



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE  
CURSO DE FISIOTERAPIA**

**JÚLIA DE MATTOS DE OLIVEIRA**

**MILENA ALVES DE MELLO**

**COMPARAÇÃO DA IRRADIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO  
TRATAMENTO DE FERIDA ABERTA COM AÇÃO DA NICOTINA**

**ARARANGUÁ**

**2023**

**JÚLIA DE MATTOS DE OLIVEIRA**

**MILENA ALVES DE MELLO**

**COMPARAÇÃO DA IRRADIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO  
TRATAMENTO DE FERIDA ABERTA COM AÇÃO DA NICOTINA**

Trabalho de Conclusão do Curso II de Graduação em Fisioterapia do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.  
Orientador: Prof. Dr. Alexandre Marcio Marcolino

**ARARANGUÁ**

**2023**

## RESUMO

A pele tem várias funções, como proteger o organismo contra a ação de agentes externos, impedir a perda excessiva de líquidos, manter a temperatura corporal, sintetizar a vitamina D e agir como órgão dos sentidos. Quando ocorre a descontinuidade do tecido epitelial, as funções básicas de proteção da pele são comprometidas. A cicatrização de feridas é um processo fisiopatológico complexo, e a nicotina causa um efeito vasoativo limitado na pele e tecido subcutâneo, sendo identificada como um composto que gera efeitos negativos para a cicatrização tecidual. Os tratamentos das lesões teciduais visam melhorar o resultado cicatricial em menor tempo, dentre os quais podemos citar a fotobiomodulação, que devido ao estímulo tecidual através da amplificação da luz por emissão de radiação na lesão, induzindo ao processo de cicatrização mais rápido. As propriedades curativas da radiação da fotobiomodulação, aliadas à segurança do tratamento, parecem ser as principais responsáveis pelo crescimento do seu uso. O presente estudo experimental teve como objetivo principal analisar e avaliar a eficácia da irradiação da fotobiomodulação na cicatrização de feridas abertas no sistema tegumentar de camundongos submetidos ou não à nicotina. Em relação à análise macroscópica do local da lesão, observamos um curso natural de cicatrização da ferida, com pior cicatrização do grupo controle, como esperado. Porém, observando os pontos de aplicação, os grupos de nicotina 28 e 7 dias tiveram melhor cicatrização quando aplicado o laser em um e cinco pontos, consecutivamente. Em relação aos pontos de aplicação, observamos que tivemos melhores efeitos com um ponto ou cinco pontos de aplicação, não deixando claro qual é o mais eficaz. Em relação à análise de campo aberto, não foi observada diferença estatística, mas é possível observar uma tendência relacionada aos grupos nicotina 28 dias com aplicação de um ponto de tratamento seguido do grupo sem nicotina e tratamento 7 dias, que teve atividade locomotora mais atenuada. Todos os animais apresentaram um curso natural de cicatrização da ferida, porém os animais dos grupos nicotina 28 e 7 dias que tiveram melhor cicatrização quando aplicado o laser em um e cinco pontos, consecutivamente, quando observada a análise macroscópica da ferida. Não houve diferenças dos grupos em relação à análise da atividade locomotora.

**Palavras-chave:** fotobiomodulação, cicatrização, ferida aberta, nicotina.

## ABSTRACT

The skin has several functions, such as protecting the body against the action of external agents, preventing excessive fluid loss, maintaining body temperature, synthesizing vitamin D and acting as a sense organ . When there is a discontinuity of the epithelial tissue, the basic protective functions of the skin are compromised. Wound healing is a complex pathophysiological process, and nicotine causes a limited vasoactive effect on the skin and subcutaneous tissue, being identified as a compound that generates negative effects on tissue healing. The treatments of tissue injuries aim to improve the healing result in a shorter time, among which we can mention photobiomodulation, which due to tissue stimulation through the amplification of light by emission of radiation in the lesion, inducing a faster healing process. The curative properties of photobiomodulation radiation, combined with the safety of the treatment, seem to be primarily responsible for this growth. The main objective of this experimental study is to analyze and evaluate the effectiveness of photobiomodulation irradiation in the healing of open wounds in the integumentary system of mice patented or not to nicotine. Regarding the macroscopic analysis of the wound site, we observed a natural course of wound healing, with worse healing in the control group, as expected. However, observing the application points, the 28 and 7 day nicotine groups had better healing when they applied the laser to one and five points, consecutively. Regarding the application points, we observed that we had better effects with one point or five application points, not making it clear which is the most effective. Regarding the open field analysis, no statistical difference was observed, but it is possible to observe a trend related to the 28 days nicotine groups with application of a treatment point followed by the group without nicotine and 7 days treatment, which had more attenuated locomotor activity. All animals showed a natural course of wound healing, but the animals in the 28 and 7 days nicotine groups had better healing when they applied the laser to one and five points, successively, when observing the macroscopic analysis of the wound. There was no difference between the groups regarding the analysis of locomotor activity.

**Keywords:** photobiomodulation, healing, open wound, nicotine.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>8</b>
2.1 Procedimento cirúrgico	9
2.2 Nicotina	9
2.3 Intervenção com fotobiomodulação	9
2.4 Análise dos procedimentos	9
2.5 Análises estatísticas	10
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>4. DISCUSSÃO</b>	<b>14</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>16</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>17</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A pele tem várias funções, como por exemplo: proteger o organismo contra a ação de agentes externos (físicos, químicos e biológicos), impedir a perda excessiva de líquidos, manter a temperatura corporal, sintetizar a vitamina D e agir como órgão dos sentidos. Quando ocorre a descontinuidade do tecido epitelial, das mucosas ou de órgãos, as funções básicas de proteção da pele são comprometidas. A ferida resultante desta descontinuidade pode ser superficial ou profunda, aguda ou crônica e pode ser causada por fatores extrínsecos, como incisão cirúrgica, trauma, e por fatores intrínsecos como as produzidas por infecção (KREMER, PRUDENTE, MARQUES E FLORES et al. 2017)

A cicatrização de feridas é um processo fisiopatológico complexo, e a nicotina causa um efeito vasoativo limitado na pele e tecido subcutâneo, o que reduz claramente o fluxo sanguíneo do tecido, portanto comprometendo o metabolismo aeróbio. É um dos principais componentes e o agente farmacológico mais ativo do cigarro, sendo amplamente estudada e identificada como um composto que gera efeitos negativos para a cicatrização tecidual. A nicotina se liga a receptores nicotínicos de acetilcolina e promove efeitos nos sistemas nervoso central e periférico, alterando a função cardiovascular via estimulação simpática e, quando inalado ou injetado, libera catecolaminas que induzem vasoconstrição e diminuem a perfusão tecidual. Uma ampla oferta de oxigênio é necessária para a cicatrização normal, e a hipóxia tecidual reduz os processos de cicatrização de feridas, diminuindo a ação das células de defesa e aumentando o risco de infecção da ferida. (SOUZA et al. 2019; SCHERER et al. 2019; HENDLER, CANEVER, NEVES, FONSECA, KURIKI, BARBOSA, GUIRRO, MARCOLINO et al. 2019.).

Os tratamentos das lesões teciduais visam melhorar o resultado cicatricial em menor tempo, dentre os quais podemos citar o desbridamento da ferida, medicamentos, suplementação nutricional para desnutridos, alívio de pressão com mudança de decúbito, terapia a vácuo, estimulação elétrica de alta voltagem, ultrassom e fotobiomodulação. (REDDY et al. 2008)

Uma das terapêuticas utilizadas para acelerar o processo de cicatrização é a aplicação da fotobiomodulação, devido ao estímulo tecidual através da amplificação da luz por emissão de radiação na lesão, induzindo ao processo de cicatrização mais rápido, promovendo alterações vasculares e celulares, proliferação de tecido epitelial e fibroblastos e pela síntese e deposição de colágenos que aumentam a produção de elastina e proteoglicanos e revascularização da ferida que reduz a dor e melhora o quadro inflamatório (RODRIGUES et al., 2020).

A aplicação da fotobiomodulação como tecnologia terapêutica na área de fisioterapia tem apresentado um crescimento significativo. As propriedades curativas da radiação da fotobiomodulação, aliadas à segurança do tratamento, parecem ser as principais responsáveis por esse crescimento. A fotobiomodulação exerce um importante efeito sobre o processo ulcerativo, resultando na redução do tempo de cicatrização. Essa resposta torna possível um retorno mais rápido do indivíduo às suas atividades de rotina. (SILVEIRA, SILVA, TUON, FREITAS, STRECK, PINHO et al. 2009).

Dito isto, o presente estudo experimental tem como objetivo principal analisar e avaliar a eficácia da irradiação da fotobiomodulação de baixa intensidade 660nm com energia total de 3,6J na cicatrização de feridas abertas no sistema tegumentar de camundongos submetidos ou não à nicotina.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental com animais, contendo o grupo intervenção e o grupo controle. Foram utilizados 45 camundongos, divididos em 9 grupos, pesando entre 40-50 g, idade média de 60 dias, adquiridos no Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e transferidos para o UFSC Araranguá. Os animais foram acomodados em gaiolas com cama de madeira de acordo com a divisão dos grupos, foram 9 gaiolas contendo 5 animais em cada.

As intervenções foram realizadas em uma sala destinada à experimentação animal da Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Araranguá, seguindo todos os cuidados ambientais recomendados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA). O estudo foi aprovado pela CEUA sob o número 4017201117. Os experimentos foram realizados durante o ciclo claro (7 a 19 horas). Todos os animais receberam o analgésico Tramadol na dose de 5-10 mg/kg por via intraperitoneal a cada 8 horas durante 3 dias.

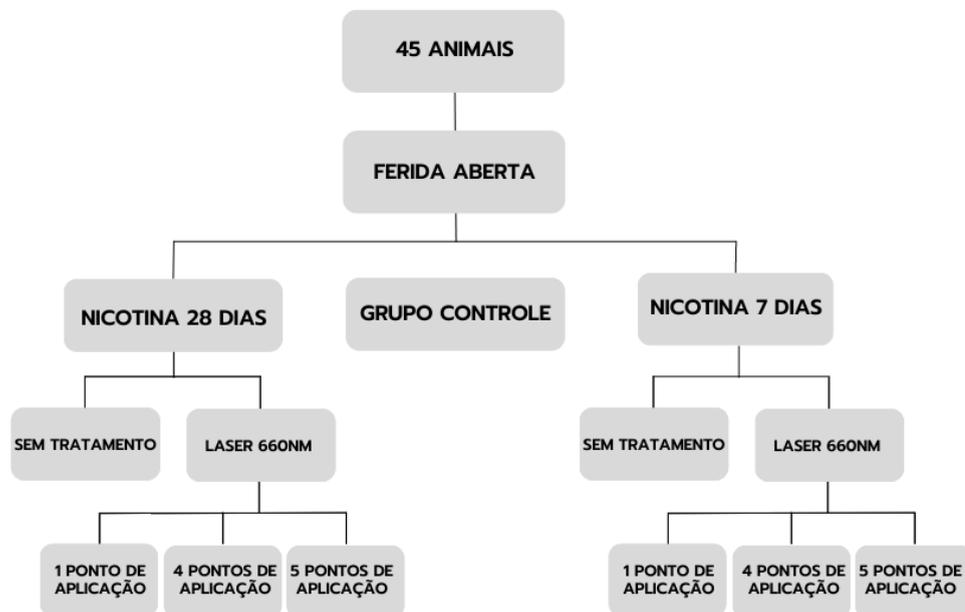


Figura 1: Fluxograma mostrando a divisão dos grupos de estudo

## 2.1 Procedimento cirúrgico

O procedimento cirúrgico realizado em todos os animais participantes da pesquisa incluiu uma injeção intraperitoneal de dois anestésicos associados (cloridrato de cetamin 100mg/kg e cloridrato de xilazina 10mg/kg). Após, foi realizada a tricotomia no dorso dos animais e então, a incisão cirúrgica, que retirou uma área de pele de 1,5cm<sup>2</sup> com o auxílio de um gabarito que foi desenvolvido exclusivamente para esse experimento.

## 2.2 Nicotina

A nicotina [Nicotina Sulfato L-1 Metil-2 (3-Piridil)-pirrolidina Sulfato; grau II; PM 422-6; SIGMA ALDRICH®] foi diluída com solução salina e injetada no tecido subcutâneo de camundongos por 28 e 7 dias consecutivos antes da cirurgia, a dose de nicotina utilizada foi de 2 mg/kg/dia.

## 2.3 Intervenção com fotobiomodulação

A intervenção foi realizada como equipamento da Ibramed® Equipamentos Médicos, São Paulo, Brazil, que emite laser de diodo de Alumina, Gálio, Índio e Fósforo (AlGaInP), com uma onda de 660nm e feixe de onda contínuo. Foi emitida uma energia de 50,4J e um creep de 840J/cm<sup>2</sup>. A intervenção foi realizada por 14 dias consecutivos com um ponto de aplicação, 4 e 5 pontos, a forma detalhada da intervenção está apresentada na Tabela 1. A forma como foi aplicada a fotobiomodulação pode ser observada na figura 2.

Tabela 1: Parâmetros do laser com comprimento de onda de 660 nm usado no estudo.

Comprimento de onda	660 nm		
Potência	30mW		
Área do feixe	0,06 cm <sup>2</sup>		
Pontos de aplicação	1	4	5
Fluência por ponto (J/cm <sup>2</sup> )	60	15	12
Tempo (s)	120	30	24
Energia por ponto (J)	3.6	0.9	0.7

Nm: nanômetros, mW: megawatt, cm<sup>2</sup>: centímetros quadrados, s: segundos, J: Joules, J/cm<sup>2</sup>: Joules por centímetro quadrado.

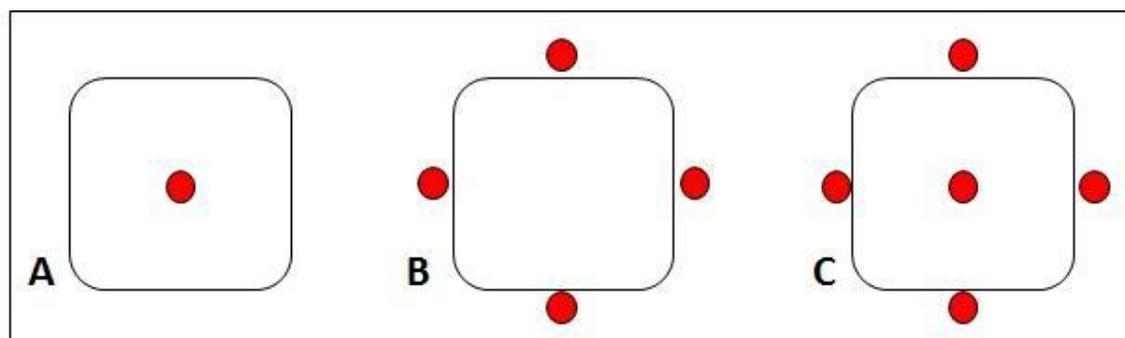


Figura 2: pontos de aplicação da fotobiomodulação. A: ponto. B: 4 pontos. C: 5 pontos.

Fonte: Autor

## 2.4 Análise dos procedimentos

As análises foram realizadas na sala de experimentação animal, e consistiram em análises macroscópicas e comportamentais. As lesões foram avaliadas diariamente no momento da aplicação do laser. Todos os animais tiveram suas lesões fotografadas pela Cyber-Shot modelo DSC-P72 5,1 mega pixels, Zoom 3,2 e mantidas a uma distância constante de 20 cm. As análises foram realizadas no pós-operatório imediato, no 7º e 14º dia após o procedimento cirúrgico.

O procedimento de avaliação da atividade locomotora espontânea foi realizado através do campo aberto, que consiste em uma caixa de madeira medindo 40 x 60 x 50 cm e o fundo desta arena é dividido em 12 quadrados idênticos. Camundongos de todos os grupos tratados ou não com agentes eletrofísicos foram avaliados individualmente na arena e observados por um período de 6 minutos. Foi quantificado o número de quadrados percorridos por todas as patas do animal (frequência locomotora) e também o número de vezes que o animal foi bipodal (frequência reprodutiva), ou seja, ereto nas patas traseiras com as patas dianteiras no ar. A análise foi realizada apenas no último dia de aplicação do tratamento a laser para evitar o viés de aprendizagem dos animais, comparando aqueles submetidos à nicotina e tratamento a laser com o grupo controle.

## 2.5 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas usando o software GraphPad Prism 6.0. Antes da análise de cada grupo, a normalidade na distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Após o teste de normalidade, foi realizada análise ANOVA para avaliar a área da lesão. O coeficiente de significância considerado foi ( $p < 0,05$ ), e um teste post-hoc de Bonferroni foi feito após as análises de variância.

### 3. RESULTADOS

Os resultados da análise macroscópica podem ser observados na figura 3 que corresponde à evolução da cicatrização de todos os animais. Conforme a figura 3, podemos observar que todos os animais apresentaram cicatrização das feridas, em seu curso natural ou assistida por fotobiomodulação a laser. Como esperado, o grupo controle apresentou a cicatrização mais deficiente.

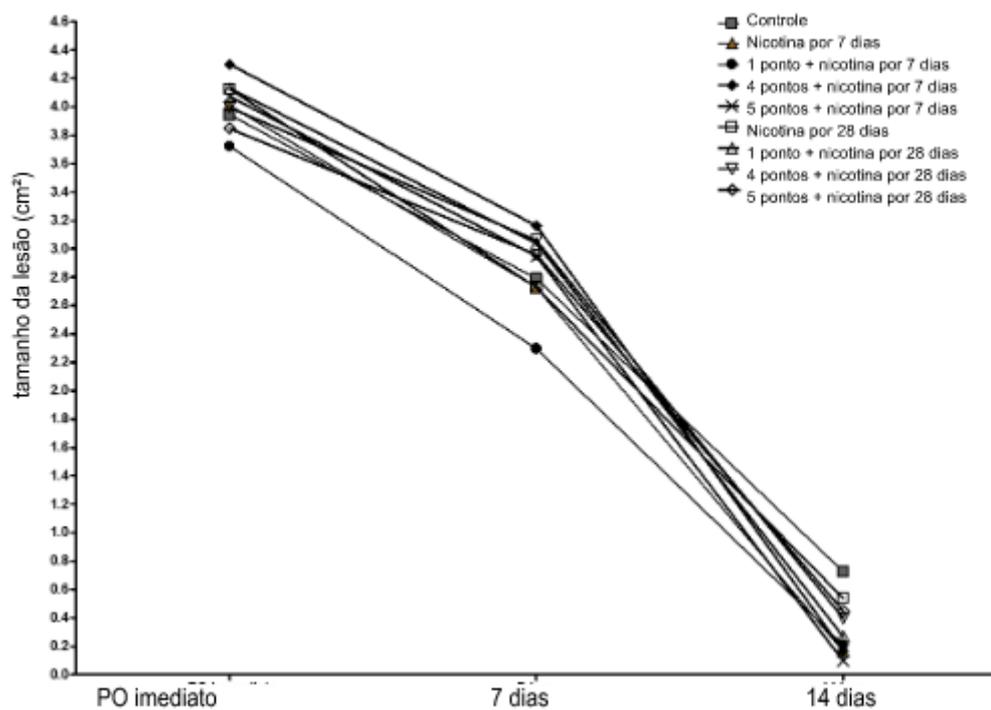


Figura 3: Análise macroscópica da evolução da cicatrização da ferida.

Os animais do grupo nicotina 7 dias apresentaram uma melhor cicatrização quando comparados aos demais grupos. Ao observar a melhor forma de aplicação dos pontos de laser, observou-se o modo de aplicação de 5 pontos no grupo nicotina 7 dias foi mais eficaz, mas observando o grupo nicotina 28 dias, o modo de aplicação em um ponto foi mais eficaz.

Os resultados obtidos através da análise de campo aberto demonstrados nas figuras 4 e 5, representando análise bipodal e quadrantes cruzados, respectivamente, mostraram uma maior atividade para os animais com aplicação do laser em 5 pontos, tanto para o grupo nicotina 7 dias quanto para o grupo nicotina 28 dias. O grupo nicotina 28 dias com aplicação de um ponto de tratamento seguido do grupo sem intervenção da fotobiomodulação e com

intervenção da nicotina por 7 dias foram os grupos que tiveram atividade locomotora mais atenuada. Apesar das oscilações nas atividades dos grupos, não foi observada diferença estatisticamente significativa.

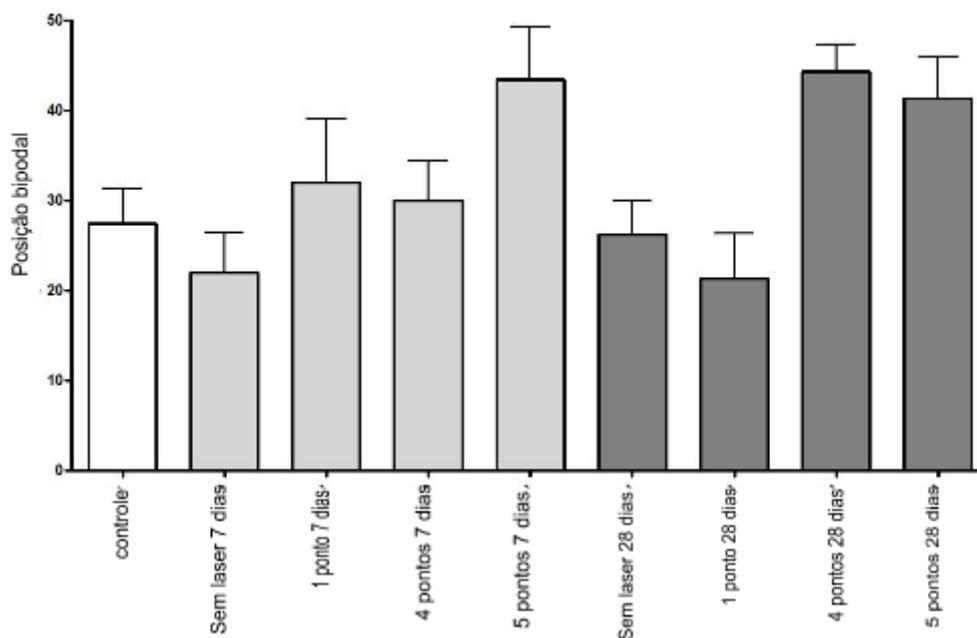


Figura 4: Número de vezes que o camundongo esteve na posição bipodal durante o teste de campo aberto.

A Figura 5 mostra a atividade locomotora no campo aberto referente aos quadrantes cruzados durante o tempo de teste. Observou-se que os animais apresentaram atividade semelhante, com um nível de atividade menor, mostrando novamente os animais dos grupos: 28 dias de nicotina com aplicação de laser em um ponto e sem intervenção da fotobiomodulação e aplicação da nicotina por 7 dias. Não foi possível observar diferença estatisticamente significativa.

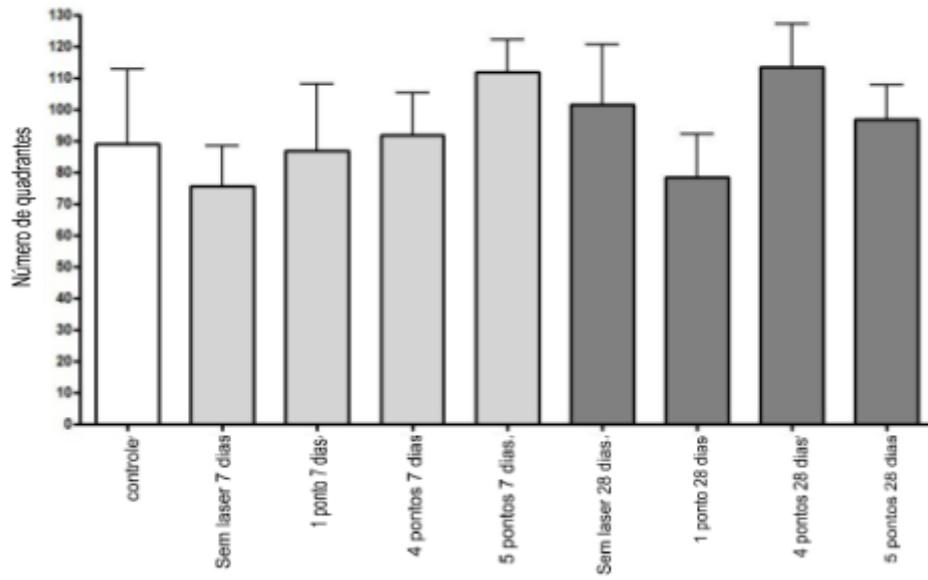


Figura 5: Número de quadrantes cruzados pelo camundongo durante o teste de campo aberto.

## 4. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da fotobiomodulação a laser na cicatrização de feridas abertas no sistema tegumentar de camundongos, submetidos ou não à nicotina. Em relação à análise macroscópica do local da lesão, observamos um curso natural de cicatrização da ferida, com pior cicatrização do grupo controle, como esperado. Porém, observando os pontos de aplicação, os grupos de nicotina 28 e 7 dias tiveram melhor cicatrização quando aplicado o laser em um e cinco pontos, consecutivamente.

Garcia et al. utilizaram 4 grupos e 2 grupos com injeção salina (um com tratamento com laser 660 nm e outro sem tratamento) e 2 grupos com injeções de nicotina (um com tratamento com laser 660 nm e outro sem tratamento). Após 30 dias, foram feitas feridas na pele dos animais. Observaram cicatrização natural das feridas, sendo que os grupos tratados com laser apresentaram cicatrização mais avançada. Foi possível verificar que o laser atuou como um adjuvante bioestimulador equilibrando os efeitos indesejáveis da nicotina na cicatrização de feridas teciduais. Resultados que corroboram com nossos achados.

Quando observada a aplicação de pontos, existem muitos estudos que verificaram mais de um ponto de aplicação e a comparação a um ponto. Em um estudo onde foi realizado retalho cutâneo e utilizado laser 660 nm com aplicação de fotobiomodulação simulada (G1), três pontos da base cranial do retalho (G2) e doze pontos distribuídos ao longo do retalho (G3). Observaram que a aplicação da fotobiomodulação em três pontos foi mais eficaz do que em doze pontos na redução da área de necrose, mostrando que menos pontos seriam mais eficazes. (MARTINAGO et al. 2018). A grande diferença deste estudo para o nosso é que neste foram aplicados 3 joules em cada ponto, em nosso estudo utilizamos um dose única: ou uma bomba de 50,4J ou dividido entre 4 e 5 pontos. Em nosso estudo, observamos que tivemos melhores efeitos com um ponto ou cinco pontos de aplicação, não deixando claro qual é o mais eficaz, necessitando de mais estudos que verifiquem diferentes pontos de aplicação da fotobiomodulação. O estudo de Prado e colaboradores (2009) utilizou a fotobiomodulação e os grupos foram tratados com 1, 2 e 3 pontos. Eles verificaram que a irradiação de um ponto a 2,5 cm da base cran do retalho foi a mais efetiva, resultados corroboram com nossos achados de maior efetividade da fotobiomodulação no grupo 28 dias de nicotina e 1 ponto de aplicação.

O teste de campo aberto é uma medida do comportamento exploratório. O resultado mais comum observado é a locomoção que pode ser influenciada pela produção motora, “congelamento” ou questões comportamentais relacionadas ao medo, doença, tempo relativo no ciclo circadiano, entre outras variáveis. (GOULD et al. 2011; SEIBENHENER, WOOTEN et al. 2015). Em relação à análise de campo aberto, não foi observada diferença estatística, mas é possível observar uma tendência relacionada ao grupo nicotina 28 dias com aplicação de um ponto de tratamento seguido do grupo sem nicotina e tratamento 7 dias, que teve

atividade locomotora mais atenuada, tanto em relação à análise bipodal quanto ao número de quadrantes cruzados. Acreditamos que os animais poderiam apresentar alguma alteração na atividade locomotora devido a cicatrização da ferida na parte do dorso, o que poderia causar desconforto e alterar a locomoção, o que não foi observado, demonstrando que este teste não foi significativo neste estudo para este tipo de lesão.

Vários estudos têm utilizado este teste para avaliar o comportamento (ansiedade, por exemplo), com administração de algum agente farmacológico, sendo possível observar diferenças entre os grupos medicados e o grupo controle, demonstrando que para esta linha de pesquisa o teste apresentou sensibilidade. (CAROLA, V. et al. 2002; SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. 2015)

Sobre as limitações deste estudo destacamos a falta de histologia e histoquímica.

## 5. CONCLUSÃO

A ferida cutânea caracteriza-se pela perda da continuidade tecidual, seguida de dano ou morte celular. Todas as lesões precisam de tratamento adequado para minimizar o risco de infecção. A fotobiomodulação acelera o processo de reparação tecidual, após uma lesão cortante, devido ao seu efeito de redução da reação inflamatória e maior rapidez no processo de reparação dos tecidos moles. A distribuição de energia da fotobiomodulação através da aplicação de vários pontos ou a energia em apenas um ponto pode ter diferentes efeitos em relação à cicatrização de feridas.

A nicotina é um dos principais componentes e o agente farmacológico mais ativo do cigarro, sendo amplamente estudada e identificada como um composto que gera efeitos negativos para a cicatrização tecidual. Uma ampla oferta de oxigênio é necessária para a cicatrização normal, e a hipóxia tecidual reduz os processos de cicatrização de feridas, diminuindo a ação das células de defesa e aumentando o risco de infecção da ferida.

Todos os animais apresentaram um curso natural de cicatrização da ferida, porém os animais dos grupos nicotina 28 dias com um ponto de aplicação do laser e nicotina 7 dias com aplicação do laser em cinco pontos apresentaram melhor cicatrização, quando observada a análise macroscópica da ferida. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à análise da atividade locomotora.

## REFERÊNCIAS

1. FREITAS, K. A. B. DA S. et al. Efeitos da fotobiomodulação (laser de baixa intensidade) na cicatrização de feridas: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e362101119821, 4 set. 2021.
2. ANDRADE, F.S.S.D; CLARCK, R.M.O; FERREIRA, M.L et al. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2014
3. HENDLER, K.G; CANEVER, J.B; NEVES, L.MS; FONSECA, M.C.R; KURIKI, H.U; BARBOSA, R.I; GUIRRO, E.C.U; MARCOLINO, A.M et al. Comparação da localização da aplicação da fotobiomodulação a laser no tratamento de ferida aberta de pele em camundongos submetidos à ação da nicotina. v. 3 n. 1 (2019): *Anais do III Congresso Brasileiro e II Congresso Internacional da Associação Brasileira de Fisioterapia Traumato-Ortopédica - ABRAFITO*.
4. KREMER, D.W; PRUDENTE, J.A.B; MARQUES, R; FLORES, M.R; Cuidados com a integridade cutânea. HU - UFSC, *Protocolo Operacional Padrão (POP) - Assistência de Enfermagem*. 2017.
5. RODRIGUES, J.M.S. Uso do laser de baixa intensidade nas radiodermites: revisão sistemática, *J. nurs, health*, p. 20102009-20102009, 2020.
6. VIECELI, A.S; MARTINS, J.C; HENDLER, K.G; SANTOS, A.P.T; NEVES, L.M.S; BARBOSA, R.I; KURIKI, H.U; MARCOLINO, A.M; Effectiveness of electrophysical

- agents for treating pressure injuries: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 2022.
7. MARTIGNAGO, C. et al. Effect of two laser photobiomodulation application protocols on the viability of random skin flap in rats. *Proc. of SPIE* 2018; 10492: 1-14.
  8. CAROLA, V. et al. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res* 2002; 134 (1-2): 49-57.
  9. SOUZA, Ana Karina et al. Efeito da Corrente Pulsada de Alta Voltagem na integração de enxertos cutâneos totais em ratos submetidos à ação da nicotina. *Journal of tissue viability* , v. 28, n. 3, pág. 161 - 166, 2019.
  10. SCHERER, Naira Helena Bohrer et al. Fotobiomodulação a laser na resposta inflamatória aguda da lesão do tendão do calcâneo em ratos expostos à fumaça de cigarro. *Fisioterapia e Pesquisa* , v. 26, p. 164 - 169, 2019.
  11. REDDY, M. et al. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *Jama* 2008; 300 (22): 2647-62.
  12. D. GOULD, T. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests. *Humana Press* 2011; 2(1): 1-382.
  13. SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp* 2015; (96): e52434.
  14. SILVEIRA, P.C.L; SILVA, L.A.; TUON, T; FREITAS, T.P; STRECK E.L; PINHO R.A. Efeitos da laserterapia de baixa potência na resposta oxidativa epidérmica induzida pela cicatrização de feridas. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2009.