Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(4):513-518
ISSN 1808-4532

Efeitos da luz emitida por diodos (LED) e dos compostos de quitosana na cicatrização de feridas Revisão Sistemática

Renata Oliveira Moura[1*]; Lívio César Cunha Nunes[1]; Maria Ester I M de Carvalho[2]; Bruno Rodrigues de Miranda[1]

[1] Universidade Federal do Piauí;
[2] Universidade Federal do Piauí

RESUMO

A reparação de feridas constitui um processo complexo, que envolve fatores externos e internos do tecido local, seguindo fases que vão desde a proliferação celular, passando pela angiogênese até o fechamento total da ferida com a reepitelização. A quitosana e a fototerapia por luz emitida por diodo (LED– *Light Emiting Diode*) são duas terapias que estimulam o reparo tecidual. O presente estudo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica acerca dos efeitos cicatricial do LED e da Quitosana de forma isolada e associada. Uma busca na literatura foi realizada utilizando uma variedade de fontes, incluindo base de dados *on line.* A busca em bancos de dados possibilitou a seleção de 15 artigos sobre o efeito do LED na cicatrização e 17 artigos sobre os efeitos cicatrizantes da quitosana. Não foram encontrados nesta revisão artigos que relatassem a associação dos dois procedimentos na cicatrização. Os artigos analisados mostram os efeitos positivos e isolados do LED e de compostos à base de quitosana na aceleração do processo cicatricial. Observou-se falta de padronização nos estudos quanto as variáveis analisadas. Sugerem-se novos estudos que avaliem a eficácia da associação dos dois procedimentos: LED e Quitosana.

Palavras-chave: Fototerapia. Biomaterial; Cicatrização. Biopolímero.

Autor correspondente: Renata Oliveira Moura, Universidade Federal do Piauí, Rua Dr. Anísio Maia, 1135, Ininga, Teresina-Piauí-Brasil. E-mail: renatamoura@outlook.com

INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização de feridas é um complexo mecanismo que envolve vários fatores até o reparo tecidual, sendo divido em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelagem. Na inflamatória, há extravasamento de plasma e elementos celulares, ocupando o local da injúria. A fase proliferativa consiste na reepitelização, fibroplasia e angiogênese, ocorrendo formação de tecido granuloso, que fecha a lesão. Na última fase, a de remodelagem, há uma tentativa de retorno da estrutura tecidual normal, os elementos da matriz se desenvolvem, levando ao depósito de proteoglicanas e colágeno (Mendonça *et al*., 2009; Ladeira *et al*., 2011; Martin *et al*.,2005).

Os custos dos tratamentos de patologias relacionadas à deficiência cicatricial aumentam a importância dos estudos em busca de medicamentos e curativos capazes de interagir com o tecido lesado, tendo por objetivo acelerar o processo cicatricial. A quitosana é um derivado desacetilado da quitina, um polissacarídeo natural encontrado principalmente no exoesqueleto de artrópodes e alguns fungos (Kordestani *et al*., 2008; Nascimento *et al*., 2009). Devido a não toxicidade, a ação estimulante do sistema imune, biocompatibilidade e biodegradabilidade, ação antifúngica e bactericida, permeabilidade ao oxigênio, tem sido usada como agente facilitador da cicatrização. Estudos sobre o efeito cicatrizante da quitosana em ratos comprovam que o composto exerce influencia benéfica na reparação tecidual, similar aos resultados obtidos em comparação com um produto farmacêutico convencional, com a vantagem do baixo custo da quitosana (Assis *et al*., 2007; Jayakumar *et al*., 2011).

A aceleração da cicatrização também é objeto de estudo de outras abordagens consideradas não medicamentosas, como o uso da fototerapia, destacando-se a fototerapia por luz emitida por diodo (LED – *Light Emiting Diode*s), que provoca aumento da circulação local, proliferação celular e síntese de colágeno, melhora do metabolismo oxidativo mitocondrial e da produção de energia levando a um o estímulo do reparo tecidual,

diminuição da dor e produção de uma cicatriz esteticamente mais satisfatória (Vinck *et al*., 2003; Minatel *et al*., 2009; Siqueira *et al*., 2009). Essa modalidade de fototerapia não emite radiação por sua luz não ser colimada, portanto, não há reflexão e não agride os olhos. Nos últimos anos, o LED tem sido alvo de estudos sobre seu efeito em cicatrização de feridas e diminuição da dor evidenciando essa terapia como promissora no processo de reparo da lesão tecidual (Siqueira *et al*., 2009). A fototerapia tem evidenciado efetividade no que diz respeito ao reparo tecidual, trazendo benefícios nas três fases do processo cicatricial: inflamatória, proliferativa e de remodelação da cicatriz. Há o incremento da adenosina trifosfato (ATP), aumento na síntese proteica, estimulação para neoangiogênese, contribuição nutricional, que está associada ao aumento da atividade mitótica e resultando numa facilitação para a multiplicação celular e formação de novos tecidos e vasos. O LED então surgiu como uma inovação por não emitir calor, ser portátil e de fácil aplicação e ter maior vida útil em relação às outras modalidades de fototerapia, como o laser e o infravermelho (Agnol *et al*., 2009; Lubart *et al*., 2008). O presente estudo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica acerca dos efeitos cicatrizantes do LED e da Quitosana de forma isolada e associada.

METODOLOGIA

Uma revisão sistemática foi realizada no mês de setembro a dezembro de 2012 nos bancos de dados: LILACS, PUBMED, MEDLINE, IBECS, Web Science, Biblioteca Cochrane e SciELO com as seguintes palavras-chave: "*wound healing*", "*light emitting diode*", *"LED"*, "*Photobiomodulation*" e "*Phototherapy*". Foram excluídas revisões bibliográficas e artigos que estudaram o LED com outra finalidade que não fosse a cicatrização. Como critérios de inclusão utilizou-se artigos originais e que trataram do LED com objetivo cicatrizante. Em relação à quitosana, as palavras-chave foram: "*wound healing*" e "*chitosan*", seguindo os mesmos critérios de inclusão e exclusão utilizados para o LED.

RESULTADOS

LED

Foram encontrados 26 artigos, dos quais 15 se encontravam dentro dos critérios de inclusão, com publicações entre os anos 2003 e 2011. Dos 15 artigos encontrados, oito foram conduzidos com humanos, seis com ratos e um com células de fibroblasto humanas *in vitro*. Foram analisadas as seguintes variáveis: comprimento de onda, frequência do tratamento, tempo de cicatrização, efeitos atribuídos ao tratamento com LED. Os estudos descritos são apresentados na Tabela 1.

Compostos a base de quitosana

Foram encontrados 305 artigos, 17 dos quais estavam de acordo com os critérios de inclusão. Os artigos excluídos tratavam da quitosana com outros fins que não o da cicatrização, eram revisões bibliográficas ou discutiam apenas efeitos isolados do composto, não realizando estudos experimentais sobre cicatrização. Dos artigos encontrados, 11 utilizaram ratos nos experimentos, 5 utilizaram cachorros e um estudo foi realizado em humanos. Foram analisadas as variáveis: formulação, porcentagem de quitosana na formulação, frequência de utilização da quitosana, no tratamento de cicatrização de feridas e o tempo de cicatrização. Os estudos apresentados são sumarizados na Tabela 2.

DISCUSSÃO

Tchemtchoua *et al*. (2011) comparou a ação da quitosana em forma de filme, nanofibras e esponjas, concluindo que a forma de nanofibras proporcionou maior aderência, absorveu o exsudato e foi completamente biocompatível.

A porcentagem de quitosana utilizada também variou entre os estudos, mostrando efetividade mesmo em concentrações pequenas, como no estudo de Alsarra *et al*. (2009), que utilizou 2% de quitosana em diferentes pesos moleculares, observando maior eficácia nos grupos tratados com quitosana de maior peso molecular. Okamoto *et al*. (1995) realizou dois estudos, um com quitosana pura em pó (concentração de 100%) e outro com concentrações de 0,01 e 1,0%. Como resultado o autor concluiu que quanto maior a concentração de quitosana, melhores são os efeitos, não havendo efeitos adversos com o uso do composto a 100%.

A respeito da frequência de tratamento, foi observado a eficiência de compostos à base de quitosana, apresentando resultados excelentes na aceleração do reparo tecidual com a utilização de apenas 1 vez a cada 24 ou 48 horas (Khan *et al*., 2003; Kanani *et al*., 2010; Ueno *et al*., 1999). Um estudo utilizou a quitosana como curativo, aplicando apenas uma vez no início do tratamento e cobrindo a ferida com bandagem. Para o grupo em que o curativo foi retirado após 3 dias obteve um melhor resultado, apresentando diminuição de células inflamatórias e acúmulo de fibrina, em relação ao grupo controle (Burkatovskaya *et al*., 2008).

Em relação ao tempo de cicatrização das feridas, não houve padronização na coleta de dados, pois esse é um dado muito subjetivo, que dependerá do tamanho da ferida, se houve ou não infecção prévia e da quantidade de composto de quitosana utilizada (bem como a concentração e a frequência de tratamento). Como exemplo de falta de padronização, foram encontrados diferentes prazos de oclusão de feridas, com estudos que citaram menos de 7 dias (Alsarra *et al*., 2009) e outros com 28 dias para a cicatrização total (Okamoto *et al*., 1995). Essa falta de similaridade na avaliação da cicatrização dificulta o estabelecimento de um período de cicatrização padrão, portanto deve-se citar que em todos os estudos, em comparação com o grupo controle adotado pelos autores, o grupo tratado com quitosana obteve uma cicatrização total mais rápida.

TABELA 1 - Relação dos autores revisados e seus relativos achados sobre o uso do LED na cicatrização.

AUTOR	COMPRIMENTO DE ONDA	FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO DO TRATAMENTO	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO	EFEITOS ATRIBUÍDOS AO TRATAMENTO COM LED
Lim *et al*., 2011	635nm	1 vez ao dia	_	Acelerou angiogênse em condições de hipóxia/isquemia severa
Fiorio *et al*., 2011	640nm	1 vez ao dia	16 dias	Estimulou a migração celular em queimadura de 3º grau
Alster *et al*., 2009	590nm	_	_	Diminuição do eritema
Corazza *et al*., 2007	_	1 vez ao dia	_	Proliferação de vasos sanguíneos com melhor resultado em comparação com o laser
Huang *et al*., 2007	_	1 vez ao dia	_	Aumento da produção de colágeno em combinação com o cobre
Al Watban *et al*., 2006	510-872nm	1 vez ao dia	_	Aceleração da cicatrização em ratos diabéticos e não diabéticos
Trelles *et al*., 2006	633nm	_	_	Aceleração da cicatrização, sem dor
Keblanov *et al*., 2006	_	_	_	Laser e LED exercem mesma influencia na atividade da superóxido dismutase e produção de nitrito
Keblanov *et al*., 2005	_	_	_	Aumento da atividade funcional de leucócitos
Rimulo *et al*., 2011	630nm	1 vez ao dia	10 dias	Diminuição da dor e aceleração do processo de reparo tecidual em mucosite
Ablon *et al*., 2010	633nm	1 vez a cada 48horas	_	Efeito antiinflamatório e cicatrizante, fácil aplicação, sem dor e sem efeitos colaterais
Sultefield *et al*., 2008	_	_	8 semanas	Aceleração da cicatrização em úlcera do pé diabético
Trelles *et al*., 2006	633nm	1 vez a cada 48 horas	13 dias	Cicatrização estatisticamente significante em relação ao grupo controle
Whelan *et al*., 2003	_	_	_	Aumento de fibroblastos, células epiteliais, diminuição do tamanho da ferida em até 36%, diminuição do tempo de cicatrização e da dor em crianças com mucosite oral.
Whelan *et al*., 2001	_	1 vez ao dia	_	Expressiva melhora da cicatrização em relação ao controle

TABELA 2 - Relação dos autores revisados e seus relativos achados sobre o uso de compostos a base de quitosana na cicatrização.

AUTOR	FORMULAÇÃO	PORCENTAGEM DE QUITOSANA	FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO DO TRATAMENTO	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO	EFEITOS ATRIBUÍDOS AO TRATAMENTO COM QUITOSANA
Burkatovskaya *et al*., 2008	Curativo	_	Aplicada uma vez no início do tratamento com atadura	9 dias	Diminuição de células inflamatórias e acúmulo de fibrina
Tchemtchoua *et al*., 2011	Nanofibras	10,5%	1 vez ao dia	14 dias	Aparecimento precoce do tecido granuloso de remodelação, diminuição do diâmetro da ferida e rápido crescimento de folículos pilosos, revascularização e reorganização estrutural do novo tecido.
Ribeiro *et al*., 2009	Hidrogel	4%	1 vez ao dia	21 dias	Inibiu reações inflamatórias ou infecções
Kordestani *et al*., 2008	Curativo	_	1 vez ao dia	_	Ausência de infecções e maior índice de cura em relação ao grupo controle
Jin *et al*., 2007	Em pó	100%	1 vez ao dia	_	Diminuição das células inflamatórias com menor tempo de cura
Azad *et al*.,.2004	Malha	_	1 vez ao dia	10 dias	Aceleração da reepitelização e regeneração da camada granular
Kojima *et al*., 2004	Tecido revestido com suspensão de quitosana	0,1 a 10%	1 vez ao dia	14 dias	O grupo com quitina obteve melhores resultados em relação ao grupo com quitosana
Kweon *et al*., 2003	Preparação de quitosana solúvel em água	10%	1 vez ao dia	15 dias	Aceleração da cicatrização
Kham *et al*., 2003	Filme	_	1 vez ao dia	_	Tempo de fechamento da ferida mais acelerado
Kanani *et al*., 2010	Nanofibras	3%	1 vez ao dia	12 dias	Aumento a angiogênese, cicatrização mais rápida e melhor quantitativa e qualitativamente
Minami *et al*., 1999	_	_	1 vez ao dia	_	Formação de cicatriz mínima e de forma mais acelerada
Ueno *et al*., 1999	Fibras	_	1 vez ao dia	15 dias	Acelerou migração celular e produção de colágeno
Alsarra *et al*., 2009	Gel	2%	1 vez ao dia	Menos de 7 dias	Acelerou reformação de tecido conjuntivo, colágeno e diminuição do processo inflamatório
Park *et al*., 2009	Arcabouço	2%	1 vez ao dia	10 dias	Aumento de neutrófilos, eosinófilos
Ueno *et al*., 2007	Fibra	_	1 vez ao dia	20 dias	Estimulou neovascularização e formação de tecido de granulação
Okamoto *et al*., 1995	Granulos	100%	1 vez a cada 48 horas com bandagem	28 dias	Maior reepitelização e menor inflamação
Okamoto *et al*., 1995	Suspensão granulada de quitosana	0,01 a 1,0%	1 vez a cada 48 horas com bandagem	8 dias	Tecido de granulação com neovascularização abundante

Estudos já foram realizados com o objetivo de estudar a ação cicatrizante da quitosana, que tem seu potencial aumentado por sua ação bactericida, fungicida, ser de baixo custo, origem natural e de simples obtenção. A ação da quitosana na aceleração da cicatrização é devida a sua capacidade de ativação de macrófagos, que estimulam a proliferação de fibroblastos e colágeno (Ueno *et al*., 1999; Azad *et al*., 2004). Há também o estímulo para migração de neutrófilos, reduzindo o tempo inflamatório e prevenindo infecções por suas propriedades bactericidas (Park *et al*., 2009; Jin *et al*., 2007). Somando-se a isso, estudos mostram a ação da quitosana na reepitelização, proporcionando um menor grau de fibroplastia, com a formação de uma cicatriz mais lisa (Minami *et al*., 1999).

O polissacarídeo quitosana pode ser utilizado na cicatrização com várias formulações, para a avaliação das características de biocompatibilidade, aderência e ação cicatrizante: filmes, nanofibras, fibras, hidrogel, curativo ou mesmo em pó são exemplos de algumas formulações encontradas nas literaturas pesquisadas (Ribeiro *et al*., 2009; Kojima *et al*., 2004; Kweon *et al*., 2003; Ueno *et al*., 2007).

A fototerapia por LED tem como parâmetro a ser ajustado, o comprimento de onda, que demonstrou não interferir no resultado final da análise clínica do reparo tecidual. Os comprimentos de onda entre 630 e 645 são os mais utilizados, por terem seus efeitos comprovados em estudos prévios, constatando uma maior capacidade de penetração (Fushimi *et al*., 2012; Corazza *et al*., 2007; Huang *et al*., 2007; Sutterfield *et al*., 2008).

A utilização do LED no tratamento de feridas foi em sua maioria na frequência de uma vez ao dia, com o tempo de aplicação variando de acordo com o tamanho da lesão. Estudos demonstraram que essa frequência estabelecida para o tratamento proporciona bons resultados, comprovados por análise histológica, com proliferação de vasos sanguíneos e aumento na produção de colágeno (Alster *et al*., 2009; Ablon *et al*., 2010).

O tempo de cicatrização, um parâmetro de grande importância para a avaliação da eficácia do tratamento, foi citado por poucos autores, variando desde 10 dias até 8 semanas. Considerando que esse ultimo prazo (8 semanas) se tratou se uma ferida com complicações sistêmicas, pois se tratava de úlcera em pé diabético, justifica-se o tempo mais prolongado de cicatrização (Trelles *et al*., 2006). Os efeitos cicatrizantes começaram a ser demonstrados precocemente, relatando-se diminuição do eritema nas primeiras 48 horas em pacientes no pós operatório (Whelan *et al*., 2001) e diminuição dos sintomas de dor em pacientes tratados com LED (Rimulo *et al*., 2011).

Os estudos mostram que o LED contribui para a deposição de fibras de colágeno, assim como uma redução no número de células inflamatórias na fase inicial da cicatrização (Agnol *et al*., 2009; Lubart *et al*., 2008), contribuindo, no aspecto mais amplo, para a angiogênese (Lim *et al*., 2011) aceleração do reparo tecidual e obtenção de cicatriz esteticamente satisfatória (Fiorio *et al*., 2011; Al-Watban *et al*., 2006; Trelles *et al*., 2006; Klebanov *et al*., 2006) . Klebanov (2005) estudou a aplicação de laser e LED em ratos submetidos a lesão cutânea, observando que as duas modalidades de tratamento com luz estimularam a transição da fase inflamatória da cicatrização para a fase proliferativa e de cicatrização, modificando a atividade dos leucócitos de forma dose-dependente. Em outro estudo com ratos diabéticos, detectou-se o aumento significativo do processo natural de cicatrização de feridas (Whelan *et al*., 2003).

Pôde-se observar, diante dos estudos revisados, uma falta de padronização nos testes que comprovam a eficácia dos dois métodos de tratamento, tanto do LED quanto de compostos a base de quitosana, dificultando uma comparação fiel dos resultados de cada pesquisa. Sugere-se um protocolo geral, com base nos estudos avaliados, que descrevam detalhadamente cada um dos parâmetros discutidos no presente artigo para cada terapia, a fim de que sejam disponibilizados dados suficientes para reprodução, análise e comparação de resultados.

O protocolo geral mencionado acima pode ser constituído de aplicação diária de LED com o tempo calculado de acordo com o tamanho da ferida (utilizando a fórmula: P = E/t onde E= Energia expressa em Joule = J; P= Potencia expressa em miliwatts =mW; t = Tempo expresso em segundos/centímetros quadrados=s/ cm2) ; aplicação diária de gel de quitosana com cobertura total da ferida e grupos que fizessem uso da aplicação de LED e gel de quitosana simultaneamente, para que seja feita uma observação da ação das duas terapias em conjunto. A avaliação dos resultados deveria ser feita de forma padronizada clinicamente, abordando fatores como inflamação, exsudato, pus e crosta e uma avaliação histológica para verificar de forma objetiva o padrão cicatrizante.

As duas terapias cicatrizantes estudadas se revelaram satisfatórias no reparo tecidual, com a principal vantagem da frequência do tratamento (geralmente apenas 1 vez ao dia) e tempo de cicatrização (em média 15 dias), com efeitos rápidos e livre de complicações. Vislumbra-se que a união dessas terapias possa permitir um tempo ainda mais curto de tratamento, favorecendo a condição clínica do paciente, bem como o sucesso do tratamento.

O estudo analisou quase dez anos de publicações e não encontrou artigos que abordassem o uso concomitante de quitosana e LED.

CONCLUSÃO

Substancias que auxiliem no processo de reparo tecidual têm sido alvo de estudos cada vez mais frequentes e a quitosana e o LED estão entre os recursos promissores para o alcance desse objetivo. As pesquisas analisadas atestam o sucesso da fototerapia através do LED e de compostos à base de quitosana na aceleração do processo cicatricial, merecendo, portanto, estudos mais padronizados acerca do seu uso isolado e pesquisas que avaliem o seu uso em conjunto.

ABSTRACT

Effects of Light emitting diode (LED) and Chitosan compounds in Wound healing - systematic review

The wound repair is a complex process that involves external and internal factors of the local tissue following phases which goes from cell proliferation, angiogenesis, and complete wound closure with re-epithelization. *Chitosan* and *light emitting diode* (LED) are two therapies that stimulate tissue repair. The aim of this work was to review the literature on the healing effects of these therapies either together or separately. A search was performed using various sources of information, including online databases. The search allowed the selection of 15 papers about the LED effect in healing and 17 about healing effects of *chitosan*. It was not found information about the combined effect of the two treatments in healing. The content of the studies confirmed the positive effects of LED and *chitosan* isolated therapies accelerating the *wound healing*. It was verified a lack of standardization in the studies and the analyzed variables. It is suggested further studies to evaluate the efficacy of the associating of both LED and *Chitosan* procedures.

Keywords: Ligth emitting diode, *Phototherapy*. Biomaterial. Would healing. *Chitosan*, biopolymer.

REFERÊNCIAS

Ablon G. Combination 830-nm and 633-nm light-emitting diode *Phototherapy* shows promise in the treatment of recalcitrant psoriasis: preliminary findings. Photomed Laser Surg. 2010;28(1):141-6.

Agnol MAD, Nicolau RA, Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. Lasers Med Sci. 2009;24:909-16.

Alsarra IA. *Chitosan* topical gel formulation in the management of burn wounds. Int J Biol Macromol. 2009;45(1):16-21.

Alster TS, Wanitphakdeedecha R. Improvement of postfractional laser erythema with light-emitting diode photomodulation. Dermatol Surg. 2009;35(5):813-5.

Al-Watban FA, Andres BL. Polychromatic LED in oval full-thickness *wound healing* in non-diabetic and diabetic rats. Photomed Laser Surg. 2006;24(1):10-6.

Assis OBG, Leoni AM, Novaes AP. Avaliação do efeito cicatrizante da quitosana por aplicação tópica em ratos. São Carlos: Embrapa Instrumentação Agropecuária 2007.

Azad AK, Sermsintham N, Chandrkrachang S, Stevens WF. *Chitosan* membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004;69(2):216-22.

Burkatovskaya M, Castano AP, Demidova-Rice TN, Tegos GP, Hamblin MR. Effect of *chitosan* acetate bandage on *wound healing* in infected and non infected wounds in mice. Wound Repair Regen. 2008;16(3):425-31.

Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. *Photobiomodulation* on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. Photomed Laser Surg. 2007;25(2):102-6.

Fiorio FB, Silveira L, Munin E, de Lima CJ, Fernandes KP, Mesquita-Ferrari RA, de Carvalho PT, Lopes-Martins RA, Aimbire F, Carvalho RA. Effect of incoherent LED radiation on third-degree burning wounds in rats. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(6):315-22.

Fushimi T, Inui S, Nakajima T, Ogasawara M, Hosokawa K, Itami S. Green *Light emitting diode*s accelerate *wound healing*: characterization of the effect and its molecular basis *in vitro* and *in vivo*. Wound Rep Reg. 2012;20:226-35.

Huang PJ, Huang YC, Su MF, Yang TY, Huang JR, Jiang CP. *In vitro* observations on the influence of copper peptide aids for the LED photoirradiation of fibroblast collagen synthesis. Photomed Laser Surg. 2007;25(3):183-90.

Jayakumar R, Prabaharan M, Sudheesh Kumar PT. Biomaterials based on chitin and *chitosan* in wound dressing applications. Biotechnol Adv. 2011;29(3):322-7.

Jin Y, Ling PX, He YL, Zhang TM. Effects of *chitosan* and heparin on early extension of burns. Burns. 2007;33(8):1027-31.

Kanani AG, Bahrami SH, Taftei HA, Rabbani S, Sotoudeh M. Effect of *chitosan*-polyvinyl alcohol blend nanofibrous web on the healing of excision and incision full thickness wounds. IET Nanobiotechnol. 2010;4(4):109-17.

Khan TA, Peh KK. A preliminary investigation of *chitosan* film as dressing for punch biopsy wounds in rats. J Pharm Pharm Sci. 2003;6(1):20-6.

Klebanov GI, Shuraeva NIu, Chichuk TV, Osipov AN, Rudenko TG, Shekhter AB, Vladimirov IuA. A comparative study of the effects of laser and light-emitting diodo irradiation on the *wound healing* and functional activity of wound exudate leukocytes. Biofizika. 2005;50(6):1137-44.

Klebanov GI, Shuraeva Niu, Chichuk TV, Osipov AN, Vladimirov AIU. A comparison of the effects of laser and light-emitting diodes on superoxide dismutase activity and nitric oxide production in rat wound fluid. Biofizika. 2006;51(1):116-22.

Kojima K, Okamoto Y, Kojima K, Miyatake K, Fujise H, Shigemasa Y, Minami S. Effects of chitin and *chitosan* on collagen synthesis in *wound healing*. J Vet Med Sci. 2004; 66(12): 1595-8.

Kordestani S, Shahrezaee M, Tahmasebi MN, Hajimahmodi H, Haji Ghasemali D, Abyaneh MS. A randomised controlled trial on the effectiveness of an advanced wound dressing used in Iran. J Wound Care. 2008;17(7):323-7.

Kweon DK, Song SB, Park YY. Preparation of water-soluble *chitosan*/heparin complex and its application as *wound healing* accelerator. Biomaterials. 2003;24(9):1595-601.

Ladeira PSR, Isaac C, Paggiaro AO, Hosaka EM, Ferreira MC. Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares. Rev Med (São Paulo). 2011;90(3):122-7.

Lim WB, Kim JS, Ko YJ, Kim SW, Min HK, Kim O, Choi HR, Kim OJ. Effects of 635nm light-emitting diode irradiation on angiogenesis in CoCl (2)- exposed HUVECs. Lasers Surg Med. 2011;43(4):344-52.

Lubart R, Landau Z, Lipovsky A, Nitzan Y. A new light device for *wound healing*. Recent Pat Biomed Eng. 2008;1:13-7.

Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends Cell Biol. 2005;15:599-607.

Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Aspectos celulares da cicatrização. An Bras Dermatol. 2009; 84(3):257-62.

Minami S, Okamoto Y, Hamada K, Fukumoto Y, Shigemasa Y. Veterinary practice with chitin and *chitosan*. EXS. 1999;87:265-77.

Minatel DG, França SC, Enwemeka CS, Frade MAC. Fototerapia (LED 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso. An Bras Dermatol. 2009;84(3):279-83.

Nascimento EG, Sampaio TBM, Medeiros AC, Azevedo EP. Evaluation of *chitosan* gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats. Acta Cirúrg Bras. 2009;24(6):460-5.

Okamoto Y, Shibazaki K, Minami S, Matsuhashi A, Tanioka S, Shigemasa Y. Evaluation of chitin and *chitosan* on open *wound healing* in dogs. J Vet Med Sci. 1995;57(5):851-4.

Okamoto Y, Tomita T, Minami S, Matsuhashi A, Kumazawa NH, Tanioka S, Shigemasa Y. Effects of *chitosan* on experimental abscess with Staphylococcus aureus in dogs. J Vet Med Sci. 1995;57(4):765-7.

Park CJ, Clark SG, Lichtensteiger CA, Jamison RD, Johnson AJ. Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by *chitosan* scaffolds with and without bFGF. Acta Biomater. 2009;5(6):1926-36.

Ribeiro MP, Espiga A, Silva D, Baptista P, Henriques J, Ferreira C, Silva JC, Borges JP, Pires E, Chaves P, Correia IJ. Development of a new *chitosan* hydrogel for wound dressing. Wound Repair Regen. 2009;17(6):817-24.

Rimulo AL, Ferreira MC, Abreu MH, Aguirre-Neto JC, Paiva SM. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. Eur Arch Paediatr Dent. 2011; 12(2):124-7.

Siqueira CPC, Filho DOT, Lima FM, *et al*. Efeitos biológicos da luz: aplicação de terapia de baixa potência empregando LEDs (*Light emitting diode*) na cicatrização da úlcera venosa: relato de caso. Semina: Ciênc Biol Saúde, Londrina 2009;30(1):37-46.

Sutterfield R. Light therapy and advanced wound care for a neuropathic plantar ulcer on a Charcot foot. J Wound Ostomy Continence Nurs 2008; 35(1):113-5.

Tchemtchoua VT, Atanasova G, Aqil A, Filée P, Garbacki N, Vanhooteghem O, Deroanne C, Noël A, Jérome C, Nusgens B, Poumay Y, Colige A. Development of a *chitosan* nanofibrillar scaffold for skin repair and regeneration. Biomacromolecules. 2011;12(9):3194-204.

Trelles MA, Allones I, Mayo E. Er:YAG laser ablation of plantar verrucae with red LED therapy-assisted healing. Photomed Laser Surg. 2006;24(4):494-8.

Trelles MA, Allones I. Red light-emitting diode (LED) therapy accelerates *wound healing* post-blepharoplasty and periocular laser ablative resurfacing. J Cosmet Laser Ther. 2006; 8(1):39-42.

Ueno H, Ohya T, Ito H, Kobayashi Y, Yamada K, Sato M. *Chitosan* application to X-ray irradiated wound in dogs. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(3):304-10.

Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga. Accelerating effects of *chitosan* for healing at early phase of experimental open wound in dogs. Biomaterials. 1999;20(15):1407-14.

Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by *light emitting diode* and low power laser irradiations. Lasers Med Sci. London 2003;18(2):95-99.

Whelan HT, Buchmann EV, Dhokalia A, Kane MP, Whelan NT, Wong-Riley MT, Eells JT, Gould LJ, Hammamieh R, Das R, Jett M. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for *wound healing* in diabetic mice. J Clin Laser Med Surg. 2003;21(2): 67-74.

Whelan HT, Smits RL, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on *wound healing*. J Clin Laser Med Surg. 2001;19(6):305-14.

Recebido em 3 de julho de 2013

Aceito em 13 de agosto de 2013