

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA
APLICADA ÀS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Adriana Paula Jordão Isabella

**Efeito da irradiação transcutânea sob artéria radial em
variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: estudo
clínico, randomizado e duplo cego**

SÃO PAULO, SP

2020

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

Adriana Paula Jordão Isabella

**Efeito da irradiação transcutânea sob artéria radial em
variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: estudo
clínico, randomizado e duplo cego**

Tese apresentada à
Universidade Nove de Julho,
como requisito para obtenção do
título de Doutor em Biofotônica
Aplicada às Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Daniela
de Fátima Teixeira da Silva

SÃO PAULO, SP

2020

Isabella, Adriana Paula Jordão.

Efeito da irradiação transcutânea sob artéria radial em variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: estudo clínico, randomizado e duplo cego. / Adriana Paula Jordão Isabella. 2020.

94 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

São Paulo, 20 de fevereiro de 2020

TERMO DE APROVACAO

Aluno (a): Adriana Paula Jordão Isabella

Titulo da Tese: "Efeito da irradiação transcutânea em variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: Estudo clinico, randomizado e duplo cego"

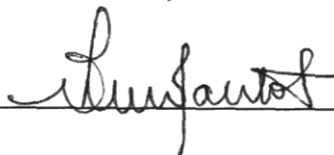
Presidente: PROF°. DRª. DANIELA DE FÉTIMA TEIXEIRA DA SILVA



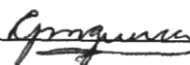
Membro. PROFª. DRª. LARA JANSISKI MOTTA GODINHO



Membro: PROF". DR°. ADRIANA LINO SANTOS FRANCO



Membro: PROFª. DR°. GRAZIA MARIA GUERRA



Membro: PROF°. DRª. IVANY MACHADO DE CARVALHO BAPTIST/



*Dedico este trabalho à minha mãe Sonia
Maria da Silva Jordão e ao meu pai
Agostinho Celso Jordão (in memoriam)
pela educação e amor!*

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus por estar nesta vida com saúde, enfrentando as dificuldades e superando-as!

Aos meus pais, por terem me ensinado os valores da vida, ao meu pai que saudosamente me fez acreditar que sou capaz e que antes de morrer me desejou sucesso na minha vida profissional; à minha mãe que sempre, até hoje, é o melhor exemplo que tenho de mãe e mulher, guerreira, batalhadora e esperançosa que é!

Aos meus amores, meu marido Anderson Isabella que sempre me estimulou em minha vida profissional com muito respeito, amor e cumplicidade; à minha pequena, que hoje é maior que eu, minha filha Beatriz Jordão Isabella que sempre teve paciência de esperar a mamãe para assistir TV, brincar e conversar no meu tempo e nem sempre quando ela queria... exemplo de filha que toda mãe gostaria de ter, carinhosa, amorosa e respeitosa; e aos meus filhos peludos, Leão e Clarinha, por sempre me receberem com lambidas carinhosas, por estarem deitados nos meus pés enquanto escrevia ... amo todos vocês!

À Universidade Nove de Julho por acreditar que sou capaz pela oportunidade promovida!

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Biofotônica pelos ensinamentos, paciência e tempo dispendido, em especial à minha orientadora, Prof. Dra. Daniela de Fátima Teixeira da Silva, por ter agarrado outra enfermeira... rsrs. Pela paciência, compreensão, ensinamentos e parceria.

Aos meus alunos de iniciação científica que foram essenciais para realização deste estudo com uma relação de parceria, responsabilidade e maturidade!

*Às minhas colegas coordenadoras do Curso de Enfermagem, Neusa, Cláudia e Wilsa pela parceria e estímulo sempre e por respeitarem meu estudo!
Obrigada meninas!*

Aos colegas de turma, colegas professores pelo estímulo de um com outro sempre com estímulos para chegarmos lá!

À colega Kaline e à professora Dra. Maria Fernanda por me ajudarem com as análises bioquímicas!

Aos doutores presentes nesta banca por terem colaborado com este momento tão precioso em minha vida!

*Vá firme na direção da sua
meta, porque o
pensamento cria, o desejo
atrai e a fé realiza!*

Lauro Trevisan

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial, com alto índice de morbimortalidade e baixas taxas de controle. Apesar da fotobiomodulação (FBM) ser capaz de induzir uma interação fotobiológica no interior das células e modificar a resposta micro e macrovascular *in situ*, há uma carência de trabalhos que evidenciem seu efeito sistêmico, principalmente clínicos e placebo controlados. Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos modulatórios no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos após a fotobiomodulação transcutânea da artéria radial. Para tanto, 44 participantes foram randomicamente divididos em 4 grupos, sendo um grupo irradiado por 60 minutos diários, por 5 dias, sendo repetido após 20 dias com total de 3 ciclos (Grupo A), e seu respectivo placebo (Grupo B); o terceiro grupo foi irradiado por 30 minutos diários, por 10 dias, sendo repetido após 20 dias, também totalizando 3 ciclos (Grupo C), e seu respectivo placebo (Grupo D). Todos os participantes permaneceram com tratamento medicamentoso convencional instituído previamente. Antes das intervenções, após cada ciclo e ao término das mesmas, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas. Antes e ao término das intervenções foram coletadas amostras sanguíneas para medição das interleucinas 6 e 1beta. Análise estatística foi realizada para comparação entre os grupos em cada fase do tratamento, com $\alpha=0,05$. Efeitos modulatórios foram evidenciados no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos após a fotobiomodulação. O grupo A apresentou melhor resposta para diminuição das variáveis hemodinâmicas do que o grupo C. O grupo A apresentou menor expressão das interleucinas IL-1 β e IL-6 em relação ao grupo C. O atendimento multidisciplinar pode ter aumentado a adesão ao tratamento de todos os participantes, inclusive dos grupos placebos, os quais também apresentaram diminuição nos valores das variáveis hemodinâmicas.

Palavras chave: Fotobiomodulação, Interleucina 1 β , Interleucina 6, Hipertensão arterial sistêmica; laser de baixa intensidade.

ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a multifactorial clinical condition, with a high rate of morbidity and mortality and low control rates. Although photobiomodulation (FBM) is able to induce a photobiological interaction inside cells and modify the micro and macrovascular response in situ, there is a lack of studies that demonstrate its systemic effect, mainly clinical and placebo controlled. Thus, this study aimed to evaluate the modulatory effects on the control of blood pressure in hypertensive patients after transcutaneous photobiomodulation of the radial artery. For this, 44 participants were randomly divided into 4 groups, one group being irradiated for 60 minutes daily for 5 days, being repeated after 20 days with a total of 3 cycles (Group A), and their respective placebo (Group B); the third group was irradiated for 30 minutes daily, for 10 days, being repeated after 20 days, also totaling 3 cycles (Group C), and their respective placebo (Group D). All participants continued with conventional drug treatment previously instituted. Before the interventions, after each cycle and at the end of them, blood pressure and heart rate were measured. Before and at the end of the interventions, blood samples were collected to measure interleukins 6 and 1 beta. Statistical analysis was performed to compare the groups at each treatment stage, with $\alpha = 0,05$. Modulatory effects have been shown to control blood pressure in hypertensive patients after photobiomodulation. Group A showed a better response to decrease hemodynamic variables than group C. Group A showed less expression of interleukins IL - 1 β and IL-6 compared to group C. Multidisciplinary care may have increased adherence to treatment for all participants, including placebo groups, which also showed a decrease in the values of hemodynamic variables.

Keyword: Photobiomodulation, Interleukin 1 β , Interleukin 6, Systemic arterial hypertension; low level lasertherapy.

Lista de figuras

| | |
|---|-----------|
| Figura 1 - Ilustração dos ciclos das intervenções entre os grupos estudados. | 33 |
| Figura 2. Ilustração da aplicabilidade do laser transcutâneo sob artéria radial. | 34 |
| Figura 3: Placas cobertas com filme transparente em agitação | 36 |
| Figura 4: Leitor da absorbância e placa final | 37 |
| Figura 5: Fluxograma dos procedimentos de inclusão, alocação, seguimento e análise dos participantes, de acordo com CONSORT..... | 40 |
| Figura 6: Distribuição do gênero | 41 |
| Figura 7: Distribuição da idade | 42 |
| Figura 8: Distribuição do estado civil | 42 |
| Figura 9: Distribuição da área de atuação | 43 |
| Figura 10: Distribuição da Diabetes Melitus. | 44 |
| Figura 11: Distribuição da Dislipidemia. | 44 |
| Figura 12: Distribuição da herança familiar para doença cardiovascular..... | 45 |
| Figura 13: Distribuição do tabagismo | 46 |
| Figura 14: Distribuição da atividade física | 46 |
| Figura 15: Complicações decorrentes da HAS pré fotobiomodulação..... | 47 |
| Figura 16: Complicações decorrentes da HAS pós fotobiomodulação | 48 |
| Figura 17: Uso de medicamentos para HAS | 48 |
| Figura 18: Uso de vasodilatadores | 49 |
| Figura 19: Uso de diuréticos..... | 50 |
| Figura 20: Uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). | 50 |
| Figura 21: Uso de betabloqueadores..... | 51 |

| | |
|--|-----------|
| Figura 22: Distribuição da massa corporal | 52 |
| Figura 23: Distribuição do índice de massa corpóreo | 52 |
| Figura 24: Variação da PAS entre os grupos | 53 |
| Figura 25: Variação da PAS entre os grupos | 54 |
| Figura 26: Variação da PAD entre os grupos | 56 |
| Figura 27: Variação da PAM entre os grupos | 57 |
| Figura 28: Variação da FC entre os grupos | 59 |
| Figura 29: Variação da IL 1 β entre os grupos. | 60 |
| Figura 30: Variação da IL 6 entre os grupos. | 61 |

Lista de tabelas e quadros

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)..... | 19 |
| Quadro 1 - Parâmetros dosimétricos propostos para o estudo..... | 35 |
| Tabela 2: Valores medidos da PAS, em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 54 |
| Tabela 3: Valores medidos da PAD, em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 55 |
| Tabela 4: Valores medidos da PAM, em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 57 |
| Tabela 5: Valores medidos da FC, em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 58 |
| Tabela 6: Valores medidos da IL 1 β , em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 60 |
| Tabela 7: Valores medidos da IL 6, em cada grupo, nas diferentes fases e intervenção..... | 61 |

Lista de abreviaturas e siglas

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
PA – Pressão Arterial
DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis
FR – Fator de Risco
DCV – Doença Cardiovascular
DM – Diabetes Melitus
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
AVE – Acidente Vascular Encefálico
DC – Débito Cardíaco
RVP – Resistência Vascular Periférica
FC – Frequência Cardíaca
VS – Volume Sistólico
PCR – Proteína C Reativa
IL 1 – Interleucina 1
IL 6 – Interleucina 6
ECA – Enzima Conversora da Angiotensina
mmHg – milímetros de mercúrio
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PAD – Pressão Arterial Diastólica
FRCV – Fator de risco cardiovascular
SM – Síndrome Metabólica
LBI – Laser de Baixa Intensidade
FBM - Fotobiomodulação
ATP – Adenosina Tri Fosfato
NO – Óxido Nítrico
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
PAM – Pressão Arterial Média
ILIB – Intravascular laser irradiation of blood
nm – nanometro
mW – miliwatts
mm – milímetros

J/cm² – joules por centímetro quadrado

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

REBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínico

L60 – Laser 60 minutos

L30 – Laser 30 minutos

P60 – Placebo 60 minutos

P30 – Placebo 30 minutos

ICD – Instrumento de Coleta de Dados

B – Baseline

E – End

μL – microlitro

IMC – índice de massa corpóreo

DLP – Dislipidemia

HF – Herança familiar

J - joules

Sumário

| | |
|---|----|
| 1. CONTEXTUALIZAÇÃO | 14 |
| 2. OBJETIVOS..... | 27 |
| 3. MÉTODO..... | 28 |
| 4. RESULTADOS | 41 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 64 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 70 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS | 71 |
| APÊNDICE i - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)..... | 79 |
| APÊNDICE ii – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS..... | 81 |
| ANEXO A: Aprovação do CEP | 83 |
| ANEXO B: Artigo publicado | 87 |

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. Caracterização da patologia em estudo

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) de origem multifatorial, de elevada prevalência e baixas taxas de controle, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) sistólica e/ou diastólica, sendo respectivamente, ≥ 140 mmHg e/ou 90 mmHg e por alterações metabólicas levando ao risco de complicações cardiovasculares, a qual é agravada com a associação de outros fatores de risco (FR) para doença cardiovascular ¹⁻³.

Considerada problema de saúde pública global, tal moléstia atinge mais de 1,2 bilhão de pessoas no mundo, 70 milhões de pessoas nos Estados Unidos causando 9,4 milhões de mortes a cada ano em todo o mundo ⁴. Segundo as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016), é uma doença crônica não transmissível, representando níveis elevados de mortalidade no mundo podendo configurar até 75% das mortes em países das Américas e do Caribe⁵.

Atingindo importante parte da população brasileira, com prevalência entre 22,3% a 44,0% de indivíduos adultos, mais de 60% de idosos, a HAS representa elevados custos para saúde pública, sendo a doença vascular mais prevalente no mundo e considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardio-cerebrovasculares, representando predominante causa de morte no Brasil, contribuindo direta ou indiretamente por 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) ^{3,6,7}.

No estado do Paraná estudo realizado durante os anos de 2001 a 2013 revelou 57.806 internações hospitalares por HAS em indivíduos acima de 60 anos ⁸. Em 2015 15.103 servidores públicos de seis capitais brasileiras foram estudados onde a prevalência de HAS foi em 35,8% com predomínio entre homens (40,1% vs 32,2% em mulheres)⁹.

É também um fator de risco importante para outras doenças, considerada um problema grave de saúde pública em todo mundo por sua magnitude, risco e dificuldade de controle contribuindo fortemente para 50% das mortes por doença cardiovascular; junto com Diabetes Melitus (DM) e suas complicações

(cardíacas, renais e acidente vascular encefálico) têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, estimada em US\$ 4,18 bilhões entre 2006 e 2015 ^{5,9}.

No Brasil em 2014, 29,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, isso significa mais de 308 mil mortes. As principais causas de morte foram o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o Acidente Vascular Encefálico (AVE), acometendo principalmente o sexo masculino ¹⁰.

Importante problema de saúde pública, a HAS apresenta elevada prevalência e está associada a 40% das mortes por acidente vascular cerebral, 25% por doença coronariana aguda e, em combinação com o diabetes, por 50% dos casos de insuficiência renal. No Brasil, estudos de base populacional estimam que essa morbidade afete entre 20% e 30% da população adulta ¹¹.

Além da alta prevalência destaca-se o controle pouco satisfatório dos hipertensos diagnosticados. Estudo de revisão nacional evidenciou grande variação na taxa de controle, oscilando desde 10,0% em microrregiões do Sul, até 57,6% em estudo multicêntrico em municípios ¹². Este descontrole predispõe às complicações, tornando a hipertensão a principal causa básica de morte em estudo que avaliou a mortalidade por doença cerebrovascular ¹³.

O controle da pressão arterial é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo dependendo da integração dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino. A elevação crônica da pressão arterial é motivo de grande estudo no campo científico. Para atuarmos com ações de promoção à saúde, prevenção da doença hipertensiva e melhor assistência aos pacientes já hipertensos, faz-se necessário inicialmente o conhecimento dos mecanismos normais de controle da PA para procurar então, evidências de anormalidades que precedem a elevação desta para níveis considerados patológicos, assim como o conhecimento dos fatores de risco e os mecanismos fisiopatológicos da HAS ^{14,15}.

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica (RVP). A manifestação da HAS está necessariamente relacionada a mudanças desses parâmetros ^{16,17}.

O débito cardíaco é determinado pelo produto entre a frequência cardíaca (FC) e o volume sistólico (VS). O aumento ou a diminuição destes fatores pode

influenciar diretamente no valor da pressão arterial. O volume sanguíneo circulante é fator determinante no volume sistólico o qual depende diretamente das concentrações de sódio. O controle da frequência cardíaca pode sofrer influência neurológica, endócrina e cardíaca ¹⁷.

A resistência vascular sistêmica é regulada, principalmente, nas regiões das arteríolas e é influenciada por fatores neurais e hormonais. A normalidade dos tônus vasculares vem do equilíbrio entre fatores circulantes que induzem à vasoconstrição (como a angiotensina II e as catecolaminas) e vasodilatação (como as cininas, prostaglandinas e óxido nítrico). Outros fatores também estão envolvidos neste processo como o pH, a hipóxia as interações neurais (sistemas α e β adrenérgicos) ¹⁵.

Lesões ao endotélio acarretam uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares (linfócitos, monócitos, plaquetas e células musculares lisas),¹⁸ ocasionando disfunção da célula endotelial, enrijecimento da parede vascular e formação da placa de aterosclerose ¹⁹.

No decorrer dos estudos, evidências têm demonstrado que a inflamação está intimamente relacionada com a patogênese da aterosclerose desde as fases iniciais de disfunção endotelial até o desenvolvimento de síndromes coronárias agudas e suas complicações as quais são confirmadas pelos marcadores inflamatórios que resultam na ativação endotelial, tais como Proteína C Reativa (PCR), ligante de CD40, Interleucinas 1 (IL 1) e 6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos, entre outros ^{20,21}.

Dos marcadores citados anteriormente destacam-se IL-1, IL-6 e a PCR. O aumento da expressão de IL-1 e IL-6 está associado diretamente ao desenvolvimento da disfunção endotelial, uma vez que estas interleucinas predispõe ao aumento de moléculas de adesão no endotélio vascular ²⁰. Além de atuar como um biomarcador inflamatório, a PCR também é considerada um mediador de doença vascular uma vez que ela pode apresentar capacidade pró-aterogênica e afetar diretamente a expressão de moléculas de adesão e a fibrinólise, atuando, assim no processo inflamatório em células endoteliais no desenvolvimento da disfunção endotelial ^{22,23,24}.

Hipertensão e inflamação estão fisiologicamente inter-relacionadas ²⁴. Em estudos epidemiológicos observacionais, biomarcadores inflamatórios, PCR e IL

6, apresentaram-se aumentados sendo correlacionados ao aumento da pressão arterial ²⁵⁻²⁷ e disfunção ventricular esquerda ²⁸ demonstrando importante fator preditivo para hipertensão ²⁹, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares adversos ²⁸. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a inflamação e a pressão arterial elevada interagem, e suas relações causais, permanecem incertos. Evidências pré-clínicas sugerem que a pressão arterial elevada está associada a um estado pró-inflamatório mediado, em partes por citocinas, como a IL 1 β , que alteram as respostas endoteliais, imunes e do sistema nervoso central, potencializando o desenvolvimento da Hipertensão ²⁴.

Estudo experimental com animais demonstrou que a IL 1 β está aumentada nos rins de camundongos com hipertensão induzida por angiotensina II ²⁹ e a ativação do receptor 1 de IL-1 aumenta a atividade do transporte de sódio nos rins, resultando na retenção de sal ³⁰. Em camundongos onde foi realizado bloqueio farmacológico do receptor 1 de IL-1 ³¹ e a administração de uma terapia de anticorpos neutralizantes de IL-1 β demonstraram redução da pressão sanguínea^{32,33}.

Os rins são importantíssimos no controle da PA pois influenciam a homeostase do sódio o qual é importante íon no equilíbrio hídrico, onde diante de situações de diminuição volêmica, estes órgãos alvos fazem a reabsorção de sódio e a diminuição da taxa de filtração glomerular a fim de manter o equilíbrio hídrico e assim a PA. Além disso, os rins produzem a renina que é uma enzima proteolítica que cataboliza a angiotensina plasmática em angiotensina I, que com ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), é convertida em angiotensina II. Esta última tem fator determinante para o aumento da PA por sua ação vasoconstritora e capacidade de aumentar a volemia pelo estímulo da secreção de aldosterona nas suprarrenais e também pela reabsorção de sódio nos túbulos distais. Somado a isso, o rim também produz várias substâncias vaso relaxantes e anti-hipertensivas (como prostaglandinas e óxido nítrico), os quais equilibram a ação vasoconstritora da angiotensina II ^{15, 16, 17}.

Outros órgãos também podem influenciar o volume e a pressão arterial como o peptídeo natriurético atrial, secretado pelo átrio em resposta à expansão de volume, o qual inibe a reabsorção de sódio nos túbulos distais e causa a vasodilatação¹⁶.

Para o desenvolvimento da HAS diversos fatores de risco são identificados, como a genética. Estudos evidenciam que a herança familiar representa importante fator de risco; idade, que apresenta uma relação linear da elevação da PA com o passar dos anos. A etnia também é fator de risco importante onde há maior incidência em indivíduos negros, porém estudos apontam importante prevalência de hipertensão arterial em descendentes de japoneses. A obesidade representa fator de risco para o aparecimento da HAS; os obesos possuem mais pré-disposição a fatores de riscos cardiovasculares, pois os mecanismos pressóricos exacerbam-se com o aumento de peso e conseqüente maior risco de desenvolver hipertensão, desde indivíduos jovens até a vida adulta. A ingestão excessiva de dieta rica em açúcar, gorduras e principalmente sal propicia a manifestação de tal moléstia. Diversos estudos evidenciam os benefícios da atividade física como o tratamento não-farmacológico da HAS evidenciando o sedentarismo também favorável à manifestação desta doença crônica. Fatores socioeconômicos também são citados e embora seja complexo estabelecer uma correlação entre o perfil socioeconômico e a HAS, alguns estudos demonstraram que houve maior incidência em indivíduos com menor escolaridade e genéticos, que também é um fator contribuinte no desenvolvimento da HAS ^{4,5,34}.

Rosa et al, 2005, afirmam que na obesidade, dentre os mecanismos envolvidos na manifestação da hipertensão arterial, ressalta-se o papel da insulina, que, apesar de ser um vasodilatador, tem ação importante na retenção hidrossalina nos túbulos renais em decorrência do aumento da aldosterona pela sensibilização das adrenais à angiotensina II, via de ativação de Adenosina Tri Fosfato (ATP) e ativação do sistema nervoso simpático central. Os autores ressaltam que a resistência à insulina na musculatura lisa vascular pode prejudicar os processos de troca iônica (Ca⁺ ATPase e Na⁺ ATPase) mediados pela insulina, levando ao acúmulo de cálcio e sódio na parede vascular, facilitando a ação de vasoconstritores como a angiotensina II e a noradrenalina aumentando ainda mais a predisposição a HAS ³⁵.

Carvalho (2011) descreve que a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes apresentam uma das principais causas de mortalidade em todo o país.

Com o aparecimento da diabetes muitos diabéticos descobrem que já possuíam a hipertensão ³⁶.

O hiperinsulinismo causa um aumento da reabsorção de sódio, da contratilidade e hipertrofia do tecido muscular, aumento da atividade simpática, da resistência vascular periférica através da vasoconstrição e aumento do volume sanguíneo ³⁷.

Importante ressaltar também que a associação de fatores de riscos pode determinar a Síndrome Metabólica (SM) a qual é caracterizada pela coexistência de FRCV (HDL baixo, triglicérides elevados, HAS e disglícemia) associada ou não à presença de obesidade central (identificada pela medida da circunferência abdominal).

Para o diagnóstico, classificação e caracterização da Hipertensão Arterial Sistêmica é realizada a medida da pressão arterial, considerando o limite de seus níveis, os quais são relacionados ao momento da medida, ao instrumento utilizado, que pode permitir medidas isoladas, intermitentes ou contínuas e ao ambiente.

A tabela 1 apresenta os valores atuais considerados de referência da pressão arterial segundo o guideline vigente.

Tabela 1: Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos).

| Classificação | Pressão Sistólica (PAS) (mmHg) | Pressão Diastólica (PAD) (mmHg) |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| Normal | ≤ 120 | ≤ 80 |
| Pré hipertensão | 121 - 139 | 81 - 89 |
| Hipertensão Estágio 1 | 140 – 159 | 90 - 99 |
| Hipertensão Estágio 2 | 160 – 179 | 100 - 109 |
| Hipertensão Estágio 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |

Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mm Hg e PAD < 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

Fonte: VII DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2017.

Para o diagnóstico precoce da HAS, a história clínica para avaliação dos fatores de risco, o exame físico, a adequada técnica para a medida indireta da pressão arterial e análise laboratorial devem ser realizados minuciosamente pois muitos pacientes apresentam a doença na forma assintomática podendo representar perigo no decorrer de suas vidas com lesões de órgãos alvo. Tais análises também são utilizadas para estratificação do risco cardiovascular dos pacientes relacionando o número de fatores de risco com os níveis pressóricos^{4,5}.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia as taxas de conhecimento (27% a 85,3%), tratamento (11,4% a 77,5%) e controle (10,1% a 35,5%) da PA variaram bastante, dependendo da população estudada, fatores estes, podendo ser determinantes no prognóstico dos hipertensos⁷.

Atualmente o tratamento da HAS se faz com a combinação de tratamento não farmacológico e farmacológico. O primeiro inclui a identificação dos fatores de risco para HAS e para DCV e a implantação de estratégias que possam reverter ou impedir a progressão destes fatores implicando principalmente na mudança do estilo de vida do paciente, independente dos níveis de pressão arterial⁵.

Como estratégias são propostas intervenções que busquem controle da massa corporal, indicação de dietas com restrição de sódio, açúcar, carboidratos branco e estímulo ao aumento da ingestão de frutas, verduras, legumes, oleaginosas, carboidratos integrais, laticínios, alho, café, chá verde, chocolate amargo, e controle na dosagem e ingestão de vitamina D. Além destas orientações alimentares a diminuição no consumo do álcool também é recomendado, visto que este tem efeitos hipertensores⁵.

Os exercícios físicos praticados regularmente entram como um elemento eficaz no controle da hipertensão arterial, sendo considerados como tratamento não medicamentoso, associado à reeducação alimentar. Além dos benefícios relacionados ao sistema cardiovascular, inclui-se também o melhor funcionamento do organismo³⁸.

Além destas intervenções acima, a cessação do tabagismo, exercícios de respiração guiada/lenta e minimizar o stress são intervenções que também

devem ser aplicadas com auxílio de equipe multidisciplinar ⁵. Juntamente com estas estratégias são prescritos fármacos com ações farmacológicas vasodilatadoras, diminuindo a resistência vascular periférica, ou diuréticos que auxiliam na diminuição do volume circulante e/ou betabloqueadores que levam à diminuição da pressão arterial ³⁹.

A adesão ao tratamento consiste na aceitação e obediência do paciente ao que foi prescrito e orientado pelo profissional de saúde que o atendeu. Tais orientações abrangem a prescrição ou não de fármacos, medidas dietéticas, mudança no estilo de vida, tais como abandono do fumo e álcool, controle de peso e estímulo à prática regular de atividades físicas⁴⁰.

Como a não adesão é identificada como causa principal da hipertensão arterial não controlada, sendo este um fator de risco significativo para eventos cardiovasculares ⁴¹, torna-se necessário buscarmos métodos que facilitem tal processo com a finalidade de promover melhoria na qualidade de vida dos pacientes hipertensos.

1.2. Caracterização da fotobiomodulação

O Laser em Baixa Intensidade (LBI), ou fotobiomodulação (FBM), é capaz de induzir a uma resposta fotobiológica no interior das células, ativando a produção de adenosina trifosfato (ATP), óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS), alterando também bombas de sódio-potássio e canais de cálcio nas membranas celulares. Sendo uma luz que não emite calor, o LED (Light-Emitting Diode) e o LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), têm sido as fontes de luz mais utilizadas para estes experimentos⁴².

Além disso, Chavantes & Tomimura (2009) afirmam que a laserterapia reduz a dor, o processo inflamatório, edematoso, e modifica a resposta micro e macrovascular resultando em efeitos não somente locais, mas também sistêmicos⁴³.

Efeitos sistêmicos são esperados devido ao aumento do número de mitoses com conseqüente modulação da fisiologia celular em diferentes locais⁴³, os quais também são explicados pela capacidade de estimular a liberação de fatores de crescimento e citocinas na corrente sanguínea potencializando a ação

destes fatores nos sítios não irradiados provocando vasodilatação e angiogênese ^{45,46}.

Efeitos modulatórios sistêmicos também puderam ser observados em ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, realizado com pacientes com micro angiopatia devido a Diabetes Melitus, os quais foram submetidos a irradiação com laser de Hélio Neon, de onda contínua, comprimento de onda de 632,8 nm, 30 mW de potência, 5 mm de diâmetro da ponteira de aplicação, densidade de energia de 30J/cm² ou uma falsa irradiação na região do ante pé. Após intervenção única transcutânea com laser de baixa intensidade, um aumento da temperatura da pele em ambos os pés dos sujeitos no grupo laser foi observado, enquanto em ambos os pés dos indivíduos do grupo placebo houve uma queda da temperatura da pele, demonstrando o efeito da fotobiomodulação com confirmação da melhora da microcirculação não só no sítio irradiado, mas também sugerem a possibilidade de provocar efeito sistêmico na microcirculação, já publicados em estudos de modelos animais e agora já se demonstra estes benefícios em humanos⁴⁶.

Nie & Xing (2005) aplicando laserterapia de baixa intensidade intra nasal, durante 30 minutos, duas vezes por dia, por cinco dias, observaram diminuição da viscosidade do sangue por diminuição dos marcadores de coagulação sanguínea ⁴⁷, resultados estes também observados em outros estudos que apresentaram consequente diminuição da pressão sanguínea pela diminuição da viscosidade ^{48,49}.

Mokmeli (2008) no Canadá realizou um estudo com 3 grupos de pacientes normotensos, pré hipertensos e hipertensos estágio 1, com o objetivo de avaliar os parâmetros hemodinâmicos em pacientes submetidos a laserterapia intravenosa, terapia esta que já havia sido utilizada pelos Russos. Todos os grupos receberam 30 minutos de irradiação de laser intravenosa com 650 nm, contínua, potência de 2,5mW. Pressão sistólica, diastólica e frequência de pulso foram avaliados antes, ao término e após 15 minutos. Os dados demonstraram diminuição estatisticamente significativa nos parâmetros hemodinâmicos dos pacientes pré hipertensos e hipertensos ⁵⁰.

O laser mostra-se uma eficiente ferramenta, não invasiva, de baixo custo e segura. Estudo experimental que analisou as ações agudas em curto prazo da

FBM na pressão arterial sistêmica em ratos Wistar obesos e idosos apresentaram como resultados que a laserterapia foi capaz de diminuir significativamente os níveis pressóricos⁵¹, revelando uma proteção cardiovascular, a qual guiou o estudo proposto neste trabalho.

Tomimura & cols (2014) em estudo experimental prospectivo, controlado, analisaram a ação do laser de baixa intensidade na modulação hemodinâmica em ratos espontaneamente hipertensos dividindo aleatoriamente os ratos em dois grupos: Grupo Sham e Grupo Laser. No grupo Laser, foram realizadas três aplicações semanais em dias alternados por 7 semanas de diodo laser empregado transcutaneamente na cauda dos ratos e no grupo Sham fizeram o mesmo protocolo, porém com o equipamento desligado. O diodo laser (MMOptics) foi irradiado transcutaneamente na cauda dos ratos, com a seguinte dosimetria: comprimento de onda (λ) = 780 nm, fluência = 30 J/cm², potência = 40 mW, área do feixe = 0,04cm² e irradiância = 1W/cm², totalizando um tempo 90 segundos. Os resultados evidenciaram diminuição estatisticamente significativa dos valores de pressão arterial média (PAM), da pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca no grupo que recebeu a laserterapia. Como conclusão os autores evidenciaram que a laserterapia aplicada em ratos espontaneamente hipertensos em longo prazo resultou na redução dos níveis pressóricos, modulando, de forma expressiva, a resposta hemodinâmica em ratos hipertensos⁵².

Estudos têm demonstrado, tanto in vitro quanto in vivo, o controle do processo inflamatório, do stress oxidativo, a produção do óxido nítrico com ação vasodilatadora e angiogênica que a ação biomodulatória do LBI pode ocasionar fatores esses que estão intimamente relacionadas à disfunção endotelial^{43, 52, 53}.

Madi (2015) realizou ensaio clínico com aplicação de laser semiconductor contínuo de arseneto de gálio (GaAlAs e InGaAlP), via sublingual em gestantes normotensas e hipertensas. A área de saída do feixe laser na extremidade da caneta do laser foi de 3 mm² e a área medida da luz entregue foi calculada em 0,2 cm² com comprimento de onda (λ) = 808nm (infravermelho), Potência= 100mW, Tempo= 120s (60 segundos em cada narina, em sequência), Irradiância = 500 mW/cm², Fluência = 60J/cm², Energia/ponto = 6J, Energia total = 12J. O pesquisador observou que a resistência vascular sistêmica e,

consequentemente, a pressão arterial sistólica, diastólica e a pressão arterial média sofreram diminuição estatisticamente significativa, sucedendo a fotobiomodulação ⁵⁴.

Dentre os métodos de fotobiomodulação, a Irradiação intravenosa do sangue com laser, traduzido do inglês, *Intravascular laser irradiation of blood* (ILIB), tem demonstrado atuação em efeitos sistêmicos. A ILIB vem sendo estudada desde 1981 por dois cientistas soviéticos, E. N. Meschalkin e V. S. Sergiewski a qual foi desenvolvido para o tratamento de doenças cardiovasculares com comprovação da melhoria das propriedades reológicas do sangue, bem como a melhoria da microcirculação e redução da área de infarto, além de redução de arritmias cardíacas e morte súbita. Inicialmente apenas o laser de hélio-neon (632,8 nm) era utilizado nesta terapia. Para isso era aplicada uma potência de 1-3 mW com período de exposição de 20-60 minutos. Os tratamentos eram realizados uma ou duas vezes por dia até dez sessões, no total ⁵⁵.

Weber (2007) descreveu sobre os diversos efeitos e mecanismo de ação do ILIB, podendo ser citados: efeitos anti-inflamatórios que melhoram a atividade imunológica do sangue; influência positiva sobre propriedades reológicas do sangue com vasodilatação além de uma decrescente agregação de trombócitos e uma melhor deformabilidade dos eritrócitos resultam em um melhor fornecimento de oxigênio e com isso para uma diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono sendo tais achados relevantes para a cicatrização de feridas; melhora da hipóxia e normalização dos tecidos um aumento da síntese de Adenosina Trifosfato (ATP) ocorrerá com a normalização do potencial da membrana celular; além de efeitos de liberação aumentada de NO a partir de monócitos ⁵⁶.

Em clínicas universitárias russas o uso da irradiação intravascular acontece para evitar complicações tromboembólicas e melhorar a cicatrização de feridas pós-operatórias somados a efeitos analgésicos, espasmolíticos e sedativos específicos do laser. Há relatos de benefícios de tal terapia também em casos de glomerulonefrite crônica, melhora dos parâmetros inflamatórios na pielonefrite aguda e pancreatite necrotizante, e utilização também da ILIB na

obstetrícia e ginecologia para estimular a troca sanguínea uteroplacentária e como profilaxia e terapia de inflamações dos genitais internos ⁵⁶.

Recentemente pesquisadora brasileira desenvolveu um ensaio clínico realizando irradiação transcutânea em pacientes submetidos à quimioterapia com o objetivo de avaliar a eficácia da fotobiomodulação transcutânea sob efeitos adversos da quimioterapia. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo um placebo, um submetido à irradiação por 30 minutos diários por 10 dias e outro grupo onde eles eram submetidos às intervenções por 60 minutos diários a cada 48h em 10 dias, com $\lambda = 660$ nm. Confirmou-se eficácia da laserterapia transcutânea por meio de ambos os protocolos ILIB 30' e 60'; quando relacionados aos efeitos colaterais hematológicos com eficácia de 85% a 100%. Não houve qualquer efeito significativo sobre os efeitos colaterais gastrointestinais. A autora conclui que a laserterapia transcutânea, por meio de ambos os protocolos ILIB 30' e 60', mostrou-se eficaz e sugere a implantação dos protocolos de fotobiomodulação em unidades de quimioterapia, por meio de Procedimentos Operacionais Padrão ⁵⁷.

1.3. Justificativa do estudo e problemas de pesquisa

Considerando que o controle da pressão arterial e adesão ao tratamento é fundamental no que tange o tratamento da Hipertensão arterial com o intuito de minimizar os agravos e taxas de mortalidade em decorrência das doenças cardiovasculares, faz-se necessário buscar métodos que facilitem o controle de tal doença crônica.

O uso do laser mostra-se eficaz no tratamento das doenças inflamatórias, no entanto há muito a ser explorado sobre a fotobiomodulação para que essa terapêutica possa beneficiar diversas áreas da saúde. Diante da ausência na literatura de protocolos bem estabelecidos na aplicação do laser transcutâneo para efeitos sistêmicos, este estudo pretende testar dois protocolos de irradiação.

Diante do exposto, verificar os efeitos da fotobiomodulação sistêmica no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos mostra-se promissor e relevante no cenário atual, principalmente com intuito de prevenir os agravos à

saúde dos pacientes e o conseqüente alto custo para a saúde pública, minimizando as lacunas existentes na literatura neste âmbito.

Este estudo poderá elucidar se há alterações hemodinâmicas em pacientes hipertensos quando em tratamento com fotobiomodulação sistêmica, além de caracterizar o comportamento de marcadores pró-inflamatórios, e finalmente, avaliar se os pacientes diagnosticados como hipertensos foram acometidos por alguma comorbidade/complicação em decorrência da HAS pós fotobiomodulação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a existência de efeitos da fotobiomodulação transcutânea sobre artéria radial no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar as variáveis hemodinâmicas entre tratamento conservador, placebo controlado, e tratamento conservador associado à fotobiomodulação;
- Comparar, diante de parâmetros dosimétricos diferentes, as variáveis hemodinâmicas;
- Comparar os efeitos da fotobiomodulação na expressão da Interleucina 1 β e Interleucina 6, entre as diferentes intervenções.

3. MÉTODO

3.1 Caracterização do estudo proposto e da amostra

Trata-se de um ensaio clínico único centro, controlado, randomizado, duplo cego e delineado de acordo com os critérios do CONSORT 2010.

A determinação do número de participantes foi realizada por meio do software G*Power (versão 3.1.9.2, Franz Faul, Universität Kiel, Alemanha), no qual foram inseridos os valores da média e desvio padrão da variável de desfecho primário (pressão arterial sistólica ou diastólica) publicados no artigo de Pereira e col.⁵⁸. O cálculo foi realizado usando-se ANOVA para amostras independentes, com significância de 5% e potência do teste de 95%. Sendo assim, a amostra foi composta por 44 participantes em acompanhamento médico no Ambulatório Integrado da Saúde da Universidade Nove de Julho, localizado na cidade de São Paulo, Brasil, no período de março de 2019 a janeiro de 2020.

3.1.1. Critérios de inclusão

- Hipertensos com faixa etária entre 30 e 80 anos.
- Diagnóstico de HAS declarada por atestado médico estágios I ou II

3.1.2. Critérios de exclusão

- Hipotensão antes da fotobiomodulação;
- Gestantes, portadores de Glaucoma, portadores de implantes eletrônicos, como marcapasso cardíaco, epilepsia, convulsões, histórico de neoplasias ou fotossensibilidade.

3.2. Pressupostos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho sob registro CAAE 85714318.3.0000.5511 (Anexo A). O protocolo deste estudo foi registrado no REBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos),

com identificação RBR-7n55nz, recebido em fevereiro de 2019, disponível em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/?q=RBR-7n55nz>.

Após aprovação, deu-se início à coleta dos dados, com a abordagem aos sujeitos em estudo. A autora da pesquisa forneceu aos participantes as explicações sobre o estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Apêndice I), onde apenas após a leitura, assinatura e anuência do sujeito ao TCLE, os dados foram coletados. O estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinki (revisada em Fortaleza, 2013).

3.2.1 Riscos

Considerou-se que este estudo tinha riscos mínimos uma vez que, considerando a hipótese de diminuição da pressão arterial pela fotobiomodulação, os sujeitos poderiam apresentar sinais clínicos de lipotímias, vertigens e queixa de mal-estar geral. Caso isso acontecesse, a terapia seria interrompida imediatamente e manobras de Trendelenburg seriam realizadas para aumento do retorno venoso e da PA. Importante ressaltar que em todas as pesquisas realizadas não houve relatos/publicações de tais situações. Em nosso estudo apenas uma paciente apresentou diminuição brusca da pressão arterial, porém sem repercussões hemodinâmicas e a irradiação foi interrompida.

3.3. Composição dos grupos e randomização

Análises dos prontuários multiprofissionais foram realizadas com busca de pacientes hipertensos e um banco foi composto com 284 indivíduos hipertensos. Para que tivesse maior fidelização e adesão dos pacientes ao estudo, foi realizado o mapeamento da moradia dos pacientes, com proximidade de até 10 km do ambulatório. Após identificação dos possíveis participantes, consultas de enfermagem sob a forma de visitas domiciliares (ou não, a critério do participante) foram agendadas para apresentação da pesquisa e o convite para participação do estudo. Aos que concordaram em participar, foi realizada a

leitura e explicação do termo de consentimento livre e esclarecido, o qual os participantes deram anuência ao mesmo.

Na entrevista inicial foi realizado o preenchimento da ficha clínica além de orientações de promoção à saúde. Após o aceite, foi agendado em nível ambulatorial consulta de enfermagem para realização das medidas hemodinâmicas, antropométricas e coleta de sangue inicial.

Os pacientes optaram se gostariam de receber o atendimento em domicílio ou residencial e apenas uma paciente recebeu em domicílio por dificuldade de locomoção por ser cadeirante e o restante realizou as intervenções de fotobiomodulação na clínica-escola da universidade.

Foi utilizado o mecanismo de randomização Sealed Envelope Ltd. (London, UK) ⁵⁹. Os participantes foram randomizados em 4 blocos de 10 a 12 indivíduos, contemplando 4 grupos de estudo. Eles foram identificados por números sequenciais, conforme a ordem do recrutamento. Imediatamente antes de iniciar o tratamento, a pesquisadora olhou a lista randomizada e verificou a qual grupo pertence o participante, por meio de seu número de identificação.

Este estudo foi realizado para avaliar os efeitos da fotobiomodulação transcutânea diante de dois protocolos: tempo de exposição de 60 minutos diários, Grupo A (**Laser 60**), e de 30 minutos diários, Grupo C (**Laser 30**), com os respectivos grupos placebos Grupos B e D (**Placebo 60 e Placebo 30**, respectivamente):

- **Grupo A (Laser 60):** foram submetidos ao tratamento medicamentoso convencional já instituído previamente e sessões de FBM transcutânea por 60 minutos diários, por 5 dias, sendo repetido após 20 dias com total de 3 ciclos.

- **Grupo B (Placebo 60):** foram submetidos ao tratamento medicamentoso convencional já instituído previamente e sessões placebo de FBM transcutânea por 60 minutos diários, por 5 dias, sendo repetido após 20 dias totalizando 3 ciclos. O placebo foi realizado colocando-se um obturador de feixe na saída do laser, de tal maneira que todo ruído sonoro do equipamento se manteve idêntico àquele do grupo Laser 60, porém nenhuma radiação foi entregue ao alvo.

- **Grupo C (Laser 30):** foram submetidos ao tratamento medicamentoso convencional já instituído previamente e sessões de FBM transcutânea por 30 minutos diários, por 10 dias, sendo repetido após 20 dias num total de 3 ciclos.

- **Grupo D (Placebo 30):** foram submetidos ao tratamento medicamentoso convencional já instituído previamente e sessões de FBM transcutânea por 30 minutos diários, por 10 dias, sendo repetido após 20 dias com um total de 3 ciclos. O placebo foi realizado colocando-se um obturador de feixe na saída do laser, de tal maneira que todo ruído sonoro do equipamento se manteve idêntico àquele do grupo Laser 30, porém nenhuma radiação foi entregue ao alvo.

O número recebido pelo participante era inserido no sistema que, automaticamente, gerava sua alocação em um dos braços do estudo, sem interferência dos envolvidos, garantindo chances iguais e independentes de inclusão no grupo intervenção quanto no grupo placebo/controle.

Durante o estudo, o paciente que tinha prescrição de terapia medicamentosa foi orientado a não suspendê-la sem orientação médica. Todos os pacientes, independente do uso farmacológico ou não, receberam um protocolo de orientações voltadas ao tratamento não farmacológico da HAS, com foco à necessidade da manutenção de um estilo de vida saudável, minimizando os fatores de risco da doença hipertensiva. Estas orientações englobam a alimentação saudável com diminuição dos níveis de sódio, gordura e açúcar, realização de exercícios físicos regulares com supervisão de um educador físico, a necessidade do sono tranquilo com no mínimo de 6 a 8 horas de sono, ao abandono ou diminuição do tabagismo e à necessidade do lazer minimizando os níveis de stress. Aos pacientes em uso de medicamentos foram reforçadas orientações em relação ao uso adequado das medicações respeitando a dose e o horário prescrito. Também foram encaminhados para atendimento multiprofissional quando necessário sendo submetidos além do acompanhamento da enfermagem, por médico, nutricionista e psicólogo.

As medidas de pressão arterial e frequência cardíaca foram realizadas antes, durante e ao término de cada sessão, com profissional da enfermagem devidamente treinado.

3.4. Procedimento de coleta dos dados, Cegamento e Fotobiomodulação

Um instrumento de coleta de dados (ICD) tipo ficha clínica foi desenvolvido contendo informações necessárias ao alcance dos objetivos propostos. As variáveis foram abordadas em categorias, sendo: caracterização da amostra, avaliação de fatores de risco para doença cardiovascular, dados antropométricos, dados referentes à medida da pressão arterial, frequência cardíaca, assim como abordagem ao uso de medicamentos e informações complementares.

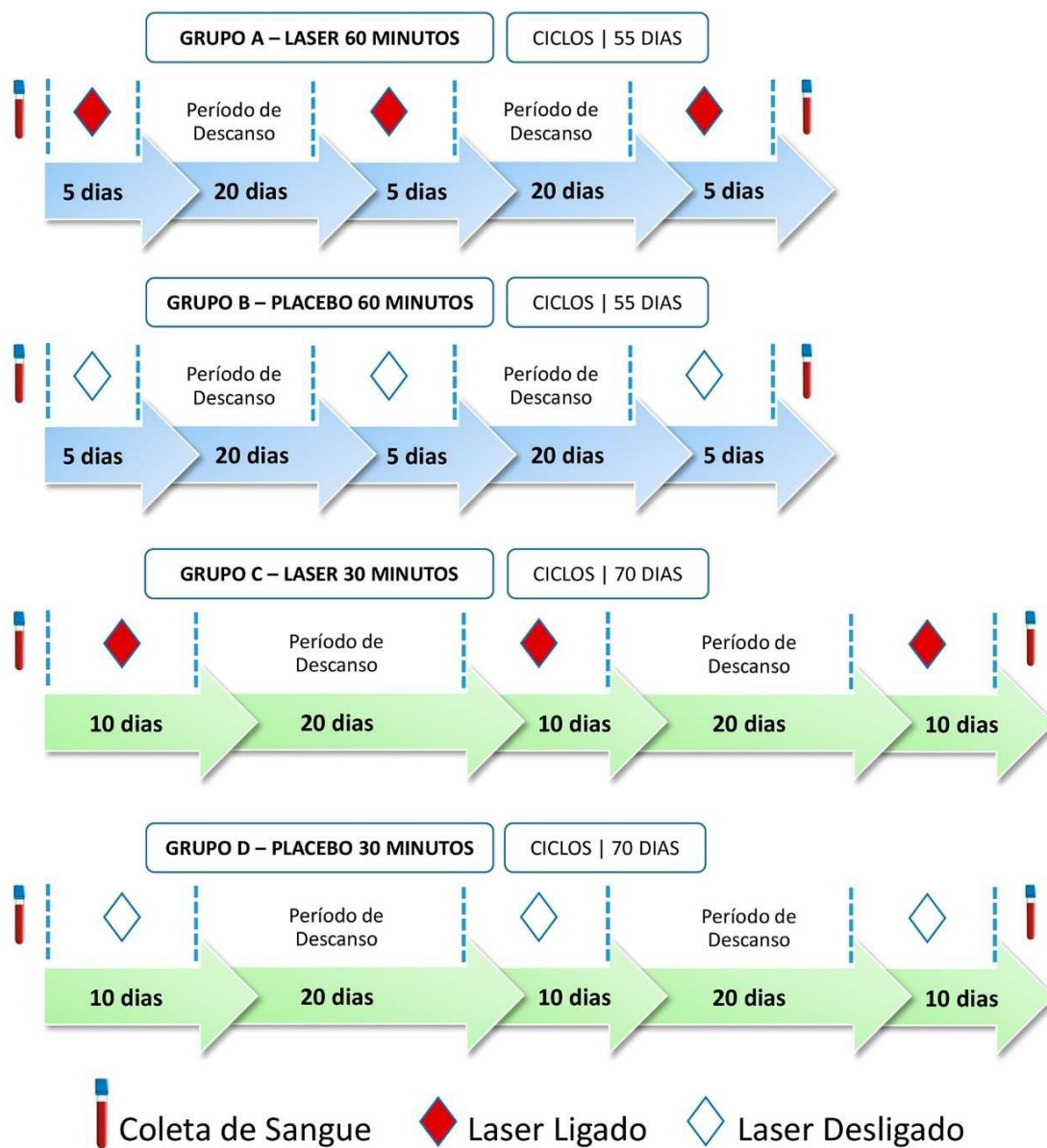
A coleta de dados foi realizada, respeitando a sequência abaixo:

1. Análise de prontuários com formação de um banco de dados de pacientes hipertensos e frequentadores do ambulatório universitário (UNINOVE).
2. Seleção de possíveis participantes. Para que tivesse maior fidelização e adesão dos pacientes ao estudo, foi realizado o mapeamento da moradia dos pacientes, com proximidade de até 10 km do ambulatório.
3. Contato telefônico e convite aos sujeitos para realização de consultas de enfermagem sob a forma de visita domiciliar ou ambulatorial.
4. Convite aos pacientes para participação no estudo.
5. Explicação e anuência ao TCLE.
6. Randomização dos pacientes por Sealed Envelope Ltd. (London, UK), sendo distribuídos em 4 grupos (A, B, C e D).
7. Preenchimento do instrumento de coleta de dados inicial com dados da anamnese.
8. Orientações aos pacientes voltadas ao tratamento não farmacológico da HAS, com foco à necessidade da manutenção de um estilo de vida saudável, minimizando os fatores de risco da doença hipertensiva
9. Realização das medidas hemodinâmicas (PA e FC) e antropométricas.
10. Coleta de sangue, processamento e congelamento do plasma a -80°C (BASELINE).

11. Fotobiomodulação (primeiro ciclo, de acordo com randomização), com mensuração dos parâmetros hemodinâmicos antes, durante e ao término do ciclo.
12. Pausa de 20 dias após o primeiro ciclo.
13. Reafirmação do convite para manutenção no estudo, antes do segundo ciclo.
14. Orientações aos pacientes voltadas ao tratamento não farmacológico da HAS, com foco à necessidade da manutenção de um estilo de vida saudável, minimizando os fatores de risco da doença hipertensiva.
15. Fotobiomodulação (segundo ciclo, de acordo com randomização), com mensuração dos parâmetros hemodinâmicos antes durante e ao término do ciclo.
16. Pausa de 20 dias após o segundo ciclo.
17. Reafirmação do convite para manutenção no estudo, antes do terceiro ciclo.
18. Orientações aos pacientes voltadas ao tratamento não farmacológico da HAS, com foco à necessidade da manutenção de um estilo de vida saudável, minimizando os fatores de risco da doença hipertensiva.
19. Fotobiomodulação (terceiro ciclo, de acordo com randomização), com mensuração dos parâmetros hemodinâmicos antes, durante e ao término do ciclo.
20. Coleta de sangue, processamento e análise das amostras (END).

Abaixo, infográfico representando o desenho do estudo (figura 1).

Figura 1. Ilustração dos ciclos das intervenções entre os grupos estudados.



Para medida indireta da pressão arterial e frequência cardíaca foi considerada o preconizado pela VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial. Os pacientes foram indagados sobre uso de café, exercícios físicos e orientados a esvaziarem a bexiga antes do início das intervenções/mensurações. Após, foram colocados sentados com uso de almofadas e/ou travesseiros para melhor acomodação dos mesmos. Utilizado um esfigmomanômetro de braço, automático (HEM-7113, OMRON, China).

Para aplicação das irradiações foi utilizado o laser Therapy XT (DMC, Brasil). Durante as intervenções o participante e o enfermeiro usaram óculos de proteção ou, para os participantes ficarem mais à vontade, ao invés dos óculos foi colocado um protetor na região da irradiação, para evitar a visualização da reflexão e a consequente incidência dos fótons nos olhos.

A fotobiomodulação aplicada foi sob a forma transcutânea, onde o sujeito coloca uma pulseira e a ponteira do equipamento laser é acoplada e posicionada em um espaço específico situado sobre a artéria radial (figura 2).

Figura 2. Ilustração da aplicabilidade do laser transcutâneo sob artéria radial.



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Um examinador único com as habilidades necessárias para randomização e entrevista inicial. Um segundo examinador foi treinado para realizar as avaliações antropométricas, medida das variáveis hemodinâmicas e coleta sanguínea. Um terceiro examinador foi treinado para realizar a FBM. Importante ressaltar que, sendo o estudo duplo cego, o paciente não sabia a qual intervenção estava sendo submetido e a análise estatística dos resultados foi realizada por uma quinta pessoa, sem conhecimento dos grupos.

Abaixo a dosimetria utilizada para o estudo.

Quadro 1: Parâmetros dosimétricos propostos para o estudo.

| Protocolos | Irradiação 30' | Irradiação 60' |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Comprimento de onda (nm) | 660 | |
| Modo de operação | Contínuo | |
| Potência média radiante (mW) | 100 | |
| Polarização | Aleatória | |
| Diâmetro de abertura (cm) | 0,06 | |
| Área irradiada (cm ²) | 0,003 | |
| Irradiância (W/cm ²) | 35,386 | |
| Tempo de exposição por ponto (s) | 1800 | 3600 |
| Exposição radiante (J/cm ²) | 63694,26 | 127388,53 |
| Energia radiante por sessão (J) | 180 | 360 |
| Número de pontos irradiados | 1 | |
| Técnica de aplicação | Contato | |
| Número de sessões durante a terapia | 30 (3 ciclos de 10 sessões) | 15 (3 ciclos de 5 sessões) |

3.5. Variáveis analisadas

As medidas de pressão arterial (variável primária) e frequência cardíaca foram realizadas antes, durante e ao término de cada sessão. A Pressão Arterial Média (PAM) foi obtida pela fórmula abaixo ⁶⁰:

$$PAM = \frac{sistólica + (diastólica \times 2)}{3}$$

Coletas de sangue para dosagem de Interleucina 1 β e Interleucina 6 foram realizadas antes (Baseline - B) e ao término do 3^o ciclo (End - E).

As amostras séricas foram coletadas em tubos seco de 10 mL e centrifugadas a 2800 rpm por 10 minutos, e os plasmas do topo dos tubos foram reservados e armazenadas em freezer -80°C até a análise.

Kits para imuno ensaios ELISA foram usados para analisar a 1L β (437004, BIOLEGEND, França) e a IL6 (430501, BIOLEGEND, França) de acordo com as

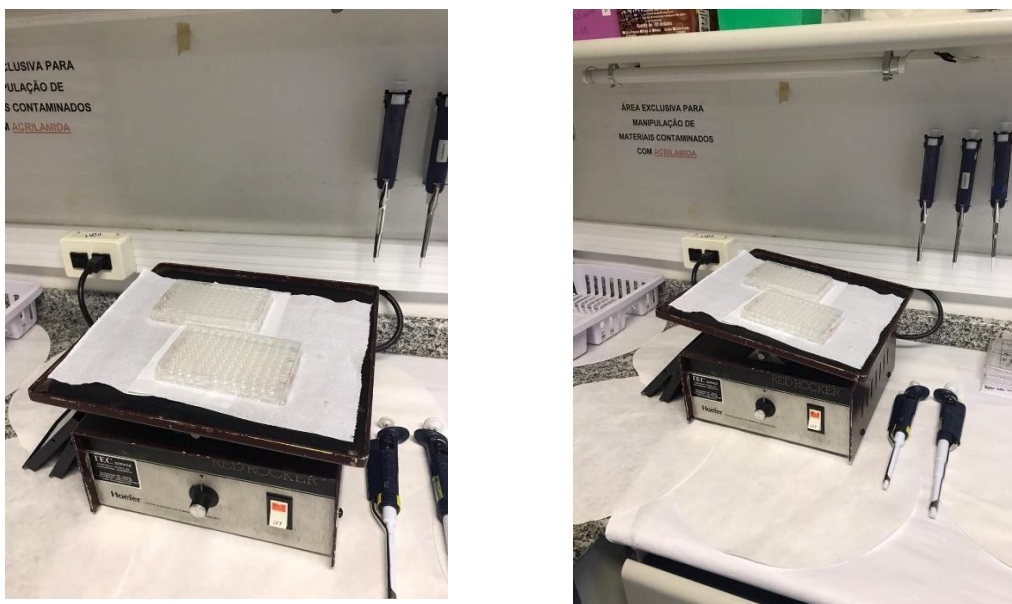
instruções dos fabricantes. As análises das amostras com ELISA aconteceram em dois dias.

No primeiro dia as placas foram preparadas embebendo os poços com 100 μ L de solução de anticorpo específico (Capture Antibody) e incubadas de um dia para o outro com temperatura entre 2°C e 8°C. No segundo dia as placas foram lavadas 4 vezes e as amostras foram colocadas em cada poço (100 μ L das amostras de IL6 e 50 μ L de IL 1 β) adicionadas a 200 μ L do *Assay Diluent* em cada poço, cobertas com filme transparente e incubadas em temperatura ambiente por uma hora em agitação.

Seguidamente foram lavadas 4 vezes e adicionados 100 μ L de diluente padrão em cada poço, cobertas com filme transparente e incubadas em temperatura ambiente por 2 horas em agitação. Percorrido o tempo estabelecido, as placas foram lavadas 4 vezes, e adicionados 100 μ L de diluente *Detection Antibody* em cada poço, cobertas com filme transparente e incubadas em temperatura ambiente por 1 hora em agitação.

Mais uma vez as placas foram lavadas 4 vezes e adicionado 100 μ L de diluente Avidin - I RP em cada poço, cobertas com filme transparente e incubadas em temperatura ambiente por 30 minutos em agitação (Figura 3).

Figura 3: Placas cobertas com filme transparente em agitação.

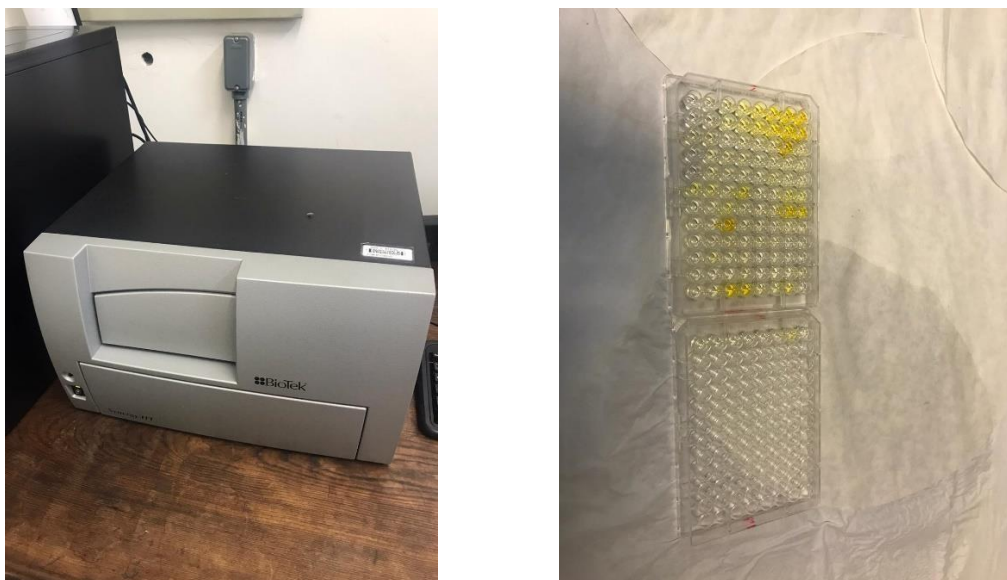


Fonte: Arquivo pessoal do autor

Seguidamente, as placas foram lavadas 5 vezes com imersão de 30 segundos a 1 minuto, por lavagem. Adicionado 100 μ L de TMB *Substrate Solution* em cada poço de IL6 e de 100 μ L de substrato F nos poços de IL 1 β , cobertas com papel alumínio para foto proteção e incubadas em temperatura ambiente por 15-30 minutos.

Finalizando, foi adicionado 100 μ L de *Stop Solution* em cada poço. A absorbância foi lida a 450 nm e 570 nm, em 15 minutos (Leitor de Absorbância ELx 880, Biotek, EUA). A absorbância de 570 nm foi subtraída daquela de 450nm. Foi possível observar mudança da coloração da placa para tons de amarelo (figura 4).

Figura 4: Leitor da absorbância e placa final.



Fonte: Arquivo pessoal do autor

3.6. Análise dos Dados

Após a coleta dos dados, os mesmos foram agrupados em categorias utilizando o Microsoft Office Excel 2007. Os dados foram analisados por meio das estatísticas descritiva e inferencial e compilados em tabelas e/ou gráficos, com auxílio do programa estatístico Origin 2017.

Os dados foram verificados quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A homogeneidade das variâncias foi verificada por meio do teste de Levene. Sendo os dados normais e de variâncias homogêneas, o teste ANOVA duas vias para amostras repetidas foi aplicado para comparar os quatro grupos nos diferentes ciclos de irradiação. Foi usado o teste post-hoc de Sidak, adequado para múltiplas comparações.

As variáveis antropométricas foram analisadas com o teste ANOVA uma via, para comparação apenas entre os grupos, com post-hoc de Bonferroni. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do teste Qui-Quadrado. A significância adotada em todos os testes foi $\alpha = 0,05$.

As variáveis PAS, PAD, PAM e FC foram medidas no baseline (antes do início das intervenções), durante os ciclos e após o término de cada ciclo. As medidas durante os diferentes dias de um mesmo ciclo foram convertidas em média. Por exemplo, num ciclo cuja duração foi de 10 dias consecutivos, obteve-se o valor médio da variável medida no início das irradiações nesses 10 dias. A variável medida no término das irradiações também foi determinada pela média nesses mesmos 10 dias. Dessa forma, pode-se identificar as seguintes fases das intervenções: baseline, início do 1º ciclo, término do 1º ciclo, início do 2º ciclo, término do 2º ciclo, início do 3º ciclo, término do 3º ciclo e final.

O próximo passo foi determinar a diferença relativa percentual entre as diferentes fases e o baseline, conforme a fórmula a seguir:

$$\Delta\% = \frac{\text{fase-baseline}}{|\text{baseline}|} \cdot 100$$

O $\Delta\%$ é a diferença relativa percentual. Esse método é adequado quando o baseline dos participantes apresenta variação. De fato, cada participante apresentou um valor diferente de PAS, PAD, PAM e FC antes do início das intervenções.

Dessa maneira, o $\Delta\%$ foi determinado entre o final do 1º ciclo e o baseline, final do 2º ciclo e o baseline, final do 3º ciclo e o baseline e final das intervenções e o baseline.

Os gráficos dessas variáveis foram elaborados usando-se média e desvio padrão. Por serem gráficos das variações, uma linha em $y=0$ foi acrescentada para ressaltar os valores que aumentaram em relação ao baseline (acima do zero) ou diminuíram (abaixo do zero).

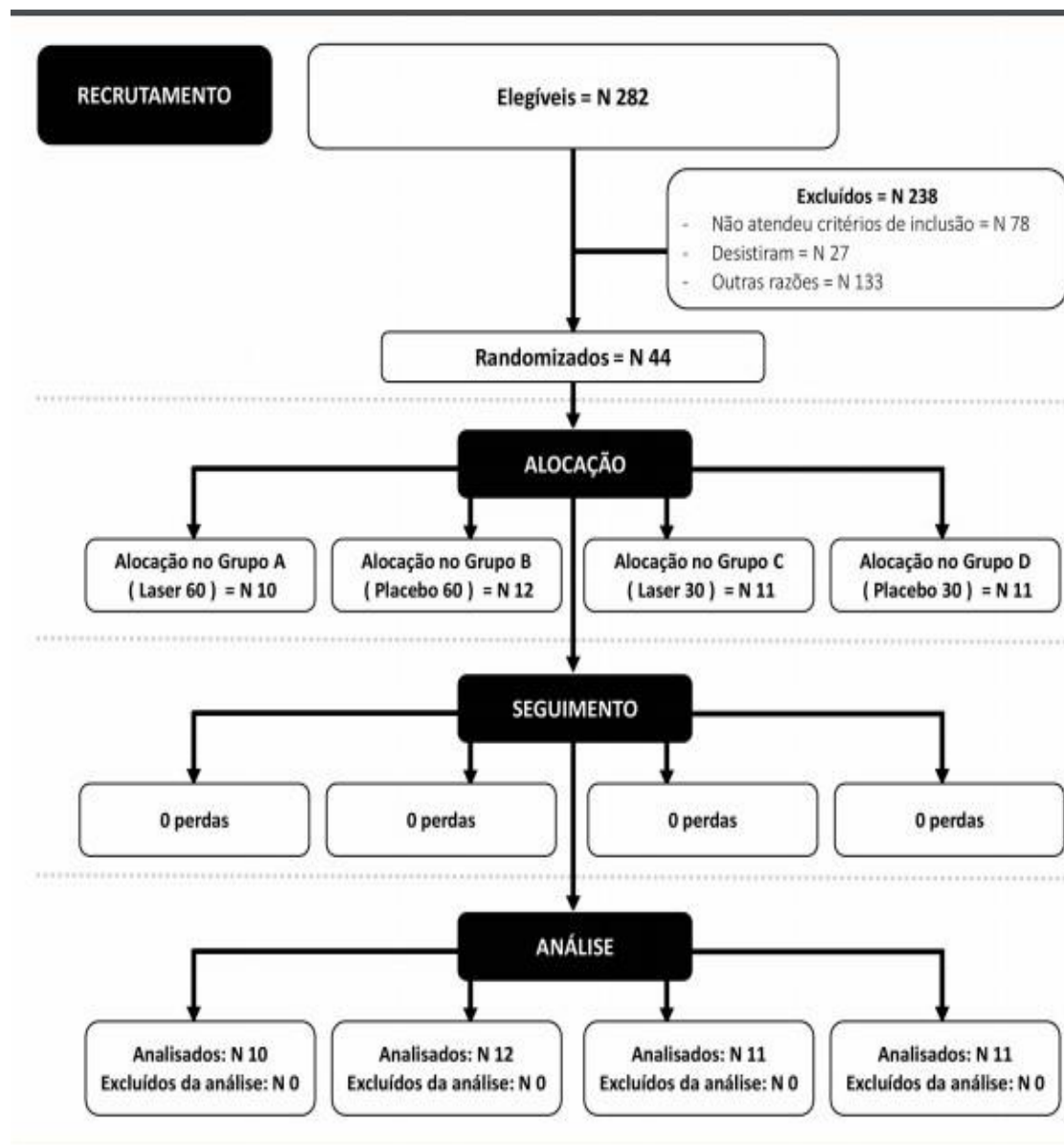
As IL1 β e IL6 foram analisadas com os valores medidos no baseline e no final das intervenções. Mas os gráficos também foram feitos com a variação entre o final e o baseline.

Os gráficos das variáveis antropométricas foram realizados com os valores de média e desvio padrão. Os gráficos das variáveis qualitativas foram confeccionados em mosaico. Cada coluna no mosaico é proporcional à frequência absoluta de cada score.

4. RESULTADOS

Na figura 5 é possível visualizar o recrutamento e distribuição dos participantes no estudo.

Figura 5: Fluxograma dos procedimentos de inclusão, alocação, seguimento e análise dos participantes, de acordo com o CONSORT.



4.1 Dados demográficos

A maioria dos participantes é do gênero feminino e essa distribuição não variou entre os grupos ($p = 0,49207$) (Figura 6).

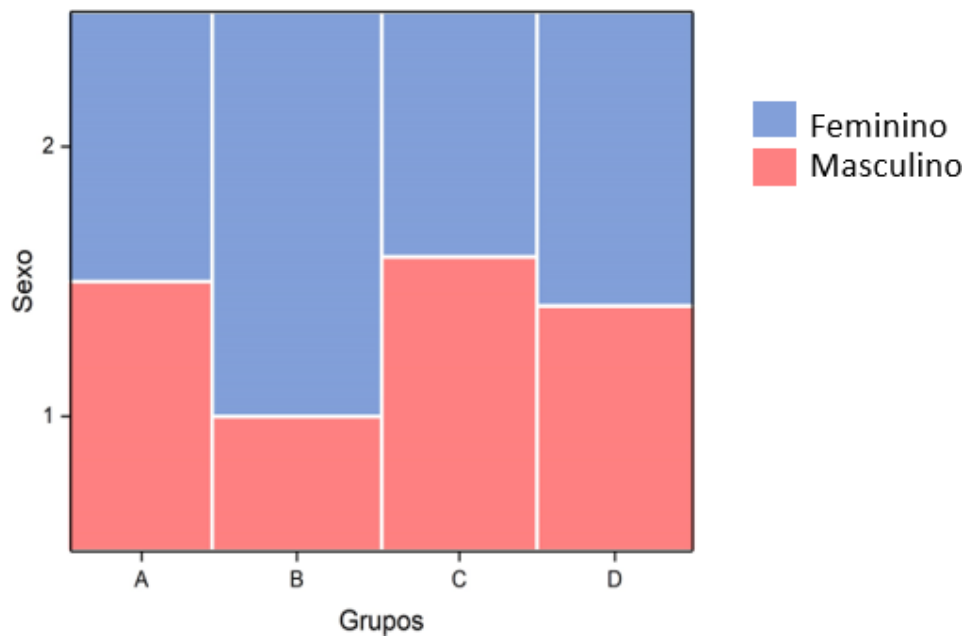


Figura 6: Distribuição do gênero.

A idade média geral foi de 62 anos, variando entre 39 e 78 anos. Não houve diferença entre os grupos quanto à idade ($p = 0,08335$) (Figura 7).

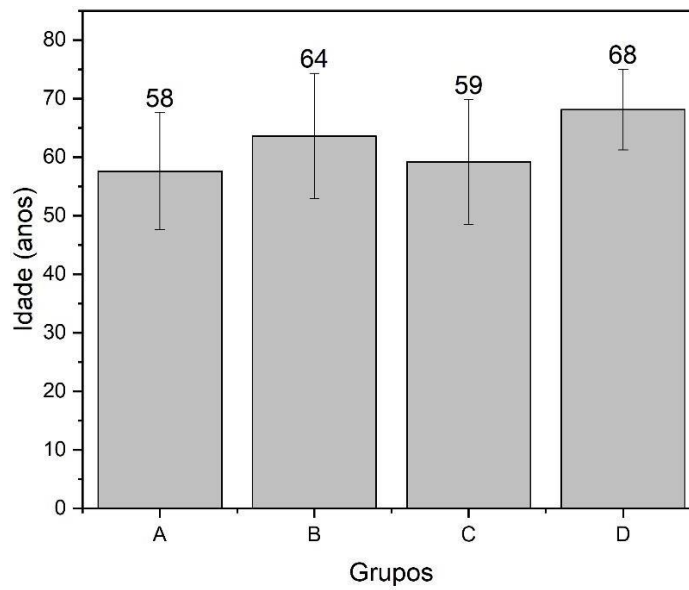


Figura 7: Distribuição da idade.

O estado civil da maioria é casado, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p= 0,55171$) (Figura 8).

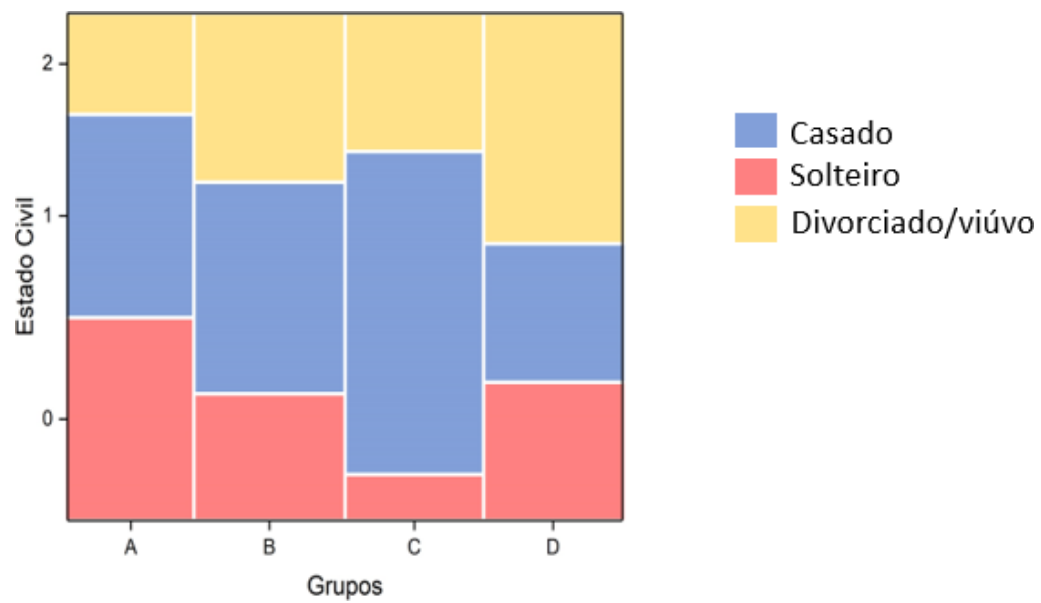


Figura 8: Distribuição do estado civil.

Também não houve diferença entre os grupos quanto à área de atuação profissional ($p= 0,13703$) (Figura 9).

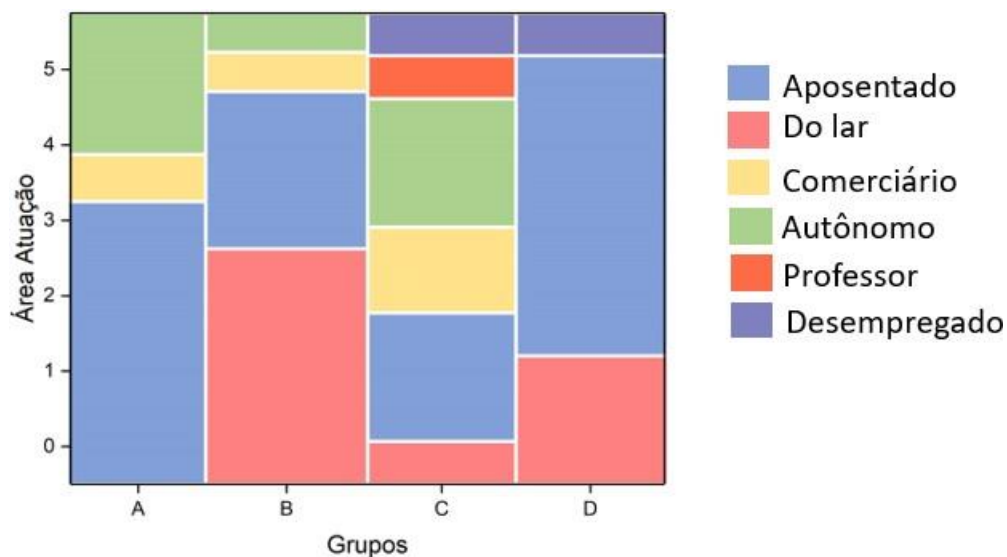


Figura 9: Distribuição da área de atuação.

Sabe-se que 100% dos participantes têm risco cardiovascular, uma vez que todos são hipertensos, porém além da HAS, observou-se a presença de outros fatores de risco para doença cardiovascular em todos os participantes. Por exemplo, não houve diferença entre os grupos quanto à presença de DM ($p= 0,29082$) (Figura 10).

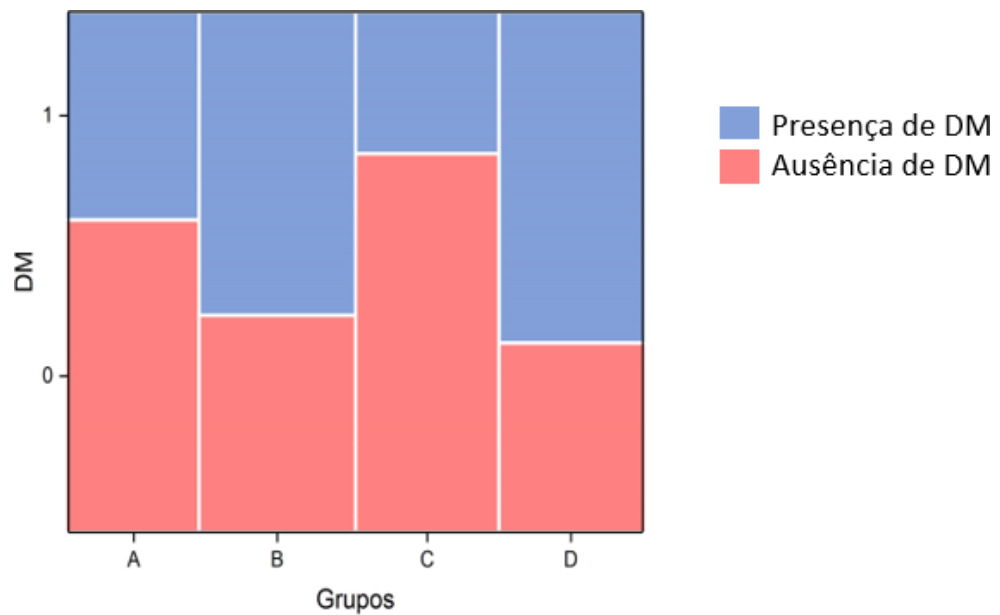


Figura 10: Distribuição da Diabetes Mellitus (DM).

Também não houve diferença entre os grupos quanto à presença de dislipidemia ($p= 0,65117$) (Figura 11).

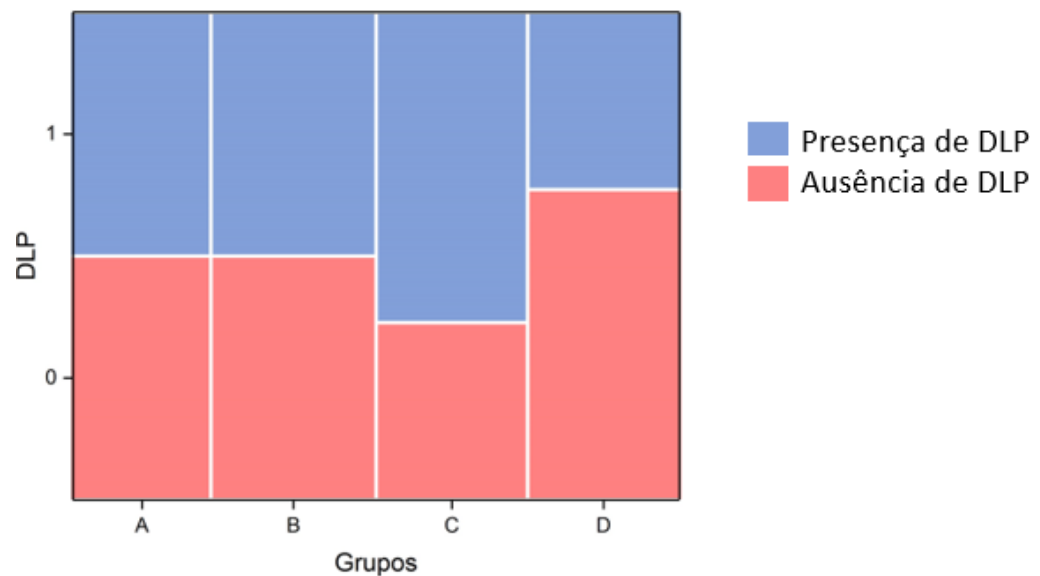


Figura 11: Distribuição da Dislipidemia (DLP).

Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de herança familiar para doença cardiovascular ($p= 0,8531$) (Figura 12).

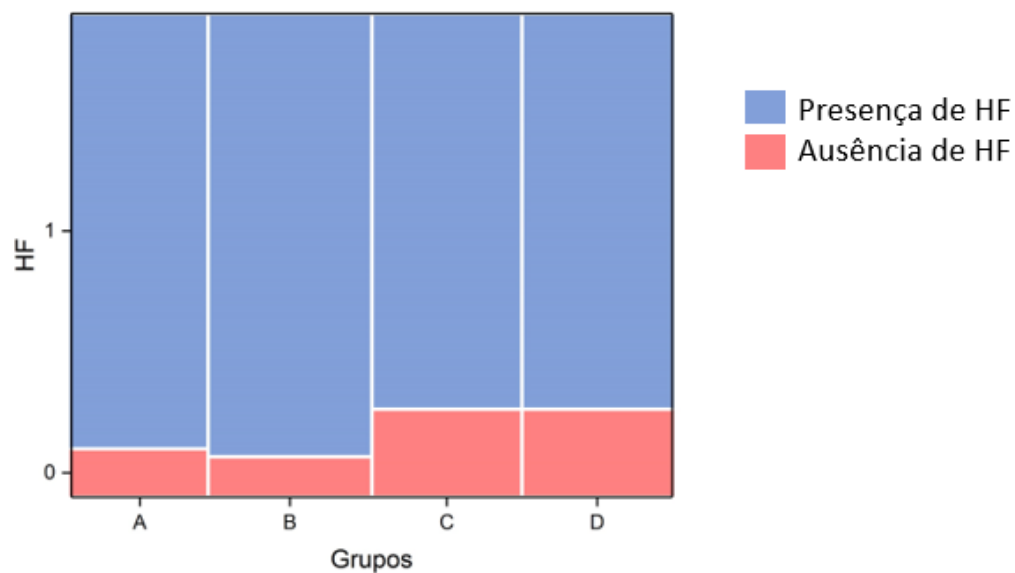


Figura 12: Distribuição da herança familiar para doença cardiovascular.

Também não houve diferença significativa quanto ao tabagismo entre os grupos ($p= 0,06167$) (Figura 13).

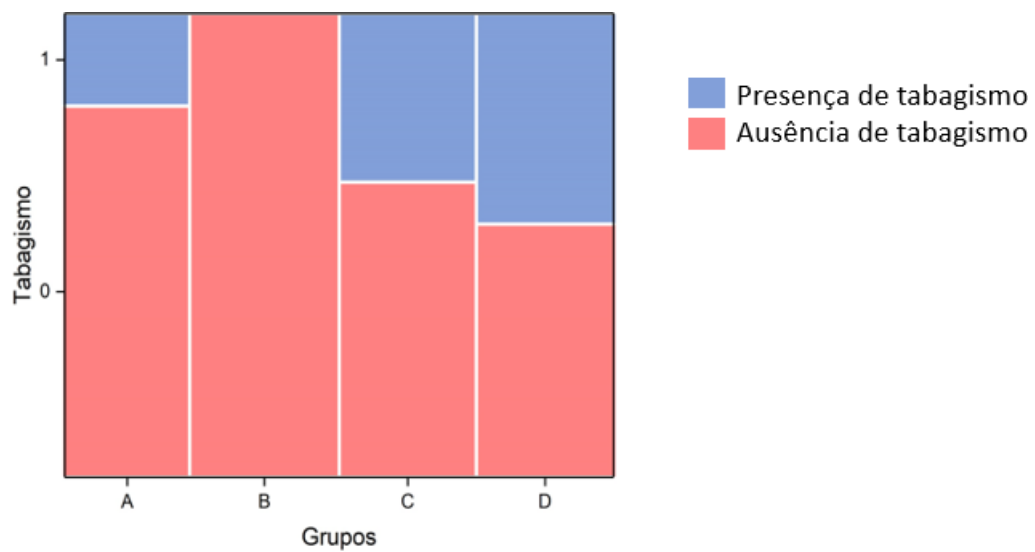


Figura 13: Distribuição do tabagismo.

Sobre a atividade física regular realizada pelos participantes, também houve homogeneidade, não havendo significância entre os grupos ($p= 0,57439$) (Figura 14).

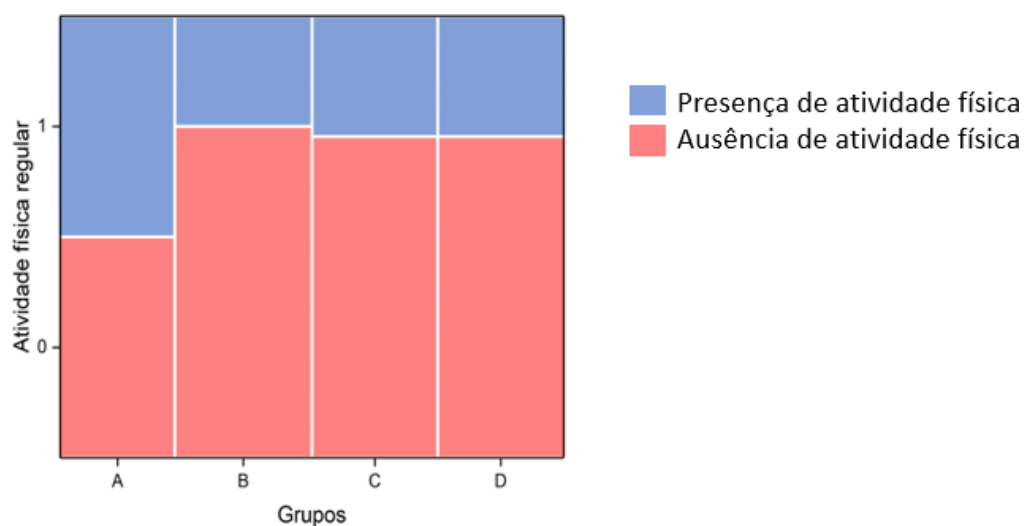


Figura 14: Distribuição da atividade física.

Diante da presença de fatores de risco para doença cardiovascular, é esperada a manifestação de complicações decorrentes destes fatores, os quais de fato, foram observados, conforme figura y e z. Porém não houve diferença entre os grupos quanto à presença de complicação pré intervenção ($p= 0,49191$) (Figura 15) ou pós intervenção ($p= 0,38099$) com óbito de um paciente por pneumonia (Figura 16).

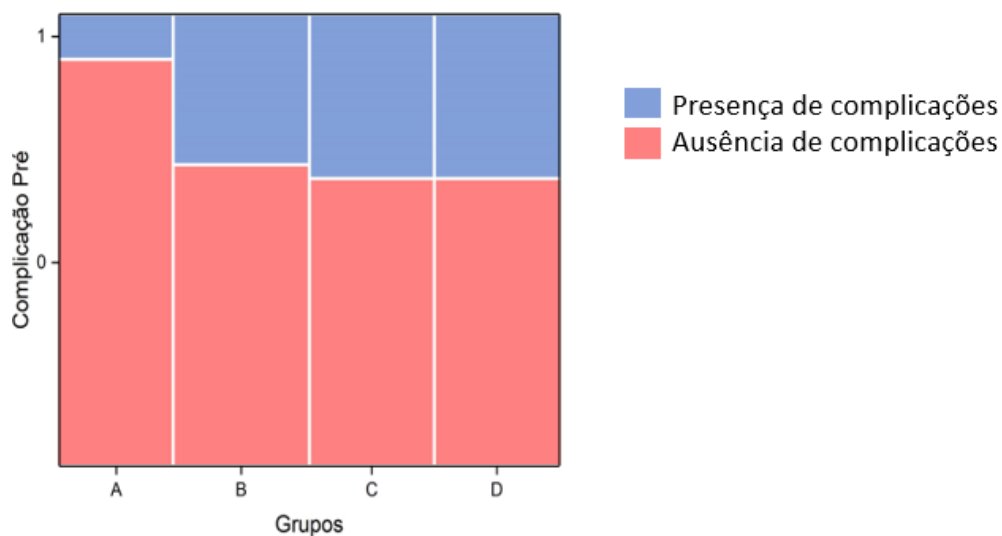


Figura 15: Complicações decorrentes da HAS pré fotobiomodulação.

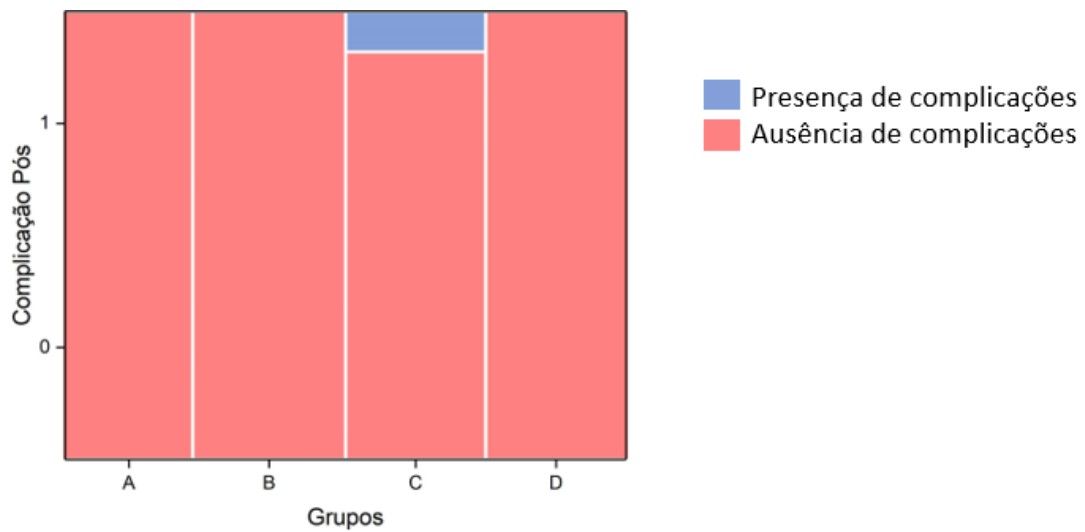


Figura 16: Complicações decorrentes da HAS pós fotobiomodulação.

Quanto ao uso de medicamentos, a distribuição dos resultados também foi homogênea, pois não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,28903$) (Figura 17).

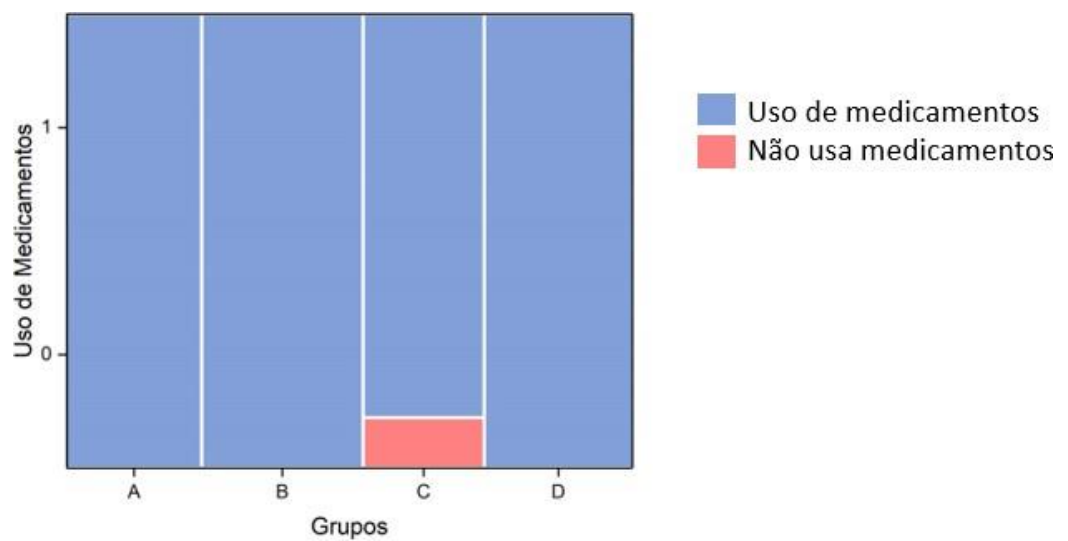


Figura 17: Uso de medicamentos para HAS.

Apenas um paciente não fazia uso de medicamentos, pois abandonou o tratamento clínico. Durante as sessões do estudo o mesmo foi convidado a retornar ao acompanhamento médico e voltou a tomar medicamento.

Ainda sobre os medicamentos, não houve diferença significativa quanto ao uso de vasodilatadores pelos participantes ($p= 0,48413$) (Figura 18), diuréticos ($p= 0,1471$) (Figura 19), inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA) ($p= 0,27394$) (Figura 20) ou de betabloqueadores ($p= 0,66224$) (Figura 21).

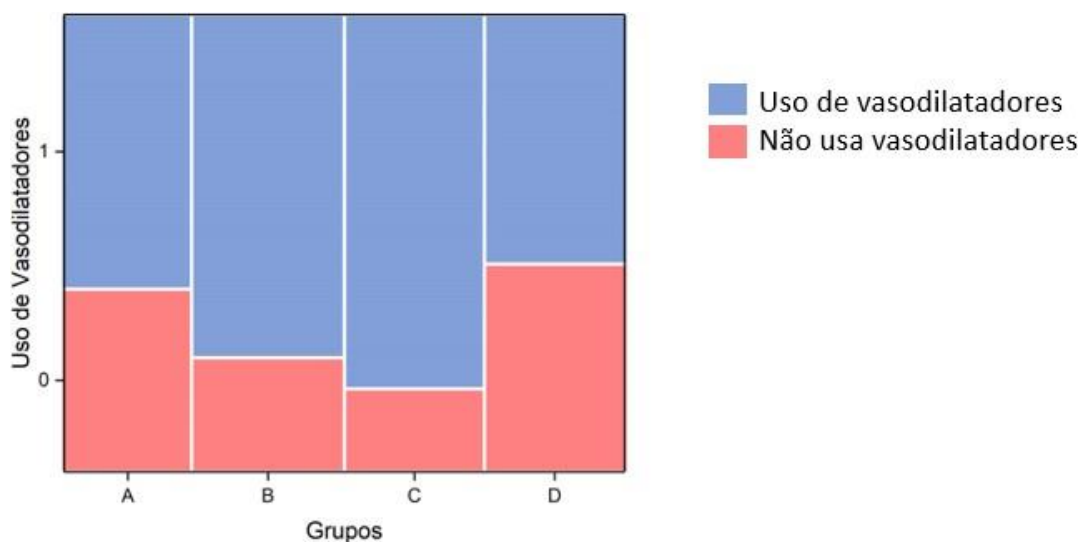


Figura 18: Uso de vasodilatadores.

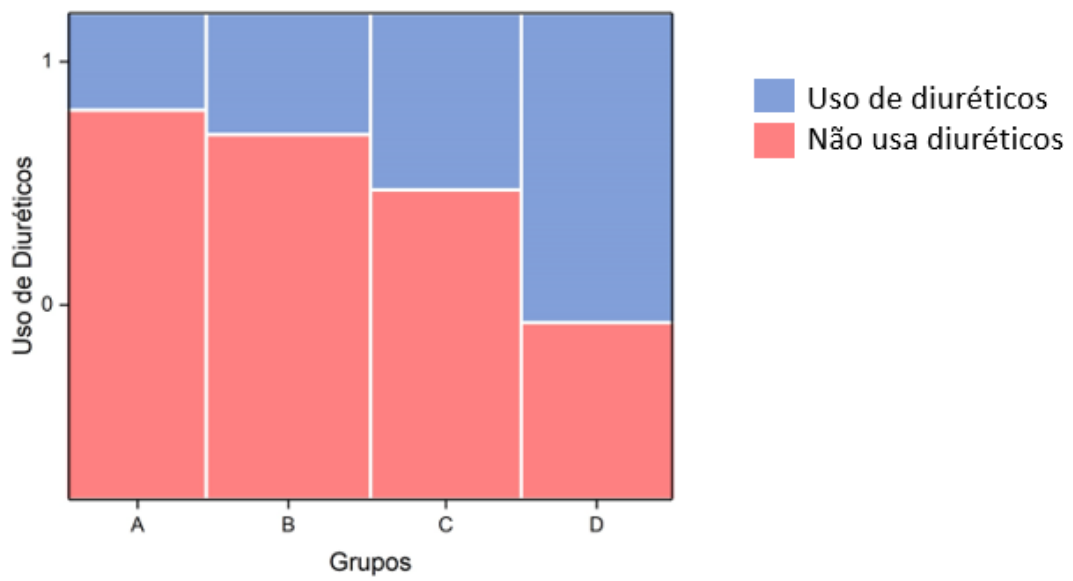


Figura 19: Uso de diuréticos.

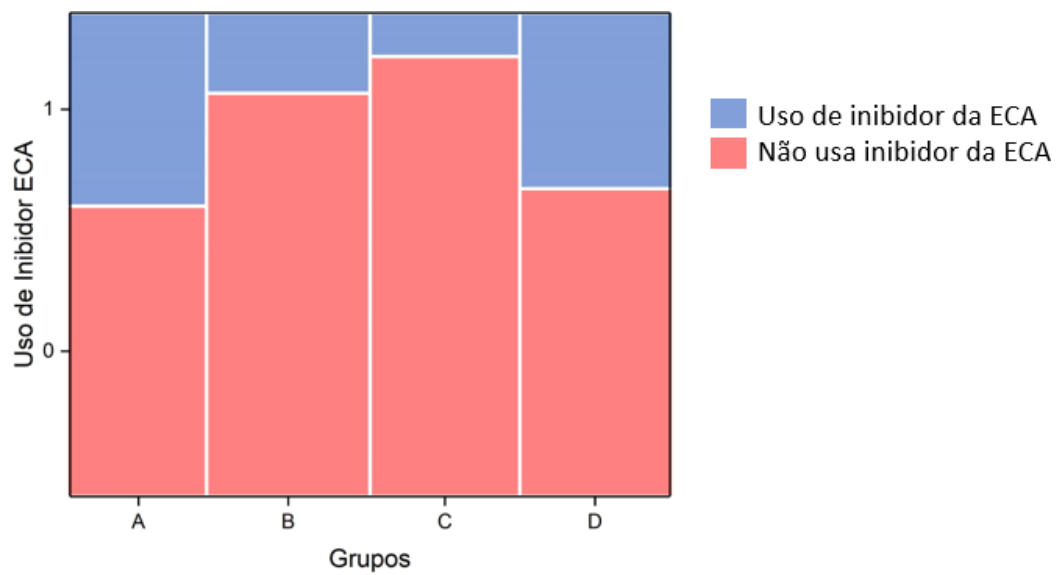


Figura 20: Uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

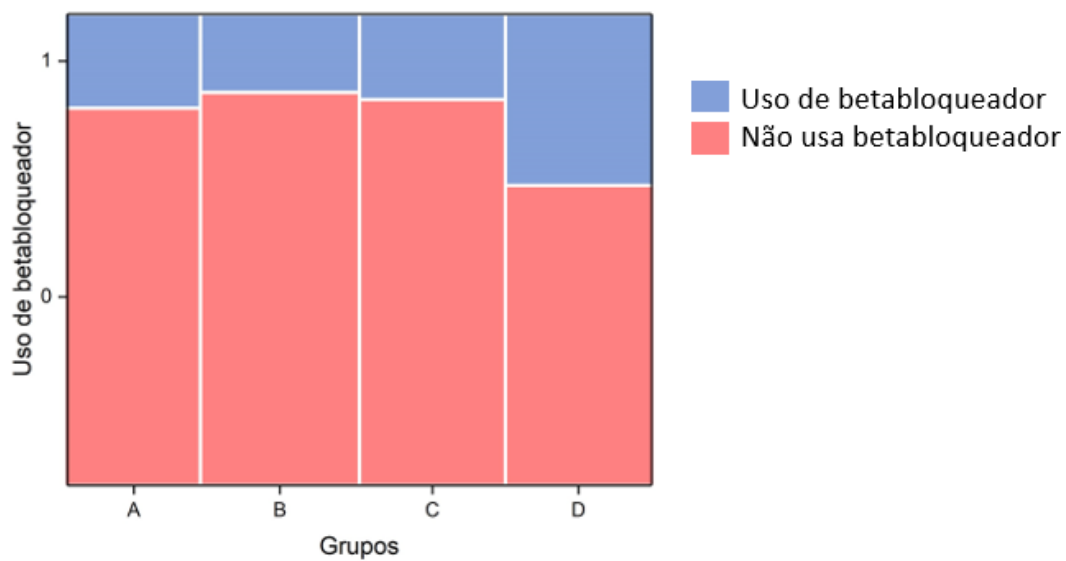


Figura 21: Uso de beta bloqueadores.

4.2 Dados Antropométricos

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à massa corporal ($p = 0,58646$), altura ($p = 0,74407$) e quanto ao IMC ($p = 0,75655$), conforme as figuras 22, 23 e 24.

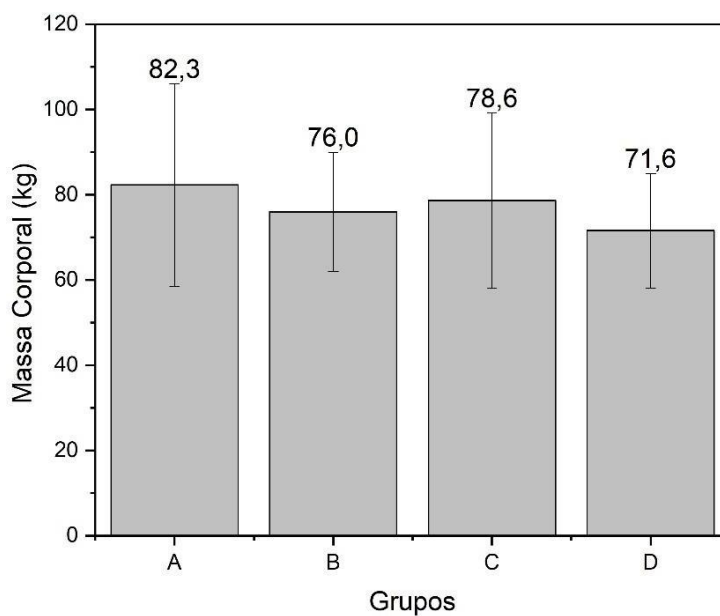


Figura 22: Distribuição da massa corporal.

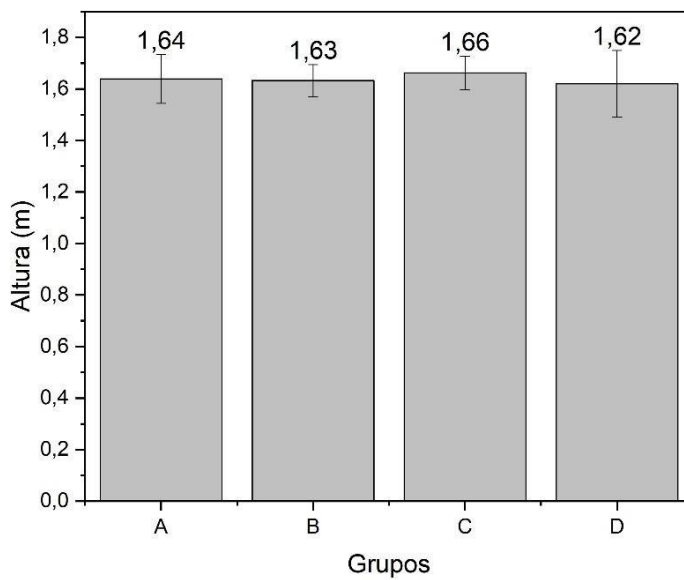


Figura 23: Distribuição da altura.

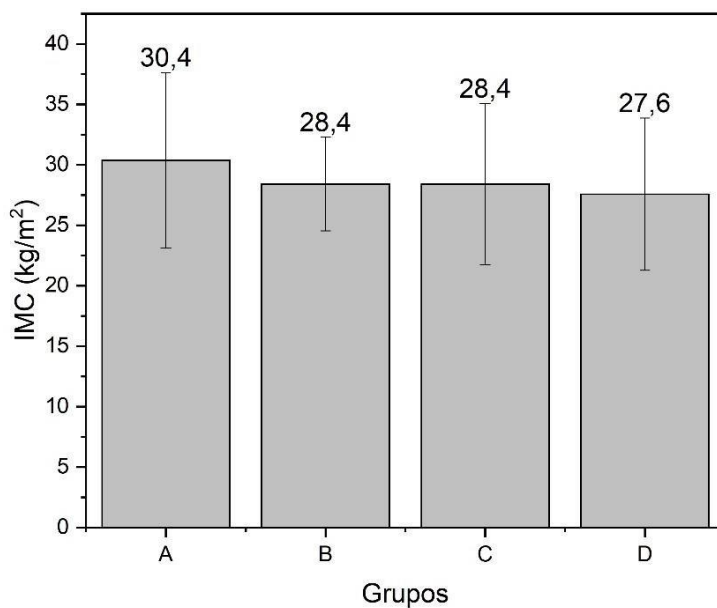


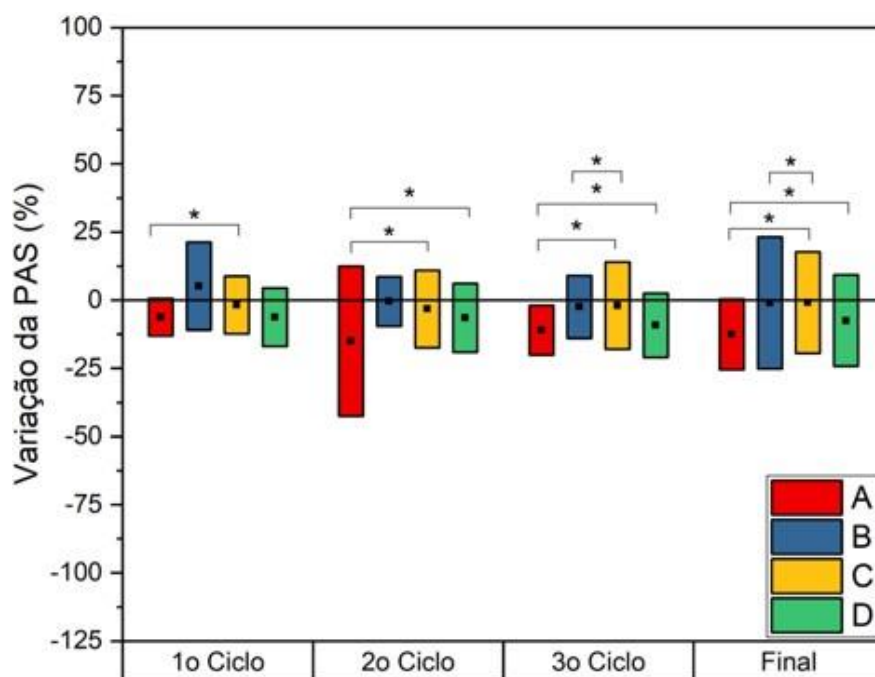
Figura 24: Distribuição do índice de Massa Corpóreo (IMC).

4.3. Dados Hemodinâmicos

Nas tabelas (2,3,4 e 5) é possível verificar os valores da PAS, PAD, PAM e FC para cada grupo antes do início das intervenções (baseline), ao final dos ciclos e após o término das intervenções. Os gráficos da variação dessas variáveis em relação ao baseline também são mostrados (Figuras 25,26,27,28 e 29).

Tabela 2: Valores medidos da PAS, em cada grupo, nas diferentes fases de intervenção.

| PAS (mmHg) | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fases | Grupo A N= 10 | Grupo B N= 12 | Grupo C N= 11 | Grupo D N= 11 |
| Baseline | 141,7±19,3 | 135,3±21,4 | 131,0±26,3 | 125,4±16,7 |
| Final 1o Ciclo | 132,4±16,0 | 140,6±20,1 | 126,6±14,3 | 116,5±11,5 |
| Final 2o Ciclo | 118,2±39,0 | 135,3±17,1 | 123,9±11,9 | 116,4±12,8 |
| Final 3o Ciclo | 123,5±17,8 | 131,6±10,6 | 125,4±15,2 | 112,8±10,0 |
| Final | 123,4±20,0 | 131,0±23,1 | 126,1±15,1 | 114,0±12,0 |



*= $p < 0,05$.

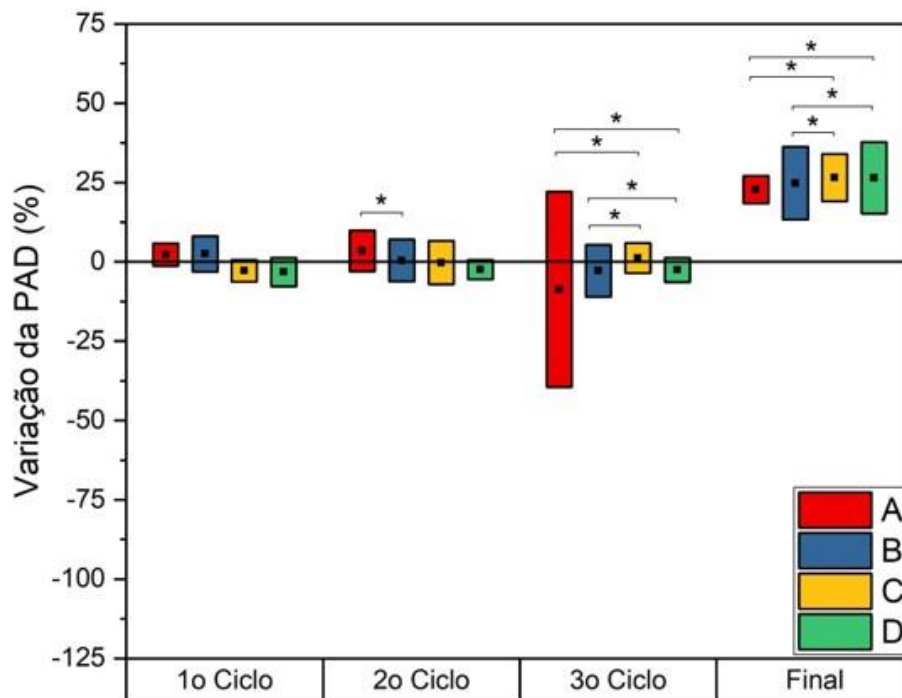
Figura 25: Variação da PAS entre os grupos.

Os resultados demonstram diferenças significantes em todas as fases analisadas. Observa-se queda da PAS do grupo A (L60) em todos os ciclos,

sendo no primeiro ciclo em relação ao grupo C (L30), nos segundo e terceiro ciclos em relação aos grupos C (L30) e D (P30). Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos A (L60) e B (P60) ou entre C (L30) e D (P30), ou seja, não houve diferença entre os grupos que receberam a FBM e seus respectivos placebos observando-se a variável PAS.

Tabela 3: Valores medidos da PAD, em cada grupo, nas diferentes fases de intervenção.

| PAD (mmHg) | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fases | Grupo A N= 10 | Grupo B N= 12 | Grupo C N= 11 | Grupo D N= 11 |
| Baseline | 84,5±11,5 | 78,5±8,4 | 74,3±18,8 | 72,0±15,0 |
| Final 1o Ciclo | 83,5±12,2 | 81,5±10,9 | 77,0±11,7 | 67,7±9,4 |
| Final 2o Ciclo | 81,1±13,3 | 78,7±9,1 | 75,1±10,8 | 67,0±11,3 |
| Final 3o Ciclo | 78,9±15,0 | 75,9±10,8 | 75,3±8,3 | 68,0±11,1 |
| Final | 103,6±13,6 | 97,4±8,8 | 93,2±20,8 | 89,8±13,8 |



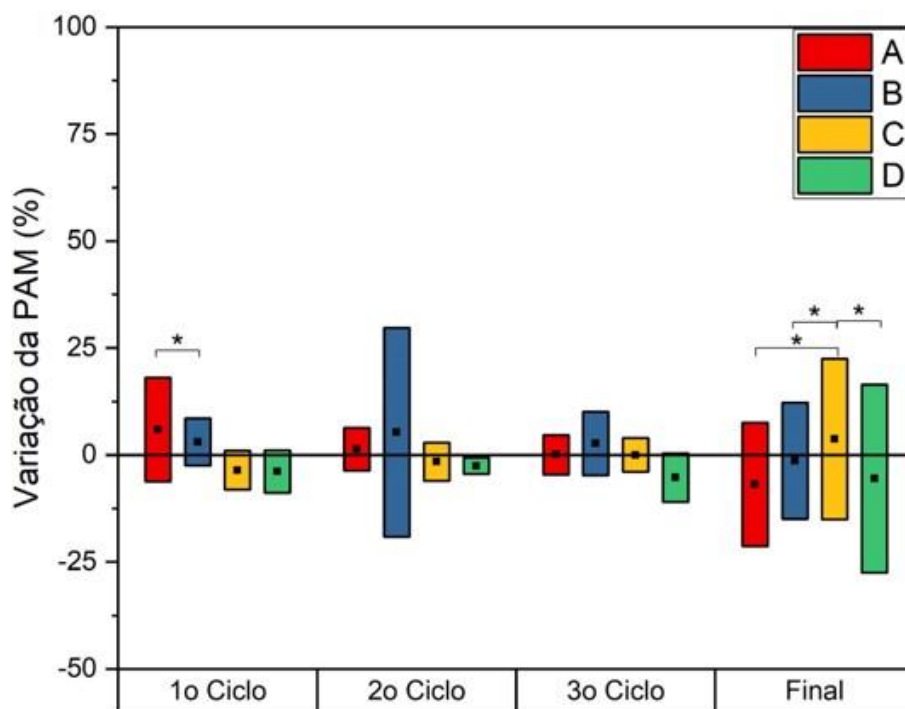
*= $p < 0,05$.

Figura 26: Variação da PAD entre os grupos.

A PAD não apresentou variação significativa entre os grupos durante o primeiro ciclo. No segundo ciclo observa-se significância entre os grupos A (L60) e B (P60). No terceiro ciclo há maior declínio da PAD no grupo A (L60), mas com significância entre os grupos A (L60) e C (L30). Ou seja, novamente não houve diferença entre o grupo A e seu placebo. Observa-se que na fase final houve aumento nos valores da PAD em todos os grupos, com as mesmas diferenças observadas no terceiro ciclo.

Tabela 4: Valores medidos da PAM, em cada grupo, nas diferentes fases de intervenção.

| PAM (mmHg) | | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fases | Grupo A N= 10 | Grupo B N= 12 | Grupo C N= 11 | Grupo D N= 11 |
| Baseline | 103,6±13,6 | 97,4±8,8 | 93,2±20,8 | 89,8±13,8 |
| Final 1o Ciclo | 100,1±13,2 | 97,6±12,6 | 93,0±11,2 | 83,9±8,7 |
| Final 2o Ciclo | 97,0±14,4 | 97,4±9,7 | 91,3±10,1 | 83,4±10,3 |
| Final 3o Ciclo | 93,8±15,6 | 94,9±9,2 | 92,3±9,4 | 81,2±8,0 |
| Final | 96,1±16,9 | 95,6±12,4 | 93,4±7,5 | 82,8±11,6 |



*= $p < 0,05$.

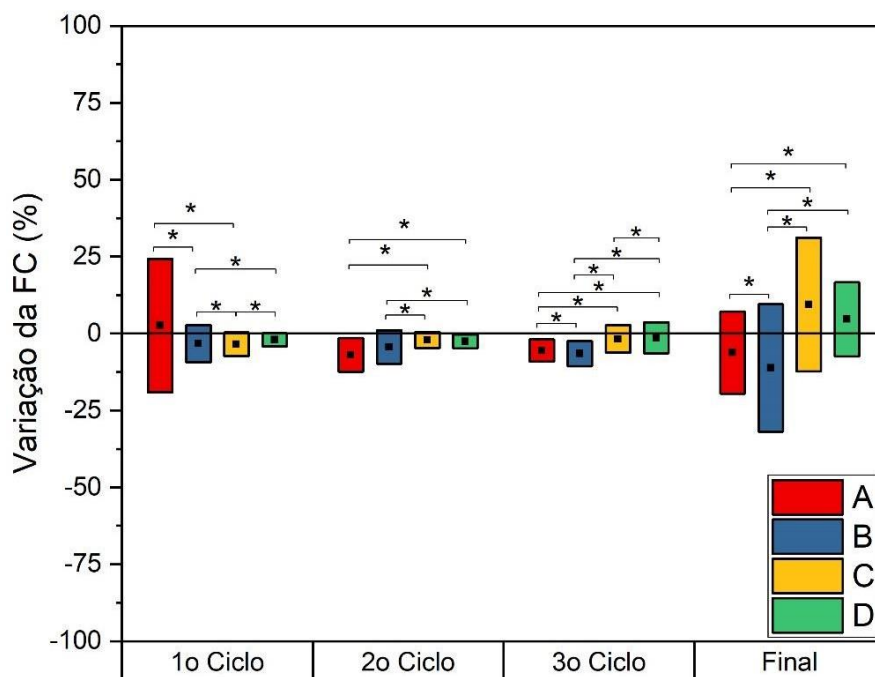
Figura 27: Variação da PAM entre os grupos.

No primeiro ciclo houve diferença significativa da PAM entre o grupo A (L60) e B (P60). No segundo e terceiro ciclos não houve diferenças significantes

entre os grupos. Na fase final, o grupo A (L60) apresentou menor PAM que o grupo C (L30), porém não houve diferença entre o grupo A e D (placebo L30). Percebe-se que o grupo C aumentou a PAM em relação ao baseline (valor acima da linha horizontal localizada em zero).

Tabela 5: Valores medidos da FC, em cada grupo, nas diferentes fases de intervenção.

| FC (bpm) | | | | |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Fases | Grupo A | Grupo B | Grupo C | Grupo D |
| | N= 10 | N= 12 | N= 11 | N= 11 |
| Baseline | 82±14 | 82±25 | 71±7 | 80±15 |
| Final 1o Ciclo | 82±13 | 72±12 | 73±5 | 77±13 |
| Final 2o Ciclo | 75±9 | 75±10 | 71±6 | 78±16 |
| Final 3o Ciclo | 75±9 | 71±11 | 74±8 | 78±14 |
| Final | 76±10 | 68±9 | 77±11 | 83±17 |



*= $p < 0,05$.

Figura 28: Variação da FC entre os grupos.

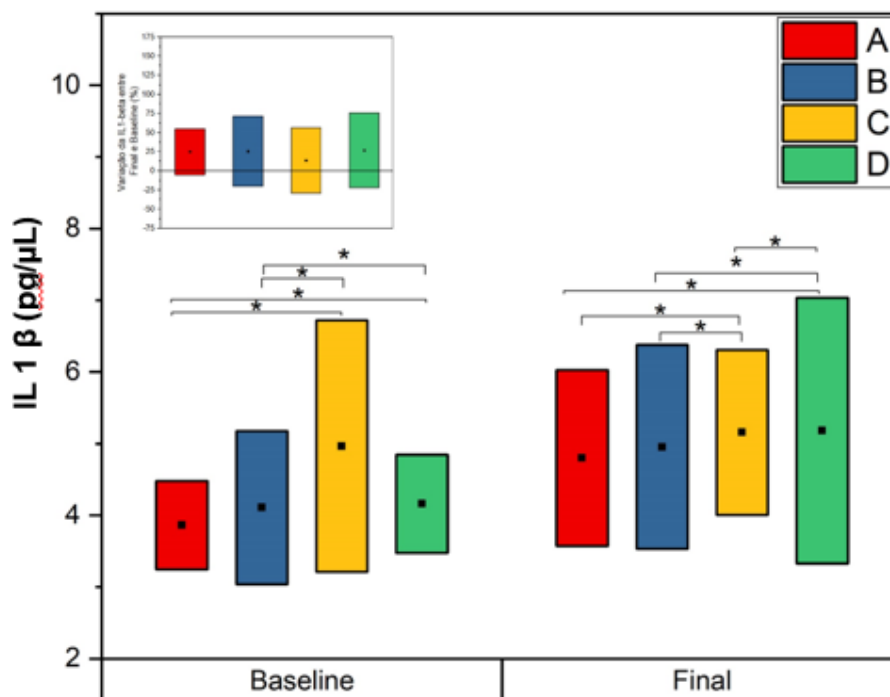
Houve diferença estatística da FC em todos os ciclos. No primeiro, o grupo A apresentou maior FC em relação aos grupos B e C. O grupo C apresentou a menor FC em relação aos demais. No segundo ciclo a situação se inverte, sendo o grupo A aquele com a menor FC, porém com significância apenas entre C e D, ou seja, mais uma vez o grupo A não foi diferente de seu placebo. No terceiro ciclo o grupo A foi diferente de B, C e D, apresentando diminuição da FC. O grupo C foi diferente de A, B e D, apresentando maior FC. Na fase final os grupos A e B apresentaram as menores FC, enquanto C e D as maiores.

4.4 Dados bioquímicos

Os níveis de IL1- β variaram desde o baseline entre os grupos, aumentando no final das intervenções, conforme tabela 6 e figura 29.

Tabela 6: Valores medidos da IL1- β , em cada grupo, no início e no término das intervenções.

| IL1-beta (pg/ μ L) | | | | |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fases | Grupo A N= 10 | Grupo B N= 12 | Grupo C N= 11 | Grupo D N= 11 |
| Baseline | 3,9 \pm 0,6 | 4,1 \pm 1,1 | 5,0 \pm 1,8 | 4,2 \pm 0,7 |
| Final | 4,8 \pm 1,2 | 5,0 \pm 1,4 | 5,2 \pm 1,2 | 5,2 \pm 1,9 |



*= p < 0,05.

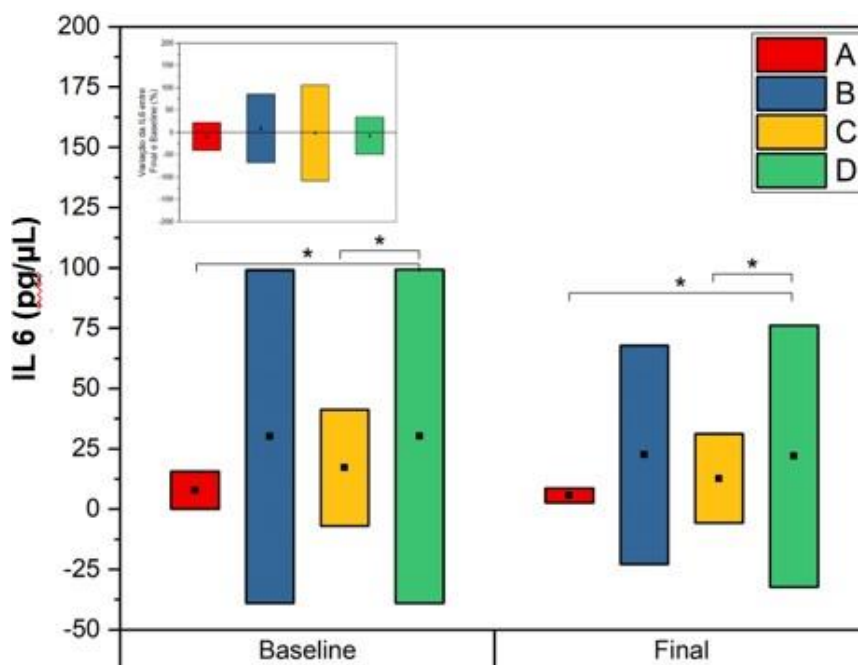
Figura 29: Variação da IL 1 β entre os grupos.

A IL 1 β não apresentou diferenças significantes entre os grupos A e B, tanto no início quanto no final das intervenções. O grupo A apresentou menor nível de IL 1 β em relação aos grupos C e D, nos dois momentos. Nota-se aumento de tal marcador em todos os grupos na fase final.

Os níveis de IL6 variaram desde o baseline entre os grupos, diminuindo no final das intervenções, conforme tabela 7 e figura 30.

Tabela 7: Valores medidos da IL6, em cada grupo, no início e no término das intervenções.

| IL6 (pg/ μ L) | | | | |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fases | Grupo A N= 10 | Grupo B N= 12 | Grupo C N= 11 | Grupo D N= 11 |
| Baseline | 7,8 \pm 7,8 | 30,0 \pm 69,0 | 17,1 \pm 24,1 | 30,2 \pm 69,1 |
| Final | 5,6 \pm 3,0 | 22,5 \pm 45,3 | 12,7 \pm 18,5 | 21,9 \pm 54,2 |



*= $p < 0,05$.

Figura 30: Variação da IL 6 entre os grupos.

Antes das intervenções, houve apenas diferença significativa nos níveis da IL6 entre os grupos A e D, C e D, com o grupo A apresentando o menor nível e menor desvio padrão. No final das intervenções essas diferenças se mantiveram.

5. DISCUSSÃO

As variáveis hemodinâmicas estudadas foram PAS, PAD, PAM e FC, as quais foram analisadas durante a realização dos 3 ciclos, em todos os 4 grupos: Grupo A, com tempo de exposição de 60 minutos diários e seu placebo controlado, Grupo B; também o Grupo C, de 30 minutos diários, e seu respectivo grupo placebo controlado, Grupo D.

O comprimento de onda, a potência e a irradiância permaneceram iguais nos grupos irradiados. No entanto, ao variar o tempo de exposição, a energia entregue e a exposição radiante também variaram, conforme observado no **quadro 1**. No grupo A, a exposição radiante foi $127388,53 \text{ J/cm}^2$, com 360 J por sessão. No grupo C, ambos os valores foram reduzidos em 50%, devido à metade do tempo de irradiação. Para tentar compensar essas diferenças, o grupo C recebeu o dobro de sessões, 30, ao invés das 15 sessões no grupo A. No entanto, de acordo com os resultados obtidos, os grupos irradiados comportaram-se diferentemente entre si. Outra observação digna de nota foi o efeito placebo observado nos grupos B e D, que em algumas variáveis foi tão bom quanto àquele dos grupos verdadeiramente irradiados.

No último ciclo e ao final das intervenções, a PAS diminuiu em todos os grupos, porém quando analisados os grupos intervenção e seu respectivo placebo, não houve diferença significativa entre eles. Houve significância entre os grupos A e C, com menor valor da PAS no grupo A. Os mesmos resultados foram observados na PAD, no entanto, na fase final, os valores aumentaram em relação ao baseline (as médias encontram-se acima da linha horizontal em zero). Sobre a PAM, não houve significância entre os grupos no 3º ciclo. Já na fase final, o grupo A foi significativamente menor que o grupo C e não foi diferente de seu placebo, o grupo B. Por outro lado, o grupo C apresentou valor de PAM significativamente maior que seu placebo, o grupo D. A FC também foi estatisticamente menor no grupo A em relação à C e houve significância entre o grupo A e seu placebo, porém sendo a FC ainda menor no grupo placebo (B), tanto no último ciclo, quanto ao final das intervenções.

Não foram encontrados trabalhos que tenham usado parâmetros dosimétricos similares para o estudo da HAS em humanos ou em animais de

experimentação. Sendo assim, a comparação dos achados deste trabalho em relação à literatura precisa ser analisada com cautela.

De acordo com Tomimura e cols ⁵², ao analisarem a ação da FBM na hemodinâmica de ratos espontaneamente hipertensos, versus grupo placebo, o grupo irradiado apresentou redução nos níveis da pressão arterial média e da pressão arterial diastólica, ocorrendo também um importante decréscimo da frequência cardíaca, tal qual no presente trabalho. Porém, os parâmetros usados foram 780nm, 30J/cm², 40mW, 1W/cm², e tempo de exposição de 90s. As irradiações foram feitas 3 vezes por semana, em dias alternados, por 7 semanas, totalizando 21 sessões.

Nos protocolos aqui usados, o comprimento de onda foi vermelho (660 nm), diferentemente de Tomimura, mas igual ao recente estudo animal onde verificou-se efeitos hipotensores em ratos submetidos à FBM, também com diminuição da pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca ⁶¹.

Pereira e col ⁵⁸ realizaram aplicação de laser infravermelho em acupontos para verificar a diminuição da pressão arterial, trabalhando com dois braços, intervenção e controle. Os participantes foram submetidos a seis sessões de laser-acupuntura, com duração de 24 minutos, no decorrer de seis semanas. Observou-se redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica dos participantes do braço intervenção, evento não verificado no braço simulado. O autor concluiu que houve redução e controle da pressão arterial, indicando seu emprego como possibilidade de tecnologia para o cuidado de pessoas com hipertensão arterial sistêmica primária.

Outro estudo usou a FBM transcutânea para testar sua eficácia na redução da pressão arterial em três grupos de pacientes: normotensos, pré hipertensos e hipertensos. O tempo de exposição foi 30 minutos, laser vermelho, 2,5mW de potência e 3J de energia. As variáveis pressão sistólica, diastólica e pulso foram medidas antes, durante, após e 15 minutos após cada tratamento. Os resultados não mostraram diferença significativa nos normotensos. No entanto houve diferença nos pré hipertensos e hipertensos. Os autores sugeriram que a FBM pode ser combinada com anti-hipertensivos em pacientes em tratamento para HAS ⁵⁰.

Chineses estudaram 100 pessoas com hiperviscosidade ao aplicarem a FBM intranasal por 30 minutos, duas vezes ao dia, por cinco dias, e descobriram significativa diminuição na viscosidade sanguínea⁴⁷, podendo influenciar diretamente nos valores da pressão arterial.

Dessa forma, assim como os resultados citados da literatura, a FBM diminuiu os níveis pressóricos dos participantes, principalmente daqueles submetidos ao protocolo com 60 minutos de tempo de exposição (grupo A). Com o objetivo de compreender o comportamento dos grupos placebos, que também diminuiram os níveis pressóricos, embora diferentemente de seus respectivos tratamentos, análises demográficas e antropométricas foram realizadas para verificar a homogeneidade da amostra.

Não houve significância quanto às tais variáveis. Por exemplo, a maioria dos grupos era composta por mulheres, donas de casa e aposentadas. De fato, as mulheres constituem a maioria da população hipertensa^{58, 62}. Determinantes sociais, como urbanização, renda, envelhecimento e educação, influenciam o desenvolvimento da hipertensão arterial e por isso tais dados foram levados em consideração⁶³.

É esperada a presença de outros fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes hipertensos⁴, o que pôde também ser evidenciado nesta pesquisa, pois todos os participantes apresentaram mais de um fator de risco. A herança familiar foi o fator de risco prevalente (86%), além de grande parte da amostra (66%) apresentar, de forma geral, índice de massa corpórea elevado. A Diabetes mellitus esteve presente em 47% da amostra e a dislipidemia em 50%.

A elevação do IMC ocasiona distúrbios metabólicos e um meio pró inflamatório que parece piorar os desfechos cardiovasculares. Entre eles, a disfunção endotelial é fundamental no desenvolvimento de resistência insulínica e hipertensão^{9, 12, 14, 64}. Assim, a associação entre o grau da obesidade e a inflamação é esperada⁶⁵.

A lesão endotelial ocasionada pela hipertensão é responsável por inflamação vascular, caracterizadas pelas citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), envolvida nas reações inflamatórias e resposta imune, a qual em conjunto com o TNF- α , estimula a produção de IL-6 por células

musculares lisas e aumenta a expressão de macrófagos e de moléculas de adesão endoteliais. Ela facilita a agregação de outras células inflamatórias no endotélio, além disso, a IL-6 se correlaciona diretamente com as pressões sistólica e diastólica. A concentração dessa interleucina coincide com o aumento do IMC, de lipídeos e de outros fatores de risco relacionados com a aterosclerose^{33, 63}.

Também, a IL-1 representa uma família importante de citocinas derivadas de células mononucleares biologicamente ativas. É produzida por monócitos e macrófagos, mas também por outras células, como as musculares lisas, endoteliais e plaquetas ativadas. Estão envolvidas nas reações inflamatórias e resposta imune. Estudo aponta que embora a inibição da IL-1 β reduza as taxas de eventos cardiovasculares, essas análises sugerem que os mecanismos subjacentes a esse benefício não estão relacionados a alterações na pressão arterial ou hipertensão incidente^{19, 66}.

Neste estudo, sendo todos os pacientes hipertensos e a amostra homogênea em relação à presença de outros fatores de risco para doença cardiovascular, espera-se encontrar aumento da IL-1 β (como de fato ocorreu) e da IL-6.

Embora a FBM possa influenciar a inflamação aguda, conforme verificado em estudo animal com dois grupos, laser e controle, onde observou-se redução na expressão da IL-1 β no grupo laser (660nm)^{67, 68}, o presente estudo se contrapõe ao referido, visto que todos os grupos apresentaram aumento da IL-1 β em todos os ciclos após as irradiações. Já em relação à IL-6 houve pouca variação entre o final das intervenções e o baseline, em todos os grupos, com exceção do grupo A.

Os fármacos hipolipemiantes, em específico as estatinas, possuem atividade anti-inflamatória e podem, de forma clara, melhorar a função endotelial. A terapia com estatinas causa significantes diminuições nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo também a expressão de receptores da superfície celular de monócitos e moléculas de adesão, além de se mostrarem capazes de melhorar a rigidez arterial em hipertensos. Esses dados sugerem que os efeitos hipotensores das estatinas estejam, em parte, relacionados com as propriedades anti-inflamatórias, bem como com a melhora da disfunção endotelial⁶⁹. A

dislipidemia e o consequente uso de hipolipemiantes esteve presente em 50% dos pacientes estudados, sendo necessário aprofundar o estudo nessa questão em relação a outros fatores que também podem influenciar na expressão da IL-1 β .

Os grupos estudados também se assemelham em relação ao tratamento farmacológico, fazendo uso de vasodilatadores, diuréticos, beta bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina, preconizados pelas diretrizes para o tratamento da HAS, além de muitos utilizarem hipoglicemiantes para tratamento da DM⁵.

Quanto à manifestação de complicações decorrentes da HAS, dados da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão afirmam que 30% dos óbitos são decorrentes de DCV⁵. No presente estudo, 30% dos participantes apresentaram complicações decorrentes da HAS antes da fotobiomodulação e apenas um paciente apresentou Acidente Vascular Encefálico (AVE) seguido de óbito após a fotobiomodulação. Este paciente pertencia ao grupo C (L30), era hipertenso grave, de difícil controle, já acamado devido AVE prévio. Teve como causa de óbito uma pneumonia.

Por fim, todos os participantes do estudo receberam um protocolo de orientações para o controle da pressão arterial com base nos fatores de risco identificados, cujo objetivo era promover mudança no estilo de vida e uso adequado da medicação prescrita pelo médico. A cada sessão estas informações eram reforçadas aos pacientes, de forma lúdica, para que entendessem o porquê das orientações sem a conotação de algo impositivo. Além das orientações realizadas pela enfermagem, consultas médicas, nutricionais e psicológicas também foram incentivadas e adotadas pelos participantes.

Evidências indicam que um estilo de vida saudável contribui para a diminuição da doença cardiovascular, com influência direta na lesão endotelial. Nesse contexto, vinho, chá, frutas, legumes e azeite receberam muita atenção, porque são particularmente ricos em antioxidantes naturais. No entanto, uma melhor compreensão do (s) mecanismo (s) subjacente (s) à disfunção endotelial durante a fisiopatologia cardiovascular é um pré-requisito para intervenções e tratamentos farmacológicos e não farmacológicos eficazes⁶³⁻⁶⁶.

Dessa forma, acredita-se que o atendimento multidisciplinar possa ter aumentado a adesão ao tratamento de todos os participantes, inclusive dos grupos placebos, os quais não receberam irradiação, mas apresentaram diminuição nos valores das variáveis hemodinâmicas.

Novos estudos são necessários para maior elucidação do tema proposto e para inserção da fotobiomodulação como protocolo coadjuvante no controle da pressão arterial.

6. CONCLUSÕES

- ✓ Efeitos modulatórios foram evidenciados no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos após a fotobiomodulação.
- ✓ O grupo A (L 60) apresentou melhor resposta para diminuição das variáveis hemodinâmicas do que o grupo C (L 30).
- ✓ O grupo A apresentou menor expressão das interleucinas IL-1 β e IL-6 em relação ao grupo C.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis [Internet]. Geneva: WHO; 2013[cited 2014 Jul 18]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in: *Lancet*. 2003;361(9362):1060. (VII diretriz)
3. Weber MA, Schiffrin EL, White WA, Mann S, Lindholm LH, Venerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3-15. (VII diretriz)
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Almazroa MA, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2224-60. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9874):1276. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added].
5. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017; 107(3 supl.3):1-47
6. Lessa I. Hipertensão arterial sistêmica no Brasil: tendência temporal. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 26(8): 1470-1471, ago., 2010.
- 7 Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole; 2015, p. 780-5

8. Gerhardt PC et. al. Tendência das internações por Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica em idosos. *Cogitare Enfermagem*, [S.l.], v. 21, n.4, out. 2016. ISSN 2176-9133. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44912>. Acesso em: 15 jun. 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v21i4.44912>.
9. Chor D, Ribeiro AL, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. *PLOS One*. 2015;10(6): e0127382.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no país. Portal Brasil, 2014. Acesso em 15/05/2017. Disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>.
11. Motter FR, Olinto MTA, Paniz VMV. Evaluation of knowledge on blood pressure levels and chronicity of hypertension among users of a public pharmacy in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2015; 31(2):395- 404.
12. Pinho NA, Pierin AM. O controle da hipertensão arterial em publicações brasileiras. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):65-73.
13. Lotufo PA, Bensenor IJ. [Race and stroke mortality in Brazil]. *Rev Saúde Publica*. 2013;47(6):1201-4. Portuguese.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
15. Page IH: Hypertension Mechanisms. Orlando, FL: Grune and Stratton, 1987 – In: Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica - Antonio Felipe Sanjuliani - Revista da SOCERJ - Out/Nov/Dez 2002 Vol XV No 4)
16. Rodrigues Júnior AG, Martin LC, Barretti P, Kochi AC, Balbi AL, Franco. JSTCeRJdS. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial em Diálise. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2006; 28 (4): 225-231
17. Suzan L. et all. *Enfermagem em cardiologia*, 2004, Manole, 4ª edição.

18. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149-60.
19. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:801896.
20. Straface E, Lista P, Gambardella L, Franconi F, Malorni W. Gender-specific features of plasmatic and circulating cell alterations as risk factors in cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):665-74.
21. Centuri3n OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(2):119-28.
22. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pag3s M. Circulating biomarkers. *Thromb Res.* 2012;130(Suppl 1): S12-5.
23. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106(8):913-9.
24. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2003; 108: 2993– 2999. Doi: 10.1161/01.CIR.0000104566. 10178.AF
25. Bautista LE, Shab-Bidar S, Nazarzadeh M, Jayedi A, Rahimi K, Zargar MS. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019; 105:686–692. doi: 10.1136/heartjnl2018-314216
26. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Should inflammatory pathways be targeted for the prevention and treatment of hypertension? *Heart.* 2019; 105:665– 667. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314625
27. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, LeJemtel TH. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:964–971. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00268-9
28. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003; 290:2945– 2951. doi: 10.1001/jama.290.22.2945

29. Crowley SD, Song YS, Sprung G, Griffiths R, Sparks M, Yan M, Burchette JL, Howell DN, Lin EE, Okeiyi B, et al. A role for angiotensin II type 1 receptors on bone marrow-derived cells in the pathogenesis of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*, 2010;55: 99–108. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144964.
30. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, Karlovich NS, Wu M, McDonough AA, Griffiths R, Sparks MA, Jeffs AD, Crowley SD. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron. *Cell Metab*. 2016; 23:360–368. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.013
31. Chamberlain J, Francis S, Brookes Z, Shaw G, Graham D, Alp NJ, Dower S, Crossman DC. Interleukin-1 regulates multiple atherogenic mechanisms in response to fat feeding. *PLoS One*. 2009;4:e5073. doi: 10.1371/journal.pone.0005073
32. Ling YH, Krishnan SM, Chan CT, Diep H, Ferens D, Chin-Dusting J, Kemp-Harper BK, Samuel CS, Hewitson TD, Latz E, et al. Anakinra reduces blood pressure and renal fibrosis in one kidney/DOCA/salt-induced hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 116:77–86. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.015
33. Alexander MK Rothman, Jean MacFadyen, Tom Thuren, Alastair Webb, David G Harrison, Tomasz J. Guzik, Peter Libby, Robert J. Glynn, Paul M. Ridker. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk. *Hypertension (Highwire)*, February 2020. Doi: [10.1161/hypertensionaha.119.13642](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13642)
34. Isabella APJ. Pressão arterial em descendentes de japoneses em 1983: desfecho para hipertensão, complicações cardio-cerebrovasculares e gestacionais em 2011. [Dissertação]. Guarulhos: Universidade Guarulhos, 2012.
35. Rosa EC, Zanella M T, Ribeiro AB, Junior OK. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cárdio-renal: uma revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 49, n. 2, p. 196-204, 2005.
36. Carvalho D. Diabetes e Hipertensão. *Revista Factores de Risco*, n. 22, p. 50-54, 2011.

37. Paiva DCC. Hipertensão arterial sistêmica-Revisão de literatura. 2011, 43f. Monografia (Especialização em Medicina Veterinária Intensiva de Pequenos Animais) Universidade Rural do Semi Árido (UFERSA), São Paulo, 2011.
38. Suto CSS, Costa LEL, Rodrigues ES. Saúde do homem: efeitos do exercício físico sobre o controle da pressão arterial. *Rev baiana enferm.* 2013; 27(3): 249-57.
39. Souza ARA et al. Um estudo sobre hipertensão arterial sistêmica na cidade de Campo Grande, MS. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 88, n. 4, p. 441-446, Apr. 2007.
40. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montagne P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software: 2004.
41. Fuchs SC, Castro MS. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Hipertens* 2004; 7(3): 90-3.
42. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1986; 291(5):1245-9.
43. Chavantes MC, Tomimura S. Classificação do laser. In: Chavantes MC. (ed). *Laser em biomedicina: princípios e prática*. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 51-60.
44. Rodrigo, P. Zarazoga, J.R. & Iturrate, C. - Un Caso de Osteomielitis Tratado Com Laserterapia. *Inv. clínica Laser*, 2: 94-95, 1985
45. Kadra M. et al. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Oslo, v. 97, no. 6, p. 693-700, June 2004.
46. Schindl A et al. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc. Res.*, New York, v. 64, no. 2, p. 240-6, Sept. 2002.
47. Nie X, Xing G. The therapeutic effects of extravascular semiconductor laser irradiation on 100 patients with hyperviscosity. *China Medical Guide* 2005; 3(1): pp 119-120 (inn Chinese).
48. Ciufetti G, Schillaci G, Lombardini R, Pirro M, Vaudo G, Mannarino E. Plasma viscosity in isolated systolic hypertension: the role of pulse pressure. *American Journal of Hypertension* 2005; 18:17:1005-1008.

49. Lominadze D, Joshua IG, Schuschke DA. Increased erythrocyte aggregation in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension* 1998; 11: pp 784-789.
50. Mokmeli S, Bishe SH, Kohe KH, Shakhes M. Intravascular laser therapy in pre hypertension and hypertension conditions. Paper presented at The World Association of Laser Therapy (WALT) conference. 2008.
51. Canal M, Conti FF, Sanches IC, Pinto N, Pinto M, Silva B. Hemodynamic changes in elderly obese rats after low level laser therapy: an experimental study [abstract]. In: *American Society for Laser Medicine and Surgery Abstracts*. Boston; 2013. p. 52.
52. Tomimura e cols. Efeito Hemodinâmico da Laserterapia em ratos Espontaneamente Hipertensos. "Comunicação Breve." *Arq Bras Cardiol* 103.2 (2014): 161-164.
53. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg. Med.* 2005; 36 (4): 307-314.
54. Madi O. Análise da resposta hemodinâmica imediata da aplicação do laser de baixa intensidade em gestantes hipertensas e normotensas. [Dissertação]. São Paulo: Universidade Nove de Julho, 2015.
55. Karu T. *The Science of Low-Power Laser Therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 1998.
56. Weber, M. H., Th Fußgänger-May, and T. Wolf. "The intravenous laser blood irradiation. Introduction of a new therapy." *German Journal of Acupuncture and related Techniques* 50.3 (2007): 12-23.
57. Lima, Talita Oliveira de. Eficácia da laserterapia transcutânea sobre efeitos adversos da quimioterapia: ensaio clínico randomizado [Dissertação]. Botucatu, SP: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019
58. Pereira RDM, Alvim NAT, Pereira CD, Gomes Jr SCS. Laser acupuncture protocol for essential systemic arterial hypertension: randomized clinical trial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2018; 26 e 2936. [Access 20/08/2018]; Available in: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v26/pt_0104-1169-rlae-26-e2936.pdf. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1887.2936>.

59. Sealed Envelope Ltda. 2017: Create a blocked randomization list. [Online]. Available at <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed August 21, 2018].
60. Hudak CM, Gallo BM. Cuidados Intensivos de Enfermagem: Uma abordagem holística. 6ª ed. Rio de Janeiro, 1997.
61. De Moraes, T. F., Filho, J. C. C., Oishi, J. C., Almeida-Lopes, L., Parizotto, N. A., & Rodrigues, G. J. (2019). *Energy-dependent effect trial of photobiomodulation on blood pressure in hypertensive rats. Lasers in Medical Science.* doi:10.1007/s10103-019-02883-5
62. Silva SSBE, Oliveira SFSB, Pierin AMG. The control of hypertension in men and women: a comparative analysis. Rev Esc. Enferm USP. 2016;50(1):50-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000100007>
63. Neves, J. A., Neves, J. A., & Oliveira, R. de C. M. (2016). Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. *Jornal Vascular Brasileiro*, 15(3), 224–233. Doi:10.1590/1677-5449.000316
64. Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Victor F, Cárnio EC, Phillips Shane A. et al. Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2018, June [cited 2020 Feb 04]; 110(6):558-567. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018000600558&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180086>.
65. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Feb 04]; 52(3): 537-549. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000300015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>
66. Barcelos, ALV. Perfil das citocinas em pacientes com síndrome metabólica e doença arterial coronariana grave. [Tese]. Porto Alegre, 2016. 92 f.: il.
67. Fernandes, K. P. S., Alves, A. N., Nunes, F. D., Souza, N. H. C., Silva, J. A., Bussadori, S. K., & Ferrari, R. A. M. (2012). *Effect of photobiomodulation on*

expression of IL-1 β in skeletal muscle following acute injury. Lasers in Medical Science, 28(3), 1043–1046. doi:10.1007/s10103-012-1233-x.

68. Rothman AM et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. Hypertension. 2020 Feb;75(2):477-482. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642. Epub 2019 Dec 30.

69. Melo, S E; Yugar-Toledo, JC; Coca, A P; Moreno Júnior, H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo / Arterial hypertension, atherosclerosis and inflammation: the endothelium. Rev. bras. hipertens;14(4):234-238, out. Dez. 2007.

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

Título do Trabalho Experimental: Efeito da irradiação com laser intravascular em variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: protocolo de estudo para ensaio clínico randomizado cego

2. Objetivo: Avaliar os efeitos da fotobiomodulação sistêmica em variáveis hemodinâmicas e marcadores bioquímicos de pacientes hipertensos.

3. Justificativa: Verificar os efeitos da fotobiomodulação sistêmica no controle da pressão arterial mostra-se promissor e relevante no cenário atual, principalmente com intuito de prevenir os agravos à saúde dos pacientes e o consequente alto custo para a saúde pública, minimizando as lacunas existentes na literatura neste âmbito.

4. Procedimentos da Fase Experimental: Após anuência dos participantes ao TCLE, os sujeitos serão randomizados para inclusão nos protocolos de fotobiomodulação a ser proposto, podendo participar em uma das 3 opções: manter com tratamento conservador (se houver) e receberem a laserterapia de acordo com protocolo padrão com a aplicação de laser por 30 minutos por 10 dias consecutivos ou 60 minutos por dia 5 dias consecutivos, parando-se a intervenção e repetindo-se após 20 dias; com total de 3 ciclos e reavaliação após 1 mês; ou podem ser selecionados para participarem do protocolo duplo semanal onde os participantes deverão manter com tratamento conservador (se houver) e receberão a laserterapia por 30 minutos ou 60 minutos, 2x na semana, por 10 ou 5 sessões, respectivamente, parando-se por 20 dias e repetindo-se por 3 ciclos com reavaliação após 1 mês e o último protocolo proposto é a participação no protocolo quinzenal onde os participantes deverão manter com tratamento conservador (se houver) e receberão a laserterapia por 30 minutos ou 60 minutos, 1x na semana, por 10 ou 5 sessões, parando-se por 20 dias e repetindo-se por 3 ciclos com reavaliação após 1 mês. Em todos estes protocolos os pacientes serão avaliados com medidas da pressão arterial e frequência cardíaca antes, durante e ao término da terapia e no follow up. A coleta de sangue acontecerá antes das intervenções, após completar os 3 ciclos de intervenções e no follow up para avaliação dos marcadores bioquímicos.

5. Desconforto ou Riscos Esperados: considera-se que este estudo tenha riscos mínimos uma vez que, considerando a hipótese de diminuição da pressão arterial pela vasodilatação ocasionada pela fotobiomodulação, os sujeitos possam apresentar diminuição da PA com possíveis presença de sinais clínicos tais como lipotimias, vertigens, queixa de mal-estar geral pelo paciente. Caso isso aconteça, a terapia será interrompida imediatamente e manobras de Trendelenburg serão realizadas para aumento do retorno venoso e da PA. Importante ressaltar que em todas as pesquisas realizadas não houve relatos/publicações de tais situações.

6. Retirada do Consentimento: o voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

7. Informações: O participante tem a garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de quaisquer dúvidas quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

8. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos participantes quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

9. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Não serão ressarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

10. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Ambulatório Integrado da saúde da Universidade Nove de Julho, unidade Vila Maria, Rua Profa. Maria José Barone Fernandes, 300 – Vila Maria.

11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197
comitedeetica@uninove.br

12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Profa. Dra. Daniela de Fátima Teixeira da Silva (11) 999720702 ou Adriana Paula Jordão Isabella (11) 993340955.

13. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, _____ de _____.

14. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Nome (por extenso): _____

 Assinatura do Participante / Responsável

15. Eu, Adriana Paula Jordão Isabella, certifico que:

- a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;
- c) A resolução CNS nº 466/12 dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais, cujo procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes.

 Adriana Paula Jordão Isabella
 Assinatura do Pesquisador Responsável

1ª via: Instituição

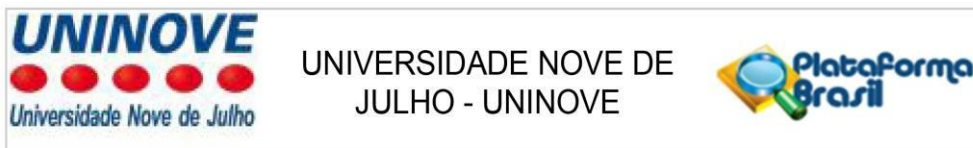
2ª via: Voluntário

APÊNDICE ii – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

| CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA | | | |
|---|--|--|--|
| Identificação: | | | |
| Nome: | | | |
| Área de atuação: | | | |
| Endereço: | | | |
| Telefone: | | | |
| e-mail: | | | |
| Sexo: 1 <input type="checkbox"/> Masculino 2 <input type="checkbox"/> Feminino | | Idade (em 2018): | |
| Estado civil: 1 <input type="checkbox"/> solteiro 2 <input type="checkbox"/> casado 3 <input type="checkbox"/> união estável 4 <input type="checkbox"/> divorciado 5 <input type="checkbox"/> separado 6 <input type="checkbox"/> viúvo | | | |
| AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR | | | |
| Apresenta atualmente fator de risco? | | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| Apresenta atualmente doença crônica? | | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| Diabetes Melitus | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| HAS | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Dislipidemia | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Herança familiar | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Tabagismo | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Atividade física regular | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Frequência semanal da atividade física atualmente: | | | |
| 1. <input type="checkbox"/> 0 2. <input type="checkbox"/> 1x 3. <input type="checkbox"/> 2x 4. <input type="checkbox"/> 3x 5. <input type="checkbox"/> + 3x | | | |
| Menopausa | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Contraceptivos | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Drogas | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | |
| AVALIAÇÃO DE COMPLICAÇÕES CARDIO-CÉREBROVASCULARES | | | |
| Presença de complicações | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| DVE | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| Tipo da DVE | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Isquêmico 1. <input type="checkbox"/> Hemorrágico 2. <input type="checkbox"/> Não se aplica | Após? 0. <input type="checkbox"/> isquêmico 1. <input type="checkbox"/> Hemorrágico 2. <input type="checkbox"/> Não se aplica | |
| DAC | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| Tipo da DAC | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Angina 1. <input type="checkbox"/> IAM 2. <input type="checkbox"/> Não se aplica | Após? 0. <input type="checkbox"/> Angina 1. <input type="checkbox"/> Infarto 2. <input type="checkbox"/> Não se aplica | |
| Do. ob Art | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| TVP | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| ICC | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| ARRIT MIAS | Antes da FBM 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | Após? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | |
| DADOS ANTROPOMÉTRICOS | | | |
| Peso | Altura: | IMC: | |
| Circunferência braquial | Atual? <input type="checkbox"/> NC | | |
| Circunferência abdominal | Atual? <input type="checkbox"/> NC | | |

| USO DE MEDICAMENTOS ANTES DA FOTOBIMODULAÇÃO | | | | | |
|--|--|-------------|------|----|-------------|
| Uso de medicamentos | 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim | | | | |
| Se sim, quais são eles e suas doses diárias? | | | | | |
| MEDICAMENTO | DOSE | MEDICAMENTO | DOSE | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| MARCADORES BIOQUÍMICOS | | | | | |
| MARCADORES | Baseline | | End | | OBSERVAÇÕES |
| PCR | | | | | |
| IL 6 | | | | | |
| NO | | | | | |
| DADOS REFERENTES À MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL E FC | | | | | |
| DATA: _____ NÚMERO DA SESSÃO: _____ | | | | | |
| QUEIXAS DO PACIENTE ANTES DA INTERVENÇÃO: | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| HORÁRIOS | PAS | PAD | PAM | FC | |
| BASELINE | | | | | |
| 5 MINUTOS | | | | | |
| 10 MINUTOS | | | | | |
| 15 MINUTOS | | | | | |
| 20 MINUTOS | | | | | |
| 25 MINUTOS | | | | | |
| 30 MINUTOS | | | | | |
| 35 MINUTOS | | | | | |
| 40 MINUTOS | | | | | |
| 45 MINUTOS | | | | | |
| 50 MINUTOS | | | | | |
| 55 MINUTOS | | | | | |
| 60 MINUTOS | | | | | |
| QUEIXAS DO PACIENTE DURANTE A INTERVENÇÃO: | | | | | |
| | | | | | |
| QUEIXAS DO PACIENTE APÓS A INTERVENÇÃO: | | | | | |
| | | | | | |

ANEXO A: Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da irradiação com laser intravascular em variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos: protocolo de estudo para ensaio clínico randomizado cego.

Pesquisador: Adriana Paula Jordão Isabella

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85714318.3.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.574.337

Apresentação do Projeto:

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial, de elevada morbimortalidade e baixas taxas de controle. Atualmente seu tratamento se faz com a combinação de tratamento não farmacológico e farmacológico. Como a não adesão é identificada como causa da hipertensão arterial não controlada, sendo este um fator de risco significativo para eventos cardiovasculares, torna-se necessário buscarmos métodos que facilitem tal processo com a finalidade de promover melhoria na qualidade de vida dos pacientes hipertensos. Estudos apontam que o Laser em Baixa Intensidade (LBI) é capaz de induzir uma resposta fotobiológica no interior das células que modifica a resposta micro e macrovascular, além de evidências mostrarem efeitos sistêmicos na irradiação de laser intravascular (ILIB). Na hipótese de que o uso da LBI pode influenciar os níveis pressóricos, e talvez facilitar a adesão ao tratamento, este estudo tem como objetivo apresentar um protocolo de pesquisa clínica com o intuito de avaliar a fotobiomodulação em relação às variações dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes normotensos e hipertensos, frequentadores de um ambulatório universitário, que serão submetidos a sessões de ILIB.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar os efeitos da fotobiomodulação sistêmica em variáveis hemodinâmicas de pacientes hipertensos.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.574.337

Objetivo Específico

Caracterizar os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes frequentadores de um ambulatório universitário, sendo:

- o Verificar e classificar a frequência cardíaca dos pacientes;
- o Verificar e classificar os níveis pressóricos dos usuários frequentadores dos ambulatórios, obtidos através de medida casual e indireta da pressão arterial, segundo as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão;
- o Caracterizar os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes frequentadores de um ambulatório universitário após fotobiomodulação;
- o Comparar as variáveis hemodinâmicas entre pacientes normotensos e hipertensos sob fotobiomodulação;
- o Comparar as variáveis hemodinâmicas diante de parâmetros dosimétricos diferentes.
- o Avaliar os efeitos da fotobiomodulação na expressão da Interleucina 18, Proteína C reativa e Óxido nítrico;
- o Caracterizar a adesão ao tratamento dos pacientes hipertensos frequentadores de um ambulatório universitário quanto à fotobiomodulação;
- o Identificar a prevalência de comorbidade/complicação em decorrência da HAS nos pacientes diagnosticados como hipertensos frequentadores deste ambulatório após fotobiomodulação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considera-se que este estudo tenha riscos mínimos uma vez que, considerando a hipótese de diminuição da pressão arterial pela vasodilatação ocasionada pela fotobiomodulação, os sujeitos possam apresentar diminuição da PA com possíveis presença de sinais clínicos tais como lipotímias, vertigens, queixa de mal estar geral pelo paciente. Caso isso aconteça, a terapia será interrompida imediatamente e manobras de Trendelenburg serão realizadas para aumento do retorno venoso e da PA. Importante ressaltar que em todas as pesquisas realizadas não houve relatos/publicações de tais situações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo com perspectiva translacional para tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados para avaliação.

Recomendações:

Adotar a terminologia "participante (s)" no lugar de "voluntário (s)" e "sujeito (s) (itens 1, 4, 5 6 do

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.574.337

TCLE)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não pendências ou inadequações. Assim, o projeto esta aprovado para realização.

Considerações Finais a critério do CEP:

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc).

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1076932.pdf | 17/03/2018 00:46:15 | | Aceito |

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.574.337

| | | | | |
|---|--------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 17/03/2018 00:45:25 | Adriana Paula Jordão Isabella | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Adriana_14_02_2017.pdf | 18/02/2018 15:36:03 | Adriana Paula Jordão Isabella | Aceito |
| Folha de Rosto | CEP.pdf | 18/02/2018 15:33:12 | Adriana Paula Jordão Isabella | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Abril de 2018

Assinado por:
Andrey Jorge Serra
(Coordenador)

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br

ANEXO B: Artigo publicado

Study Protocol Clinical Trial

Medicine®

OPEN

Effect of irradiation with intravascular laser on the hemodynamic variables of hypertensive patients Study protocol for prospective blinded randomized clinical trial

Adriana Paula Jordão Isabella, MSc^a, Jéssica Tayane Costa Silva^b, Tamiris da Silva, MSc^c,
Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, DDS, MSc, PhD^d,
Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, DDS, MSc, PhD^d, Lara Jansiski Motta, DDS, MSc, PhD^d,
Sandra Kalil Bussadori, DDS, MSc, PhD^d, Christiane Pavani, DDS, MSc, PhD^d,
Daniela de Fátima Teixeira da Silva, DDS, MSc, PhD^{d,*}

Abstract

Background: High blood pressure (HBP) is a multifactorial clinical condition, with a high morbidity and mortality rate and low rates of control. Due to its high prevalence, it is necessary to search for methods which aim to improve the quality of life of hypertensive patients. Studies have shown that low level laser therapy (LLLT) is capable of inducing a photobiological response within the cells which modifies the micro and macrovascular response; this accompanies evidence showing the systemic effects of intravascular laser irradiation of blood (ILIB). In the hypothesis that the use of LLLT can influence blood pressure levels, and perhaps facilitate adherence to treatment, this study aims to present a clinical research protocol with the goal of determining the effect of photobiomodulation in relation to changes in the hemodynamic parameters of hypertensive and normotensive patients.

Method: Forty-four participants, frequent attendees of an ambulatory university clinic, will be subdivided into 4 groups, and then submitted to protocol sessions of ILIB. The technique is noninvasive and consists of a laser which is attached to a bracelet which has been specifically developed for the light beam to be transcutaneously carried over the radial artery. Before the procedure, at the end of the photobiomodulation cycles, and 1 month after the end of therapy, blood samples will be collected for the evaluation of C-reactive protein, interleukin 6, and nitric oxide, to be analyzed by immunoturbidimetric, ELISA, and Griess reactions, respectively.

Analysis of results: Results will be analyzed using descriptive and inferential statistics and will be compiled into tables and/or graphs, with the help of SPSS version 24.0 with the adopted significance level for all tests being $\alpha=0.05$.

Discussion: The treatment of HBP involves both pharmacological and nonpharmacological therapy. Animal studies with photobiomodulation have previously shown hypotensive effects. Gaps in the literature exist regarding the applicability of this nonpharmacological therapy in humans. This study aims to consider the possibility of offering nonpharmacological therapy to hypertensive patients with the goal of increasing adherence to the treatment as well as minimizing morbidity and mortality caused by hypertension.

Abbreviations: ATP = adenosine triphosphate, CRP = C reactive protein, HBP = High Blood Pressure, IL-6 = Interleukin 6, LLLT = Low Level Laser Therapy, NO = nitric oxide, ReBEC = Brazilian Registry of Clinical Trials, ROS = reactive oxygen species, SPSS = Statistical Package for the Social Sciences.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular system, low intensity laser therapy, photobiomodulation, systemic effect

Recruitment will start in March 30th 2019.

The Ethics Committee of the University of Nove de Julho (UNINOVE) approved this project with number 2.574.337, in accordance with the guidelines of the National Ethics Committee (CONEP). Any modifications to the protocol that may have an impact on the conduct of the study will be reported to the UNINOVE Ethics Committee.

Informed consent/consent (which was approved by the UNINOVE Ethics Committee) will be signed by the volunteers on the day of the interview.

The biological material (blood) will be discarded after the study.

The authors were previously trained to collect data and a trained professional for blood collection. All authors are qualified in laser therapy.

All data will be entered electronically. The participants' files will be stored in numerical order in a safe place and accessible only to the authors of this study.

If volunteers become ill or do not adapt to therapy, it will not be possible to continue laser therapy.

The datasets generated and analyzed during the present study are available from the corresponding author at reasonable request. After the analysis of the data, volunteers will be invited to a meeting and the results will be shared and they will become public.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

^a PhD student of Post Graduate Program in Biophotonics, ^b Department of Health, Bachelor of Nursing, Nove de Julho University (UNINOVE), ^c Post Graduate Program in Rehabilitation Sciences, ^d Post Graduate Program in Biophotonics, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo, Brazil.

* Correspondence: Daniela de Fátima Teixeira da Silva, Post Graduate Program in Biophotonics, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo, Brazil (e-mail: fates@uol.com.br).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2019) 98:14(e15111)

Received: 11 March 2019 / Accepted: 13 March 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001511>

1. Introduction

High blood pressure (HBP) is a clinical condition of multifactorial origin and metabolic alterations. Considered a global public health problem unsatisfactorily controlled, it represents the most prevalent vascular disease in the world. Characterizing one of the principle modifiable risk factors and main underlying cause of death due to cardiocerebrovascular disease, its prevalence is also reflected in high hospital admission rates and its high costs to public coffers.^[1-6]

Blood pressure (BP) control is one of the most complex physiological functions of the organism. It depends on the integration of the cardiovascular, renal, neural, and endocrine systems,^[7,8] acting together to maintain control of cardiac output and peripheral vascular resistance. The manifestation of hypertension is therefore necessarily related to changes in these parameters.^[9,10]

Systemic vascular resistance is mainly regulated in the regions of the arterioles and is influenced by neural and hormonal factors. The normality of vascular tone comes from the balance between circulating factors that induce vasoconstriction (such as angiotensin II and catecholamines) and vasodilation (such as kinins, prostaglandins, and nitric oxide [NO]). Other factors are also involved in this process, such as pH, hypoxia, and neural interactions (α and β adrenergic systems).^[11]

Endothelial lesions result in an inflammatory response, with the performance of various cell types (lymphocytes, monocytes, platelets, and smooth muscle cells),^[12] causing endothelial cell dysfunction, vascular wall stiffening, and atherosclerosis plaque formation.^[13] These endothelial lesions and complications are confirmed by inflammatory markers that result in endothelial activation, such as C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6),^[14,15] this last 1 correlating positively with systolic and diastolic pressures. Acting in conjunction with these for BP control, the kidney also produces several vasorelaxative and antihypertensive substances (such as prostaglandins and NO), which balance the vasoconstricting action of angiotensin II.^[8,9,10]

Currently, the treatment of hypertension is based on a nonpharmacological and pharmacological combination, aimed at implanting strategies that may reverse or prevent the progression of these factors, as well as the prescription of drugs with vasodilatory actions, beta blockers, and diuretics, leading to a decrease in BP.^[11,16] It should be emphasized that the use of drugs can cause the manifestation of signs and symptoms which are the result of adverse or collateral effects. This in turn may influence the patient's adherence to treatment, which consists in the acceptance of and obedience to what was prescribed and directed by the attending healthcare professional.^[17] Non-adherence is identified as the main cause of uncontrolled arterial hypertension^[18] therefore it becomes imperative to find methods which facilitate this process with the purpose of promoting improvement in the quality of life of these patients.

Low intensity laser therapy, or photobiomodulation, is capable of inducing a photobiological response inside the cells; activating the production of adenosine triphosphate (ATP), NO, and reactive oxygen species; and altering sodium-potassium pumps and calcium channels in cell membranes,^[19] as well as proving to be an efficient, noninvasive, low cost, safe tool.

Among the different methods of photobiomodulation, intravascular laser irradiation of blood (ILIB) has been shown to prompt systemic effects. ILIB has been studied since 1981 by Soviet scientists; it was developed for the treatment of

cardiovascular diseases with evidence of improved blood rheological properties and microcirculation as well as reduction in the infarct area, cardiac arrhythmias, and sudden death.^[20]

In view of the above, the verification of the effects of systemic photobiomodulation on the control of BP in humans shows itself to be a current, relevant, promising area of study, principally in order to prevent patients' health problems and the consequent high cost to public health, along with minimizing the gaps in the literature in this area.

Will be a study single-center, controlled, randomized, blinded clinical trial whose general objective will be to evaluate the effects of systemic photobiomodulation on the hemodynamic variables of hypertensive patients (the primary outcome variable will be BP values). Besides, will be analyzed the dosages of IL-6, CRP, and NO.

2. Methodology/design

2.1. Description of the proposed study

It is a single-center, controlled, randomized, blinded clinical trial outlined in accordance with the criteria set out by the SPIRIT statement. The sample will consist of 44 participants in medical follow-up at the Nove de Julho University Integrated Outpatient Healthcare Clinic located in the city of São Paulo, Brazil, from March 2019 to August 2019.

After verbal and written explanation, individuals who agreed to participate in the study will sign the Free and Informed Term of Consent already approved by the Nove de Julho University's Research Ethics Committee registered under CAAE 85714318.3.0000.5511.

2.2. Clinical trial registry

The protocol for this study was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials—ReBEC (RBR-7n55nz), first received in February 2019, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/?q=RBR-7n55nz>.

2.3. Sample size

The determination of the number of patients necessary was calculated using G*Power software (version 3.1.9.2, Franz Faul, Universität Kiel, Germany), in which the values for the mean and standard deviation of the primary outcome variable (systolic or diastolic BP) came from the article by Pereira et al.^[21] The calculation was performed using the ANOVA repeated measures, with a significance of 5% and power of test at 95%. According to sample calculation, 44 hypertensive patients will be divided into 4 groups with 11 individuals each.

2.4. Inclusion criteria

Hypertensive people between 30 and 80 years old; officially diagnosed with HBP by a medical professional; in stages I and II; and evidenced during ambulatory BP and hypertension monitoring with at least 4 weeks of drug therapy.

2.5. Exclusion criteria

Patients who present hypotension before photobiomodulation; pregnant women; glaucoma patients; carriers of electronic implants, such as cardiac pacemakers; epilepsy; seizures; history of neoplasias; and patients with photosensitivity.

2.6. Group composition and randomization: (recruitment and randomization)

Recruitment will be carried out respecting Resolution 466/2012, which regulates human research in Brazil. The patients recruited will have their multiprofessional charts analyzed for demographic and descriptive characterization of the sample.

Nursing consultations in the form of a home visit, or not—at the discretion of the participant, will be scheduled to give healthcare guidance, for an initial interview, completion of the clinical file, and realization of hemodynamic and anthropometric measurements, as well as blood collection and photobiomodulation interventions.

For the application of the photobiomodulation, the participant will place a bracelet where the tip of the coupled laser equipment will be positioned on the radial artery.

We will use the randomization mechanism provided by Sealed Envelope Ltd. (London, UK)^[22] Participants will be randomized into blocks of 8 individuals, comprising 4 study groups. They will be identified by sequential numbers, according to the order of recruitment. Immediately before starting treatment, the researcher will look at the randomized list and, using their identification number, verify which group the participant belongs to. The patient will not know to which group he or she has been allocated; only the researcher who will do the irradiations will know. The analysis of the data will be performed by a third person who will also not know group allocations.

A schematic diagram of time schedule of enrolment and interventions of the research groups is summarized in Figure 1.

Research will be carried out to evaluate the effects of photobiomodulation using 2 ILIB protocols established by the manufacturer of the laser equipment: 60 minutes daily exposure time (Laser 60) and 30 minutes daily exposure time (Laser 30), with respective placebo groups (Placebo 60 and Placebo 30):

- Laser 60 (N=11): will be submitted to the conventional drug treatment previously instituted and ILIB sessions for 60 minutes daily for 5 days, to be repeated after 20 days and, after completing 3 cycles, the patients will be reevaluated 1 month after the end of the proposed therapy.
- Placebo 60 (N=11): will be submitted to the conventional drug treatment previously instituted and placebo sessions of ILIB for 60 minutes daily for 5 days, to be repeated after 20 days and, after completing 3 cycles, the patients will be reevaluated 1 month after the end of the proposed therapy. The placebo will be performed by placing a beam obturator at the laser output, so that all noise from the equipment will remain the same as that of the Laser 60 group, but no radiation will be delivered to the target.
- Laser 30 (N=11): will be submitted to the conventional drug treatment previously instituted and ILIB sessions for 30 minutes daily, for 10 days, being repeated after 20 days and, after completing 3 cycles the patients will be reevaluated 1 month after the end of the proposed therapy.
- Placebo 30 (N=11): will be submitted to the conventional drug treatment previously instituted and ILIB sessions for 30 minutes daily, for 10 days, being repeated after 20 days and, after completing 3 cycles, the patients will be reevaluated 1

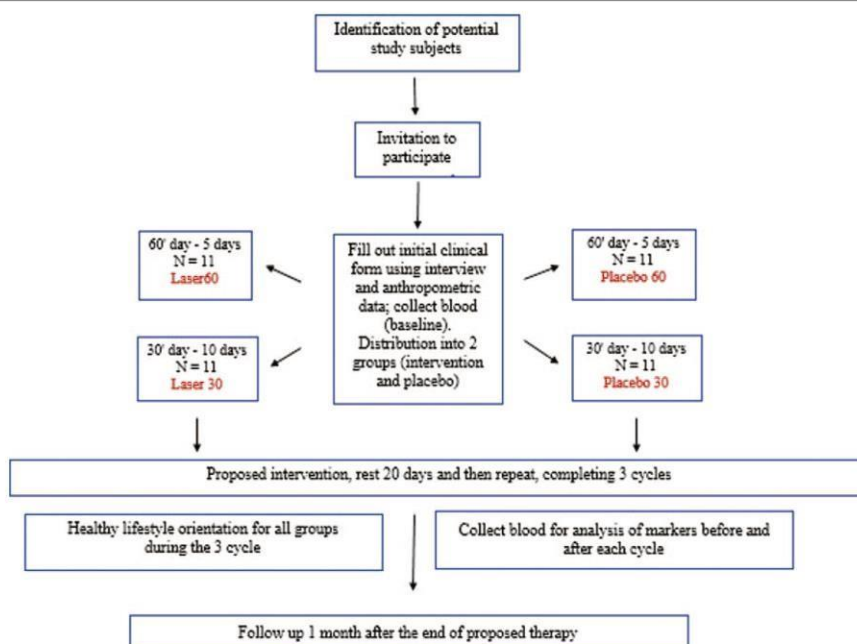


Figure 1. Flowchart describing study design, sample composition, and experimental protocol.

month after the end of the proposed therapy. The placebo will be performed with the same obturator method mentioned previously.

During the study, strategies will be followed to improve adherence to intervention protocols, as nursing consultations in the form of a home visit, or not—at the discretion of the participant. In addition, patients who have a prescription for drug therapy should not suspend it. All patients, regardless of pharmacological or nonpharmacological use, will receive guidelines for the nonpharmacological treatment of hypertension, focusing on the need to maintain a healthy lifestyle, minimizing risk factors for hypertensive disease. These orientations include directions for healthy eating with decreased levels of sodium, fat, and sugar; regular physical exercise with the supervision of a professional; the need for quality sleep of at least 6 to 8 hours; abandonment or diminution of smoking; and the need for stress-minimizing leisure. Patients taking medication will have guidelines regarding the adequate use of medications, respecting the dose and prescribed schedule, reinforced.

Patients have autonomy for discontinuing interventions and in this case, they will be replaced, but the same allocation will be remaining. Any outcome data collected from patients will be reconsidered and the participants will remain in ambulatory care.

2.7. Outcomes

Measurements of BP (primary outcome) and heart rate will be performed before, during (every 5 minutes), and at the end of each session, being measured again in the follow-up.

Blood will be collected from all participants to measure the dosage of IL-6, CRP, and NO. Collection will be performed at the beginning of the study and before each cycle (BASELINE—B1, B2, B3), at the end of each cycle of photobiomodulation (END—E1, E2, E3) and 1 month after the end of the proposed therapy (FL-UP). In total, there will be 7 samples from each patient.

Serum samples will be collected in two 10 mL dry tubes and will be processed in a centrifuge at 1000 rpm for 5 minutes and the plasmas at the top of the tubes will be withdrawn and centrifuged again to obtain clear plasmas. The samples will be stored in a freezer at -80°C until the analyses are performed.

The CRP analysis will be performed by means of the immunoturbidimetric test, which allows the quantification of the CRP concentration present in the sample when following the protocol established by the kit manufacturer. IL-6 analysis will be performed via the ELISA method with the use of a specific kit (Human IL-6 ELISA MAX Deluxe, BioLegend, San Diego). The concentration of NO will be determined using a specific kit (Total NO and Nitrite/Nitrate Parameter Assay Kit), where nitrite/nitrate concentration will be determined via the Griess reaction after enzymatic reduction of nitrate in nitrite with the nitrate reductase enzyme in a reduction solution. This procedure will be in accordance with those recommended by the manufacturers.

2.8. Procedure for data collection, blinding, and photobiomodulation

A researcher will generate the allocation sequence using the Sealed Envelope Ltd. An examiner will enroll and assign participants to interventions, performing anthropometric assessments, measurement of hemodynamic variables, and blood collection. Other one will be trained to perform the photobiomodulation and will process the blood samples. Other researcher will perform the statistical analyzes of the results

Table 1
Dosimetric parameters proposed for the study.

| Protocol | ILIB 30 | ILIB 60 |
|---------------------------------------|--|---|
| Wavelength (nm) | 660 | |
| Operation mode | Continuous wave | |
| Average radiant power (mW) | 100 | |
| Polarization | Random | |
| Aperture diameter (cm) | 0.06 | |
| Irradiated area (cm ²) | 0.003 | |
| Irradiance (W/cm ²) | 35,386 | |
| Exposure time per point (s) | 1800 | 3600 |
| Radiant exposure (J/cm ²) | 63,694.26 | 127,388.53 |
| Radiant energy per session (J) | 180 | 360 |
| Number of irradiated points | 1 | |
| Application technique | Contact | |
| Number of sessions during therapy | 10 consecutive days, repeated after 20 days, for a total of 3 cycles | 5 consecutive days, repeated after 20 days, for a total of 3 cycles |

ILIB=intravascular laser irradiation of blood.

without having participated in the collection of data or the application of the procedures. In this way, the last researcher and the patients will be blind. Only after the end of the trial, the participants will know the allocation and results.

A data collection instrument was developed to contain the information needed to achieve the proposed objectives. The variables will be addressed in categories: characterization of the sample, evaluation of risk factors for cardiovascular disease, anthropometric data, data referring to BP measurements, heart rate, biochemical markers before and after photobiomodulation, as well as approach to the use of medicines, diet, and complementary information.

The photobiomodulation will be applied using the Therapy XT laser equipment, brand DMC, Brazil, following the parameters described in Table 1.

It is considered that this study has minimal risks since, considering the hypothesis of BP reduction due to vasodilatation caused by photobiomodulation, subjects may present BP decrease with possible presence of clinical signs such as lipothymia, vertigo, complaint of malaise by the patient. If this happens, therapy will be stopped immediately and Trendelenburg maneuvers will be performed to increase venous return and BP.

2.9. Analysis and publication of data

After data collection, the data will be grouped into categories using Microsoft Office Excel 2007 (Redmond). The data will be analyzed using descriptive and inferential statistics and compiled into tables and/or graphs with the help of SPSS version 24.0 (IBM, New York). If the data are normal, parametric tests will be used to test inter and intragroup differences.

If they are not normal, nonparametric tests will be used. The level of significance adopted for all tests will be $\alpha = 0.05$. The data will be protected in a spreadsheet and in a cloud under the care of the researchers. After the study, the same will be presented for publication in the form of a scientific article, where readers will have access to the results obtained in this research.

3. Discussion

Studies have demonstrated, both in vitro and in vivo, the control of inflammatory process and oxidative stress, as well as the

production of NO with vasodilator and angiogenic action. Therefore, LILT can biomodulate factors that are closely related to endothelial dysfunction.^[23–26]

In a study carried out with sublingual laser application in hypertensive pregnant women, Madi^[27] observed that systemic vascular resistance and, consequently, systolic, diastolic, and mean arterial pressure, suffered a statistically significant decrease following photobiomodulation.

Weber et al^[28] described the different effects and mechanism of action of ILIB, including: anti-inflammatory effects that improve the immunological activity of blood; positive influence on rheological properties of the blood including vasodilatation, decreasing aggregation of thrombocytes, and a better deformability of the erythrocytes, thus resulting in a better supply of oxygen and with that a decrease in the partial pressure of carbon dioxide, such findings being relevant for the healing of wounds; improvement of hypoxia and tissue normalization with an increase in the synthesis of ATP occurring with the normalization of the cellular membrane potential; as well as effects of increased NO release from monocytes.

In Russian university clinics the use of intravascular irradiation is used to avoid thromboembolic complications and to improve the healing of postoperative wounds, bringing together the analgesic, spasmolytic, and sedative effects specific to the laser. There are additional reports of the benefits of such therapy in cases of chronic glomerulonephritis, for the improvement of inflammatory parameters in acute pyelonephritis and necrotizing pancreatitis, as well as the use of ILIB in obstetrics and gynecology to stimulate uteroplacental blood exchange and as a prophylaxis and therapy for inflammation of internal genitalia.^[28]

Despite promising results, clinical studies with an adequate level of scientific evidence are needed to fill the gap found in regards to the effects of systemic irradiation. Thus, it is expected that the present work will contribute to the scientific community, providing the first step to understanding the systemic effects caused by irradiation of the radial artery during the treatment of hypertension.

Acknowledgments

The authors would like to thank the University Nove de Julho (UNINOVE) for the availability of laboratories and volunteers.

The authors would like to thank the Brazilian funding agency: scholarship of Jéssica Tayane Costa Silva #2018/19615-9, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

Author contributions

Conceive and design the study: A.P.J.I., J.T.C.S., D.F.T.S., A.C.R. T.H., L.J.M. Perform the experiment: A.P.J.I., J.T.C.S., T.S., M. F.S.D.R. Analyze the data: A.P.J.I., J.T.C.S., T.S., S.K.B. Perform the statistical analysis: D.F.T.S. and C.P. Write the paper: A.P.J.I., J.T.C.S., D.F.T.S.

Conceptualization: Adriana Paula Jordão Isabella, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Data curation: Adriana Paula Jordão Isabella, Christiane Pavani, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Formal analysis: Adriana Paula Jordão Isabella, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Funding acquisition: Daniela Fátima Teixeira Silva.

Investigation: Adriana Paula Jordão Isabella, Jéssica Tayane Costa Silva, Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Lara Jansiski Motta, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Methodology: Adriana Paula Jordão Isabella, Jéssica Tayane Costa Silva, Tamiris da Silva, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Lara Jansiski Motta.

Project administration: Adriana Paula Jordão Isabella, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Resources: Adriana Paula Jordão Isabella, Sandra Kalil Bussadori.

Software: Christiane Pavani, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Supervision: Adriana Paula Jordão Isabella, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Validation: Adriana Paula Jordão Isabella, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Visualization: Adriana Paula Jordão Isabella, Sandra Kalil Bussadori, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Writing – Original Draft: Adriana Paula Jordão Isabella, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Writing – Review & Editing: Adriana Paula Jordão Isabella, Daniela Fátima Teixeira Silva.

Daniela Fátima Teixeira Silva orcid: 0000-0002-7228-6146.

References

- [1] World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis [Internet]. Geneva: WHO; 2013[cited 2014 Jul 18]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en. Accessed March 25, 2019
- [2] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1999-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2012;380:2224–60. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9874):1276. Erratum in: *Lancet*. 2013; 381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added].
- [3] Brazilian Society of Cardiology. VII Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(3 suppl.3):1–47.
- [4] Lessa I. Systemic arterial hypertension in Brazil: temporal trend. *Institute of Collective Health, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil. Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2010;26:1470–1.
- [5] Scala LC, Magalhães LB, Machado A, Moreira SM, Paola AV. Epidemiology of systemic arterial hypertension. *Brazilian Society of Cardiology. Textbook of the Brazilian Society of Cardiology 2nd ed* São Paulo: Manole; 2015:780–5.
- [6] Gerhardt PC et. al. Tendency of hospitalizations for Diabetes Mellitus and Systemic Arterial Hypertension in the elderly. *Cogitare Enfermagem*, [S.L.], v. 21, n.4, out. 2016. ISSN 2176-9133. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v21i4.44912>. Available at: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44912>. Accessed June 15, 2017
- [7] Sanjuliani AF. Pathophysiology of arterial hypertension: theoretical concepts useful for clinical practice. *Rev SOCERJ* 2002;15:210–8.
- [8] Martin LC, Barretti P, Kochi AC, et al. Pathophysiology of hypertension arterial dialysis. *J Bras Nefrol* 2006;28:225–31.
- [9] Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU. *Nursing in cardiology*. 4th Edition, Ed. Manole, 1090 p, 2005.
- [10] Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149–60.
- [11] Brazil. Ministry of Health. Cardiovascular diseases cause almost 30% of deaths in the country. *Portal Brasil*, 2014. Available at: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>. Accessed May 15, 2017
- [12] Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int* 2014;2014:801896.
- [13] Straface E, Lista P, Gambardella L, et al. Gender-specific features of plasmatic and circulating cell alterations as risk factors in cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:665–74.
- [14] Centurión OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:119–28.
- [15] Neves JA, Oliveira RCM. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension. *Jornal Vascular Brasileiro [en linea]* 2016, 15 (Julio-Setiembre): Available at: <http://p.reealy.org/articulo.aa?id=245048022009> ISSN 1677-5449. Accessed March 25, 2019.

- [16] Souza ARA, Costa A, Nakamura D et al. A study on systemic arterial hypertension in Campo Grande, MS, Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2007, vol. 88, n.4, pp. 441-446. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000400013&lng=en&nrm=iso. ISSN 0066-782X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400013>.
- [17] Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montagne P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2004
- [18] Fuchs SC, Castro MS. Adherence to anti-hypertensive treatment. *Rev Hipertens* 2004;7:90-3.
- [19] Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1986;291:1245-9.
- [20] Karu T. *The science of low-power laser therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers; 1998.
- [21] Pereira RDM, Alvim NAT, Pereira CD, Gomes Jr SCS. Laser acupuncture protocol for essential systemic arterial hypertension: randomized clinical trial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2018; 26 e2936. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1887.2936>. Available at: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v26/pt_0104-1169-rlae-26-e2936.pdf. Accessed August 20, 2018
- [22] Sealed Envelope Ltd. 2017: Create a blocked randomization list. [Online]. Available at: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>. Accessed August 21, 2018
- [23] Chavantes MC, Tomimura S, Chavantes MC. Classificação do laser. *Laser em bio-medicina: princípios e prática* São Paulo: Atheneu; 2009;51-60.
- [24] Canal M, Conti FF, Sanches IC, Pinto N, Pinto M, Silva B. Hemodynamic changes in elderly obese rats after low level laser therapy: an experimental study [abstract]. In: *American Society for Laser Medicine and Surgery Abstracts*. Boston; 2013, p. 52
- [25] Tomimura e cols. Efeito Hemodinâmico da Laserterapia em ratos Espontaneamente Hipertensos. "Comunicação Breve." *Arq Bras Cardiol* 103.2 (2014): 161-164
- [26] Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med* 2005;36:307-14.
- [27] Madi O. Análise da resposta hemodinâmica imediata da aplicação do laser de baixa intensidade em gestantes hipertensas e normotensas. [Dissertação]. São Paulo: Universidade Nove de Julho, 2015
- [28] Weber, M. H., Th Fußgänger-May, and T. Wolf. The intravenous laser blood irradiation. Introduction of a new therapy. *German Journal of Acupuncture and related Techniques* 50.3 (2007): 12-23