DE CÓRNEA EM
CÃES**

BRASÍLIA

2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

VICTOR MORAES AMORIM

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE CÉLULAS-TRONCO
MESENQUIMAIS NO TRATAMENTO DE ÚLCERA DE CÓRNEA EM
CÃES**

Monografia apresentada a Faculdade de
Ciências da Educação
e Saúde para
obtenção do grau de bacharel
em Medicina Veterinária

Orientação: Lucas Edel Donato

BRASÍLIA

2022

VICTOR MORAES AMORIM

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE CÉLULAS-TRONCO
MESENQUIMAIS NO TRATAMENTO DE ÚLCERA DE CÓRNEA EM
CÃES**

Monografia apresentada a Faculdade de
Ciências da Educação
e Saúde para
obtenção do grau de bacharel
em Medicina Veterinária

Brasília, 28 de junho de 2022

Banca examinadora

Prof. Lucas Edel Donato

Carla Lujan Pereira Villaroel

Prof. Carlos Alberto da Cruz Júnior

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador o Professor Lucas por aceitar o desafio de me orientar e auxiliar no meu trabalho de conclusão de curso, com tema de terapia celular com uso de células-tronco, onde temos pouco conhecimento dentro da nossa faculdade.

Ao laboratório de biotecnologia animal - Bio cell terapia celular por aceitar a parceria com a faculdade para a realizar o meu primeiro trabalho de iniciação científica em 2019, que abriu muitas de experiencia profissional e pessoal dentro e fora da medicina veterinária.

Aos colaboradores do laboratório Bio cell, principalmente as médicas veterinárias Dra. Patricia Furtado Malard e a Dra. Hilana dos Santos Sena Brunel, por me acolherem dentro da empresa, pela indicação da viagem para Cascavel para a formulação desse trabalho, pela orientação na condução do trabalho, pelos ensinamentos fornecidos, pela orientação diária e pela oportunidade de colocar em prática a teoria vista em sala de aula.

Aos colaboradores da Oftalmovet em Cascavel no Paraná, principalmente ao médico veterinário oftalmologista Dr. Pedro Marchan, por me receber de braços abertos na sua clínica, pelos ensinamentos fornecidos, as dúvidas tiradas e a experiência obtida nas diferentes áreas onde atua na sua clínica.

RESUMO

A úlcera de córnea consiste na lesão da parte mais externa do olho, a córnea, a qual tem como função proteger os olhos. O tratamento da úlcera pode variar dependendo de cada caso, podendo ser clínico ou cirúrgico. Novas alternativas de tratamento vêm sendo pesquisadas, como o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) as quais atuam no ambiente inflamado, produzindo e liberando seus fatores parácrinos, promovendo a diminuição da inflamação, modulando a resposta imunológica e aumentando a taxa de multiplicação celular. No presente trabalho, foi realizado um estudo retrospectivo sobre o uso de células tronco mesenquimais halógenas para o tratamento de úlcera de córnea na clínica veterinária Oftalmovet, situada na cidade de Cascavel no Paraná. Foi realizada a avaliação dos prontuários de todos os animais acometidos por úlcera de córnea, tratados na clínica com uso de células-tronco mesenquimais entre o período de julho de 2020 a dezembro de 2021. Os pacientes foram separados em grupos de acordo com os tipos, profundidade da úlcera de córnea e se necessitou realizar associação com intervenção cirúrgica: úlcera superficial (grupo 1), úlcera superficial com intervenção cirúrgica (grupo 2), úlcera profunda (grupo 3), úlcera profunda com intervenção cirúrgica (grupo 4), úlcera indolente (grupo 5), úlcera indolente com intervenção cirúrgica (grupo 6) e úlcera com perfuração com CTM e cirurgia (grupo 7). Foram selecionados 74 animais para o tratamento de úlcera de córnea com uso de CTM com ou sem intervenção cirúrgica. O uso de CTM associado a intervenção cirúrgica apresentou em média dias de cicatrização menores nos grupos 2 e 6, comparado com os mesmos tipos de úlcera tratados apenas com CTM nos grupos 1 e 5. Foi concluído que o uso de CTM associado ou não a intervenção cirúrgica apresentou resultado satisfatório, beneficiando o processo de cicatrização.

Palavras-chave: Lesão; Células-tronco; Cicatrização.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	4
MÉTODO	6
RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
CONSIDERAÇÕES FINAIS (CONCLUSÃO)	13
REFERÊNCIAS	14

1. INTRODUÇÃO

A úlcera de córnea é uma doença que consiste na lesão e inflamação da parte mais externa do tecido epitelial ocular, a córnea, a qual tem como função a proteção do olho contra o meio externo, contra danos, agentes físicos e químicos. Ela é uma das doenças oculares que ocorrem em cães e gatos, podendo causar perda de visão do animal se não for tratada de forma adequada. Algumas das principais causas de úlcera de córnea são choques mecânicos, lesões químicas, alterações nas pálpebras e cílios (entrópio, distiquíase, triquíase), doenças auto-imunes, infecções microbianas e alterações na produção do humor aquoso (BERCHT, 2009).

O diagnóstico da úlcera de córnea é realizado principalmente pelo teste de fluoresceína, identificando o local da lesão pela coloração do estroma e células epiteliais danificadas. Existem várias classificações para os diferentes tipos de úlcera de córnea e profundidade da lesão, como: úlcera superficial, úlcera profunda, úlcera indolente e perfuração corneana (SILVA, 2019).

O tempo e tipo de tratamento podem variar dependendo da gravidade de cada caso, podendo ser clínico ou cirúrgico. No tratamento clínico utiliza-se colírios (como repositores de lágrimas, anti-microbianos e anti-inflamatórios não esteroidais). Na abordagem cirúrgica podem ser realizados vários procedimentos, sendo os principais: recobrimento com tecido conjuntival pediculado e o flap de conjuntiva (BERCHT, 2009). Mas atualmente alternativas de tratamento para a úlcera vêm sendo produzidas e desenvolvidas, como a terapia celular com uso de células-tronco mesenquimais (CTM).

As CTM's são células multipotentes, capazes de se multiplicar e diferenciar em várias linhagens de tecidos mesenquimais (como os adipócitos, osteoblastos e condrócitos). Podem ser obtidas a partir de diversos tecidos, como tecido adiposo ou medula óssea (NAUTA; FIBBE, 2007). Por apresentarem quimiotaxia pelo ambiente inflamado, ou seja, atração pelo processo inflamatório, ao chegarem nesse local, atuam produzindo seus fatores parácrinos (vesículas contendo fatores de crescimento e citocinas). Esses fatores parácrinos possuem o efeito de diminuir a inflamação, modular a resposta

imunológica, estimular a angiogênese e aumentar da taxa de multiplicação celular (SPEES; LEE; GREGORY, 2016).

Considerando o mecanismo de ação das CTM, já existem alguns trabalhos que relatam os efeitos benéficos do tratamento de úlcera de córnea com o uso de CTM, sem a necessidade de cirurgias ou medicação em tempos alternados durante vários dias (FALCÃO et al, 2018; DENG, SANTOS & GEE, 2020).

2. MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo sobre o uso de células tronco mesenquimais halógenas para o tratamento de úlcera de córnea na clínica veterinária Oftalmovet, situada na cidade de Cascavel no Paraná. Foi realizada a avaliação dos prontuários de todos os animais acometidos com patologias oftálmicas, tratados na clínica com uso de células-tronco mesenquimais entre o período de julho de 2020 a dezembro de 2021.

Foram selecionados para o estudo todos os cães acometidos por úlcera de córnea encaminhados para o tratamento com células-tronco mesenquimais. Foram excluídos do estudo os animais que apresentavam alterações nas pálpebra, cílios e na produção do filme lacrimal. Os dados dos pacientes foram tabulados e separados em tabela excel. Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o tipo, profundidade da úlcera de córnea e se necessitou realizar associação com intervenção cirúrgica: úlcera superficial (grupo 1), úlcera superficial com intervenção cirúrgica (grupo 2), úlcera profunda (grupo 3), úlcera profunda com intervenção cirúrgica (grupo 4), úlcera indolente (grupo 5), úlcera indolente com intervenção cirúrgica (grupo 6) e úlcera com perfuração (grupo 7). Por recomendação do médico veterinário oftalmologista alguns pacientes realizaram intervenção cirúrgica de flap de conjuntiva associado a CTM, por conta da gravidade do caso, com o objetivo de auxiliar na cicatrização da úlcera. Para o estudo foi avaliado e comparado entre os grupos o tempo de cicatrização completa da úlcera de córnea para cada paciente tratado com CTM.

Para a terapia celular, foram utilizadas células-tronco halógenas derivadas de tecido adiposo, as quais foram isoladas, cultivadas e congeladas em laboratório. As células foram descongeladas e preparadas na clínica no dia de cada aplicação. O protocolo utilizado para o tratamento foi de 1 aplicação, com 4×10^6 células divididas em 12 seringas de 1ml. Uma seringa foi aplicada por via subconjuntival com auxílio de agulha de insulina, e as outras 11 seringas foram aplicadas por meio de instilação com intervalo de 1 hora entre cada aplicação. Antes do tratamento os tutores dos animais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a terapia com CTM, autorizando a publicação dos resultados obtidos com o tratamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados os dados de 88 animais encaminhados para o uso de células-tronco para o tratamento de úlcera de córnea, foram selecionados para o estudo 74 animais e 14 animais foram rejeitados, 7 animais por apresentarem alteração na produção de lágrimas (ceratoconjuntivite seca) e 7 por alterações nas pálpebras (entrópio e distiquíase).

No grupo 1, foram selecionados 30 animais com úlcera de córnea superficial que foram tratados apenas com CTM. O tempo de cicatrização completa da lesão variou de 10 a 30 dias e todos os animais apresentaram cicatrização apenas com o tratamento com CTM (tabela 1). Desses animais, 2 tiveram cicatrização da úlcera em 10 dias, 2 em 13 dias, 1 em 14 dias, 3 em 15 dias, 2 em 16 dias, 2 em 18 dias, 8 em 20 dias, 2 em 24 dias, 3 em 25 dias, 2 em 27 dias e 3 em 30 dias.

Tabela 1 - Animais com úlcera de córnea superficial que receberam apenas a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera (grupo 1).

Total de pacientes (30 animais)	Tempo para a cicatrização completa
2	10
2	13
1	14
3	15
2	16
2	18
8	20
2	24
3	25
2	27
3	30

No grupo 2: 6 animais foram tratados associando CTM com a intervenção cirúrgica para os casos de úlcera superficial, todos apresentaram cicatrização da lesão, variando entre 15 - 25 dias (tabela 2). O tempo mínimo para a cicatrização foi superior ao grupo 1, apenas tratado apenas com CTM. De todos os animais, 1 apresentou cicatrização completa com 15 dias e 5 com 25 dias.

Tabela 2 - Animais com úlcera de córnea superficial que receberam a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera e precisaram de intervenção cirúrgica (grupo 2).

Total de pacientes (6 animais)	Tempo para a cicatrização completa
1	15
5	25

No grupo 3: foram tratados apenas 2 pacientes com úlcera de profunda apenas com CTM e apresentaram o tempo de cicatrização variando entre 15 - 20 dias (tabela 3). De todos os animais, um apresentou cicatrização completa em 15 dias e o outro em 20 dias.

Tabela 3 - Animais com úlcera de córnea profunda que receberam apenas a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera (grupo 3).

Total de pacientes (2 animais)	Tempo para a cicatrização completa
1	15
1	20

No grupo 4: todos os 3 animais apresentavam úlcera de córnea profunda e foram tratados com CTM e intervenção cirúrgica. Eles apresentaram cicatrização da lesão dos dias 23 a 60, sendo que 1 apresentou cicatrização com 23 dias, 1 com 31 dias e 1 com 60 dias.

O tempo de cicatrização foi maior do que o grupo 3, apresentando tempo de cicatrização maior do que apenas utilizar CTM no tratamento das úlceras de córnea profundas.

Tabela 4 - Animais com úlcera de córnea profunda que receberam a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera e precisaram de intervenção cirúrgica (grupo 4).

Total de pacientes (3 animais)	Tempo para a cicatrização completa
1	23
1	31
1	60

No grupo 5: foram tratados 18 animais com apenas CTM para tratar úlcera de córnea indolente, variando entre 17 - 30 dias para a cicatrização completa da lesão, com apenas 1 animal não apresentando a cicatrização com o tratamento (tabela 5). De todos os animais, 1 animal apresentou cicatrização com 13 dias e 17 com 30 dias.

Tabela 5 – Animais com úlcera de córnea indolente que receberam apenas a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera (grupo 5).

Total de pacientes (18 animais)	Tempo para a cicatrização completa
1	13
17	30

No grupo 6, 3 animais apresentaram úlcera de córnea indolente e receberam terapia com CTM e cirurgia. O tempo de cicatrização variou de 15 a 20 dias, sendo que 1 animal apresentou cicatrização com 15 dias e 2 com 20 dias.

O tempo de cicatrização máximo foi menor no grupo 6, comparado com o grupo 5 com o mesmo tipo de lesão, provavelmente apresentou cicatrização em menor tempo por conta do auxílio da intervenção cirúrgica.

Tabela 6 - Animais com úlcera de córnea indolente que receberam a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera e precisaram de intervenção cirúrgica (grupo 6).

Total de pacientes (3 animais)	Tempo para a cicatrização completa
1	15
2	20

No grupo 7: Para as úlceras de córnea com perfuração todos os animais (12 animais) foram tratados com a associação da intervenção cirúrgica com CTM, por conta da gravidade dos casos, apresentando cicatrização entre 15 – 60 dias mas apenas 10 apresentaram cicatrização completa. De todos os animais, 2 apresentaram cicatrização completa em 15 dias, 6 com 30 dias e 4 com 60 dias.

Tabela 7 - Animais com úlcera de córnea com perfuração que receberam a terapia com células-tronco para tratamento da úlcera e precisaram de intervenção cirúrgica (grupo 7).

Total de pacientes (12 animais)	Tempo para a cicatrização completa
2	15
6	30
4	60

Os animais que não apresentaram cicatrização da úlcera de córnea com o tratamento de CTM associado ou não com intervenção cirúrgica, um animal do grupo 5 (tabela 5) e dois animais do grupo 7 (tabela 7), não exibiram

contaminação microbiana ou outra comorbidade que poderia ter dificultado a cicatrização da córnea.

A lesão na córnea induz a formação do processo inflamatório, onde ocorre a liberação de citocinas inflamatórias, que atraem células do sistema imune (linfócitos) para a lesão. Os linfócitos atuam limpando a lesão dos debris celulares, mas nos casos da não cicatrização da lesão ocorre a evolução da inflamação aguda para a inflamação crônica, onde os linfócitos acabam liberam enzimas que degradam o colágeno da matriz extracelular. A degradação da matriz extracelular causa a formação do tecido cicatricial (tecido fibroso ou fibrose) na córnea, a fibrose impede a passagem da luz pela córnea, limitando a visão do animal (BERCHT, 2009; MAZZI; DIAS, 2018).

As CTM's atuam no ambiente inflamatório pela produção dos fatores parácrinos no local da lesão. Os fatores parácrinos produzidos tem efeito na córnea estimulando a multiplicação celular, modulando a resposta imune, desestimulando a inflamação, a angiogênese e a formação de fibrose (PIROUNDES; KOMNENOU; PAPAIOANNOU, 2020). O efeito anti-inflamatório e modulação do sistema imune diminuem a inflamação, infiltração de linfócitos na córnea, a degeneração da matriz extracelular e a substituição da matriz extracelular por fibrose na córnea preservando a visão (HERTSENBERG et al., 2017; ZEPPIERI et al., 2017). Segundo Deng et al. (2020) o uso do meio condicionado das CTMs, composto pelos fatores parácrinos produzidos por essas células, apresenta efeitos similares ao tratamento com CTM, com a estimulação da multiplicação celular, modulação das respostas imunes, diminuição da inflamação e angiogênese.

Freitas (2018) demonstrou que apenas o uso de CTM apresentou um efeito de cicatrização melhor da úlcera de córnea profunda, em coelhos, em 30 dias comparado com o grupo que apenas realizou a intervenção cirúrgica; e Falcão e colaboradores (2019) apresentaram a cicatrização completa de úlceras de córnea profundas, em cães, com apenas CTM sem intervenção cirúrgica em 14 dias após o tratamento, obtendo resultado próximo do tempo mínimo de cicatrização do grupo 3, em 15 dias (tabela 3).

Os outros grupos 2 e 6, que associaram as CTM's com a intervenção cirúrgica, apresentaram o tempo de cicatrização menor comparado com os grupos que apenas utilizaram CTM para tratar a úlcera de córnea (grupos 1 e 5), possivelmente o uso de CTM com a intervenção cirúrgica auxiliaram na potencialização da cicatrização de úlcera de córnea apresentando um tempo menor de cicatrização. Nos casos de úlcera de córnea superficial e indolente (grupo 1, 2, 5 e 6) por apresentarem lesões nas camadas mais superficiais do epitélio corneano, poderiam apresentar o tempo de cicatrização menor comparado com lesões que afetam as camadas mais profundas da córnea, como as úlceras de córnea profundas e as perfurações (grupo 3 e 7) (BERCHT, 2009; MELO; FAGUNDES; MELO, 2018).

A desvantagem da intervenção cirúrgica é que podem ocorrer alterações nos rins por conta da anestesia. De acordo com Castro (2016) quando um animal sofre um processo anestésico, por conta de um procedimento cirúrgico, dependendo dos fármacos anestésicos utilizados no procedimento podem causar alterações nos rins, desencadeando a insuficiência renal aguda ou piorar uma doença renal crônica pré-existente. Os resultados de Falcão e colaboradores (2019) e dos grupos 1, 3 e 5 demonstram que o uso de CTM pode servir como uma alternativa de tratamento para a cicatrização da úlcera de córnea, sem a necessidade do animal sofrer um procedimento anestésico, descartando a possibilidade causar alterações após o procedimento ou piorar uma doença pré-existente.

Uma das dificuldades encontrada no estudo foi a falta de dados sobre a idade de todos os pacientes, por conta do envelhecimento os pacientes podem apresentar células mais velhas e metabolicamente menos ativas, que por consequência pode aumentar o tempo da cicatrização e do tratamento (REGULSKI, 2017) ou aumentar o risco de alterações pós-anestésicas no caso de necessidade de uma intervenção cirúrgica (HUGHES, 2008).

4. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o tratamento com células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo pode ser utilizado para úlceras de córnea, visto que apresentou resultado satisfatório na maioria dos casos tanto quando utilizado sozinho quanto quando associado à cirurgia. Apesar da heterogeneidade de casos, foi possível observar que casos de úlcera de córnea superficial, profunda, e indolentes foram beneficiadas quando foi utilizada a terapia celular. No caso de úlceras com perfuração, não seria possível utilizar somente a terapia celular em decorrência da gravidade, porém, a associação com a cirurgia pareceu também ser benéfica para o processo de cicatrização.

REFERÊNCIAS

AL-JAIBAJI, Olla. et al. Hypothermically Stored Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cell Alginate Bandages Facilitate Use of Paracrine Molecules for Corneal Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, n. 21, v. 16, aug. 2020. DOI: 10.3390/ijms21165849.

BERCHT, Stefano. **ÚLCERA DE CÓRNEA PROFUNDA EM CÃES**. 2009. Monografia (Bacharelado em medicina veterinária) – Faculdade de veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

CASTRO, Luma Tatiana Silva. **Avaliação morfofuncional do rim de cães com e sem nefropatias submetidos a anestesia**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, 2016.

DENG, Sophie X; SANTOS, Aurelie; GEE, Serina. Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles for the Treatment of Corneal Injuries and Scars. **Translational Vision Science & Technology**, v. 9, n.12, p. 1-10, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.12.1>.

FALCÃO, Mário Sérgio Almeida; et al. Effect of allogeneic mesenchymal stem cells (MSCs) on corneal wound healing in dogs. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 10, n. 5, p. 440-445, set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.04.006>.

FREITAS, Marcus Valérius de Matos. **Capacidade Regenerativa de Células-tronco Mesenquimais em lesões ulcerativas profundas de Córnea em Coelhos**. Dissertação (Doutorado em Ciência Animal) – Programa de pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2018.

HERTSENBERG, Andrew J. et al. Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding. **PLUS One**, v. 12, n. 3. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0171712.

HUGHES, J. M. L. Anaesthesia for the geriatric dog and cat. **Irish Veterinary Journal**, v. 61, n. 6, p. 380-387, jun. 2008.

KLEIN, Bladley G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2014.

MAZZI, Marcelo Fialho; DIAS, Mariza D'Agostino. Ceratite ulcerativa corneana traumática em cão: tratamento com oxigenoterapia hiperbárica. **PUBVET: Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 12, n. 12, p. 1-8, dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n12a226.1-8>.

MELO, João Cardoso; FAGUNDES, Bruno; MELO, Vera Cardoso. Tratamento de úlcera indolente em equino. *Revista Acadêmica: Ciência animal*, v. 16, n. 1, p. 1-5. 2018. DOI: 10.7213/1981-4178.2018.162501.

NAUTA, Alma J.; FIBBE, Willem E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. **BLOOD**, v. 110, n. 10, nov. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-069716>.

PIROUNDES, Demetrios. et al. **The Antiangiogenic Properties of Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Corneal Neovascularization in a Rabbit Model**. Medical Hypothesis, Discovery e Innovation Ophthalmology Jornal, v. 9, n. 2, p. 74-84, mar. 2020.

REGULSKI, Matthew J. Cellular Senescence: What, Why, and How. **Wounds**, v. 29, n. 6, p. 168-174, jun. 2017.

SILVA, Kimberly Félix. **OCORRÊNCIA DE ÚLCERA DE CÓRNEA EM CANINOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 310 CASOS**. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

SPEES, Jeffrey L.; LEE, Ryang Hwa; GREGORY, Carl A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 7, n. 125, aug. 2016. DOI: 10.1186/s13287-016-0363-7.

ZEPPIERI, Marco. et al. Adipose Derived Stem Cells for Corneal Wound Healing after Laser Induced Corneal Lesions in Mice. **Journal of Clinical Medicine**, v. 6, n. 12, dez. 2017. DOI: 10.3390/jcm6120115.