

VICTÓRIA REGINA DA SILVA OLIVEIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NO
TRATAMENTO DE FERIDAS DIABÉTICAS: EFEITOS SOBRE A SENSIBILIDADE
DOLOROSA EXTEROCEPTIVA, PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO E POSSÍVEIS
MECANISMOS MOLECULARES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Biologia Morfofuncional

Orientadora: Profa. Dra. Camila Squarzoni Dale

Versão Original e Parcial.

São Paulo

202

RESUMO

DA SILVA OLIVEIRA, V. R. **Fotobiomodulação como terapia complementar no tratamento de feridas diabéticas: efeitos sobre a sensibilidade dolorosa exteroceptiva, processo de cicatrização e possíveis mecanismos moleculares.** 2023. 108 p. [Tese (Doutorado em Biologia de sistemas)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2023.

As úlceras diabéticas são responsáveis por cerca de 60% das amputações não traumáticas de membros inferiores, resultando em alta morbimortalidade, grande impacto socioeconômico e com perdas importantes na qualidade de vida. O tratamento convencional além de doloroso, é geralmente longo e depende da colaboração ativa dos pacientes, sendo necessário desenvolvimento de protocolos adicionais capazes de gerar benefícios a curto período. A fotobiomodulação (FBM) é uma terapia de baixo custo e fácil aplicação, que apresenta efeitos positivos na redução da sintomatologia dolorosa e reparo tecidual de feridas diabéticas. No entanto, seus mecanismos de ação e protocolos de tratamentos ainda são muito controversos na literatura. Portanto, estudar os mecanismos envolvidos no efeito da FBM sobre a cicatrização de feridas diabéticas é de grande importância para o desenvolvimento de protocolos de tratamento específicos e com melhores resultados a curto prazo. Este estudo objetivou avaliar os efeitos *in vivo* e *in vitro* da terapia por FBM sobre a sensibilidade dolorosa exteroceptiva e processo de cicatrização de feridas de pacientes diabéticos, bem como entender os possíveis mecanismos envolvidos. Foi realizado um estudo transversal e intervencionista, de uma amostra de 20 pacientes diagnosticados com DM e que apresentavam feridas. Os indivíduos foram submetidos a uma avaliação clínica, preenchimento de questionários de avaliação de dor e qualidade de vida e avaliação da sensibilidade dolorosa exteroceptiva, avaliadas por teste quantitativo sensorial (TQS). Ainda foi feita biópsia de pele (5 mm) da região do tríceps sural (panturrilha) para realização de cultura de fibroblastos. Em seguida os pacientes iniciaram a terapia por FBM (660 nm, 100 mW, 1.4 J, 14s por ponto, 2x/semana – 14 aplicações) e foram novamente avaliados ao fim do protocolo e após 6 meses da última aplicação. Os resultados *in vivo* revelaram que a terapia com FBM foi capaz reduzir o tamanho da ferida, esse resultado foi mantido 6 meses após o término do tratamento em 75% dos pacientes avaliados e atuou de forma indireta na melhora da qualidade de vida e os escores de dor dos pacientes avaliados. Ainda, o TQS revelou que os indivíduos tiveram melhora significativa na percepção mecânica após o tratamento. Ainda, a avaliação *in vitro* demonstrou uma menor taxa de crescimento nos fibroblastos diabéticos, quando comparados a fibroblastos normais, sendo que o tratamento com

FBM aumentou sua capacidade proliferativa e migratória. A análise molecular, demonstrou ainda um aumento na produção metaloproteinases de matriz (MMP-1/8 e 2) em fibroblastos diabéticos acompanhada de diminuição nos níveis de TIMP-1. O tratamento com FBM foi capaz de regular tanto os níveis de MMPs quanto de TIMP mostrando quão significativa é a presença destas para uma boa cicatrização. Esses efeitos envolvem a regulação de ERK 1/2. Em conjunto, os dados aqui obtidos demonstram que a terapia por FBM induz efeitos cicatrizantes e regenerativos em pacientes diabéticos demonstrando sua eficácia como ferramenta adjuvante indispensável eficaz no tratamento clínico da sintomatologia dolorosa e processo de cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. Ainda, o estudo *in vitro* permite uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares levando a protocolos clínicos mais rigorosos para máxima segurança e eficácia desta abordagem no tratamento do paciente diabético.

Palavras-chaves: Cicatrização, Diabetes Mellitus, Dor, Fotobiomodulação, Úlcera.

ABSTRACT

DA SILVA OLIVEIRA, V. R. **Photobiomodulation as complementary therapy in the treatment of diabetic wounds: effects on exteroceptive pain sensitivity, healing process and possible molecular mechanisms.** 2023. 108 p. [Tese (Doutorado em Biologia de sistemas)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2023.

Diabetic ulcers are responsible for around 60% of non-traumatic lower limbs amputations, resulting in high morbidity and mortality, huge socioeconomic impact and significant losses in quality of life. Conventional treatment, in addition to being painful, is generally long and depends on the active collaboration of patients, becoming necessary the development of additional protocols capable of generating benefits in the short term. Photobiomodulation (PBM) is a low-cost and easy-to-handle therapy, which has positive effects on reducing painful symptoms and promote tissue repair of diabetic wounds. However, its mechanisms of action and protocols are still very controversial in the literature. Therefore, studying the mechanisms involved in the effect of PBM on the healing of diabetic wounds is of great importance for the development of specific protocols of treatment with better short-term results. This study aims to evaluate the *in vivo* and *in vitro* effects of PBM therapy on exteroceptive pain sensitivity and the wound healing process in diabetic patients, as well as understanding the possible mechanisms involved. A cross-sectional and interventional study was carried out on a sample of 20 patients diagnosed with diabetes and who had wounds. The individuals underwent a clinical assessment, filled pain and quality of life questionnaires, and assessed exteroceptive pain sensitivity, by quantitative sensory testing (QST). A skin biopsy (5 mm) was also taken from the triceps surae region to perform fibroblast culture. The patients then started PBM therapy (660 nm, 100 mW, 1.4 J, 14s per point, 2x/week – 14 applications) and were evaluated again at the end of the protocol and 6 months after the last application. *In vivo* results revealed that PBM therapy was able to reduce the size of the wounds, this result was maintained 6 months after the end of treatment in 75% of the patients evaluated and indirectly improved quality of life and pain scores of patients. Also, the QST revealed that individuals had a significant improvement in mechanical perception after treatment. Furthermore, *in vitro* evaluation demonstrated a lower growth rate in diabetic fibroblasts, when compared to normal fibroblasts, and treatment with PBM increased their proliferative and migratory capacity. Molecular analysis also demonstrated an increase in matrix metalloproteinase production (MMP-1/8 and

2) in diabetic fibroblasts accompanied by a decrease in TIMP-1 levels. Treatment with PBM was able to regulate both MMPs and TIMP levels, demonstrating how significant are their presence for tissue remodulation. These effects involve the regulation of ERK 1/2. Taken together, the data obtained here demonstrate that PBM therapy induces healing and regenerative effects in diabetic patients, demonstrating its effectiveness as an indispensable adjuvant tool in the clinical treatment of painful symptoms and the wound healing process in diabetic patients. Furthermore, the *in vitro* study allows for a better understanding of the molecular mechanisms, leading to more rigorous clinical protocols for maximum safety and effectiveness of this approach in the treatment of diabetic patients.

Keywords: Healing, Diabetes Mellitus, Pain, Photobiomodulation, Ulcer.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado por uma hiperglicemia crônica resultante da deficiência na secreção e/ou ação da insulina, podendo, a longo prazo, lesionar diversos órgãos e até mesmo provocar sua falência e morte (ALBERTI, ZIMMET, 1998). Mundialmente existem cerca de 537 milhões de pessoas com DM, sendo que o Brasil ocupa atualmente a sexta posição entre os países com maior número de diabéticos no mundo (15,7 milhões), estima-se que em 2045 esse número atinja 23,2 milhões de indivíduos (IDF, 2021).

O DM apresenta alta morbi-mortalidade, com perdas importantes na qualidade de vida dos pacientes, tendo um grande impacto econômico para a sociedade, uma vez que esta está associada a uma maior utilização dos serviços públicos de saúde e altas taxas de hospitalizações. Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, doença renal crônica, cegueira, perda sensorial e amputação de membros inferiores, são frequentemente apontadas como sequelas associadas à hiperglicemia crônica (ALI, 2010). Além disso, a neuropatia periférica diabética (NPD) foi identificada como uma das principais complicações desenvolvidas ao longo do tempo relacionadas à DM, levando à disfunção nervosa, déficits de fatores neurotróficos e isquemia por comprometimento do suporte sanguíneo aos nervos periféricos (YERRA, 2017; DA SILVA OLIVEIRA, 2018).

O controle glicêmico inadequado, assim como a duração do diabetes, são fatores diretamente correlacionados com o desenvolvimento da NDP (BOULTON, 2005), que acomete cerca de 50% dos indivíduos com DM tipo 2 (BAKKER, 2012). Como resultado, diversos são os sintomas que acometem esses pacientes, incluindo formigamento ou queimação em membros inferiores e dor crônica ou persistente, que afeta, principalmente, as extremidades, manifestando-se como respostas de dor a estímulos não dolorosos (alodinia) e respostas exacerbadas para estímulos dolorosos (hiperalgesia) na forma de pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, acompanhadas ainda de perda de sensibilidade e fraqueza dos membros (VINCENT, 2011).

Atualmente sabe-se que as complicações do DM estão associadas a um estado inflamatório crônico e à ativação do sistema imune inato, levando ao aumento nos níveis de citocinas inflamatórias como TNF- α , TGF- β 1, IL-6 e IFN- γ , desempenhando um papel chave no desenvolvimento a resistência à insulina (HATANAKA, 2006; 2007; RODRIGUES, 2015). A ativação do estado inflamatório agregado à geração de estresse oxidativo, tem sido apontada

como o principal responsável por lesar vasos sanguíneos e artérias em pacientes com DM, tal quadro pode também contribuir para o aumento da suscetibilidade à invasão de microrganismos (BELOTTO, 2010) e precipitar o aparecimento de feridas diabéticas (BRUNNER, 2004) resultando nas complicações macro e microvasculares decorrentes do DM (REIS, 2008).

1.2 Pés diabéticos e a cicatrização deficiente

Frequentemente pacientes diabéticos são acometidos por úlceras nos membros inferiores, somado a ocorrência de infecção e à destruição de tecidos mais profundos em casos mais graves (FEITOSA, 2015). A ferida diabética é responsável por ocasionar cerca de 60% dentre todas as amputações não traumáticas de membros inferiores (KAJAGAR, 2012), e no Brasil, acredita-se que tal quadro alcance cerca de 40-70% dos diabéticos (FEITOSA, 2015). Lesões nos membros inferiores resultam, em geral, da ocorrência de dois ou mais fatores de risco, entre eles destacam-se a pré-existência de DM superior a 10 anos, tabagismo, deformidade na estrutura óssea dos pés, angiopatia periférica, controle glicêmico inadequado, entretanto os principais são a doença vascular periférica (DVP) e a neuropatia diabética periférica (NDP) (OGBERA, 2008; HOKKAM, 2009; KAJAGAR, 2012).

Em decorrência do DM, um trauma ainda que pequeno, como a presença de lesões agudas não identificadas, queimaduras e a presença de bolhas, podem levar ao rompimento da pele e dessa forma tornar-se uma úlcera crônica (OGBERA, 2008). Ainda, as úlceras podem ser classificadas de acordo com suas características como neuropáticas, isquêmicas ou neuro-isquêmicas. Úlceras neuropáticas ocorrem frequentemente na superfície plantar do pé ou em áreas sobrejacentes a uma deformidade óssea. No entanto, úlceras isquêmicas e neuro-isquêmicas são mais comuns nas pontas dos dedos ou na borda lateral do pé (BAKKER, 2012).

Ainda, a perda da sensibilidade nos pés, na maioria dos casos ocasionados pelo desenvolvimento da NPD, somado ao uso de sapatos mal ajustados, caminhar descalço ou uma lesão aguda, podem resultar no surgimento de úlceras. Adicionalmente, é comum esses pacientes apresentarem deformidades e um padrão de caminhada anormal, o qual culmina no carregamento exacerbado, de um dos lados dos pés, resultando no espessamento da pele (formação de calos) e podendo ocasionar uma hemorragia subcutânea, agravando ainda mais o quadro clínico (BAKKER, 2012).

O comprometimento vascular periférico é uma consequência comum no DM e pode continuar a progredir ainda que os níveis glicêmicos do paciente estejam controlados. Níveis

elevados de glicose no sangue, bem como a vasculopatia diabética levam à redução do suprimento sanguíneo para os membros distais, causando úlceras isquêmicas da pele local e acelerando ainda mais a sua progressão. Portanto, restaurar o suprimento de sangue para a área afetada e manter o fornecimento de nutrição e oxigênio para as células vizinhas tem sido apontada como uma tendência atual para o tratamento de úlceras diabéticas (CHEN, 2015).

O processo de cicatrização costuma ser um processo bastante dinâmico, dividido em três fases distintas, sendo elas inflamatória, proliferação e remodelamento (CLARK, 2005). Esse mecanismo consiste em uma cascata de eventos celulares, moleculares e bioquímicos ordenados de forma a promover a reconstituição tecidual (CAMPOS, 2007). As metaloproteinases de matriz (MMP), definidas como endopeptidases capazes de degradar todos os componentes da matriz extracelular, participam efetivamente de todas as fases processo cicatricial, sendo que na fase aguda irão atuar de forma a remover proteínas danificadas, já na proliferativa são responsáveis por quebrar a membrana basal capilar promovendo a angiogênese e migração celular (AYUK, 2016). Na terceira e última fase, o remodelamento, onde o depósito de colágeno ocorre de maneira organizada e visa-se a recuperação da estrutura tecidual normal. A contração do tecido, bem como seu modelamento também são auxiliados pela presença de MMP (AYUK, 2016), mostrando quão significativa é a presença destas para uma boa cicatrização.

As MMPs estão presentes tanto em feridas agudas como crônicas, desempenhando um papel importante, na regulação da degradação e deposição da matriz extracelular (MEC), sendo essencial para a reepitelização da ferida. No entanto, o excesso de atividade da protease pode levar a uma ferida crônica que não cicatriza, como visto no DM. Já é demonstrado que existe um desequilíbrio entre os níveis de MMP e seus inibidores (TIMP) em feridas diabéticas crônicas, resultando na cicatrização anormal (GHARAGOZLIAN, 2009). Assim, a expressão cronometrada e a ativação de MMPs em resposta ao ferimento são vitais para o sucesso da cicatrização de feridas (CALEY, 2015).

Entretanto, em pacientes diabéticos esse processo não ocorre de forma simples e direta, devido a complicações e desordens degenerativas da própria doença. A literatura relata que indivíduos com NPD, aliado a um quadro de aterosclerose de pequenos vasos, tornam-se mais propensos ao desenvolvimento de infecções e problemas isquêmicos nas extremidades, podendo induzir ao surgimento de quadros ulcerativos nos membros (MINATEL, 2009; CARVALHO, 2016). Ademais, o DM pode levar a alterações que provocam não apenas uma

diminuição na reparação da pele frente aos ferimentos, bem como a diminuição na deposição de colágeno (GUO, 2010), retardando ou impedindo a cicatrização da lesão.

1.3 Tratamento com Fotobiomodulação

A terapia com fotobiomodulação (FBM) tem se tornado bastante popular e comumente utilizada na clínica médica, principalmente por ser uma terapia não invasiva e de baixo custo. Os primeiros estudos referentes aos seus efeitos biomodulatórios na cicatrização e analgesia foram desenvolvidos por Endre Mester por volta de 1970. No entanto, somente em 1988, foi demonstrado o processo fotofisicobioquímico dessa terapia (KARU, 1988), onde ao irradiar uma célula utilizando-se um comprimento de onda visível, induz-se uma reação fotoquímica localizada no interior da mitocôndria, mais especificamente na cadeia respiratória, levando ao aumento na produção de ATP.

A FBM consiste numa forma de radiação não-ionizante altamente concentrada, atuando de forma diferente de outras fontes luminosas, no que se refere a presença de monocromaticidade, coerência, colimação e pouca divergência como suas características principais (KITCHEN, ARTRIDGE, 1991; BAXTER, 1997; TUNNER, HODE, 2002). Esta atua de maneira que, ao incidir em uma superfície, fornece uma quantidade elevada de fótons que, ao atingirem seu alvo, podem ser absorvidos, refletidos, dispersos, ou transmitidos pelo meio. Entretanto, para que esta tenha efeito biológico precisa ser absorvida, promovendo uma interação entre a radiação empregada e as estruturas celulares e moleculares do tecido alvo (BRUGNERA, PINHEIRO, 1998; GENOVESE, 2000; MELLO, MELLO, 2001).

O resultado da FBM dependerá dos parâmetros e o tipo de laser utilizado, bem como das características do tecido irradiado (NASCIMENTO, 2001). Os lasers de alta intensidade (cirúrgicos ou quentes) possuem potência elevada, conferindo a eles característica destrutiva. São, portanto, utilizados em cirurgias e em procedimentos odontológicos de remoção de tecidos cariados, devido a suas ações fototérmicas de corte, vaporização, coagulação e esterilização dos tecidos (RIBEIRO, 2004). No entanto, os lasers de baixa intensidade possuem uma potência de radiação que varia entre 5 e 500mW. Considera-se, portanto, que os eventos biológicos desencadeados por esse tipo de laser não são decorrentes de efeitos térmicos, uma vez que esses se manifestam apenas com potências maiores do que 1W (MESTER, 2013).

Os lasers de baixa intensidade são conhecidos por seus efeitos biomoduladores, analgésicos e anti-inflamatórios sobre tecidos diversos, levando a redução de edemas,

controlando processos inflamatórios, aumentando a fagocitose, estimulando a síntese de colágeno e promovendo regeneração tecidual (MELLO, MELLO, 2001; ORTIZ, 2003).

O principal e mais citado mecanismo responsável pelo efeito biológico da FBM decorre de sua ação sobre as mitocôndrias, desencadeando um aumento na velocidade e eficiência da síntese de ATP (KLEBANOV, 2001). Já no que se refere aos seus efeitos na redução de edemas e inflamação, estes decorrem-se ao fato da FBM atuar na formação de prostaciclina, modulando níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias (MESTER, 1985), assim como seu efeito analgésico na dor não-inflamatória, mediante a promoção do aumento de endorfina circulante (beta endorfina) (CAMPANA, 1998). Os efeitos terapêuticos citados na literatura incluem: aceleração do processo de cicatrização, proliferação celular e aumento da microcirculação local, favorecendo o reparo tecidual (ROCHKIND, 2001; SHAMIR, 2001; AMORIM, 2006; GÁL, 2008), redução da sintomatologia dolorosa (ALBREKTSSON, 1986), aceleração do remodelamento e reparo ósseo, estimulação de liberação de endorfina e modulação do sistema imune (WALSH, 1997; ROCHKIND, 2007; HASHMI, 2010).

Em modelos experimentais de DM, foi demonstrado que a FBM, utilizando-se laser de baixa potência (He-Ne, 632.8 nm) induziu aumento na proliferação de fibroblastos (MIRZAEI, 2007) e promoveu analgesia em ratos diabéticos (GaAlAs, 830nm), mediada pelo aumento da produção de opióides endógenos (HAGIWARA, 2007). Em demais estudos, a laserterapia (InGaAlP, 660 nm) foi capaz de acelerar a produção de colágeno e aumentar a porcentagem total de colágeno tipo III em animais diabéticos (DA SILVA, 2013). Foi também demonstrado que a aplicação combinada de lasers vermelho (AlGaInP, 685 nm) e infravermelho (GaAlAs, 830 nm) resultou no efeito sistêmico mais evidente sobre a reparação de feridas cutâneas produzidas em ratos (RODRIGO, 2009). Ainda, em cultura de fibroblastos humanos, a FBM (laser diodo, 660 nm) mostrou-se capaz de estimular a expressão gênica em várias moléculas de adesão celular (CAMs) e proteínas extracelulares em modelo de ferida *in vitro* (AYUK, 2014). Em um outro modelo de ferida diabética, a FBM também promoveu a remodelação tecidual da ferida, diminuindo a degradação da matriz e regulando positivamente sua síntese (AYUK, 2018).

Dados obtidos por nosso grupo demonstram que a FBM, utilizando-se de laser a 660 nm, induz analgesia em camundongos portadores de NPD induzida por STZ, pelo aumento endógeno de opióides, além de promover regeneração nervosa e aumento dos níveis de NGF no nervo isquiático desses animais (DA SILVA OLIVEIRA, 2018). Ainda demonstramos que

a FBM modula o sistema autofágico, induzindo aumento do número total de mitocôndrias no nervo isquiático, reforçando o papel biomodulador dessa ferramenta terapêutica no tratamento da NPD (DA SILVA OLIVEIRA, 2018).

Quanto às úlceras apresentadas por pacientes diabéticos, principalmente na região dos pés, diversos estudos têm comprovado a eficiência da FBM como terapia. Dentre os efeitos na cicatrização de feridas, apontam-se mecanismos que levam ao aumento da granulação estimulada pela luz, síntese de colágeno, proliferação de fibroblastos, neovascularização e epitelização precoce (KAJAGAR, 2012; CARVALHO, 2006). Em pacientes com NPD, já foi demonstrado que a terapia com FBM (InGa(Al)As laser, 808 nm e 905 nm simultaneamente) foi capaz de melhorar a velocidade de condução nervosa (KHAMSEH, 2011) e reduzir os escores de dor (78 nm, 2x/semana pôr 1 mês) de pacientes com NPD, posterior á avaliações feitas 2 e 4 semanas após o tratamento com FBM (BASHIRI, 2013).

Um estudo feito com idosos residentes de uma casa de repouso no Canadá, mostrou que ao final de 9 semanas de tratamento com FBM, houve uma melhora significativa (superior a 50% do fechamento) das 21 (61,9%) feridas tratadas, sendo que 9 (42,8%) apresentaram cicatrização e fechamento completo (SALTAMARCHE, 2008). Ainda, um estudo feito com 68 pacientes possuindo úlceras diabéticas crônicas nos pés, mostrou uma redução significativa da área (mm²) das úlceras do grupo tratado comparado ao controle, após 15 dias da terapia diária (KAJAGAR, 2012), mais uma vez evidenciando os benefícios da FBM no tratamento de úlceras na área clínica.

Frente ao exposto, nossa hipótese é que o tratamento com FBM possa ser capaz de interferir na cicatrização de feridas diabéticas promovendo a aceleração no processo, bem como atuar de forma indireta na melhora da qualidade de vida e nos escores de dor desses indivíduos. Desta forma, servindo como um tratamento adjuvante para as feridas diabéticas e como uma ferramenta importante para o tratamento clínico da sintomatologia dolorosa desses pacientes.

2 CONCLUSÃO

Os dados obtidos demonstram que a terapia com FBM é eficaz na melhora da dor e a qualidade da ferida de pacientes diabéticos, reforçando seu uso como uma ferramenta adjuvante e forte aliada no tratamento clínico da sintomatologia dolorosa e no processo de cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. Ainda, o tratamento com FBM mostrou-se capaz de atuar na capacidade proliferativa e migratória de fibroblastos diabéticos *in vitro*, atuando em

mecanismos que envolve a regulação de metaloproteinases de matriz (MMP – 1/8 e 2) e seus inibidores (TIMP-1), bem com a participação da via de sinalização ERK 1/2, reforçando a importância desta ferramenta como adjuvante no tratamento da neuropatia diabética.

3 REFERÊNCIAS*

ALBERTI, K.G.M.M., ZIMMET, P.Z. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of WHO Consultation. **Diabetic Medicine**, 15: 539–553, 1998.

ALBREKTSSON, T; HANSSON, H.A. An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless-steel surfaces. **Biomaterials**. v. 7, n. 3: 201-205, 1986.

ALI, M.W.M., NARAYAN, K.M. **Textbook of Diabetes**, 4th ed. Wiley: New York, 2010.

AMORIM, J. C.; DE SOUZA G.R.; DE BARROS SILVEIRA L; et al. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. **Photomed laser surg.**, 24, n. 5: 588-94, 2006.

ANGIERO, F.; UGOLINI, A.; CATTONI, F.; BOVA, F.; BLASI, S.; GALLO, F.; COSSELLU, G.; GHERLONE, E. Evaluation of bradykinin, VEGF, and EGF biomarkers in gingival crevicular fluid and comparison of PhotoBioModulation with conventional techniques in perio-dontitis: A split-mouth randomized clinical trial. **Lasers Med. Sci.** 2020, 35, 965–970.

ARANY PR, NAYAK RS, HALLIKERIMATH S, LIMAYE AM, KALE AD, KONDAIAH P. Activation of latent TGF-beta1 by low-power laser in vitro correlates with increased TGF-beta1 levels in laser-enhanced oral wound healing. **Wound Repair Regen.**; 15(6):866-74, 2007 doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00306. x.

ARANY PR, CHO A, HUNT TD, SIDHU G, SHIN K, HAHM E, HUANG GX, et. al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor-β1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. **Sci Transl Med.**; 6(238):238ra69, 2014. doi: 10.1126/scitranslmed.3008234.

ARAÚJO, R. V. DE S., SILVA, F. O., MELO-JÚNIOR, M. R., & PORTO, A. L. F. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista De Ciências Médicas E Biológicas**, 10(1), 82–88, 2011. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v10i1.5470>

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2018. 74p.

ATI AA, A. G., AL BALAH, O. F., MOSTAFA, K. A. H., ABAS, D. N., & EL WAHAB, H. H. A. (2021). Effect of Low-Level Laser Therapy on Nerve Conduction Velocity in Diabetic Neuropathic Patients: A Randomized Controlled Trial. **Annals of the Romanian Society for Cell Biology**, 355-362. ISSN (print): 2067-3019

AYUK, S. M., HOURELD, N.N., ABRAHAMSE, H. Collagen production in diabetic wounded fibroblasts in response to low intensity laser irradiation at 660 nm. **Diabetes Technol. Therap.**, 14(12), 1110–1117, 2012.

AYUK, S. M., HOURELD, N.N, ABRAHAMSE, H. Laser irradiation alters the expression profile of genes involved in the extracellular matrix in vitro. **International Journal of Photoenergy**, 17 p., 2014.

AYUK, S. M., ABRAHAMSE, H., HOURELD, N. N. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. **J Diabetes Res.** 2016; 2016:2897656. doi: 10.1155/2016/2897656. Epub 2016 May 23. PMID: 27314046; PMCID: PMC4893587.

AYUK, S. M., ABRAHAMSE, H., HOURELD, N. N. Photobiomodulation alters matrix protein activity in stressed fibroblast cells in vitro. **J Biophotonics.**; 11(3), 2018. doi: 10.1002/jbio.201700127.

BAKKER, K., APELQVIST, J., SCHAPER, N.C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. **Diabetes Metab Res Rev.**; 28, 225–231, 2012.

BARON, Ralf et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. **Pain**, v. 158, n. 2, p. 261, 2017.

BASHIRI, H. Evaluation of low-level laser therapy in reducing diabetic polyneuropathy related pain and sensorimotor disorders. **Acta Medica Iranica**, Vol. 51, No. 8, 2013.

BAXTER GD. Therapeutic laser. In: **Therapeutic Lasers: Theory and Practice**. Edinburg: Churchill Livingstone; 1997. p. 1-19

BELOTTO, M. F., MAGDALON, J., RODRIGUES, H.G., et al. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetescei_4240. **Clin Exp Immunol.**; 162:237-243, 2010.

- BJELLAND, I., DAHL, A.A., HAUG, T.T., NECKELMANN, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. **J Psychosom Res**; 52:69–77, 2002.
- BOUHASSIRA, D., LETANOUX, M., HARTEMANN, A. Chronic Pain with Neuropathic Characteristics in Diabetic Patients: A French Cross-Sectional Study. **PLoS ONE** 8(9): e74195, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0074195.
- BOULTON, A. J.M., VINIK, A.I., AREZZO, J. C., et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, p. 956-962, 2005.
- BRANCATI FL, LINDA KAO WH, FOLSOM AR, WARSON RL, SZKLO M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **JAMA**, 283:2253-9, 2000.
- BRITO, IC; LOPES, AA; ARAUJO, LMB. Associação da cor da pele com diabetes mellitus tipo 2 e intolerância à glicose em mulheres obesas de Salvador, Bahia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45, n. 5, p. 475-480, 2001.
- BRUCKI, S.M., NITRINI. R., CARAMELLI, P., et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, vol.61, n.3B, pp.777-781, 2003.
- BRUGNERA JR, A.; PINHEIRO, A. L. B. **Lasers na Odontologia Moderna**. São Paulo: Pancast, 1998, p. 115.
- BRUNNER, G., BLAKUTNY, R. Extracellular regulation of TGF-B activity in wound repair: growth factor latency as a sensor mechanism for injury. **Throm Haemost.**; 92:253-261, 2004.
- CABRELLI, R. Determinantes sociais do controle do diabetes tipo 2: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz, 2015.
- CALEY MP, MARTINS VL, O'TOOLE EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*; 4(4):225-234, 2015. doi: 10.1089/wound.2014.0581.
- CAMPANA, V.; MOYA, M.; GAVOTTO, A.; et al. Effects of diclofenac sodium and He: Ne laser irradiation on plasmatic fibrinogen levels in inflammatory processes. **Journal of clinical laser medicine & surgery**, v. 16, n. 6, p. 317-320, 1998.

CAMPOS, A. C. L., BORGES-BRANCO, A., GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **ABCD Arq Bras Cir Dig.**, 20(1):51-8, 2007.

CARVALHO, A.F.M., FEITOSA, M.C.P., COELHO, et al. Terapia a laser de baixa intensidade e Calendula officinalis no reparo de úlcera em pé diabético. **Rev Esc Enferm USP**;50(4):626-632, 2016.

CASTRO, M.M.C., QUARANTINI, L., BATISTA-NEVES, S., KRAYCHETE, D.C., et al. Validade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão em Pacientes com Dor Crônica. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, 56(5):470-477, 2006.

CASSIDY, H., RADFORD, R., SLYNE, J., O'CONNELL, S., SLATTERY, C., et al. The role of MAPK in drug-induced kidney injury. **J. Signal Transduct.**; 2012:463617, 2012. doi: 10.1155/2012/463617.

CHEN, W., WU, Y., LI, L., YANG, M., SHEN, L., et al. Adenosine accelerates the healing of diabetic ischemic ulcers by improving autophagy of endothelial progenitor cells grown on a biomaterial. **Scientific Reports**, 5:11594, 2015.

CHILDS, D.R.; MURTHY, A.S. Overview of Wound Healing and Management. **Surg Clin North Am.** 2017;97(1):189-207.

CHOI, J.E. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation (PBM) Mediated via the Stimulation of Mitochondrial Activity in Peripheral Nerve Injuries. **Med Lasers**; 10(4): 195-200, 2021. <https://doi.org/10.25289/ML.2021.10.4.195>

CHU, Y.H.; CHEN, S.Y.; HSIEH, Y.L.; TENG, Y.H.; CHENG, Y.J. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF α /cycloheximide-induced apoptosis. **Lasers Med. Sci.**, 33, 279–286, 2018.

CLARK, R.A.F.: Wound repair. In: Kumar, Robbins, **Cotran: Pathologic Basis of Disease**, 7th ed., Ed. Saunders, p.112, 2005.

COLOMBO E, SIGNORE A, AICARDI S, ZEKIY A, UTYUZH A, BENEDICENTI S, AMAROLI A. Experimental and Clinical Applications of Red and Near-Infrared Photobiomodulation on Endothelial Dysfunction: A Review. **Biomedicines**. 2021 Mar 9;9(3):274. doi: 10.3390/biomedicines9030274. PMID: 33803396; PMCID: PMC7998572.

CORREA, F., MARTINS, R. A. B. L., CORREA, J. C., et al. Low-Level Laser Therapy (GaAs $\lambda = 904$ nm) Reduces Inflammatory Cell Migration in Mice with Lipopolysaccharide-Induced Peritonitis. **Photomed Laser Surg.**, vol. 25, n°4, 2007.

CORTEZ, D. N., REIS, I.A., SOUZA, D.A., et al. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 3, p. 250-255, 2015.

CORY, G. Scratch-wound assay. Cell Migration: Developmental Methods and Protocols, v. 769, p. 25-30, 2011. Disponível em: http://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-207-6_2. Acesso em: 2 jan. 2018.

DA SILVA, A. A., LEAL- JUNIOR, E. C. P., ALVES, A. C. A., et al. Wound-healing effects of low-level laser therapy in diabetic rats involve the modulation of MMP-2 and MMP-9 and the redistribution of collagen types I and III *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 15: 210–216, 2013.

DA SILVA, A. P., DA SILVA OLIVEIRA, V. R., DALE, C. S. Effect of Photobiomodulation on Neuropathic Pain of Diabetic Origin: A Narrative Review of the Literature. **Lasers Medical and Science**, 2023 – accepted.

DA SILVA OLIVEIRA V.R., CURY, D.P, YAMASHITA, L.B, ESTECA, et al. Photobiomodulation induces antinociception, recovers structural aspects and regulates mitochondrial homeostasis in peripheral nerve of diabetic mice **J. Biophotonics**. 11(9): e201800110, 2018.

DE ALENCAR FONSECA SANTOS, J., et al. Effects of Low-Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.36, n. 6, 2018.

DE ANDRADE, D. C., et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. **Health and quality of life outcomes**, v. 9, n. 1, p. 107, 2011.

DEKKER, A., DAVIS. F. M., KUNKEL, S. L., GALLAGHER, K.A. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing. **Transl Res**, 204:39-50, 2019. doi: 10.1016/j.trsl.2018.10.001.

DWORKIN, R. H., TURK, D. C., FARRAR, J. T., et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**; 113: 9–19, 2006.

ESMAEELINEJAD M, BAYAT M, DARBANDI H, BAYAT M, MOSAFFA N. The effects of low-level laser irradiation on cellular viability and proliferation of human skin fibroblasts cultured in high glucose mediums. *Lasers Med Sci*. 2014 Jan;29(1):121-9. doi: 10.1007/s10103-013-1289-2. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23455657.

FEITOSA, M.C.P., CARVALHO, A. F. M., FEITOSA, V. C., et al. Effects of the Low-Level Laser Therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. **Acta Cir. Bras.**, vol.30, n.12, pp.852-857, 2015.

FERREIRA, K., TEIXEIRA, M.J., MENDONZA, T.R., et al. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 505-511, 2011.

FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E., MCHUGH. P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.**, 12(3):189-98, 1975.

GABBAY, MAL. Adjunctive therapies to glycaemic control of type 1 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab.**; v. 52, n. 2, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200015>

GÁL P, MOKRÝ M, VIDINSKÝ B, KILÍK R, DEPTA F, et al. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats. **Lasers Med Sci**. 2009 Jul;24(4):539-47. doi: 10.1007/s10103-008-0604-9.

GHARAGOZLIAN, S., SVENNEVIG, K., BANGSTAD, H.J., et al. Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes. **BMC Clinical Pathology**, vol. 9, article 7, 2009.

GIGO-BENATO, D., GEUNA, S., RODRIGUES, A. C., et al. Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neurorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model. **Lasers in Medical Science**, 19: 57–65, 2004.

GENOVESE, W. J. Laser de baixa intensidade. Aplicação em odontologia. São Paulo: **Lovisa**, 2000.

- GOODPASTER, T., LEGESSE-MILLER, A., et al. An immunohistochemical method for identifying fibroblasts in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. **J Histochem Cytochem.**;56(4):347-58, 2008.
- GORDON GM, LEDEE DR, FEUER WJ, FINI ME. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. **J Cell Physiol.**; 221(2):402-11, 2009. doi: 10.1002/jcp.21869.
- GORE, M., BRANDENBURG, N. A, HOFFMAN, et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. **J Pain**; 7: 892–900, 2006.
- GUO, S., DIPIETRO, L. A. Factors affecting wound healing. **Journal of Dental Research**, vol. 89, no. 3, pp. 219–229, 2010.
- GYLFADOTTIR, S. S., et al. Diabetic polyneuropathy and pain, prevalence, and patient characteristics: a cross-sectional questionnaire study of 5,514 patients with recently diagnosed type 2 diabetes. **Pain**. 161(3):1, 2019.
- HAGIWARA, S., IWASAKA, H., OKUDA, K., et al. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. **Lasers in surgery and medicine**, v. 39, n. 10, p. 797-802, 2007.
- HAMPTON, S.N., NAKONEZNY, P.A., RICHARD, H.M., WELLS, J.E. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology. **Bone Joint J**; 101-B (7):800-807, 2019.
- HAN YP, TUAN TL, HUGHES M, WU H, GARNER WL. Transforming growth factor-beta - and tumor necrosis factor-alpha -mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. **J Biol Chem.**; 276(25):22341-50, 2001. doi: 10.1074/jbc.M010839200.
- HASHMI, J. T., HUANG, Y-Y., OSMANI, B. Z., et al. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. **PM R**. 2: S292–S305, 2010.
- HATANAKA, E., MONTEAGUDO, P.T., MARROCOS, M.S., et al. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. **Clin Exp Immunol.**;146:443–7, 2006.

HATANAKA, E., MONTEAGUDO, P.T., MARROCOS, M.S., et al. Interaction between serum amyloid A and leukocytes - a possible role in the progression of vascular complications in diabetes. **Immunol Lett.** ; 108:160–6, 2007.

HOKKAM, E.N. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. **Primary care diabetes**, 219–224, 2009.

HOSAKA, C.I., PAGGIARO, A.O., S.C. ALTRAN, OLIVEIRA, R.C., FERREIRA, M.C. In vitro proliferation of fibroblast obtained from diabetic wounds. **Rev Bras Queimaduras**;10(4):106-10, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Diabetes Atlas. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em julho, 2022. ISBN: 978-2-930229-98-0

JAISWAL, Mamta et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes care**, v. 40, n. 9, p. 1226-1232, 2017.

JOÃO DE MASI EC, CAMPOS AC, JOÃO DE MASI FD, RATTI MA, IKE IS, JOÃO DE MASI RD. The influence of growth factors on skin wound healing in rats. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2016 Sep-Oct;82(5):512-21. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.09.011. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26832633; PMCID: PMC9444624.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. Histologia Básica - 13.^a Edição. **Rio de Janeiro: Guanabara koogan**, 2017.

JUNIOR JS, NICHOLAS MK, PEREIRA IA, PIMENTA CAM, ASGHARI A, CRUZ RM. Validation of the Pain-Related Catastrophizing Thoughts Scale. **ACTA FISIATR**; 15(1): 31 – 36, 2008. Doi: 10.5935/0104-7795.20080001

KAJAGAR, B. M., GODHI, A.S., PANDIT, A, et al. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers—a randomised control trial. **Indian J Surg.**, 74(5):359–363, 2012.

KARKADA, G., MAIYA, G.A., ARANY, P., RAO, K.G. M., ADIGA, S., KAMATH, S.U. Dose-Response Relationship of Photobiomodulation Therapy on Matrix Metalloproteinase in Healing Dynamics of Diabetic Neuropathic Ulcers-An in vivo Study. **Photochem Photobiol.**; 99(4):1172-1180, 2023. doi: 10.1111/php.13754, 2023.

KARU T. Photobiology of low-power laser effects. **Health Phys.** 1989 May;56(5):691-704. doi: 10.1097/00004032-198905000-00015. PMID: 2651364.

KESKINER I, LUTFIOĞLU M, AYDOĞDU A, SAYGUN NI, SERDAR MA. Effect of Photobiomodulation on Transforming Growth Factor- β 1, Platelet-Derived Growth Factor-BB, and Interleukin-8 Release in Palatal Wounds After Free Gingival Graft Harvesting: A Randomized Clinical Study. **Photomed Laser Surg**; 34(6):263-71, 2016. doi: 10.1089/pho.2016.4094. Erratum in: **Photomed Laser Surg**;36(1):58, 2018.

KHAMSEH, M. E.; KAZEMIKHO, N.; AGHILI, R.; et al. Diabetic distal symmetric polyneuropathy: effect of low-intensity laser therapy. **Lasers in medical science**, v. 26, n. 6, p. 831-835, 2011.

KITCHEN, S. S.; PARTRIDGE, C. J. A review of low-level laser therapy. **Physiotherapy**, v. 77, n. 3, p. 161-168, 1991

KLEBANOV, G.I.; KREININA, M.V.; POLTANOV, E.A.; et al. Mechanism of therapeutic effect of low-intensity infrared laser radiation. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 131, n. 3, p. 239-241, 2001.

KOPF, S., GROENER, J.B., KENDER, Z., et al. Deep Phenotyping Neuropathy: An Underestimated Complication in Patients with Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Associated With Albuminuria. **Diabetes Res Clin Pract.**; 146:191-201, 2018. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.020.

LADEIRA, P. R. S. de ISAAC, C., PAGGIARO, A. O., HOSAKA, E. M., & FERREIRA, M. C. Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares. **Revista De Medicina**, 90(3), 122-127, 2011. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v90i3p122-127>

LEE, S.; KIM, M.S.; JUNG, S.J.; KIM, D.; PARK, H.J.; CHO, D. ERK activating peptide, AES16-2M promotes wound healing through accelerating migration of keratinocytes. **Sci. Rep.**, 8, 14398, 2018.

LEE, Y. B., N. H. KANG, Y. S. EUN, M. S. CHEON, K. M. KIM, B. K. CHO AND H. J. PARK. Effects of long-pulsed 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser on dermal collagen remodeling in hairless mice. **Dermatol. Surg.**, 38(7), 985–992, 2012.

- LEYANE, T.S., JERE, S.W., HOURELD, N.N. Cellular Signalling and Photobiomodulation in Chronic Wound Repair. **Int J Mol Sci.**; 22(20):11223, 2021. doi: 10.3390/ijms222011223. PMID: 34681882; PMCID: PMC8537491.
- LIBERMAN, O., PELEG, R., SHVARTZMAN, P. Chronic pain in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study in primary care setting. **European Journal of General Practice**; 20: 260–267, 2014.
- LOBMANN, R., A. AMBROSCH, G. SCHULTZ, K. WALDMANN, S. SCHIWECK AND H. LEHNERT. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. **Diabetologia**, 45(7), 1011–1016, 2002.
- MATHUR, R. K., et al. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. **Lasers Med Sci**, 32:275–282, 2017.
- MEDEIROS, A. C.; DANTAS-FILHO, A. M. Cicatrização das feridas cirúrgicas. **Journal of Surgical and Clinical Research**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 87–102, 2017. DOI: 10.20398/jsr.v7i2.11438.
- MELLO, J. B., MELLO, G. P. S. Tipos de lasers e indicações. Laser em odontologia. 1ªed. São Paulo, **Ed. Santos**, 174p., 2001.
- MENDES ABV, FITTIPALDI JAS, NEVES RCS, CHACRA AR, MOREIRA JÚNIOR ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetol**; 47(2):137-45, 2010.
- MESTER, E., MESTER, A. F., MESTER, A. The biomedical effects of laser application. **Lasers in Surgery and Medicine**, 531-39, 1985.
- MESTER A. Laser biostimulation. **Photomed Laser Surg**. 2013 Jun;31(6):237-9. doi: 10.1089/pho.2013.9876. PMID: 23741992.
- MINATEL, D. G., ENWEMEKA, C. S., FRANÇA, S.C., et al. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso **An Bras Dermatol.**, 84(3):279-83, 2009.
- MIRZAEI, M., BAYAT, M., MOSAFA, N., et al. Effect of low-level laser therapy on skin fibroblasts of streptozotocin-diabetic rats. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 25, n. 6, p. 519-25, 2007.

- NASCIMENTO, P. M. Efeito da variação de intensidade e do comprimento de onda do laser não cirúrgico em feridas cirúrgicas em dorso de ratos. [Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento–Universidade do Vale do Paraíba], 2001.
- OGBERA, O. A., OSA, E., EDO, A., CHUKWUM, E. Common clinical features of diabetic foot ulcers: perspectives from a developing nation. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, vol. 7, n. 2, 2008.
- ORTIZ, M. C. S.; MATIELLO-ROSA. S. M.; SOARES, E. G.; et al. Influência do laser de baixa potência nos níveis das proteínas plasmáticas de coelhos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 7, n. 3, p. 187-194, 2003.
- PANIAGO. G.R., CABRAL, I.B.P., CRUVINEL-FILHO, H.C. Transforming growth factor beta 3 and the improvements of macro and microscopic scarring: A bibliographic review. **Rev Bras Queimaduras** 2019;18(3):180-185.
- PARIK, P. C., PATEL, V. J. Health-related Quality of Life of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at A Tertiary Care Hospital in India Using EQ 5D 5L. **Indian J Endocrinol Metab.**; 23(4):407-411, 2019.
- PEREIRA, A. N., EDUARDO, C. DE P., MATSON, E., & MARQUES, M. M. (2002). Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. **Lasers in Surgery and Medicine**, 31(4), 263–267. doi:10.1002/lsm.10107
- PENNACCHI, P. C., ALMEIDA, M. E. S. DE, GOMES, O. L. A., FLORES, F. F., CREPALDI, M. C. et al. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* 31, 263–267, 2003.
- PEREZ-FAVILA, A., MARTINEZ-FIERRO, M.L., RODRIGUEZ-LAZALDE, J.G., et al. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. **Medicina (Kaunas)**, 25;55(11). pii: E714. doi: 10.3390/medicina55110714, 2019.
- PERNG DW, CHANG KT, SU KC, WU YC, et al. Matrix metalloprotease-9 induces transforming growth factor- β (1) production in airway epithelium via activation of epidermal growth factor receptors. **Life Sci.**, 89(5-6):204-1, 2011. doi: 10.1016/j.lfs.2011.06.008.
- PFAU, D.B., GREFFRATH, W., SCHILDER, A., et al. Technical and clinical performance of the thermo-test device “Q-Sense” to assess small fibre function: A head-to-head comparison

with the “Thermal Sensory Analyzer” TSA in diabetic patients and healthy volunteers. **Eur J Pain.**;23:1863–1878., 2019. <https://doi.org/10.1002/ejp.1461>

RAFEHI H, EL-OSTA A, KARAGIANNIS TC. Genetic and epigenetic events in diabetic wound healing. **Int Wound J.**; 8:12-21, 2010.

REIS, J. S., VELOSO, C. A., MATTOS, R. T., P., et al. Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, 2008.

RIBEIRO MS, DA SILVA DDE F, DE ARAÚJO CE, DE OLIVEIRA SF, et al. Effects of low-intensity polarized visible laser radiation on skin burns: a light microscopy study. *J Clin Laser Med Surg.* 2004 Feb;22(1):59-66. doi: 10.1089/104454704773660994. PMID: 15117489.

ROCHKIND, S.; NISSAN, M.; ALON, M.; et al. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats. **Lasers in surgery and medicine**, v. 28, n. 3, p. 216-219, 2001.

ROCHKIND S, DRORY V, ALON M, NISSAN M, OUAKNINE GE. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg.* 2007 Oct;25(5):436-42. doi: 10.1089/pho.2007.2093. PMID: 17975958.

RODRIGO, S. M., CUNHA, A., POZZA, D. H., et al. Analysis of the Systemic Effect of Red and Infrared Laser Therapy on Wound Repair. **Photomedicine and Laser Surgery**, vol. 27, N° 6, p. 929–935, 2009.

RODRIGUES, K. F., PIETRANI, N. T., SANDRIM, V. C., et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. **Journal of Diabetes Research.**, 9 p., 2015.

ROSSANEIS, M. A., HADDAD M.C., MATHIAS, T.A., et al. Differences in foot self-care and lifestyle between men and women with diabetes mellitus. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** ;24: e2761, 2016.

SAARISTO A, TAMMELA T, FARKKILÄ A, KÄRKKÄINEN et al. Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. **Am J Pathol.**; 169(3):1080-7, 2006. doi: 10.2353/ajpath.2006.051251.

SALTMARCHE, A. E. Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the Extendicare experience. **Int Wound J.**; 5:351–360, 2008.

SANTOS, J.G., BRITO, J.O., DE ANDRADE, D.C., et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. **J Pain.**,11(5):484-90, 2010.

SAUNDERS, J.B., AASLAND, O.G., BABOR, T.F., et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. **Addiction.**, 88(6):791-804, 1993.

SHAMIR, M. H.; ROCHKIND, S.; SANDBANK, J., et al. Double-blind randomized study evaluating regeneration of the rat transected sciatic nerve after suturing and postoperative low power laser treatment. **Journal of reconstructive microsurgery**, v. 17, n. 02, p. 133-138, 2001.

SHANB, A.A., YOUSSEF, E.F., AL BAKER, W.I., AL-KHAMIS F.A., HASSAN, A., JATOI, N.A. The Efficacy of Adding Electromagnetic Therapy or Laser Therapy to Medications in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. **J Lasers Med Sci.**, 11(1):20-28, 2020. doi: 10.15171/jlms.2020.05.

SHEEN, Y.J., LI, T.C, LIN, J.L., et al. Association Between Thermal Threshold Abnormalities and Peripheral Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes. **Medicine**, 97(51):e13803, 2018. doi: 10.1097/MD.00000000000013803.

SHEN S, WANG F, FERNANDEZ A, HU W. Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications. **Diab Vasc Dis Res.**,1 7(7):1479164120942119, 2020. doi: 10.1177/1479164120942119.

SPALLONE, V., MORGANTI, R., D'AMATO, C., et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. **Diabet Med.**, 29(5):578-85, 2012. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500. x.

SUN, J., NAN, G. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway as a discovery target in stroke. **J. Mol. Neurosci.**,59, 90–98, 2016.

SZYMCZYSZYN, A.; DOROSZKO, A.; SZAHIDEWICZ-KRUPSKA, E.; ROLA, P.; GUTHERC, R.; JASICZEK, J.; MAZUR, G.; DERKACZ, A. Effect of the transdermal low-level laser therapy on endothelial function. **Lasers Med. Sci.** 2016.

TOTH, C. C, JEDRZEJEWSKI, N.M., ELLIS, C.L., FREY, W.H. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 16, 2010.

TUNNER, J.; HODE, L. Low level laser therapy: Clinical practice and scientific background. **Sweden: Prima Books**, 2002.

VINCENT, A. M.; CALLAGHAN, B.C.; SMITH, A.L., et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 10, p. 573-583, 2011.

XU, F., WEN, T., LU, T.J., SEFFEN, K.A. Skin biothermomechanics for medical treatments. **J Mech Behav Biomed Mater**. 1(2):172-87, 2008. doi: 10.1016/j.jmbbm.2007.09.001.

WALL, I.B., MOSELEY, R., BAIRD, D.M., KIPLING, D., GILES, P., LAFFAFIAN, I., et al. Fibroblast dysfunction is a key factor in the non-healing of chronic venous leg ulcers. **J Invest Dermatol.**;128(10):2526-40, 2008.

WALSH, L. J. The current status of low-level laser therapy in dentistry. Part 1. **Soft tissue applications**. Australian dental journal, v. 42, n. 4, p. 247-254, 1997.

WOOLF, C.J. What is this thing called pain? **J Clin Invest**. 120(11):3742-4, 2010. doi: 10.1172/JCI45178.

YERRA, V. G.; KALVALA, A. K.; KUMAR, A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic neuropathy. **Journal of Nutritional biochemistry**, V. 47, P. 41-52, 2017.

YOUSSEF, E.M., EL-KHASHAB, S.O., EL GENDY, M.H., MOHAMED, R.A., MOHAMED, E.A.E.K.E. (2020) Effect of Monochromatic Infrared Energy Light Versus Laser Therapy in Diabetic Peripheral Neuropathy. **Med. J. Cairo Univ.**, Vol. 88, No. 2, March: 521-528, 2020. DOI:10.21608/mjcu.2020.104602

ZHANG G, YI L, WANG C, YANG P, ZHANG J, WANG J, LU C, ZHANG X, LIU Y. Photobiomodulation promotes angiogenesis in wound healing through stimulating the nuclear translocation of VEGFR2 and STAT3. **J Photochem Photobiol B.**, 237:112573, 2022. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2022.112573.