

## Efeito do laser HeNe na cicatrização de feridas diabéticas em ratos

Effect of HeNe laser on the healing of diabetic wounds in rats

HeNe Efecto láser en la curación de heridas en ratas diabéticas

Pâmella Ferreira Rodrigues<sup>1</sup>, Josimar Batista Ferreira<sup>2</sup>, Clarice Maia Carvalho<sup>3</sup>,  
Wagner de Jesus Pinto<sup>4</sup>

---

### RESUMO

**Objetivo:** Verificar o efeito do laser HeNe em macrófagos e fibroblastos no tratamento de lesão cutânea em ratos euglicêmicos e diabéticos. **Materiais e métodos:** Foi utilizado 40 ratos machos jovens Wistar, divididos em dois protocolos com 4 grupos cada: P1 – Animais controle e diabéticos com lesão foram tratados ou não com laser por 7 dias e P2 – Animais controle e diabéticos com lesão foram tratados ou não com laser por 14 dias. Os animais foram induzidos ao diabetes por aloxanamonoidratada dissolvida em solução tampão citrato, sendo utilizados animais com níveis glicêmicos igual ou superior a 126mg/100dL de soro. Os procedimentos seguiram as normas da COBEA, os animais foram anestesiados por via peritoneal, e submetidos à tricotomia, em seguida um fragmento de pele e tecido subcutâneo foi retirado por meio de um punch, e iniciou-se a sequência de tratamento após a lesão com aplicações de laser HeNe a 3J/cm<sup>2</sup>, finalizando com análise histológica de macrófagos e fibroblastos. **Resultados:** Houve feito significativo na utilização do laser HeNe na formação de fibroblastos e macrófagos, comparando os dois grupos euglicêmico e diabéticos, sem tratamento e com tratamento em 7 e 14 dias de lesão cutânea, observou-se para ratos euglicêmico, foi significativo em 14 dias comparando animais tratado e não tratado, ao passo que, no grupo diabético tanto com 7 dias quanto com 14 dias pós lesão. **Conclusão:** Aplicação do laser de baixa intensidade é benéfica ao processo de cicatrização de lesão cutânea em ratos euglicêmicos e diabéticos, visando proliferação de macrófagos e fibroblastos.

**Palavras-chave:** Cicatrização; Diabetes; Laser HeNe.

---

### ABSTRACT

**Objective:** To verify the effect of HeNe laser on macrophages and fibroblasts in the treatment of skin lesions in euglycemic and diabetic rats. **Materials and methods:** We used 40 male Wistar rats, divided into two protocols with 4 groups each: P1 - Control animals and diabetics with lesion were treated or not with laser for 7 days and P2 - Control animals and diabetics with lesion were Treated or not with laser for 14 days. The animals were induced to diabetes by alloxanamonohydrate dissolved in citrate buffer solution, using animals with glycemic levels equal to or greater than 126 mg/100 mL of serum. The procedures followed COBEA standards, the animals were anesthetized peritoneally and submitted to trichotomy, then a fragment of skin and subcutaneous tissue was removed by means of a punch, and the treatment sequence was started after injury with Applications of HeNe laser at 3J/cm<sup>2</sup>, ending with histological analysis of macrophages and fibroblasts. **Results:** Before induction euglycemic animals and after induction diabetic animals. The response to the laser effect in fibroblasts and macrophages showed a significant difference between the

---

<sup>1</sup> Mestre em Ciências, Inovação e Tecnologia Para Amazônia (CITA-UFAC), Faculdade Meta (FAMETA).

\*E-mail: [pamellapfr@yahoo.com.br](mailto:pamellapfr@yahoo.com.br)

<sup>2</sup>Professor Associado II, Centro de Ciências Biológicas e da Natureza (CCBN), PPG em Ciências, Inovação e Tecnologia Para Amazônia (CITA), Universidade Federal do Acre (UFAC);

<sup>3</sup>Professora Adjunto III, CCBN, CITA e UFAC;

<sup>4</sup>Professor Adjunto III, Centro de Ciências da Saúde e Desporto (CCSD) e UFAC.

euglycemic and diabetic groups with 7 and 14 days of treatment with  $p < 0.05$ . The application of laser can bring benefits to the healing process of cutaneous lesions in euglycemic and diabetic rats, both in relation to macrophages and fibroblasts. **Conclusion:** Application of the low intensity laser, can bring benefits to the healing process of cutaneous lesions in euglycemic and diabetic rats, aiming at proliferation of macrophages and fibroblasts.

**Key words:** Healing; Diabetes; Laser HeNe.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar el efecto de HeNe láser en los macrófagos y fibroblastos en el tratamiento de las lesiones cutáneas en ratas euglycemic y diabéticos. **Métodos:** Se utilizaron 40 ratas macho jóvenes Wistar, dividido en dos protocolos con 4 grupos cada uno: P1 - animales de control y los pacientes diabéticos con lesiones fueron tratadas o no con láser para 7 días y P2 - los animales de control y los pacientes diabéticos con lesiones eran tratados o no con láser durante 14 días. Los animales fueron inducidos por diabetes aloxanamonioidratada disuelto en tampón de citrato, los animales que se utilizan con los niveles de glucosa en la sangre inferior a 126 mg/100 ml de suero. Los procedimientos siguieron el COBEA normas, los animales se anestesiaron por vía peritoneal, y se sometieron a afeitar a continuación, un fragmento de la piel y el tejido subcutáneo se separó usando un punzón y comenzaron la secuencia de tratamiento después de la lesión aplicaciones de láser HeNe a 3J/cm<sup>2</sup>, terminando con el análisis histológico de los macrófagos y fibroblastos. **Resultados:** No se hicieron significativa en el uso de láser HeNe la formación de fibroblastos y macrófagos, la comparación de los dos grupos euglycemic y diabéticos sin tratamiento y con tratamiento en 7 y 14 días de lesión cutánea se observó en ratones euglycemic fue significativo a 14 día comparando tratada y los animales no tratados, mientras que en el grupo de diabéticos tanto como 7 días 14 días después de la lesión. **Conclusión:** aplicación con láser de baja intensidad es beneficioso para el proceso de curación de lesión de piel en ratas euglycemic y diabéticos, apuntando a la proliferación de los macrófagos y fibroblastos.

**Palabras clave:** La curación; Diabetes; Láser HeNe.

---

### INTRODUÇÃO

O Diabetes Melito (DM) é uma doença metabólica associada à hiperglicemia, resultante da diminuição ou ausência completa na síntese da insulina secretada pelas células  $\beta$  pancreáticas (PRECECHTELOVA et al., 2014).

De acordo com a *International Diabetes Foundation (IDF)* em 2013, no Brasil consta aproximadamente 14.250.800 portadores do diabetes com idade de 20 a 79 anos, correspondendo a 11,9% da população. Já em 2015 aumentou para 14,3% o número de portadores de DM, neste mesmo ano foram a óbito aproximadamente 130.712 pessoas.

Neste contexto, comumente tem-se, três tipos principais de diabetes, a DM tipo 1, Outrora conhecido como diabetes juvenil, é decorrente da destruição das células beta pancreáticas por meio de uma resposta autoimune, ou seja, pela formação de anticorpos pelo próprio organismo contra as células, beta levando a deficiência de insulina. Os anticorpos ICA (anti-ilhota), IAAs (anti-insulina), GAD (ácido glutâmico descarboxilase) e IA-2 (anti-tirosino-fosfatase) podem ser identificados em amostra de sangue. Eles estão presentes em cerca de 85 a 90% dos casos de DM 1 no momento do diagnóstico. Em geral costuma acometer crianças e adultos jovens, mas pode ser desencadeado

em qualquer faixa etária. O DM 1 ocorre em aproximadamente de 5-10% da população de diabéticos sendo mais prevalente em alguns países europeus. No Brasil, a incidência é de 7 pacientes a cada 100 mil habitantes. Os sintomas do DM1 surgem geralmente na infância e adolescência, o que torna os pacientes dependentes de insulino terapia por toda a vida (GROTE; WRIGHT, 2016).

A DM tipo 2, corresponde a grande maioria dos casos cerca de 90% dos pacientes diabéticos, nesse caso, a insulina é sintetizada pelas células beta pancreáticas, porém, em quantidades insuficientes ou sua ação nos tecidos periféricos não ocorre da forma esperada, caracterizando um quadro de resistência insulínica (GROTE et al., 2013). Essa condição conduz ao aumento da síntese de insulina para tentar manter a glicemia em níveis de referência exaurindo as células beta, nesse momento, surgindo então o diabetes. A instalação do quadro é mais lenta e os sintomas de polidipsia, poliúria, retinopatia neuropatia e cardiopatias podem demorar vários anos até se manifestem. Se não reconhecido e tratado a tempo, também pode evoluir para um quadro grave de desidratação e coma (ANNA; WEINREB, 2015). Ao contrário do DM 1, o DM 2 tem relação direta com o sobrepeso cometendo principalmente adultos a partir dos 50 anos. Contudo, observa-se, cada vez mais, o desenvolvimento do

quadro em adultos jovens e até crianças. Isso se deve, principalmente, pelo aumento do consumo de gorduras e carboidratos aliados à falta de atividade física (MUL et al., 2015).

Há ainda o diabetes gestacional, manifestar-se na gestação, por período transitório ou não e, ao término da gravidez, a paciente deve ser investigada e acompanhada. Na maioria das vezes ele é detectado no 3º trimestre da gravidez, através de um teste de sobrecarga oral de glicose. Gestantes com história prévia de diabetes gestacional, de perdas fetais, má formações fetais, hipertensão arterial, obesidade ou história familiar de diabetes não devem esperar o 3º trimestre para realizar o teste, já que sua chance de desenvolverem a doença é maior (KAUTZKY-WILLER et al., 2016).

Por fim, na literatura, têm-se relatos de outros tipos de diabetes, contudo raros, em muitos casos atrelados a formação genéticos relacionados à função da célula beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas - pancreatite, tumores pancreáticos, hemocromatose - outras doenças endócrinas como Síndrome de Cushing, hipertireoidismo, acromegalia e pelo uso de certos medicamentos (CARBONEAU, 2017).

Assim, um dos agravos da DM é em relação ao processo de cicatrização, em casos pós-fratura. Esta é retardada e prejudicada, em relação à produção de fatores de crescimento, transformador beta, semelhante à insulina, fator de crescimento endotelial vascular e fator de plaquetas no local da fratura durante fase inicial da cicatrização da fratura diabética, diferenciação celular e proliferação (GANDHI et al., 2006), este processo é dividido em três fases comuns: inflamação, proliferação e remodelação/maturação (RAND; GELLHORN, 2016).

As lesões cutâneas podem apresentar cicatrização por primeira ou segunda intenção, visto a natureza da ferida e a quantidade de tecido lesado (HESS, 2002; ROBBINS et al., 2005). Por primeira intenção a cicatrização acontece por aproximação das bordas, menor quantidade de colágeno e tempo de recuperação reduzido (GUIRRO, GUIRRO, 2002). Em lesões cutâneas por segunda intenção, impossibilita a aproximação das bordas, além de ser um processo mais lento, com alto risco de infecção, resultando em retração cicatricial, cicatriz extensa e tratamento de alto custo, por sua vez, caracteriza-se por indução do reparo em feridas com perda maior de células e tecidos (MANDELBAUM et al., 2003).

Os macrófagos fagocitam células senescentes, lesadas e ou mortas, restos celulares e digerem o material ingerido por meio da ação de enzimas

hidrolíticas de seus lisossomas. Também auxiliam a defesa do corpo fagocitando e destruindo substâncias estranhas, incluindo microrganismos. Durante uma resposta imunológica fatores liberados por linfócitos ativam macrófagos aumentando sua atividade fagocitária, ou seja, os macrófagos fagocitam substâncias estranhas e células lesadas e senescentes, assim como restos celulares, e também participam do início da resposta imunológica (GARTNER; HIATT, 2007).

Os fibroblastos são as mais abundantes e mais amplamente distribuídas células do tecido conjuntivo, derivados de células mesenquimais indiferenciadas e sintetizam a matriz extracelular do tecido conjuntivo propriamente dito. Apesar de serem consideradas células fixas do tecido conjuntivo, os fibroblastos são capazes de alguma movimentação, raramente passam por divisão celular, mas isso acontece durante a cicatrização (GARTNER; HIATT, 2007).

Na utilização de laser de baixa intensidade em células e nos tecidos, a energia dos fótons absorvidos não é transformada em calor (baseada em aquecimento), e sim em efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos (CATÃO, 2004). E, a partir do momento que a luz laser faz interação com células e tecidos em dose correta, favorecem de forma positiva funções celulares como: proliferação de células, estimulação de linfócitos, ativação de mastócitos, produção de ATP mitocondrial, desencadeando efeitos antiinflamatórios.

O laser HeNe é composto por 90% de gás Hélio e 10% de gás Neônio, apresenta comprimento de onda de 632,8nm, irradia luz visível vermelha, sua emissão contínua pode alcançar mais de 30mW com absorção muito rápida e penetração superficial (10 a 15mm), por fim, seu cromóforo especial é a hemácia (DINDA; NAYAK, 2015). É recomendada doses entre 1 e 5J/cm<sup>2</sup> para promover o reparo tecidual e doses superiores provocariam efeitos inibitórios ou insatisfatórios (BAXTER, 2003).

## **METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética Animal, pelo número de protocolo 025536/16 - Uniaraxá. O estudo foi realizado com 40 ratos machos jovens Wistar, fornecidos pelo biotério da Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM).

Os ensaios foram divididos em dois protocolos com 4 grupos cada: Protocolo 1 – Animais controle e diabéticos com lesão foram tratados ou não com laser por 7 dias: 1) controle com 7 dias de lesão sem tratamento com laser (CT não tratado, n=5); 2)

diabéticos com 7 dias de lesão sem tratamento com laser (DM não tratado, n=5); 3) controle com 7 dias de lesão tratado com laser (CT laser por 7 dias, n=5); 4) diabéticos com 7 dias de lesão tratado com laser (DM laser por 7 dias, n=5); Protocolo 2 – Animais controle e diabéticos com lesão foram tratados ou não com laser por 14 dias: 1) controle com 14 dias de lesão sem tratamento com laser (CT não tratado, n=5); 2) diabéticos com 14 dias de lesão sem tratamento com laser (DM não tratado, n=5); 3) controle com 14 dias de lesão tratado com laser (CT laser por 14 dias, n=5); 4) diabéticos com 14 dias de lesão tratado com laser (DM laser por 14 dias, n=5).

#### **Indução do Diabetes Melito**

Os animais controle não passaram por nenhum procedimento de indução, já os animais diabéticos tiveram que receber a indução, procedendo em jejum de 24 horas e em seguida anestesiados com xilasina e quetamina, com o antibiótico pentabiótico, e o antitérmico e anti-inflamatório benamini. Logo, receberam 35mg/kg de peso corporal de aloxanamoidratada (Marca: Sigma), esta que foi dissolvida em solução tampão citrato 0,01 M, pH 4,5 e em seguida injetada por via endovenosa pela veia peniana. Em seguida, os ratos tiveram livre acesso ao alimento e receberam solução glicosada (30%) em um período de 24 horas (LUCIANO et al., 1998).

O diabetes foi comprovado após duas semanas da aplicação, através de determinação de níveis glicêmicos, através do aparelho Accu-Chek®, considerados diabéticos e utilizados para a realização do trabalho aqueles que apresentarem nível glicêmico de jejum superior ou igual a 126mg/dL de soro.

#### **Ato operatório**

Os animais foram anestesiados com Francotar (anestésico geral injetável, Virbac® - saúde animal, São Paulo - Brasil), recebendo a dosagem de 1 U.I. por cada 100g de peso corporal, via peritoneal, na sequência, foi realizado a tricotomia unilateral, na região do dorso, com tesoura simples. A lesão foi feita utilizando um "PUNCH" de 5mm de diâmetro, removendo o fragmento circular de pele e o tecido subcutâneo do dorso.

#### **Tratamento laser HeNe**

A lesão foi irradiada com laser HeNe com comprimento de onda de 660nm, a 3J/cm<sup>2</sup> de forma pontual, com a caneta laser a aproximadamente 0,5cm de distância da incisão, com o feixe perpendicular a cada um cm da extensão da incisão, com 0,09s de exposição e 10mV de pico de saída (MEDRADO et al., 2003), durante 7 e 14 dias com uma aplicação por dia, sempre a tarde, as 17 horas, com intervalo de 24 horas.

#### **Procedimentos de eutanásia dos animais e coleta de material**

Ao final do tratamento, os animais foram eutanasiados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal usando dose supra anestésica de Francotar (6mg/100g peso corporal). Após estarem anestesiados foi retirado com bisturi BD® nº15 um fragmento quadrado em volta da lesão, lavados em solução salina 0,5%, grampeado em cartolina branca mantido em 50% solução fixadora PBS-formaldeído à 10% e pH7,2 e 50% água por 24 horas, em potes plásticos transparentes e devidamente identificados, após 24 horas os grampos e a cartolina foram tirados, mantendo o tecido aberto e sem presença de oxidação, seguidos para procedimentos para análise histológicas, realizando coloração de hematoxilina e eosina para coloração das lâminas, e foi utilizado o programa HLImage97Application para captura das imagens.

Para analisar as diferenças encontradas nos resultados, foi utilizado o teste t de Student unipariado, com resultados significativos a partir de p<0,05.

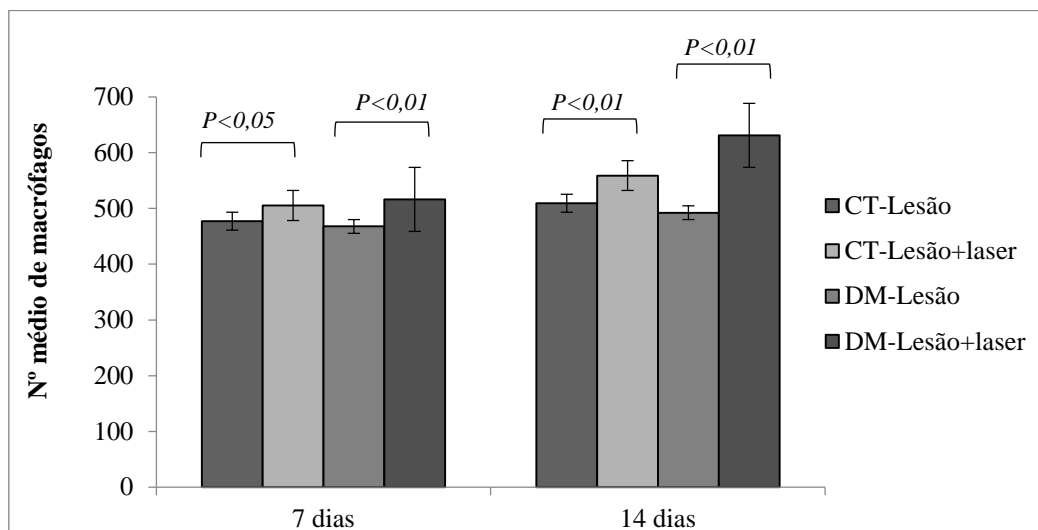
#### **RESULTADO**

Para comprovação do DM nos animais utilizados nesta pesquisa, os níveis glicêmicos de cada animal foram verificados antes e após o processo de indução do DM segue o resultado dos valores na tabela 1.

**Tabela 1.** Valores glicêmicos de cada animal antes e após o procedimento de indução com aloxana, comprovando o DM nos animais.

<b>GRUPO-ANIMAL</b>	<b>Glicêmia antes da indução (mg/dL)</b>	<b>Glicêmia após indução (mg/dL)</b>
DM, 7, não tratado, n=5	86 ± 7,95	142 ± 7,85
DM, 7, laser, n=5	83 ± 9,82	147 ± 11,18
DM, 14, não tratado, n=5	81 ± 7,39	142 ± 10,85
DM, 14, laser, n=5	82 ± 5,54	143 ± 7,79

Miligramas por decilitros de soro - mg/dL.

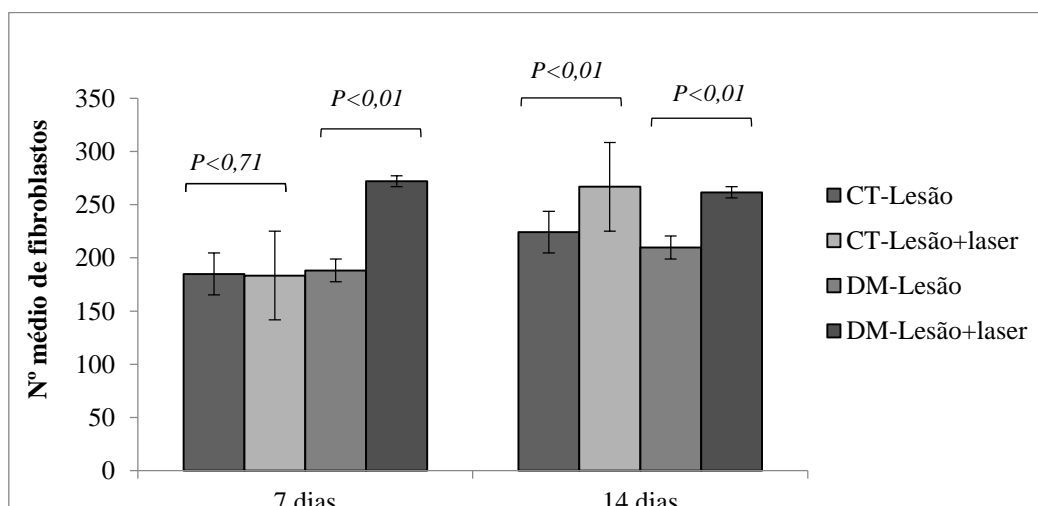
**Gráfico 1.** Valores médios de macrófagos em áreas lesionadas de ratos wistar controle e diabéticos.

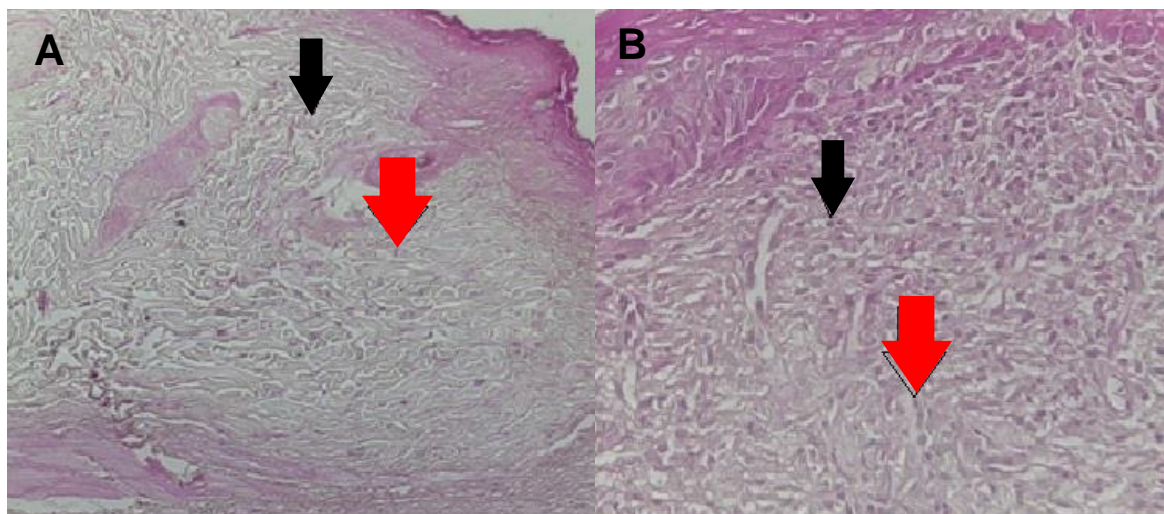
Comparando os grupos controle com os grupos diabéticos, sem tratamento e com tratamento em 7 e 14 dias de lesão cutânea, os resultados positivos foram obtidos entre o grupo controle e diabético tratados após 14 dias de lesão, e também, foi encontrado significância entre o grupo controle tratado e não tratado com 7 e 14 dias e nos grupos diabéticos tratado e não tratado com 7 e 14 dias pós lesão (gráfico 1), o que enquadra com a literatura sobre a presença dos macrófagos na fase inflamatória.

Em relação à resposta do efeito do laser HeNe nos fibroblastos, comparados dois grupos, apresentou diferença significativa quando comparando grupo controle e diabético com 7 e 14 dias pós lesão e

tratados com laser, no grupo controle, o resultado foi significativo em 14 dias comparando grupo tratado e não tratado, e também, nos grupos diabéticos tanto com 7 quanto com 14 dias pós lesão, tratado e não tratado a resposta também apresentou significância (gráfico 2), neste período, visualizando a presença de fibroblastos na fase proliferativa.

De acordo com as análises histológicas através da microscopia óptica deste estudo, foi possível observar a quantidade de macrófagos e fibroblastos nos animais pertencentes a um grupo tratado e um grupo não tratado com laser HeNe, conforme pode ser observado na figura 1.

**Gráfico 2.** Valores médios de fibroblastos em áreas lesionadas de ratos wistar controle e diabéticos.



**Figura 1.** Microscopia óptica com aumento de 40x, com coloração HE, de um animal pertencente ao grupo diabético sem tratamento com 14 dias de lesão (A) e (B) pertencente ao grupo diabético com tratamento após 14 dias de lesão, onde mostramos pelas setas pretas há presença de macrófagos e pelas setas vermelhas a presença dos fibroblastos, com maior incidência em B em relação a A.

Neste estudo, observou-se que as lesões cutâneas submetidas a tratamento com laser de baixa intensidade quando comparado com o grupo controle, mostrou um processo de reparação tecidual mais evoluído, o que corrobora com o trabalho de Rocha-Júnior et al., (2006), também com ratos wistar, divididos em dois grupos (6 animais por grupo, n=12; controle e tratado) porém, foi utilizado um punch de 10mm e o tratamento com outro tipo de laser mas também de baixa potência, com duração de apenas 10 dias, onde foi mostrado também, melhora na cicatrização do grupo tratado com laser de baixa intensidade comparado com o grupo controle.

## DISCUSSÃO

O laser terapêutico aumenta a atividade quimiotática e fagocitária em leucócitos humanos *in vitro*, como também, aumenta a atividade fagocitária de macrófagos no período da fase inicial do processo de reparo, o que corresponde a seis horas pós trauma, o que facilita a limpeza da ferida e estimula a fase proliferativa (LINS et al., 2010), corroborando com este estudo, onde foi observado aumento significativo dos macrófagos nos animais diabéticos após tratamento com irradiação laser após 7 e 14 dias de lesão. De acordo com estudo realizado por Carvalho (2002), as fases de cicatrização acontecem em 3, 7 e 14 dias, o que condiz com parte do período de estudo desta pesquisa, que foi realizada em 7 e 14 dias.

Foi observado aumento dos macrófagos em grupos euglicêmicos e diabéticos tratados com laser de 660nm de comprimento de onda, acordando que macrófagos são presentes no processo inflamatório. Albertini (2007) concluiu em seus experimentos, que o comprimento de onda com 660nm e 684nm do laser trazem resultados positivos para redução de edema e migração de células inflamatórias.

Após 7 dias de lesão foi obtido aumento de fibroblastos no grupo tratado (DM 7 e 14 dias de laser) com o laser HeNe a 3J/cm<sup>2</sup>, o que não aconteceu no grupo controle (CT-lesão, CT-lesão+laser), caracterizando em resposta positiva para esse tratamento pois o mesmo aconteceu no 8 dia de pós operatório em gatos siameses com aplicação de 2 e 4J/cm<sup>2</sup> com laser (AsGa), mostrando reepitelização completa com infiltrado inflamatório em derme e hipoderme, com predomínio de fibroblastos, fibrócitos e neovascularização (TATARUNAS et al., 1998). Apesar de ter sido diferente o tipo de laser, o resultado coincide com o do presente trabalho.

Pelo período variado entre alguns autores (FOWLER, 1989; PROLIST, 1993) há proliferação de fibroblastos e collagenogênese, o que foi evidenciado principalmente nos grupos diabéticos após intervenção terapêutica do laser HeNe, tanto com 7 quanto com 14 dias pós lesão, sendo evidenciado a presença de elementos da cicatrização (fibroblastos) com

significância nos grupos irradiados. Já no 14º dia a lesão já estava totalmente cicatrizada, principalmente pela organização de fibroblastos, fibrócitos e fibras colágenas.

Em um estudo realizado por Hallman et al., (1988) onde foi realizado em diferentes fases de maturação, a irradiação com o laser HeNe em fibroblastos *in vitro*, obteve resultados insatisfatórios, pois não observaram efeito significativo sobre o processo celular irradiada por laser. O mesmo aconteceu com Priestley e Colver (1989), onde observaram apenas resultados negativos para os efeitos proliferativos, concluindo que essas respostas sugeriam que o laser não interferia na fase

proliferativa da cicatrização. Mas, nesse presente estudo, comparando grupos tratados e não tratados foi obtido resultados estatísticos significantes, resultando no aumento de fibroblastos na área irradiada tanto com 7 dias quanto com 14 dias pós lesão, destacando ainda os grupos diabéticos tratados.

## CONCLUSÃO

O laser HeNe foi capaz de promover a proliferação de macrófagos e fibroblastos em lesão cutânea de ratos wistar diabéticos e euglicêmicos, acelerando o processo da cicatrização, acentuando aos 14 dias pós lesão.

## REFERÊNCIAS

- ALBERTINI, R. anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660nm and 684nm) in carrageenan – induced rat paw edema. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. V. 89, n. 1, p. 50-55, 2007.
- ANNA M.; WEINREB, J. E. **Hyperglycemic Hyperosmolar State**. Source. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Apr 12.
- BAXTER, D. **Laserterapia de baixa intensidade**. In: Kitchen S., Ed. *Eletroterapia: prática baseada em evidências*. Ed.11. Barueri: Manole, p. 171-88, 2003.
- CARBONEAU, B. A.; BREYER, R. M.; GANNON, M. Regulation of pancreatic  $\beta$ -cell function and mass dynamics by prostaglandin signaling. *J Cell Commun Signal*. doi: 10.1007/s12079-017-0377-7, 2017.
- CARVALHO, P. T. C. **Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos**. Dissertação mestrado EESC-São Carlos, p. 72, 2002.
- CATÃO, M. H. C. V. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia. *Revista Brasileira de Patologia Oral*. V. 3, p. 214-8, 2004.
- DINDA, A.; NAYAK, S. Lower level laser therapy for pain management an integrative review. *Carib Journal Science technologies*. V. 3, p. 744-751, 2015.
- FOWLER, D. Wound healing: an overview. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. V. 4, n.4, p. 256-62, 1989.
- GANDHI, A.; DUMAS, C.; O'CONNOR, J. P.; et al. "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing". *Bone*. V. 38, n. 4, p. 540-546, 2006.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. Ed. Elsevier. Ed.3, p.113-160, 2007.
- GROTE, C. W.; GROOVER, A. L.; RYALS, J. M.; et al. Peripheral nervous system insulin resistance in ob/ob mice. *Acta Neuropathologica Communications*. P. 1:15, 2013.
- GROTE, C. W.; WRIGHT, D. E. A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*. P. 10:581, 2016.
- GUIRRO, E. C. D.; GUIRRO, R. R. J. **Cicatriz hipertrófica e quelóide**. In: *Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias*. Ed. 3. Barueri; Manole, p. 413-24, 2002.
- HALLMAN, H. O.; BASFORD, J. R.; O'BRIEN, J. F.; et al. Does low-energy Helium-Neon irradiation after in vitro replication of human fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine*. New York. V. 8, n. 2, p. 125-129, 1988.
- HESS, C. T. **Tratamento de feridas e úlceras**. Rio de Janeiro: Reichmann&Affonso. Ed. 4, 2002.
- International Diabetes Foundation (IDF). **Diabetes Atlas**. Ed. 6, 2013. Disponível em: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
- KAUTZKY-WILLER, A.; HARREITER, J.; BANCHER-TODESCA, D.; et al. Gestational diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. V. 128, n. 2, p. 103-12, 2016.
- LINS, R. D. A. V.; LUCENA, K. C. R.; GRANVILLE-GARCIA, A. F.; et al. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. V. 85, n. 6, p. 849-55, 2010.
- LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R.; SANTOS, J. W. Treinamento aeróbio e prevenção da diabetes induzida por aloxana em ratos. *Revista Brasileira Atividade Física e Saúde*. V. 5, n. 3, p. 31-40, 1998.
- MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. R.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização, conceitos atuais e recursos auxiliares. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. V. 78, n. 4, p. 393-410, 2003.
- MEDRADO, A. R.; PUGLIESE, L. S.; REIS, S. R.; et al. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon wound healing and its biological action upon wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers in Sugery Medicine*. New York, v. 32, n. 3, p. 29-44, 2003.
- MUL, J. D.; STANFORD, K. I. HIRSHMAN, M. F.; et al. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. V. 135, p.17-37, 2015.
- PRECECHTELOVA, J.; BORSANYIOVA, M.; SARMIROVA, S.; et al. Type 1 diabetes mellitus: genetic factors and presumptive enteroviral etiology or protection. *Journal of Pathogens*. E. 738512, v.2014, 2014.
- PRIESTLEY, G. C.; COLVER, G. B. Failure of a helium-neon laser to affect components of wound healing in vitro. *British Journal of Dermatology*. V. 121, p. 179-186, 1989.
- PROLIST, C. W. Wound healing and specific tissue regeneration. In: Slatter, D. *Textbook of small animal surgery*. Philadelphia, wb. Saunders Company. Ed. 2, v. 1, p. 53-63, 1993.
- RAND, E.; GELLHORN, A. C. The healing cascade. Facilitating and optimizing the system. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. V. 27, p. 765-781, 2016.
- ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. KUMAR, V.; et al. Tecido de renovação e reparação, cicatrização e fibrose. In: Robbins e Cotran. **Patologia: bases patológicas das doenças**. Ed. 7. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 91-124, 2005.
- ROCHA JÚNIOR, A. M.; VIEIRA, B. J.; ANDRADE, L. C.; et al. Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. *Journal Vasculer Brasileiro*. V. 6, p. 258-66, 2007.
- TATARUNAS, A. C.; MATERA, J. M.; DAGLI, M. L. Z. Estudo clínico e anatomopatológico da cicatrização cutânea no gato doméstico. Utilização do laser de baixa potência GAAS (904nm). *Acta Cirurgica Brasileira*. V. 13, n. 2, 1998.