

Efeitos da carboxiterapia na cicatrização de feridas cutâneas

Effects of carboxiterapy in the healing of skin wounds

Brenno de Sousa Ferreira¹, Wanderson Fernandes Silva²,
Juarez de Souza³, Adriana Caroprezo Morini⁴

¹Universidade Federal do Oeste do Pará. Santarém, Pará, Brasil. ORCID: 0000-0002-8117-8008. brenno_sousa@hotmail.com

²Autor para correspondência. Universidade Federal do Oeste do Pará. Santarém, Pará, Brasil. ORCID: 0000-0001-9389-5795. wandersonfsm@outlook.com

³Universidade do Estado do Pará. Belém, Pará, Brasil. ORCID: 0000-0003-0852-2623. souza644@hotmail.com

⁴Universidade Federal do Oeste do Pará. Santarém, Pará, Brasil. ORCID: 0000-0001-8731-9935. drimorini@gmail.com

RESUMO | INTRODUÇÃO: Novas terapêuticas para as lesões de difícil cicatrização têm-se tornado necessárias e estão sendo pesquisadas. Nesse contexto, a carboxiterapia tem se destacado pelos seus efeitos sobre a microcirculação tecidual. **OBJETIVO:** avaliar os efeitos da carboxiterapia, infusão no tecido subcutâneo de CO₂ medicinal, na cicatrização de lesões cutâneas em ratos Wistars. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo experimental e quantitativo, com uma amostra de 10 animais, divididos em grupo controle e grupo carboxiterapia. Todos os animais sofreram uma lesão com punch metálico de 5mm de diâmetro na região dorsal e, o grupo com terapia, tratado por 10 dias consecutivos. A região foi fotografada em vários momentos da pesquisa e, em seguida, as imagens foram analisadas pelo software ImageJ. **RESULTADOS:** Na análise descritiva dos dados o GC apresentou redução progressiva da área de 0,205±0,025 para 0,155±0,017 no 3º dia, 0,109±0,034 no 7º dia e 0,028±0,092 após o 10º dia. O GCa apresentou aumento da área de 0,198±0,040 para 0,207±0,035 no 3º dia, com redução para 0,109±0,012 no 7º dia e 0,044±0,030 após o 10 dia, demonstrando ser menos eficiente na cicatrização de feridas cutâneas do que a ausência de tratamento. **CONCLUSÃO:** A carboxiterapia não mostrou resultado significativo para acelerar o processo de cicatrização de lesões cutâneas na fase aguda, sugerindo esse período como não ideal para sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização. Ferimentos e lesões. Pele.

ABSTRACT | INTRODUCTION: New therapies for difficult-to-heal injuries have become necessary and are being researched. In this context, carboxytherapy has been highlighted by its effects on tissue microcirculation. **OBJECTIVE:** evaluate the effects of carboxytherapy, infusion in the subcutaneous tissue of medicinal CO₂, in the healing of skin lesions in Wistars rats. **MATERIALS AND METHODS:** This is an experimental and quantitative study, with a sample of 10 animals divided into a control group and a carboxytherapy group. All the animals suffered a metallic punch injury of 5mm diameter in the dorsal region and the group with therapy, treated for 10 consecutive days. The region was photographed at various times of the research and then the images were analyzed by ImageJ software. **RESULTS:** In the descriptive analysis of the data, the CG presented a progressive reduction of the area of 0.205 ± 0.025 to 0.155 ± 0.017 on the 3rd day, 0.109 ± 0.034 on the 7th day and 0.028 ± 0.092 after the 10th day, GCa presented an area increase of 0.198 ± 0.040 for 0.207 ± 0.035 on the 3rd day, with reduction to 0.109 ± 0.012 on the 7th day and 0.044 ± 0.030 after 10 days, demonstrating to be less efficient in the healing of cutaneous wounds than the absence of treatment. **CONCLUSION:** Carboxytherapy did not show significant results to accelerate the healing process of cutaneous lesions in the acute phase, suggesting this period as not ideal for its use.

KEYWORDS: Wound healing. Wounds and injuries. Skin.

Introdução

Novas terapêuticas para as lesões de difícil cicatrização têm-se tornado necessárias e estão sendo pesquisadas. Nesse contexto, a carboxiterapia tem destacado-se pelos seus efeitos sobre a microcirculação tecidual^{1,2}. Essa técnica consiste em administrar terapêuticamente o anidrido carbônico (denominado gás carbônico ou CO₂) através de injeção no tecido subcutâneo diretamente nas áreas afetadas com objetivo de melhorar a oxigenação tecidual^{3,4}.

Resultados de outros experimentos com o emprego da carboxiterapia^{5,6} para o tratamento de lesões crônicas contextualizam um panorama positivo quanto a aplicação dessa técnica para essa condição. Vale ressaltar que, nestes experimentos foram relatados reduzidos números de reações adversas, aumentando a expectativa de bons resultados.

O levantamento bibliográfico revelou um reduzido número de estudos voltados para aplicação da carboxiterapia no tratamento de reparo tecidual⁵⁻⁷ e um crescente número de pesquisas direcionadas para o seu uso em tratamentos estéticos^{4,8-11}. Percebe-se, portanto, a necessidade da realização de mais estudos para analisar os resultados da aplicação da carboxiterapia em reparo tecidual, sob a luz do método científico, oferecendo mais respaldo a essa sua aplicação. Com base nisso o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da carboxiterapia no processo de cicatrização cutânea de ferida em ratos Wistars sadios.

Material e métodos

Tipo de Estudo

Esse trabalho foi realizado através de pesquisa experimental, por meio de estudo quantitativo, observando-se o comportamento de uma amostra específica, durante intervalo de tempo de 11 meses.

Local e Período

O desenvolvimento da pesquisa ocorreu no Biotério do Instituto Esperança de Ensino Superior (IESPES) em Santarém. O período de realização da pesquisa foi entre agosto de 2017 a junho de 2018.

Princípios Éticos da Pesquisa

Todos os animais foram manejados segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e legislação nacional para viviseção animal em vigor (Lei federal 6.638 de 08 de maio de 1979), que define normas para a realização de pesquisas com animais de laboratório, e da lei n. 9605/98 que versa sobre crimes ambientais. Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais da UFOPA protocolo n° 10014-2017, e devidamente aprovado.

Amostra

Para essa pesquisa foram utilizados 10 ratos da linhagem Wistar, todos machos, adultos, sadios, com idade superior a 90 (noventa) dias e peso entre 250 (duzentos e cinquenta) e 300 (trezentos) gramas. Esses animais foram escolhidos devido as suas várias vantagens: são de fácil manuseio, ocupam pequenos espaços, têm elevada resistência à infecção e apresentam semelhanças clínicas, laboratoriais e histopatológicas com os humanos. Além disso, devido a essas vantagens, possibilitam trabalhar simultaneamente com vários grupos e subgrupos experimentais.

Durante o período da pesquisa, os ratos foram mantidos em gaiolas apropriadas de polipropileno com medidas de 41cmx34cmx16cm, forradas com maravalha, acomodando 5 (cinco) animais em cada um desses microambientes. Esses animais foram observados durante um período mínimo de 15 (quinze) dias antes do início do estudo propriamente dito. O objetivo desse período foi promover a melhor adaptação ao ambiente do laboratório, seguindo as diretrizes do COBEA (2006), que define esse como período mínimo de pré-observação dos animais antes de qualquer estudo científico.

Vale ressaltar que o laboratório de experimentação teve acesso restrito aos autores dessa pesquisa e demais membros do laboratório, apresentando condições ambientais controladas (12 horas de ciclo claro/escuro; ambiente higienizado; temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e ventilação adequada), além da oferta de alimento e água *ad libitum* aos animais durante todo o experimento.

Grupos da Pesquisa

Para essa pesquisa os animais foram separados em 2 (dois) grupos quanto ao tipo de tratamento, compostos por 5 (cinco) animais cada. Esses grupos foram assim compostos:

- 1 - Grupo GC (Grupo Controle) recebeu a lesão, entretanto, sem nenhum tratamento.
- 2 - Grupo GCa (Grupo Carboxiterapia) recebeu a lesão e foi tratado com carboxiterapia.

Os grupos dessa pesquisa sofreram eutanásia no 11º dia após a lesão. O motivo dessa escolha consiste no fato de, geralmente, as prescrições médicas serem em torno de 10 sessões. A partir desta rotina, pretendeu-se aproximar essa pesquisa aos tratamentos realizados no cotidiano da prática profissional.

Experimento

A técnica de indução anestésica empregada foi o método de injeção intraperitoneal de Ketamina 10% (0,10ml/100g), droga anestésica geral, e Xilazina 2% (0,25 ml/100mg), substância com propriedades sedativas, analgésica e relaxante muscular. A eutanásia consistiu na aplicação de sobredose de tiopental.

Após anestesia, todos os animais foram submetidos lesões traumáticas padronizadas. O procedimento foi iniciado com a tricotomia e antisepsia com povidine-iodine (PVPI). A seguir, o animal foi posicionado em decúbito ventral com os quatro membros

estendidos e a cabeça alinhada ao tronco. Então, foi realizado 1 (uma) ferida excisional circular. Para isso, foi utilizado um punch metálico de 5mm com lâmina cortante na sua borda inferior. Em seguida foi retirado um fragmento cutâneo, com remoção da pele, até a exposição da fáscia muscular dorsal.

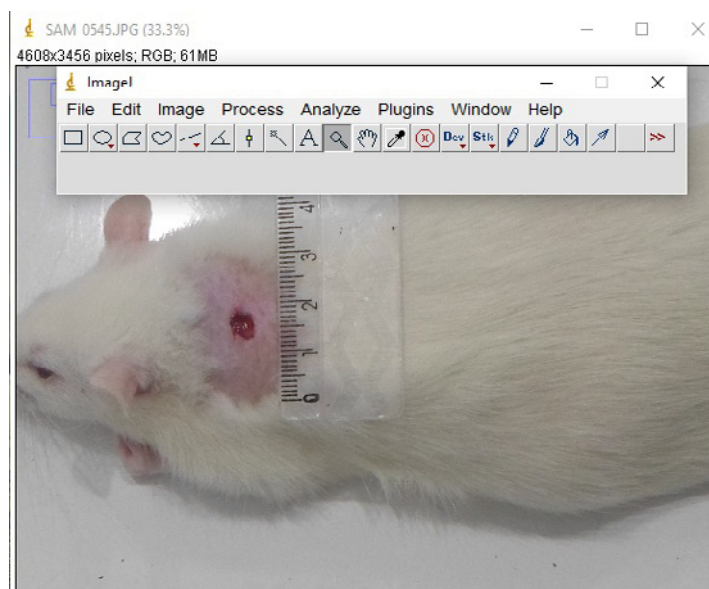
Após a ocorrência da lesão, os animais iniciaram as sessões de terapia diárias com duração aproximada de 5 minutos/cada, por dez dias consecutivos. Para a aplicação da carboxiterapia, a lesão foi dividida em quadrantes e os pontos de aplicação tiveram distância angular de aproximadamente 90° um do outro, um total de 4 pontos de aplicação. O gás foi injetado a aproximadamente 0,5cm da borda da lesão. A administração do gás carbônico foi realizada através de agulhas 30G, introduzidas com angulação de aproximadamente 30° em relação à pele, com a ponta da agulha em direção ao centro da lesão. Essa agulha é conectada ao aparelho de carboxiterapia. Nessa pesquisa, o modelo de aparelho de carboxiterapia foi o Ares produzido pela empresa Ibramed®. O fluxo de infusão utilizado foi de 80 ml/min, sendo injetado 10ml em cada ponto.

Análise Fotogramétrica

A avaliação morfométrica das lesões consistiu na mensuração relativa das dimensões físicas das lesões. Para isso, foi empregada a técnica de fotogrametria computadorizada a partir de imagens digitais das lesões obtidas em cada sessão realizada.

Para a obtenção destas imagens foi empregada uma câmera fotográfica digital da marca Samsung®, modelo Samsung es95® de 16.2 megapixels. As imagens foram obtidas sem zoom, sempre em um plano frontal e a uma distância padronizada de 30cm das lesões, com auxílio de um tripé. Essas imagens enquadraram a lesão e uma fita milimetrada, que serviu como referência para calibração das medidas obtidas pelo software de análise fotogramétrica (Figura 1).

Figura 1. Utilização do Software ImageJ®. Enquadramento da lesão e da régua de referência



Fonte: Os autores (2019).

O software empregado para realizar as análises de parâmetros morfométricos deste estudo foi o ImageJ® que vem sendo largamente utilizado em estudos sobre o acompanhamento da evolução de úlceras¹²⁻¹⁴.

O parâmetro morfométrico de avaliação das lesões utilizado neste estudo foi a área. Para essa mensuração, após a visualização da imagem da lesão pelo software ImageJ®, inicialmente se ajustou a programação no software para que a apresentação do resultado final demonstre somente o parâmetro desejado. Esse ajuste foi necessário apenas a cada uso do programa e para isso se clicou nos seguintes comandos: *Analyze >>> Set Measurements...* Na janela que se abriu (*Set Measurements*) seleciona-se então o seguinte comando: "Area".

Em seguida se realizou a calibração de cada imagem para a análise. Tal calibração consistiu em traçar uma linha na fita de distância de 1cm (distância conhecida) e em seguida clicar nos seguintes comandos: *Analyze >>> Set Scale*. Dentro da janela aberta pelo comando (*Set Scale*) foi preenchido o espaço "Known Distance" com o valor "1" (que corresponde à distância de 1cm da fita) e por fim se informou a unidade de medida em "cm" no espaço "Unit of Length".

A partir desses ajustes iniciais do programa se iniciou então o procedimento de mensuração do parâmetro de avaliação. Com a ferramenta "freehand selections" (" ") se desenhou com o mouse o exato contorno definido pelas bordas das lesões.

Em seguida se clicou nos comandos *Analyze >>> Measure*, que então apresentou uma última janela com o resultado de morfometria da lesão.

Para não haver variação no padrão de definição das bordas das lesões, um único e previamente treinado avaliador realizou essas mensurações, mantendo os mesmos critérios para sua execução.

Tratamento Estatístico

Os dados relativos a essas análises foram tabulados em planilhas do software Excel (Microsoft® - EUA) e apresentados em intervalos de tempo em horas 0h, início do processo inflamatório¹⁵, 48h, início da contração da ferida¹⁶, 144h, aumento na proliferação de fibroblastos¹⁷ e 240h, período correspondente a 10 sessões diárias de tratamento. Posteriormente os dados receberam o tratamento estatístico pelo software BioEstat 5.0. Para este estudo experimental foi admitido o nível de significância de 0,05 ($\alpha=0,05$ ou 5%), para um erro amostral de 5% em todas as análises.

Para análise descritiva foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão. Na análise inferencial foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro wilk. Os dados com distribuição normal foram submetidos ao teste paramétrico t de student.

Resultados

Para uma melhor demonstração dos dados obtidos nessa pesquisa, a tabela 1 apresenta todos os tamanhos absolutos das áreas das lesões, tanto do grupo controle quanto do grupo carboxiterapia, de acordo com o tempo transcorrido de lesão. o GC apresentou redução progressiva da área de $0,205 \pm 0,025$ para $0,155 \pm 0,017$ no 3º dia, $0,109 \pm 0,034$ no 7º dia e $0,028 \pm 0,092$ após o 10º dia, já o GCa apresentou aumento da área de $0,198 \pm 0,040$ para $0,207 \pm 0,035$ no 3º dia, com redução para $0,109 \pm 0,012$ no 7º dia e $0,044 \pm 0,030$ após o 10 dia.

Tabela 1. Áreas em centímetros das feridas em ratos Wistar, nas 0h, 48h, 144h e 240h após a produção da lesão, conforme os grupos dessa pesquisa

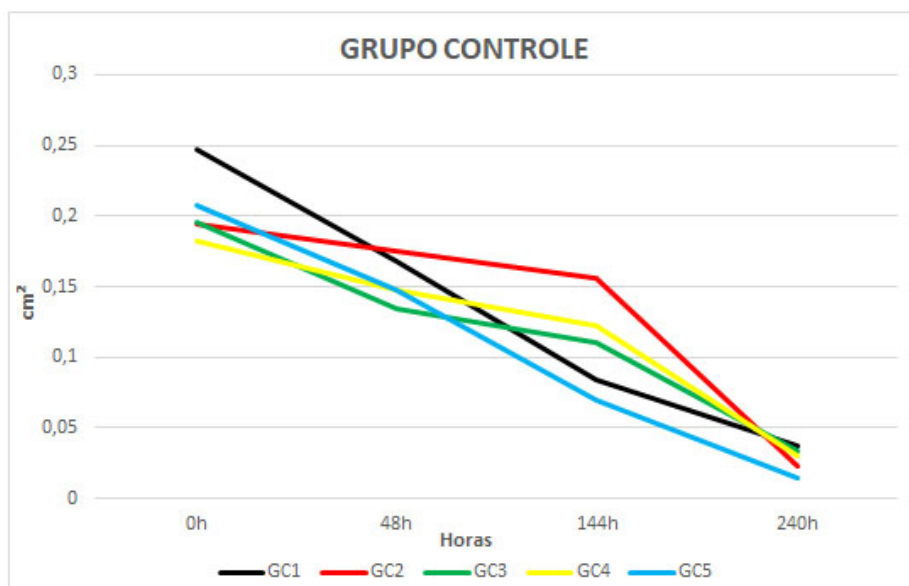
GC	0h	48h	144h	240h
GC1	0,247	0,168	0,084	0,037
GC2	0,194	0,175	0,156	0,023
GC3	0,196	0,134	0,110	0,034
GC4	0,182	0,148	0,123	0,030
GC5	0,208	0,148	0,070	0,014
GCa	0h	48h	144h	240h
GCa1	0,186	0,171	0,111	0,072
GCa2	0,250	0,200	0,089	0,081
GCa3	0,140	0,181	0,111	0,023
GCa4	0,204	0,256	0,109	0,025
GCa5	0,208	0,226	0,123	0,018

CG: grupo controle; GCa: grupo carboxiterapia

Fonte: Os autores (2019).

Através da observação da Figura 2, constata-se a evolução decrescente do tamanho da lesão em todos os momentos avaliados e em todos os animais desse estudo.

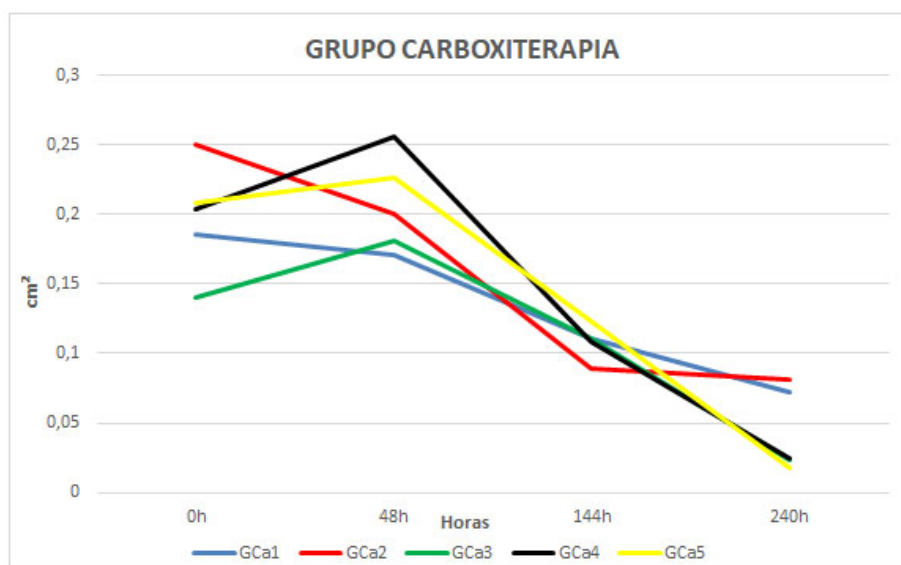
Figura 2. Evolução do tamanho da área em cm² no Grupo Controle, conforme as horas após a produção da lesão



Fonte: Os autores (2019).

Ao se avaliar a Figura 3, observa-se que 3 animais do grupo tratado com carboxiterapia aumentaram suas áreas nas primeiras 48 horas e, em seguida, mostraram uma linha decrescente no restante do tempo avaliado. Os outros 2 animais diminuíram suas lesões em todos os momentos desse estudo.

Figura 3. Evolução do tamanho da área em cm² no Grupo Carboxiterapia, conforme as horas após a produção da lesão



Fonte: Os autores (2019).

Para facilitar ainda mais a visualização das variações da área, a Tabela 2 e a Figura 4 abaixo apresentam os resultados dos dados através do teste estatístico Teste t de Student, a fim de identificar as correlações significantes entre os grupos.

Tabela 2. Área em centímetros das feridas em ratos Wistar no 0h, 48h, 144h e 240h de experimento

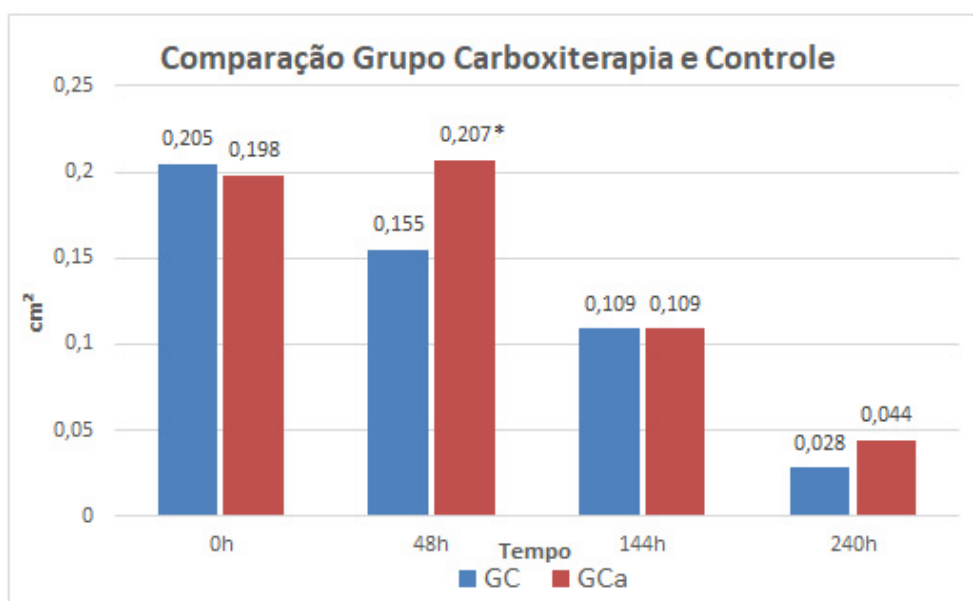
	0h		48h		144h		240h	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
GC	0,205	0,025	0,155	0,017	0,109	0,034	0,028	0,092
GCa	0,198	0,040	0,207	0,035	0,109	0,012	0,044	0,030
T	0,371		-3,042		0,000		-1,150	
P	0,720		0,016		1,000		0,314	

DP: Desvio Padrão; GC: Grupo Controle; GCa: Grupo Carboxiterapia; Teste t de Student para correlação entre os grupos, com os valores de t e p.

Fonte: Os autores (2019).

O teste t de Student mostrou uma modificação significativa ($p < 0,05$) entre o grupo controle e o grupo carboxiterapia, porém, é uma alteração invertida com valor de t negativo.

Figura 4. Correlação entre os tamanhos das áreas dos grupos dessa pesquisa, pelo Teste t de Student



Fonte: Os autores (2019).

O tratamento de carboxiterapia, as 2 sessões nas primeiras 48h, aumentou a média da área da ferida nos animais. Já o grupo controle diminuiu a média de sua área em todos os momentos avaliados.

Discussão

O rato Wistar é muito utilizado em pesquisas para avaliação de cicatrização. A pele desse animal é bastante parecida com a dos humanos, mas não é igual. Wistar não forma cicatrizes hipertróficas ou queloides, não forma tecido adiposo subcutâneo,

não há definição entre derme papilar e derme reticular, sua derme é mais espessa, seus vasos sanguíneos são subdérmicos¹⁸. Essas peculiaridades podem gerar resultados diferentes entre pesquisas com animais e em humanos.

A carboxiterapia pode sofrer grande influência na sua administração em ratos wistar, o gás, por ser uma substância de fácil dispersão, difundiu-se rapidamente pela falta do tecido adiposo subcutâneo no rato. Isso dificultaria a ação do gás que é de estimular a liberação do oxigênio para o tecido e melhorar a microcirculação do local, o chamado efeito Bohr¹⁹⁻²¹.

O processo de cicatrização é dificultado por fatores internos do organismo e fatores relacionados à lesão. Pacientes com diabetes, vasculite, imunodeprimido, uso de corticoides, Hanseníase têm maior facilidade de cronificar lesões cutâneas²². Feridas infectadas, queimaduras, necrosadas têm maior dificuldade em cicatrizar²³. Essa pesquisa realizou lesões em ratos sadios e em feridas limpas. Após as 240h (10 dias) após a lesão, todas as feridas ainda não tinham fechadas completamente.

Observa-se um dado relevante nos resultados do presente estudo. A média da área da lesão aumentou com a aplicação de carboxiterapia nas primeiras 48h, após 2 sessões. A possível explicação para essa ocorrência pode residir em possíveis efeitos pró-inflamatório da terapia com dióxido de carbono, entre eles pode-se aludir o efeito vasodilatador do gás carbônico e processo inflamatório causado pela penetração da agulha no tecido²¹, acentuando desta forma o período de inflamação do processo de reparo tecidual que ocorre logo após um lesão, o qual há intenso extravasamento de líquido e células imunes^{23,24}. Nesse contexto, a carboxiterapia potencializaria a inflamação, aumentando a área da lesão, demonstrando ser menos eficiente na cicatrização de feridas cutâneas do que a ausência de tratamento.

O estudo sustenta outros estudos que buscaram avaliar os efeitos da carboxiterapia sobre a cicatrização em tecido cutâneo. Em um estudo foi realizado a análise volumétrica e histologia da lesão em ratos com feridas sépticas, os autores não observaram diferenças estatísticas no infiltrado inflamatório, área necrosada, edema e volume da ferida, por 10 dias de tratamento quando comparado ao controle²⁵. Em outra pesquisa foi realizado o tratamento em um grupo de ratos foi submetidos a uma lesão por queimadura de 2º grau onde avaliou-se a proliferação de fibroblastos, neoangiogênese e infiltrados inflamatórios, o estudo não apresentou diferenças estatísticas significativas entre o grupo de tratamento e o grupo controle²⁶.

Este estudo não demonstrou efeitos positivos sobre a cicatrização de feridas cutâneas com o uso da carboxiterapia, no entanto vale ressaltar que as lesões estavam em sua fase aguda, o que não descarta

a possibilidade do tratamento com carboxiterapia no uso de feridas crônicas. Como limitações para a pesquisa atual pode-se apontar a ausência de análise histológica ou imunológica e o tamanho limitado da amostra.

Conclusão

Ao final do presente estudo foi possível observar que a carboxiterapia não apresenta efeitos de melhoria no processo de cicatrização em feridas cutânea de ratos Wistars sadios, apresentando aumento da área no período inflamatório do processo de reparo tecidual, sugerindo esse período como não ideal para sua utilização. Entretanto, novas pesquisas, com outras metodologias são necessárias para uma melhor avaliação dos efeitos do gás carbônico no processo de cicatrização de feridas.

Contribuições dos autores

Silva WF participou da concepção, delineamento, busca e análise estatística dos dados da pesquisa, interpretação dos resultados e redação do artigo científico. Sousa B participou da coleta e interpretação dos dados da pesquisa. Souza J participou da concepção, delineamento da pesquisa, interpretação dos resultados. Morini AC participou do delineamento da pesquisa e interpretação dos resultados.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Referências

1. Seidel R, Moy R. Effect of Carbon Dioxide Facial Therapy on Skin Oxygenation. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(9):976-80.
2. Pianez LR, Custódio FS, Guidi RM, Freitas JN, Sant'Ana E. Effectiveness of carboxytherapy in the treatment of cellulite in healthy women: a pilot study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:183-90. doi: [10.2147/CCID.S102503](https://doi.org/10.2147/CCID.S102503)

3. Brochado TMM, Schweich LC, Simões NP, Oliveira RJ, Antonioli-Silva ACMB. Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *Int Wound J*. 2018;1-9. doi: [10.1111/iwj.13031](https://doi.org/10.1111/iwj.13031)
4. Kołodziejczak A, Podgórna K, Rotsztein H. Is carboxytherapy a good alternative method in the removal of various skin defects? *Dermatol Ther*. 2018;31(5):e12699. doi: [10.1111/dth.12699](https://doi.org/10.1111/dth.12699)
5. Brandi C, Grimaldi L, Nisi G, Brafa A, Campa A, Calabrò M et al. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wounds. *In Vivo*. 2010;24(2):223-6.
6. Piazzolla LP, Louzada LL, Scoralick FM, Martins ME, Sousa JB. Preliminary experience with carbon dioxide therapy in the treatment of pressure ulcers in a bedridden elderly patient. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(2):378-9. doi: [10.1111/j.1532-5415.2011.03806.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03806.x)
7. Morales BT. La carboxiterapia em el tratamiento de las úlceras. *Revista panamericana de Flebología y Linfología*. 2008;13(1).
8. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L, Caiazza E, Stanghellini E. Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction. *Aesthetic Plast Surg*. 2004;28(4):222-5. doi: [10.1007/s00266-004-2068-z](https://doi.org/10.1007/s00266-004-2068-z)
9. Park JH, Wee SY, Chang J, Hong S, Lee JH, Cho KW et al. Carboxytherapy-Induced Fat loss is Associated with VEGF-Mediated Vascularization. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(6):1681-1688. doi: [10.1007/s00266-018-1222-y](https://doi.org/10.1007/s00266-018-1222-y)
10. Ferreira JC, Haddad A, Tavares SA. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(3):201-6.
11. Kołodziejczak A, Podgórna K, Rotsztein H. Is carboxytherapy a good alternative method in the removal of various skin defects?. *Dermatol Ther*. 2018;31(5):e12699. doi: [10.1111/dth.12699](https://doi.org/10.1111/dth.12699)
12. Minatel DG, Enwemeka CS, França SC, Frade MAC. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):279-83. doi: [10.1590/S0365-05962009000300011](https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000300011)
13. Korelo RIG, Valderramas S, Ternoski B, Medeiros DS, Andres LS, Adolph SMM. Aplicação da microcorrente como recurso para tratamento de úlceras venosas: um estudo piloto. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2012;20(4).
14. Salmons KBC, Santana LA, Neves RS, Guadagnin RV. Estudo comparativo entre as técnicas manual e automática de demarcação de borda para avaliação de área de úlceras por pressão. *Enfermagem Foco*. 2016;7(2):42-46. doi: [10.21675/2357-707X.2016.v7.n2.793](https://doi.org/10.21675/2357-707X.2016.v7.n2.793)
15. Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:31-36. doi: [10.1016/j.vph.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.007)
16. Kattan WM, Alarfaj SF, Alnooh BM, Alsaif HF, Alabdul Karim HS, Al-Qattan NM et al. Myofibroblast-Mediated Contraction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(1):38-43. doi: 2519
17. Park J.E., Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg*. 2004;187(5A):11S-16S. doi: [10.1016/S0002-9610\(03\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00296-4)
18. Santos MFS, Czezko NG, Nassif PAN, Ribas-Filho JM, Alencar BLF, Malafaia O et al. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cir Bras*. 2008;21(supl 3):2-7. doi: [10.1590/S0102-86502006000900002](https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000900002)
19. Scorza FA, Borges FS. Carboxiterapia: uma revisão. *Revista Fisioterapia Ser*. 2008;3(4).
20. Lee GSK. Carbon Dioxide Therapy in the Treatment of Cellulite: An Audit of Clinical Practice. *Aesth Plast Surg*. 2010;34(2):239-243. doi: [10.1007/s00266-009-9459-0](https://doi.org/10.1007/s00266-009-9459-0)
21. Lyra MC, Leão Júnior H, Previde Neto S, Orgaes FAFS, Gonella HA. Tratamento de queimaduras de carboxiterapia em modelo experimental. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(1):2-5.
22. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):1419. doi: [10.3390/ijms18071419](https://doi.org/10.3390/ijms18071419)
23. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-29. doi: [10.1177/0022034509359125](https://doi.org/10.1177/0022034509359125)
24. Alves NA, Fernandes KPS, Deana AM, Bussadori SK, Mesquita-Ferrari RA. Effects of Low-Level Laser Therapy on Skeletal Muscle Repair. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(12):1073-1085. doi: [10.1097/PHM.000000000000158](https://doi.org/10.1097/PHM.000000000000158)
25. Paulo DNS, Pavan CC, Almeida LDLF. Efeito da carboxiterapia na cicatrização de ferida cutânea contaminada de ratos. *Salus J Health Sci*. 2016;2(2):19-26. doi: [10.5935/2447-7826.20160013](https://doi.org/10.5935/2447-7826.20160013)
26. Lyra MC, Leão Júnior H, Previde Neto S, Orgaes FAFS, Gonella HA. Tratamento de queimaduras de carboxiterapia em modelo experimental. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(1):2-5.