

**CENTRO UNIVERSITÁRIO CENTRAL PAULISTA  
CURSO DE FISIOTERAPIA**

**AURENI MARIA RIBEIRO LEITE DE BRITO**

**LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS  
DIABÉTICAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**SÃO CARLOS**

**2019**

**AURENI MARIA RIBEIRO LEITE DE BRITO**

**LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS  
DIABÉTICAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso em  
Fisioterapia, apresentado ao Centro  
Universitário Central Paulista, como requisito  
para obtenção do título de Bacharel em  
Fisioterapia, sob orientação da Profa. Ms.  
Luciene Maria Barbieri Ázar.

**SÃO CARLOS**

**2019**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho em primeiro lugar a Deus que sempre está ao meu lado,  
guiando-me e dando forças nessa jornada.

Dedico ao meu marido Antonio Brito que sempre foi meu incentivador na  
realização desse sonho.

Dedico aos meus filhos Antony Brito e Guilherme Brito que são minhas fontes de  
força e amor.

Dedico aos anjos em forma de pessoas que Deus colocou em meu caminho.

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, meu pai misericordioso que sempre está comigo me guiando e dando entendimento para que eu possa enfrentar todos os obstáculos da vida.*

*Ao meu marido Antonio Brito por todo amor, compreensão e apoio, pois foi através de toda força e colaboração que consegui chegar onde cheguei.*

*Aos meus filhos Antony Brito e Guilherme Brito que mesmo em meio a minha ausência me deram toda estrutura e motivo para me tornar a pessoa que sou hoje e pela confiança e amor que me fortalece todos os dias.*

*Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte da minha vida nessa etapa e de alguma maneira me ajudaram.*

*Aos meus professores pelos ensinamentos e incentivos transmitidos durante essa jornada que colaboraram para minha formação e em especial a minha orientadora Profa. Ms. Luciene Barbieri Ázar, pelo carinho, apoio e confiança depositado em mim.*

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar na literatura a eficácia da laserterapia de baixa intensidade (LLLT) para analgesia e regeneração tecidual, e verificar os parâmetros utilizados nos estudos a fim de elaborar protocolos eficazes. **Métodos:** Uma revisão de literatura foi realizada após uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline / PubMed, Lilacs, Embase, Scielo e listas de busca ativa de referências bibliográficas dos artigos selecionados até novembro de 2019. A busca foi realizada de acordo com as orientações do PRISMA (Itens de Relatórios Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise). A busca no banco de dados foi realizada utilizando-se a seguinte terminologia: *“laser therapy” or “photobiomodulation” and “diabetic wound” and “wound healing”*. Foram incluídos artigos completos publicados em periódicos nacionais e internacionais, em inglês e português, de 2001 sobre o assunto até novembro de 2019, que abordou o uso da LLLT na ferida diabética. **Resultados:** Foram encontrados 32 estudos que abordavam o tema em questão, porém somente 7 atendiam os critérios de inclusão desta revisão. Todos os estudos incluídos foram experimentais e o laser mais utilizados nos estudos foi o infravermelho, com energias variando de 0.25 J – 42 J. **Conclusão:** Os estudos avaliados nesta revisão demonstram que a LLLT é uma terapia eficaz no tratamento de úlceras diabéticas.

**Palavras chave:** Fotobiomodulação; fisioterapia; Diabetes Mellitus e analgesia.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate in the literature the efficacy of low-level laser therapy (LLL) for analgesia and tissue regeneration and to verify the parameters used in studies in order to develop effective protocols. **Methods:** A literature review were performed following a literature search in the Medline/PubMed, Lilacs, Embase, Scielo databases and active search lists of bibliographic references of the selected articles until November 2019. The search was performed according to the guidelines. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). The database search were performed using the following terminology: “laser therapy” or “photobiomodulation” and “diabetic wound” and “wound healing”. Complete articles published in national and international journals, in English and Portuguese, from the first publication on the subject until November 2019, which addressed the use of LLLT in the diabetic wound were included. **Results:** We found 32 studies that addressed the issue in question but only 7 met the inclusion criteria of this review. All included studies were experimental and the most commonly used laser in the studies was infrared, with energies ranging from 0.25 J - 42 J. **Conclusion:** The studies evaluated in this review demonstrate that LLLT is an effective therapy for treating diabetic ulcers.

**Keywords:** Fotobiomodulation; Physiotherapy; Diabetes Mellitus and analgesia.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> .....	10
<b>Tabela 2</b> .....	15

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	12
<b>3 OBJETIVO GERAL</b> .....	13
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	14
<b>5 RESULTADOS</b> .....	15
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	19
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	21
<b>8 REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	22

## 1 INTRODUÇÃO

O conceito de lesão de pele ou ferida é tão variado quanto os tipos existentes, sendo definido como a ruptura estrutural e fisiológica do tegumento cutâneo, da membrana mucosa ou de qualquer parte do corpo, podendo ser causada por agentes físicos, químicos ou biológicos. As feridas variam em extensão e profundidade, podendo ser superficiais, quando limitadas à epiderme, à derme e à hipoderme, ou profundas, quando fâscias, músculos, aponeuroses, articulações, cartilagens, tendões, ligamentos, ossos, vasos e órgãos cavitários são atingidos. A ferida é aguda quando há ruptura da vascularização com desencadeamento imediato do processo de hemostasia e crônica quando há desvio na sequência do processo cicatricial fisiológico, sendo caracterizada por uma resposta mais proliferativa do que exsudativa (CHIBANTE, et al. 2015).

As feridas levam ao comprometimento da função fisiológica dos tecidos envolvidos, implicando em uma solução de continuidade, na superfície dérmica ou mucosa, acompanhada de processo inflamatório (SANTOS, et al. 2009). As úlceras são comuns em pacientes com deficiências circulatórias, associadas a doença de base como, diabetes, podendo ocorrer lesões escavadas, circunscritas, com profundidades variáveis, desde a pele, até músculos (TIAGO, 1996).

O Diabetes Mellitus (DM) provoca o surgimento de úlceras nos membros inferiores que poderão resultar em amputações quando não tratadas corretamente (CAMÕES BARBOSA, et al. 2011). Em 2010, o número de brasileiros com diabetes chegou a 7,6 milhões, e a estimativa é que deverá aumentar, em uma projeção de 20 anos, para 12,7 milhões. O Brasil está em quinto lugar com o maior número absoluto de diabéticos no mundo e permanecerá na mesma posição em 2030 segundo a Federação Internacional de Diabetes, sendo esse um fator alarmante (TCHIEDEL, PUÑALES, 2013).

As úlceras diabéticas são ocasionadas geralmente por uma tríade patológica que envolve a neuropatia, a doença vascular periférica e as infecções. Cada um destes fatores pode estar presente de forma isolada ou combinada, tornando o quadro clínico mais complexo. Quanto maior for a duração e a severidade da hiperglicemia ao longo dos anos para a doença, maior será o risco para o surgimento destas complicações crônicas (SIMMONS, 1994).

Devido à complexidade envolvida no processo de regeneração de úlceras diabéticas bem como as propriedades físicas do meio e processos regenerativos, a modalidade da laserterapia de baixa intensidade (LLLT) tem sido utilizada com sucesso na regeneração de lesões, por promover efeitos fotobiológicos que estimulam a cicatrização de tecidos (BRASSOLATTI, et al. 2016).

Nas últimas décadas a LLLT vem ganhando destaque, é uma forma de fototerapia envolvendo a aplicação de luz monocromática e coerente de baixa potência, através da LLLT é possível se obter sucesso, na indução da cicatrização, reparação de feridas e aumento da vascularização local (GUIRRO, 2004; BOSSINI et al. 2009). Já foi comprovada através dos amplos efeitos sobre os tecidos, como nos trófico-regenerativos, moduladores da resposta inflamatória e analgésicos, sendo demonstrados em estudos in vitro e in vivo (SOBANKO et al. 2008; BRASSOLATTI et al. 2016; ANDRADE et al. 2017). Atualmente são descritos quatro tipos de LLLT, sendo eles: HeNe (hélio neônio), AlGaInP (alumínio, gálio, índio e fósforo), AsGaAl (arseneto, gálio e alumínio) e o AsGa (arseneto de gálio), que se diferem quanto ao comprimento de onda, feixe e potência de pico (Tabela 1).

**Tabela 1** - Comprimento de onda, regime, feixe e potência de pico das LLLT

<b>Tipo de laser</b>	<b>Comprimento de onda (nm)</b>	<b>Regime/feixe</b>
<b>HeNe</b>	632,8	Contínuo visível
<b>AlGaInP</b>	660	Contínuo visível
<b>AsGaAl</b>	808-830	Contínuo Não visível
<b>AsGa</b>	904	Pulsado Não Visível

**Fonte:** Guirro, Guirro, 2004.

Acredita-se que a ação da LLLT ocorre através da absorção da luz pelos cromóforos mitocondriais, em particular o Citocromo C Oxidase (CCO), localizado na cadeia respiratória dentro das mitocôndrias (KARU 2004), e por fotorreceptores na membrana plasmática das células. Acredita-se que a energia absorvida é convertida em energia metabólica, sendo esta utilizada na cadeia respiratória ocasionando a ativações da cadeia de transporte de elétrons e o aumento da produção de ATP. Conseqüentemente, uma cascata de eventos ocorre nas mitocôndrias, que leva a bioestimulação de vários processos como a

mudança na concentração de espécies reativas de oxigênio (EROS), do Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e do óxido nítrico (NO) (KARU 2004).

Para que a LLLT promova de fato a bioestimulação o conceito de janela-terapêutica é frequentemente discutido na literatura. Estando estritamente relacionado com a Lei de Arndt-Schultz que prediz que as células modificam sua atividade biológica em função da quantidade de estímulo aplicado, ou seja, o efeito da FBM é dose-dependente dos parâmetros utilizados, podendo ser observado bioestimulação quando aplicado doses adequadas, inibição quando utilizado doses altas e ainda pode-se não observar nenhuma reação se a dose empregada for muito baixa (HUANG, et al. 2011).

Apesar da LLLT ser apresentada na literatura como uma técnica eficaz na regeneração tecidual, existe uma grande discrepância entre a parametrização adequada.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Acredita-se que a ação da LLLT ocorre através da absorção da luz pelos cromóforos mitocondriais, em particular o Citocromo C Oxidase (CCO), contido na cadeia respiratória localizada dentro das mitocôndrias (KARU 2004), e talvez também por fotorreceptores na membrana plasmática das células.

Porém, justificamos a realização dessa revisão para reunir os estudos, sistematizar, padronizar os parâmetros, e eficácia da LLLT para a promoção de analgesia e regeneração tecidual que ainda não são totalmente esclarecidos.

### **3 OBJETIVO**

Avaliar na literatura protocolos utilizados para a promoção de analgesia e cicatrização de úlceras diabéticas através do laser de baixa intensidade.

#### 4 MATERIAL E MÉTODOS

Uma revisão de literatura foi realizada após uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline/PubMed, Lilacs, Embase, Scielo e listas de busca ativa de referências bibliográficas dos artigos selecionados até novembro de 2019. A busca foi realizada de acordo com as orientações do PRISMA (Itens de Relatórios Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise). A busca no banco de dados foi realizada utilizando-se a seguinte terminologia: *“laser therapy” or “photobiomodulation” and “diabetic wound” and “wound healing”*.

Foram incluídos apenas estudos em que foi relatado o uso da LLLT em indivíduos ou animais com de ferida/ulcera diabética. Foram incluídos artigos completos publicados em periódicos nacionais e internacionais, em inglês e português, desde a primeira publicação sobre o assunto até novembro de 2019, que abordou o uso da LLLT na ferida diabética.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e estudos experimentais publicados em artigos completos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra para garantir que eles se encaixassem nos critérios de elegibilidade.

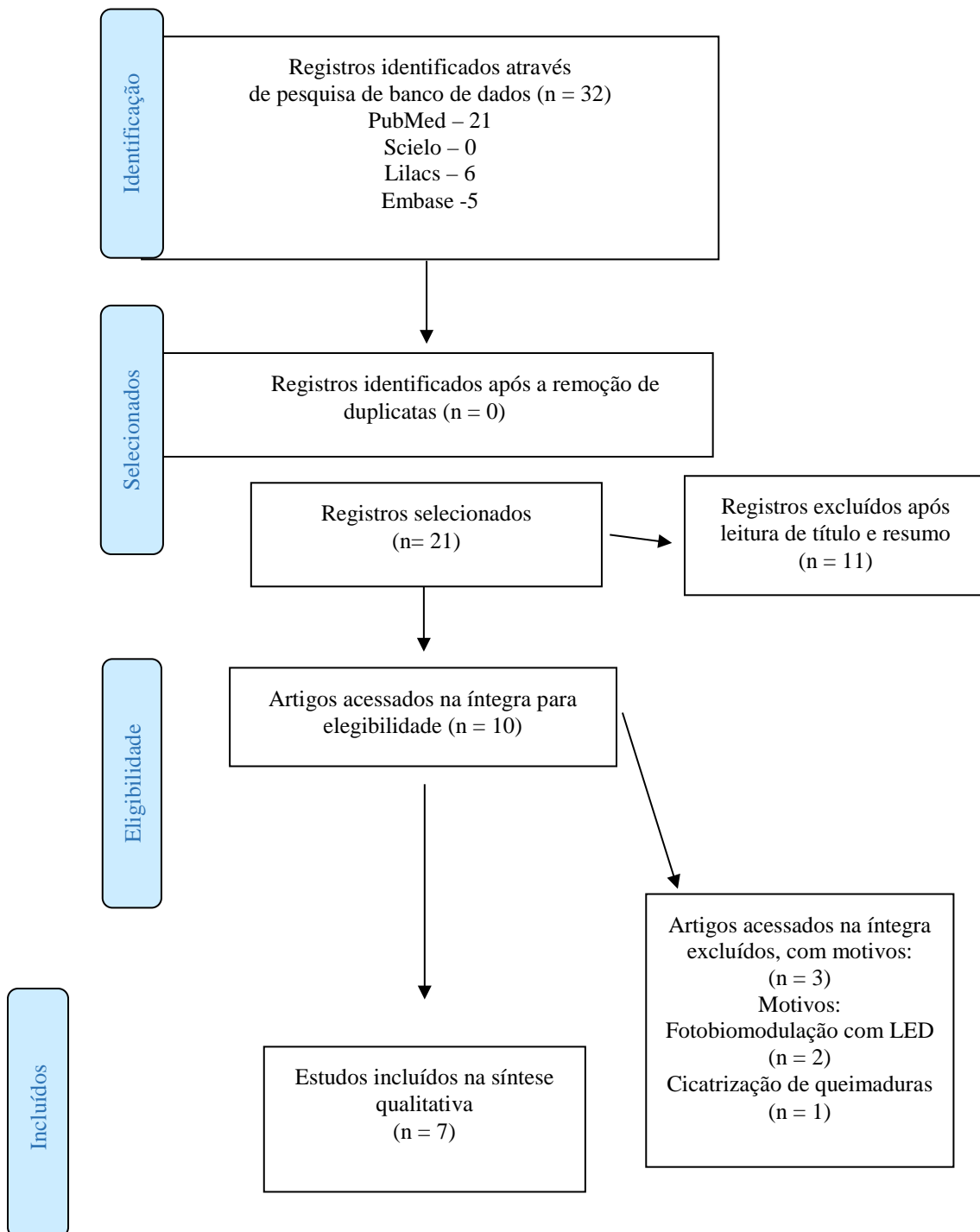
Os estudos selecionados que não atenderam aos critérios propostos como: realizar controle e randomização da amostra, não utilizar LLLT como recurso primário, resultados publicados em anais de congressos ou artigos de revisão foram excluídos.

Selecionamos estudos que investigaram a ação da LLLT como recurso de tratamento primário para ferida/úlceras diabéticas.

## **5 RESULTADOS**

Mediante a busca foram encontrados 32 estudos (PubMed: 21; Scielo: 0; Lilacs:6; Embase: 5), após a remoção dos estudos duplicados resultaram-se 21. Após a leitura do título e o resumo foram excluídos 11 artigos, após mais 3 foram excluídos por não atenderem o objetivo da pesquisa, totalizaram-se 7 artigos (Figura 1).

Na Tabela 1 estão sumarizados os achados de cada estudo randomizado e controlado que entraram para análise da presente revisão.

**Figura 1** – Fluxograma do Prisma

**Tabela 1** - Sumarização dos estudos experimentais analisados

<b>Estudos Experimentais</b>	<b><math>\Lambda</math> (nm)</b>	<b>Área transversa do feixe (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Potência (mW)</b>	<b>Modo de aplicação</b>	<b>Fluência (J/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Energia por ponto (J)</b>	<b>Nº de pontos de irradiação</b>	<b>Energia total (J)</b>
<b>Metin Güngörmüş, 2009</b>	808	1	20	Contato	10	10	1	10
<b>Vishal N Hedge, 2011</b>	632.8	0.15	7	S/Contato	1; 2; 3;4 e 5	0.15; 0.3; 0.45; 0.6 e 0.75	10	1.5; 3; 4.5; 6; 7.5
<b>Younes Jahangiri Noudeh, 2010</b>	670 810	-	500 250	Contato	10 1.33	10 12	1	10 12
<b>Istvan Stadler, 2001</b>	830	0.05	85	S/Contato	5	0.25	1	0.25
<b>PikSuan Lau, 2015</b>	808	0.0047	100 200 300	S/Contato	5	5	1	5
<b>Reza Ranjbar 2016</b>	685	0.028	15	Contato	3	0.084	5	0.42
<b>José Carlos Tatmatsu-Rocha, 2016</b>	904	0.1309	40	Contato	18.28	42	1	42

+ resultado positivo; - resultado negativo

Os sete estudos incluídos nessa revisão foram realizados em modelos experimentais, sendo utilizados ratos. Dentre os estudos, um utilizou um laser visível de HeNe com comprimento de onda de 632,8 nm, dois utilizaram um laser também visível no comprimento de onda 660 nm (AlGaInP) e cinco utilizaram laser invisível (AsGaAl) no comprimento de onda entre 808 e 830 nm (AlGaInP). Com relação ao modo de aplicação quatro estudos utilizaram técnica de contato e três utilizaram sem contato, com uma distância média de 1cm<sup>2</sup> do local de aplicação. O número de pontos irradiados variou de 1 a 10 pontos.

Com relação a potência utilizada, foi observada uma variação de 7-500mW, demonstrando a grande discrepância da parametrização utilizada. A fluência utilizada nos estudos obteve-se uma variação de 1-18cm<sup>2</sup>, demonstrando que não é necessário altas fluências para se obter resultados satisfatórios. Contudo foi observado uma grande variação para a energia total, variando de 0.25-42 J.

Somente um dos sete estudos não apresentaram aceleração do fechamento da ferida. Ressalta-se ainda que um estudo utilizou a combinação de um laser vermelho e infravermelho obtendo resultados positivos com a associação.

## 6 DISCUSSÃO

Biofísicamente a habilidade da luz laser penetrar no tecido biológico depende da escolha do comprimento de onda, sendo assim, sabemos que comprimentos de ondas baixos entre 600 – 700 nm atingem uma profundidade menor de penetração do que comprimentos de onda estipulados entre 700 – 1000 nm (KARU 2004). Com isso, alguns autores avaliaram as condições da cicatrização de queimaduras comparando diferentes comprimentos de onda.

Güngörmüş, et al. (2009) em seu estudo objetivaram investigar o efeito do laser induzido por bioestimulação na cicatrização de feridas em ratos diabéticos e concluiu que a LLLT (laser de 808 nm a  $10\text{J} = \text{cm}^2$ ) pode ter um efeito benéfico na cicatrização de feridas diabéticas, quando usado em intervalos de 2 dias.

Hegde, et al. (2011) investigaram o efeito de dois parâmetros principais de exposição, ou seja, dose e programa de tratamento na regeneração de tecido diabético e concluíram que a irradiação imediata de  $3\text{ J cm}^2$  após o ferimento teve efeito salutar na progressão da cicatrização de feridas diabéticas, possivelmente através da ativação de fibroblastos da ferida e elevação da síntese de colágeno. Testar a mesma dose otimizada com a mesma potência, comprimento de onda central, tamanho e duração do ponto laser, mas com diferentes tipos de emissor (laser de diodo e LED) para o seu potencial regenerativo de tecido é altamente recomendado.

Jahangiri, et al. (2010) avaliaram os efeitos de uma combinação de lasers de 670nm e 810nm em parâmetros de cicatrização de feridas diabéticas em ratos e destacou que a terapia LLLP com combinação aplicada de lasers de 670nm e 810nm não melhorou os parâmetros de cicatrização de feridas em um modelo de ratos diabéticos neste estudo.

Stadler, et al. (2001) objetivaram avaliar o efeito da irradiação laser de baixo nível de energia a 830 nm na resistência à tração da ferida no diabetes geneticamente determinado (diabetes tipo I) em um modelo murino de ratos. E também foi comparada a eficácia da administração do tratamento LLLT em diferentes momentos no processo de cicatrização (isto é,  $0 \pm 4$  ou  $3 \pm 7$  dias após o ferimento) e concluiu que a LLLT com frequência de  $5\text{ J/cm}^2$  a 830 nm melhora a cicatrização da ferida, medida pelo aumento da resistência à tração da ferida aos 11 e 23 dias após a lesão. O tratamento diário aos  $3 \pm 7$  dias após o ferimento parece superior aos tratamentos administrados diariamente aos  $0 \pm 4$  dias após a lesão. Um mecanismo possível para essas observações é um efeito salutar da fototerapia na síntese de colágeno.

Lau, et al. (2015) investigaram os efeitos da fotobioestimulação por irradiância do laser de diodo de infravermelho próximo a 808 nm na ferida diabética e destacou que a laserterapia de baixa potência foi capaz de promover a contração da ferida e o processo de cicatrização por meio da síntese aprimorada de fibras de colágeno e epitelização.

Ranjbar, et al. (2016) avaliaram os efeitos bioestimuladores da terapia de fotobiomodulação em 685 nm e  $3 \text{ J/cm}^2$ , através de análises microbiológicas, histológicas e biomecânicas *in vivo* na cicatrização de feridas diabéticas em ratos com infecção bacteriana induzida por *S. Aureus* e concluiu que no rato diabético a terapia de fotobiomodulação pode ser útil no manejo da infecção da ferida através de uma inibição significativa do crescimento bacteriano e uma aceleração do processo de cicatrização da ferida.

Tatmatsu-Rocha, et al. (2016) observaram se o laser infravermelho (904 nm) poderia modular respostas de estresse oxidativo / nitrosativo na pele de camundongos diabéticos feridos e concluiu que o laser (904 nm) apresenta um efeito protetor na microvasculatura, com baixos níveis de nitrito e maior proteção contra o dano oxidativo em membranas lipídicas.

O aumento de fibras de colágeno demonstrou que a LLLT pode ser eficaz na prática clínica em feridas diabéticas. Os efeitos antioxidantes benéficos observados em animais diabéticos abrem a possibilidade de usar LLLT como tratamento para feridas, como úlceras do pé diabético, e outras desordens resultantes do diabetes mellitus (TATMATSU-ROCHA, et al. 2016).

Apesar da literatura apresentar resultados promissores com a utilização da LLLT no reparo de úlceras é importante ressaltar que a discrepância entre a parametrização dificulta o estabelecimento de protocolos eficazes, assim acredita-se que novos estudos com maior rigor científico sejam realizados afim de se compreender os mecanismos de ação e os parâmetros mais adequados para esta terapia.

## **7 CONCLUSÃO**

Através dos resultados discutidos nesse estudo é possível concluir que a LLLT apresenta-se na literatura como uma alternativa eficaz nos tratamentos de úlceras diabéticas, atuando nas diversas etapas do processo de cicatrização.

Para estabelecer protocolo de LLLT para úlceras diabéticas, é necessária uma boa avaliação, baseada na localização, tamanho e profundidade.

## 8 REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, ALM et al. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice. **Lasers Med Sci.** V. 32, n. 4, p. 865-872, 2017.

BOSSINI, PS et al. Low-level laser therapy (670 nm) on viability of random skin flap in rats. **Lasers Med Sci.** V. 24, n. 2, p. 209-13, 2009.

BRASSOLATTI, P et al. Comparative effects of two different doses of low-level laser therapy on wound healing third-degree burns in rats. **Microsc Res Tech.** V. 79, n. 4, p. 313-20, 2016.

CAMÕES-BARBOSA, A et al. Low-level laser therapy in the treatment of diabetic ulcers: an evidence problem. **Acta Med Port.** V. 24, n. 4, p. 875-80, 2011.

CHIBANTE, CLP et al.. Perfil de clientes hospitalizados com lesões cutâneas. Perfil de clientes hospitalizados com lesões cutâneas. **Rev Cubana Enferm.** V. 31, n. 4, 2015.

GUIRRO, ECO; GUIRRO, RRJ. Fisioterapia Dermato Funcional: fundamentos, recursos, patologias. 3ª ed., Capítulo 4, 2004, Barueri, São Paulo: ed. Manole.

GÜNGÖRMÜŞ, M; AKYOL, UK. Effect of biostimulation on wound healing in diabetic rats. **Photomed Laser Surg.** V. 27, n. 4, p. 607-610, 2009.

HEGDE, VN et al. Effect of laser dose and treatment schedule on excision wound healing in diabetic mice. **Photochem Photobiol.** V. 87, n. 6, p. 1433-41, 2011.

HUANG, Y et al. Biphasic dose response in low level laser therapy – An update. **Dose Response.** V. 9, p. 602-618, 2011.

JAHANGIRI, NY et al. A combination of 670 nm and 810 nm diode lasers for wound healing acceleration in diabetic rats. **Photomed Laser Surg.** V. 28, n. 5, p. 621-7, 2010

KARU, TI; PYATIBRAT, LV; KALENDO, GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **Photochem Photobiol Sci.** V. 3, p. 211-216, 2004.

LAU, P et al. Photobiostimulation effect on diabetic wound at different power density of near infrared laser. **J Photochem Photobiol B.** V. 151, p. 201-7, 2015.

RANJBAR, R; TAKHTFOOLADI, MA. The effects of photobiomodulation therapy on Staphylococcus aureus infected surgical wounds in diabetic rats. A microbiological, histopathological, and biomechanical study. **Acta Cir Bras.** V. 31, n. 8, p. 498-504, 2016.

SANTOS, RP; NASCIMENTO CA; ANDRADE EN. Uso da eletroestimulação de alta voltagem na cicatrização de úlceras venosas. **Fisioter Mov Curtitiba.** V. 22, n. 4, p. 615-623, 2009.

SIMMONS, DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: KAHN CR, WEIR GC. Joslin's diabetes mellitus. 13ª ed, Cap. 39, p. 665-90, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.

SOBANKO, JF; ALSTER, TS. Efficacy of low-level laser therapy for chronic cutaneous ulceration in humans: a review and discussion. **Dermatol Surg.** V. 34, n. 8, p. 991-1000, 2008.

STADLER, I et al. 830-nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. **Lasers Surg Med.** V. 28, n. 3, p. 220-6, 2001.

TATMATSU-ROCHA, JC et al. Low-level laser therapy (904nm) can increase collagen and reduce oxidative and nitrosative stress in diabetic wounded mouse skin. **J Photochem Photobiol B.** V.164, p. 96-102, 2016.

TIAGO, F. Feridas: etiologia e tratamento. 3ª ed., Cap. 1, Ribeirão Preto: FAEPA, 1996.

TSCHIEDEL, B; PUÑALES, M. Insulinas: insulinizando o paciente com diabetes. 2ª ed., Cap. 2, São Paulo: AC Farmacêutica, 2013.