

**A fotobiomodulação no processo cicatricial da pele - revisão da literatura****Photobiomodulation in wound healing process - literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n9-207

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:10/09/2020

**Bruna Silva Gomes**

Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina

Laboratório de Biologia Molecular

Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto

Endereço: Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, CEP 13607-339, Araras, SP, Brasil

**Fernando Russo Costa do Bomfim\***

Doutorado

Laboratório de Biologia Molecular

Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto

Endereço: Avenida Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário, CEP 13607-339, Araras, SP, Brasil

Programa de Pós-graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP-EPM. Brasil

E-mail: fernandobomfim@fho.edu.br

**Gaspar de Jesus Lopes Filho**

Doutorado, Livre Docência

Programa de Pós-graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP-EPM. Brasil

Endereço: Rua Napoleão de Barros 715, 2º andar, Vila Clementino ,04024-002 - Sao Paulo, SP – Brasil

**RESUMO**

A pele é o maior órgão do corpo humano, constituída por diferentes camadas e responsável por produzir diferentes compostos proporcionando resistência e integridade ao tecido. No entanto, a pele pode sofrer lesões acidentais ou intencionais que alteram sua fisiologia normal e essas lesões desencadeiam eventos bioquímicos complexos que impulsionam o processo cicatricial, composto por três fases: inflamação, proliferação e remodelação. Este processo é dinâmico e fisiológico, contudo pode sofrer interferências por desnutrição, diabetes mellitus, tabagismo, entre outras doenças de base. Para esta revisão, foram utilizados artigos científicos em bases indexadas como Scielo, LILACS e PubMed, com os seguintes descritores segundo o DeCS: lasers, cicatrização, complicações pós-operatórias e diabetes mellitus. Na busca por instrumentos terapêuticos, estudos mostraram que a fotobiomodulação com laser de baixa intensidade (LBI) tem sido utilizado para o tratamento de feridas cutâneas. A interação luz-tecido produz efeitos fotobiológicos que induzem

respostas anti-inflamatória e analgésica, sendo outra característica o potencial bioestimulante que ocorre nas células, proporcionando uma cicatrização mais rápida. Embora a aplicação do LBI seja de simples execução, há necessidade de avaliar a especificidade dos parâmetros, uma vez que, durante o protocolo de tratamento, cada um deles é essencial para alcançar o efeito desejado. Cromóforos são moléculas com afinidade pela luz, encontram-se nas mitocôndrias que, ao entrar em contato com o LBI, geram aumento do ATP levando à ativação de fatores de transcrição, acarretando a estimulação de genes relacionados à proliferação celular, migração e produção de citocinas e fatores de crescimento, favorecendo o processo cicatricial da pele.

**Palavras-chave:** Lasers, Cicatrização, Complicações Pós-Operatórias, Diabetes Mellitus

## **ABSTRACT**

The skin is the largest tissue in the human body, consisting of different layers and responsible for producing different compounds providing resistance and integrity to the tissue. However, the skin can suffer accidental or intentional injuries that alter its normal physiology and these injuries trigger complex biochemical events that drive the healing process, composed of three phases: inflammation, proliferation and remodeling. This process is dynamic and physiological, however it can suffer interferences due to poor diet, diabetes mellitus, smoking, among other basic diseases. For this review, scientific papers were used in indexed databases like Scielo, LILACS and PubMed, with the following descriptors according to DeCS: lasers, healing, postoperative complications and diabetes mellitus. In the search for therapeutic instruments, studies have shown that photobiomodulation with low-level laser (LLL) has been used for the treatment of skin wounds. The light-tissue interaction produces photobiological effects that induce anti-inflammatory and analgesic responses, another characteristic being the biostimulatory potential that occurs in cells, providing faster healing. Although the application of LBI is simple to perform, there is a need to assess the specificity of the parameters, since, during the treatment protocol, each one of them is essential to achieve the desired effect. Chromophores are molecules with affinity for light, found in mitochondria that, upon contact with the LBI, generate increased ATP leading to the activation of transcription factors, causing the stimulation of genes related to cell proliferation, migration and production of cytokines and growth factors, favoring wound healing process.

**Keywords :**Lasers, Wound Healing, Postoperative Complications, Diabetes Mellitus

## **1 INTRODUÇÃO**

A pele é composta por três estruturas de tecidos: epiderme, derme e hipoderme. Diversas células compõem este tecido, queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e de Merke, sendo que a integridade estrutural e a função da pele dependem principalmente da matriz extracelular (MEC), constituída por componentes celulares, além de proteínas (colágeno, elastina e fibrina), proteoglicanos (ácido hialurônico e condroitina), glicoproteínas (fibronectina e laminina), água e eletrólitos<sup>1-2</sup>.

A homeostase destes elementos são fundamentais para que o processo cicatricial da pele ocorra normalmente, contudo danos tissulares sejam físicos, químicos ou biológicos podem ser responsáveis por modificações na cicatrização, à vista disso, esse processo é complexo e dividido

em várias fases, dinâmico, que podem se sobrepor, assim como podem ser inibidas ou influenciadas negativamente por vários fatores intrínsecos e extrínsecos<sup>3-4</sup> .

Os fatores endógenos e exógenos podem interferir no processo de cicatrização, proporcionando efeitos indesejáveis, locais ou sistêmicos; dentre eles, estão a radiação UV-B, o tabagismo, o alcoolismo e as doenças de base. A cicatrização, quando associada a estes fatores, passa a ser um problema para a prática clínica, especialmente relacionada aos procedimentos invasivos, como as cirurgias<sup>5-6</sup>.

A busca por melhores efeitos no processo cicatricial tem levado ao uso da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade, que atua utilizando a conversão de sinais químicos exercidos pela luz em sinais biológicos. Para desencadear o efeito biológico da irradiação laser, a energia depositada nos tecidos produz uma ação primária ou direta, com efeitos locais fototérmicos, fotoquímicos e fotoelétricos ou bioelétricos. Desta forma, o laser de baixa intensidade (LBI) tem capacidade de modular a função dos fibroblastos e a consequente alteração na produção de fibras colágenas e elásticas, fundamentais para manutenção tecidual<sup>7-8-9</sup>.

O objetivo desta revisão de literatura é elucidar os principais pontos relacionados à fotobiomodulação com laser de baixa intensidade no processo cicatricial da pele.

## **2 MÉTODO**

Para este estudo, foi realizada uma pesquisa integrativa de literatura, através de artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais entre 1996 e 2020, indexados em bancos de dados como PubMed, LILACS e Scielo. Os descritores (DeCS) utilizados para realizar a pesquisa dos artigos nas bases de dados foram: lasers, cicatrização, complicações pós-operatórias e diabetes mellitus. Esses termos foram pesquisados isolados ou combinados usando AND ou OR nos Termos MeSH. Os artigos encontrados foram selecionados para entender o processo de cicatrização normal e anormal, os princípios da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade e como as propriedades biomodulatórias dessa fotobiomodulação promovem o processo de cicatrização. Os efeitos da fotobiomodulação nos artigos selecionados foram avaliados por testes em animais, séries de casos e ensaios clínicos comparando o tempo de cicatrização em diferentes condições.

## **3 CICATRIZAÇÃO TECIDUAL**

A pele é um órgão tido como barreira de proteção contra agentes externos e, embora seja resistente, pode sofrer lesões com facilidade, afetando a sua fisiologia. Essas lesões desencadeiam eventos bioquímicos complexos, que impulsionam um processo cicatricial, sendo importante que

estes eventos funcionem de forma equilibrada, pois o desequilíbrio pode originar cicatrizes hipertróficas e queloides. O processo cicatricial tradicionalmente é dividido em três fases básicas: inflamação, proliferação e remodelação (Tabela 1)<sup>10-11-12-13-14</sup>.

As cicatrizes são consequências inevitáveis de lesões intencionais ou acidentais caracterizadas por um processo dinâmico e imediato, quase sempre ocasionando resultados satisfatórios; contudo, existe o risco de sofrer interferências em consequência de inúmeros fatores, sendo estes: idade avançada, imobilidade, doenças crônicas, imunossupressão e desnutrição, entre outros. Alguns estudos apontam que a deficiência nutricional é um fator considerável, pois pode interferir em todas as fases. Cada composto nutriente exerce papel único e a ausência desses componentes retarda a cicatrização e afeta na qualidade da cicatriz<sup>15-16-17</sup>.

Tabela 1. Fases do processo cicatricial, componentes e resultados de cada fase.

<b>FASE</b>	<b>PERÍODO (TEMPO)</b>	<b>CÉLULAS ATIVADAS</b>	<b>FUNÇÕES-LIBERAÇÃO</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>INFLAMATÓRIA</b>	24 a 48 horas	Plaquetas	Fator de crescimento (FC) derivado das plaquetas (PDGF); FC de transformação- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ ); FC transformação- $\beta$ (TGF- $\beta$ ); FC epidérmico (EGF)	Coagulação e hemostasia; formação do coágulo de fibrina; matriz provisória
		Neutrófilos	Fagocitose de microrganismos estranhos	Manter o ferimento limpo de infecções
		Macrófagos	Ativam fibroblastos e células endoteliais	Início da fase proliferativa
<b>PROLIFERATIVA</b>	72 horas a 7 dias	Fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais	FC epidérmico vascular (VEGF)	Angiogênese
		Hemácias Leucócitos MEC	Proteoglicanos, ácido hialurônico, colágeno e fibronectina	Tecido de granulação
<b>REMODELAMENTO</b>	14 dias a meses ou anos	Fibroblastos	Nova matriz extracelular (MEC) Deposição de colágeno	Força mecânica e tensil; retração da ferida

Diversos fatores fisiológicos influenciam o processo cicatricial. Assim, são conhecidos mais de cem fatores fisiológicos que contribuem para as deficiências da cicatrização, tais como, menor função de macrófagos, menor deposição de colágeno, diminuição na angiogênese, menor divisão celular de fibroblastos e células endoteliais, menor deposição de matriz extracelular (MEC), menor capacidade de reestruturação da epiderme e também condições inerentes ao paciente como, diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, tabagismo, vascularização; esses fatores

devem ser levados em consideração no ato operatório, pois podem acarretar alterações na cicatrização pós-operatória<sup>18-19</sup>.

Essas alterações podem ser encontradas em pacientes diabéticos, pois os mesmos possuem alterações importantes em relação ao processo cicatricial, geralmente relacionadas à diminuição da resposta aos fatores de crescimento (FC), modificações nas proteínas da via de sinalização da insulina e à produção de espécies reativas de oxigênio (EROS/ROS)<sup>20-21-22</sup>.

A alteração na produção de EROS é relacionada a disfunções do sistema endotelial inerentes ao paciente diabético, desregulando a função vascular e diminuindo a oferta de óxido nítrico, que, em condições fisiológicas, atua como um potente vasodilatador, aumentando o fluxo sanguíneo e a angiogênese, sendo que, em situações de estresse oxidativo com aumento de EROS, há diminuição na oferta de NO, acarretando isquemia local e prejudicando o processo cicatricial, fatores que podem estar relacionados à microangiopatia diabética<sup>23-24</sup>.

A vascularização periférica é outro ponto chave no processo cicatricial, uma vez que são observadas alterações na força tensil, deposição de colágeno e densidade de fibras colágenas em animais hipertensos<sup>25</sup>, ou ainda, menor capacidade cicatricial, maior tempo para fechamento das lesões e aumento na incidência de deiscência das anastomoses de pacientes hipertensos submetidos a anastomoses de cólon<sup>26</sup>, fatos estes relacionados às mudanças da arquitetura da matriz extracelular e também da menor adesão à célula-matriz<sup>27</sup>.

Esses fatores também são observados em pacientes obesos, cujas alterações se dão devido ao constante estado inflamatório e redução do fluxo sanguíneo na lesão, redução da microperfusão, disponibilidade de oxigênio especialmente em lesões periféricas, além de sobrecarregar o sistema cardiovascular, retardando o processo de cicatrização, que também contribuem para a deiscência da lesão<sup>28-29</sup>.

O processo inflamatório constante também é encontrado nos pacientes tabagistas que contribui para o aumento da morbidade pós-operatória, incluindo o processo cicatricial, já que a fase inflamatória da cicatrização da ferida é mais lenta, uma vez que a nicotina promove a liberação de EROS de forma sistêmica, levando ao aumento de neutrófilos circulantes e teciduais, que manterão o processo inflamatório e também levarão à hipóxia tecidual<sup>30-31-32</sup>.

#### **4 FOTOBIMODULAÇÃO E O PROCESSO CICATRICAL**

A fotobiomodulação por laser de baixa intensidade, também conhecida como laserterapia, tem sido alvo de pesquisas para o tratamento de feridas cutâneas. A palavra LASER é uma abreviação para “*light amplification by stimulated emission of radiation*”, definida como fonte de

luz monocromática, intensa, coerente e colimada. Estudos demonstram que a radiação emitida pelo laser de baixa intensidade (LBI) apresenta potencial analgésico, anti-inflamatório e de bioestimulação capazes de auxiliar no processo de reparo tecidual<sup>33-34</sup>.

Embora a laserterapia pareça simples e mais rápida, é necessário a avaliação da especificidade de alguns parâmetros durante a execução de cada protocolo de tratamento, como a potência irradiada, energia, área irradiada, duração do tratamento, forma do feixe, densidade de energia e comprimento de onda, que levará a capacidade penetrante do raio laser no tecido (Tabela 2)<sup>35-36-37</sup>.

Tabela 2. Parâmetros para utilização da fotobiomodulação com laser de baixa potência.

Parâmetro	Definição	Fórmula	Unidade de Medida
<b>Potência (P)</b>	A unidade padrão de potência (força) no Sistema Internacional de Unidades (SI)	$W = J/t$ (t = time)	Watt (W)
<b>Energia (E)</b>	A unidade SI de trabalho e energia	$J = W \times t$	Joule (J)
<b>Tempo (t)</b>	Tempo em que a luz é irradiada em um tecido	$t = J/W$	segundos
<b>Densidade de energia (DE)</b>	A energia irradiada recebida por uma superfície por unidade de área	$J/cm^2$	$J/cm^2$
<b>Área</b>	Área pelo qual o feixe de luz sairá do equipamento	_____	$cm^2$
<b>Comprimento de onda (<math>\lambda</math>)</b>	600-1.000	_____	nm
<b>Forma do feixe</b>	contínuo do pulsado	_____	_____

A fotobiomodulação com laser de baixa intensidade, ao contrário de outros procedimentos médicos, não possui mecanismo térmico com potencial de corte, mas sim mecanismos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos; sendo assim, a luz emitida é absorvida através de moléculas fotorreceptoras denominadas cromóforos, presentes no citocromo C oxidase, uma enzima terminal da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons, ocasionando alterações no sistema biológico devido ao incremento na produção de ATP<sup>36-38</sup>.

Em decorrência do aumento de ATP, as células sofrem bioestimulação promovendo possíveis efeitos terapêuticos, tais como, morfodiferenciação e proliferação celular, neoformação tecidual, aumento da microcirculação local a partir da angiogênese, potencial anti-inflamatório e analgésico<sup>38</sup>.

A fotobiomodulação atua diretamente na analgesia e na modulação de mediadores inflamatórios, como histamina e prostaglandinas, além de promover a migração epitelial e a proliferação celular, modificações endoteliais, neoangiogênese, diminuição de infiltrado

inflamatório, incluindo elementos celulares como macrófagos e neutrófilos; tais efeitos influenciam na deposição de colágeno, retração e contração de lesões de pele<sup>39-40-41</sup>.

Estudos em em ratos Wistar comprovam a eficácia da utilização da fotobiomodulação, Moreira et al (2019)<sup>42</sup> observaram que a utilização de laser de baixa potência de comprimento de onda de 660nm (P=30mW, DE=6J/cm<sup>2</sup> e 10J/cm<sup>2</sup> a cada 5 dias) promoveu reparo tecidual, elevando a expressão do colágeno tipo I e modulando a resposta inflamatória. Resposta também observada por Junior et al (2002)<sup>43</sup> que observaram diminuição da expressão de COX-2 e áreas de necrose em retalhos cutâneos. Resultados obtidos por Martignago et al (2019)<sup>44</sup>, também em retalhos cutênos, observaram aumento da síntese de colágeno e redução da área de necrose, quando utilizado laser de 660nm com área de feixe de 0,028cm<sup>2</sup>, P=50mW e DE=150J/cm<sup>2</sup> por 80 segundos.

Estudos acerca da utilização da fotobiomodulação mostram ainda que existem benefícios em casos de animais expostos à nicotina, pacientes diabéticos ou submetidos a incisões cirúrgicas. Garcia et al (2012)<sup>45</sup> avaliaram a influência da fotobiomodulação com laser de 660nm, potência 30mW, energia total de 3,51J em animais submetidos à excisão cirúrgica após injeções de nicotina; os autores observaram diminuição no infiltrado inflamatório, maior diferenciação epitelial e processo cicatricial com maior deposição de colágeno nestes animais.

Em outro estudo, foram avaliados clinicamente os efeitos da fotobiomodulação em pacientes com úlceras neuro isquêmicas de pés, que apresentavam diabetes tipo 2, sendo que após 28 dias de tratamento os pacientes apresentavam tecido de granulação e margens com contração da ferida<sup>46</sup>.

Em relato de caso avaliando deiscência cirúrgica em paciente diabético, os dados clínicos mostram que a fotobiomodulação atua na aceleração do processo cicatricial, além de apresentar efeitos analgésicos que permitem o uso desta terapia em estágios iniciais do período pós-cirúrgico<sup>47</sup>.

Da mesma forma, em um estudo controle randomizado com cicatrização da pele em cirurgias ortognáticas, quando aplicado o laser de 660nm, densidade de energia de 5J/cm<sup>2</sup> e potência de 50Mw, ocorreu melhora na recuperação<sup>48</sup>. Já em um estudo de Schindl et al (2000)<sup>49</sup>, a indução da cicatrização de feridas foi relevante em uma pequena série de casos, com três pacientes que utilizaram laser HeNe com densidade de energia de 30J/cm<sup>2</sup> e potência de 30mW. Os estudos têm mostrado que a terapia com fotobiomodulação possui efeitos na otimização do processo cicatricial e não apresenta efeitos colaterais ou maiores complicações pós-cirúrgicas<sup>48-50</sup>.

**5 DISCUSSÃO**

Este estudo buscou através de uma revisão de literatura abordar os principais pontos relacionados ao processo cicatricial, possíveis causas de retardo no processo e como a fotobiomodulação com laser de baixa intensidade pode ser útil para antecipação dos eventos celulares e moleculares da cicatrização da pele. Com base na literatura, diversos eventos celulares foram relacionados à aceleração do processo cicatricial, quando foi utilizada a terapia com fotobiomodulação; nesse sentido, vários estudos demonstraram resultados positivos no processo de cura e regeneração tecidual, em pele normal ou com atraso na cicatrização<sup>34-37-38-41-42-43-44</sup>.

Os efeitos da fotobiomodulação se dão pela absorção da luz pelo fotorreceptor citocromo C oxidase, uma enzima da cadeia mitocondrial que quando excitada, ativa uma cascata de sinalização celular e acelera a transferência de elétrons; posteriormente, ocorre aumento eletroquímico na atividade mitocondrial, conferindo ainda aumento na síntese de ATP que levarão no processo cicatricial da pele à analgesia, ação anti-inflamatória, proliferação celular, neovascularização e regeneração tecidual<sup>36-51</sup>.

Estudos demonstram que lesões irradiadas com diferentes comprimentos de onda, porém com a mesma densidade de energia de 3,8J/cm<sup>2</sup> e potência de 15Mw aceleraram o processo cicatricial, diminuíram a área de lesão e número de células inflamatórias e aumentaram o número de vasos sanguíneos e fibroblastos<sup>52-53</sup>.

Embora os citados estudos evidenciem a eficácia da fototerapia com diferentes dosagens nos parâmetros, ainda existem questionamentos relacionados à dose ideal para alcançar os efeitos desejados no processo cicatricial, quanto aos fototipos dos pacientes, ao tipo de laser mais indicado, sobre a utilização de mais de um tipo de comprimento de onda sendo aplicada de forma simultânea e à fase ideal para o início da aplicação em recuperações pós-operatórias, procedimentos estéticos e odontológicos<sup>54,55</sup>.

Por outro lado, o uso do laser deve levar em conta alguns cuidados, como, lesões causadas por câncer de pele em locais que ainda possuam células malignas, uma vez que a fotobiomodulação estimula a proliferação celular na cicatrização de feridas, acarretando a preocupação de aumento na proliferação de células tumorais nas áreas irradiadas e adjacentes. Embora estes cuidados devam ser considerados, alguns estudos tem mostrado que há possibilidade do uso da fotobiomodulação em pacientes que apresentavam lesões ulcerativas por câncer de mama, com aumento de proliferação de fibroblastos, depósito de colágeno e redução do processo inflamatório<sup>49</sup>.



Pode-se considerar que a fotobiomodulação é efetiva, embora ainda existam controvérsias e resistências na prática clínica, além da possibilidade de utilização da fotobiomodulação associada a outras terapêuticas, tais como células-tronco, plasma rico em plaquetas e agentes fitoterápicos também esteja entre as perspectivas para o uso da fotobiomodulação<sup>56-57-58</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

A fotobiomodulação com laser de baixa intensidade quando aplicada sobre feridas cutâneas é capaz de promover múltiplos efeitos bioestimulantes em nível celular e molecular, tais como proliferação celular, neovascularização, síntese fibroblástica e colagênica, diminuição da dor e inflamação, sendo os comprimentos de onda entre 600 e 1.000nm e doses de energia entre 3 e 4J e potências entre 20 e 40mW, os mais utilizados para a aceleração do processo cicatricial, especialmente na cicatrização anormal; no entanto, ainda restam controvérsias e questionamentos sobre os parâmetros para emissão da fotobiomodulação e a dose terapêutica ideal para aplicação na área clínica.

**REFERÊNCIAS**

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43.
2. Valacchi G, Zanardi I, Sticozzi C, Bocci V, Travagli V. Emerging topics in cutaneous wound repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1259(1):136-144.
3. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao Y, Cho MK, He T, et al. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol* 2009;174(1):101–104.
4. Tziotzios C, Profyris C, Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):1-10.
5. Singer, A. J.; Clark, R. A. F. Cutaneous wound healing. *N Engl. J. Med.* 1999;341(10):738-746.
6. Yu SH, Bordeaux JS, Baron ED. The immune system and skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:182-191
7. Solmaz H, Ulgen Y, Gulsoy M. Photobiomodulation of wound healing via visible and infrared laser irradiation. *Lasers Med Sci.* 2017;32(4):903-910.
8. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(4):183-184.
9. Tabakoglu HO, Sani MM, Uba AI, Abdullahi UA. Assessment of circular wound healing in rats after exposure to 808-nm laser pulses during specific healing phases. *Lasers Surg Med.* 2016;48(4):409-415.
10. Tazima MFGS, Vicente YAMVA, Moriya T. Biologia da ferida e cicatrização. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2008;41(3):259-264.
11. Oliveira IVP, Dias RVC. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Vet Bras.* 2012;6(4):267-271.
12. Laureano A, Rodrigues AM. Cicatrização de feridas. *Rev da SPDV.* 2011;69(3):355-355.
13. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(2):94-101.
14. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-1542.
15. Bottoni A, Bottoni A, Rodrigues RC, Celano RMG. Nutrição na cicatrização/role of nutrition in healing. *Rev Cienc em Saúde.* 2011;1(1):98-103.
16. Antunes MM, Domingues CA. As principais alterações posturais em decorrência das cicatrizes de cirurgias plásticas. *Rev ConsScientiae Saúde.* 2008;7(4):509- 517.

17. Kreisner PE, Oliveira MG, Weismann R. Cicatrização hipertrófica e quelóides: revisão de literatura e estratégias de tratamento. *Rev Cir Traumotol Buco- Maxilo-Fac.* 2005;5:9-14.
18. Ferreira CM, D'Assumpção EA. Cicatrizes hipertróficas e queloides. *Rev Bras Cir Plást.* 2006;21(1):40-48.
19. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006;14(5):558-565.
20. Maruyama K, Asai J, Masaaki li, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1178-1191.
21. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J. Clin Invest.* 2007;117(5):1219–1222.
22. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med.* 2012;2012: 918267.
23. Saccà SC, Izzotti A. Focus on molecular events in the anterior chamber leading to glaucoma. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(12):2197-2218.
24. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation end products in diabetes-induced vascular injury. *J Pharmacol Sci.* 2005;97(3):305-311.
25. Biondo-Simões MLP, Alcantara EM, Dallagnol JC, Yoshizumi KO, Torres LFB, Borsato KS. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(2):74-78.
26. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut* 1996;38(5):714-8.
27. Intengan HD, Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(1 Pt 2):569-574.
28. Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem.* 2007;42:63-91.
29. Ryu J, Loza CA, Xu H, Zhou M, Hadley JT, Wu J, et al. Potential roles of adiponectin isoforms in human obesity with delayed wound healing. *Cells.* 2019;8(10):1134.
30. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17(8):426-435.
31. Hoyos A, Southard C, DeCamp MM. Perioperative smoking cessation. *Thorac Surg Clin.* 2012;22(1):1-12.

32. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(4):373-383.
33. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, smoking cessation, and nicotine replacement therapy. *Ann Surg.* 2012;255(6):1069-1079.
34. Andrade FSSD, Clarck RMO, Ferreira ML. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. *Rev Col Bras de Cir.* 2014;41(2):129-133.
35. Ortiz MCS, Carrinho PM, Santos AAS, Gonçalves RC, Parizotto NA. Laser de baixa intensidade: princípios e generalidades – Parte 1. *Fisioter Bras.* 2001;2(4):221-240.
36. Karu TI. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(2):159-160.
37. Barbosa LS, Parisi JR, Viana LC, Carneiro MB, Silva JRT, Silva ML, et al. The photobiomodulation (658, 830 and 904nm) on wound healing in histomorphometric analysis. *Fisioter Mov.* 2020;33.
38. Farivar S, Malekshahabi T; Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2014;5(2):58-62.
39. Henriques ACG, Cazal C, Castro JFL. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão de literatura. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(4):295-302.
40. Arany PR. Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. *J Dent Res.* 2016;95(9):977-984.
41. Khan I, Arany PR. Photobiomodulation therapy promotes expansion of epithelial colony forming units. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(11):550-555.
42. Moreira SH, Pazzini JM, Álvares JLG, Cassino PC, Bustamante CC, Bernardes FJL, et al. Evaluation of angiogenesis, inflammation, and healing on irradiated skin graft with low-level laser therapy in rats (*Rattus norvegicus albinus wistar*). *Lasers Med Sci.* 2020;35(5):1103-1109.
43. Junior IE, Masson IB, Oshima CTF, Paiotti APR, Liebano RE, Plapler H. Low- level laser irradiation, cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and necrosis of random skin flaps in rats. *Lasers Med Sci.* 2012;27(3):655-660.
44. Martignago CCS, Tim CR, Assis L, Neves LMG, Bossini PS, Renno AC, et al. Comparison of two different laser photobiomodulation protocols on the viability of random skin flap in rats. *Lasers Med Sci.* 2019;34(5):1041-1047.
45. Garcia VG, Macarini VC, Almeida JM, Bosco AF, Nagata MJH, Okamoto T, et al. Influence of low-level laser therapy on wound healing in nicotina-treated animals. *Lasers Med Sci.* 2012;27(2):437-443.

46. Maiya AG, Kumar AS, Hazari A, Jadhav R, Ramachandra L, Hande HM, et al. Photobiomodulation therapy in neuroischaemic diabetic foot ulcers: A novel method of limb salvage. *J Wound Care*. 2018;27(12):837-842.
47. Dixit S, Maiya A, Umakanth S, Borkar S. Photobiomodulation of surgery wound dehiscence in a diabetic individual by low-level therapy following median sternotomy. *Indian J Palliat Care*. 2013;19(1):71-75.
48. Sadighi A, Momeni H, Shirani AM. Effect of low-level laser therapy on wound recovery and sequelae after orthognathic surgery: A randomized controlled trial. *Dent Hypotheses*. 2019;10(3):58-64.
49. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Mossbacher U, Schindl L. Low intensity laser irradiation in the treatment of recalcitrant radiation ulcers inpatients with breast cancer—long-term results of 3 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(1):34–37.
50. Herascu N, Velciu B, Calin M, Savastru D, Talianu C. Low-level laser therapy (LLLT) efficacy in post-operative wounds. *Photomed Laser Surg*. 2005; 23(1):70-73.
51. Karu TI. Cellular and molecular mechanisms of photobiomodulation (Low- power laser therapy). *IEEE J Sel Top Quantun Electron*. 2014;20(2):143-148.
52. Rocha Júnior AM, Oliveira RG, Farias RE, Andrade LCF, Aarestrup FM. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):150-156.
53. Rodrigues SSMFG, Sotto-Maior BS, Aquino DR, Anbinder AL. Efeitos do laser de baixa potência, sob diferentes protocolos, no reparo de feridas cutâneas em ratos. *ClipeOdonto – UNITAL*. 2009;1(1):31-37.
54. Gupta A, Dai T, Hamblin MR. Effect of red and near-infrared wavelengths on low-level laser (light) therapy induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice. *Lasers Med. Sci*. 2014;29(1), 257–265.
55. Trivelin MLOAA, Alchorne AOA, Marques ERMC, Alchorne MMA, Silva MF, Freixadas EMR, Trivelin SAA, Chavantes, MC. Avaliação do efeito clínico da terapia de fotobiomodulação com uso do laser de baixa intensidade em rosácea eritêmato-telangiectásica: Estudo piloto. *Braz. J. of Develop*. 2020; 6(7), 50152-50175.
56. Lamaro-Cardoso A, Bachion MM, Morais JM, Fantinati MS, Milhomem AC, Almeida VL, et al. Photobiomodulation associated to cellular therapy improve wound healing of experimental full thickness burn wounds in rats. *J Photochem Photobiol B*. 2019;194:174-182.
57. Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2012;38(4):623- 630.
58. Ahmed OM, Mohamed T, Moustafa H, Hamdy H, Ahmed RR, Aboud E. Quercetin and low level laser therapy promote wound healing process in diabetic rats via structural reorganization and modulatory effects on inflammation and oxidative stress. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:58-73.