

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VANESSA DOS SANTOS GRANDINÉTTI**

**AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO CARDÍACO E ESTRESSE  
OXIDATIVO EM RATAS INFARTADAS SUBMETIDAS A TERAPIA  
DE FOTOBIMODULAÇÃO E CARVEDILOL**

São Paulo, SP

2018

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VANESSA DOS SANTOS GRANDINÉTTI**

**AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO CARDÍACO E ESTRESSE  
OXIDATIVO EM RATAS INFARTADAS SUBMETIDAS A TERAPIA  
DE FOTOBIMODULAÇÃO E CARVEDILOL**

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Biofotônica  
Aplicada às Ciências da Saúde Universidade  
Nove de Julho (UNINOVE).

**Orientador: Prof. Dr. Andrey Jorge Serra**

São Paulo, SP

2018

Grandinétti, Vanessa dos Santos.

Avaliação do remodelamento cardíaco e estresse oxidativo em ratas infartadas submetidas a terapia de fotobiomodulação e carvedilol. / Vanessa dos Santos Grandinétti. 2018.

65 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.

Orientador (a): Dr. Prof. Andrey Jorge Serra.

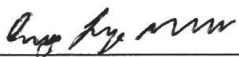
1. Remodelamento cardíaco. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Fotobiomodulação. 4. Laser de baixa intensidade. 5. Carvedilol.

São Paulo, 09 de março de 2018

**TERMO DE APROVAÇÃO**

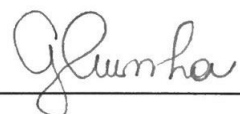
Aluno (a): Vanessa dos Santos Grandinetti

Título da Tese: "Avaliação do remodelamento cardíaco e estresse oxidativo em ratas infartadas submetidas a terapia de fotobiomodulação e carvedilol"

Presidente: PROF. DR. ANDREY JORGE SERRA  \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. RODRIGO LABAT MARCOS  \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. JOSE ANTONIO SILVA JUNIOR  \_\_\_\_\_

Membro: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. GISELA ARSA CUNHA  \_\_\_\_\_

Membro: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ADRIANA CLAUDIA LUNARDI  \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

À memória de minha mãe, Maria Aparecida, que muitas vezes renunciou seus desejos para realizar os meus, sempre carinhosa, mas exigente. Seus ensinamentos me tornaram a pessoa que sou...

À memória de minha avó Anna, mulher batalhadora, independente, destemida, à frente de seu tempo. Minha inspiração...

Ao meu pai, Diomar, exemplo de homem... Generoso, pai carinhoso, avô presente. Sempre me apoiando e me estimulando. Meu alicerce, meu braço esquerdo e direito!

Ao meu filho, Victor Hugo, menino maduro, sempre compreendeu minhas ausências, sempre me apoiando e vibrando com minhas conquistas. Me protege e me acalma nos momentos difíceis.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por iluminar meu caminho, me acalmar e proteger.

Ao meu orientador Prof.Dr. Andrey Jorge Serra por sua dedicação e comprometimento.

Ao Prof. Dr. Paulo Tucci por me acolher em seu laboratório de Fisiologia Cardíaca.

Aos meus colegas de laboratório, especialmente Ednei, Helenita, Bárbara, Larissa e Vinícius por toda dedicação no desenvolvimento desse estudo.

Ao meu colega de Pós-Graduação, Fernando, pela parceria.

À minha amiga Gianna, pela dedicação e colaboração nesse estudo.

Aos meus amigos e familiares que me apóiam e torcem pelo meu sucesso, especialmente à Cristiane e Adriana que sempre estiveram ao meu lado nessa etapa.

Aos professores e às secretárias do curso de Pós-Graduação da Uninove.

À Uninove pela oportunidade e incentivo nesse período.

Obrigada!!

## RESUMO

### **AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO CARDÍACO E ESTRESSE OXIDATIVO EM RATAS INFARTADOS SUBMETIDOS A TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO E CARVEDILOL**

A insuficiência cardíaca (IC) tem como principal etiologia o infarto do miocárdio (IM), seguido de remodelamento cardíaco, associada à participação efetiva do estresse oxidativo em sua gênese. Nosso objetivo foi analisar os efeitos da terapia com Carvedilol e fotobiomodulação com laserterapia de baixa intensidade (LBI) no remodelamento cardíaco e estresse oxidativo em ratas infartadas com IC. O estudo foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais da Universidade Nove de Julho sob o número 0016/2016. O tamanho amostral final foi de 127 ratas, dispostas em 5 grupos experimentais: SHAM, IM, IMC (infarto do miocárdio tratado com Carvedilol), IML (infarto do miocárdio tratado com LBI), IMCL (infarto do miocárdio tratado com Carvedilol associado à LBI). Os resultados mostram aumento do peso corporal ao longo do período de estudo nos grupos SHAM, IMC e IML, respectivamente. O desempenho físico aeróbio de todos os grupos infartados, independentemente de qualquer intervenção, apresentou depressão aos 29 dias de estudo. As avaliações morfológicas do VE demonstram que as terapias, isoladas ou combinadas, não resultaram em benefícios, e os dados de função VE sistólica e diastólica demonstram que todos os animais infartados exibiram depressão de desempenho na função sistólica com 3 dias após oclusão coronariana, entretanto, melhora significativa foi observada no grupo IMCL ao final do estudo. O estresse oxidativo diminuiu no grupo IML comparado ao grupo IM. Benefícios na expressão de proteínas carboniladas foram evidentes somente no grupo IMCL, em comparação ao grupo IM. Os dados referentes à atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) no miocárdio remoto ao infarto, mostraram que não houve benefício das terapias isoladas ou combinadas na SOD e a atividade da CAT no grupo IMCL, foi significativamente superior a valores encontrados nos demais grupos experimentais. As curvas de sobrevivência não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ao longo de 30 dias de seguimento. Concluímos nesse estudo que o Carvedilol e a terapia de fotobiomodulação com LBI

possuem efeitos similares na IC pós-infarto, considerando as alterações de desempenho físico, de biometria cardiopulmonar e morfofuncionalidade do VE. Todavia, um efeito anti-inflamatório local foi mais evidente nos animais submetidos ao tratamento com LBI. Além disso, a combinação das terapias resultou em atenuação da hipertrofia miocárdica e melhora da FEAT do VE.

**Palavras-chave:** remodelamento cardíaco, insuficiência cardíaca, fotobiomodulação, laser de baixa intensidade, carvedilol, desempenho físico



## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF CARDIAC REMODELING AND OXIDATIVE STRESS IN INFARCTED RATS SUBMITTED TO PHOTOBIO-MODULATION AND CARVEDILOL THERAPY**

Heart failure (HF) has as its main etiology myocardial infarction (MI), followed by cardiac remodeling, associated with the effective participation of oxidative stress in its genesis. Our objective was to analyze the effects of Carvedilol therapy and photobiomodulation with low level laser therapy (LLLT) on cardiac remodeling and oxidative stress in rats infarcted with HF. The study was approved by the Committee on ethics in the use of animals of the University Nove de Julho under number 0016/2016. The final sample size was 127 rats, arranged in 5 experimental groups: SHAM, IM, IMC (Carvedilol treated myocardial infarction), IML (LLLT treated myocardial infarction), IMCL (Carvedilol treated myocardial infarction associated with LLLT ). The results show increase of body weight over the study period in the SHAM, IMC and IML groups, respectively. The aerobic physical performance of all infarcted groups, regardless of any intervention, presented depression at 29 days of study. LV morphological assessments demonstrate that therapies alone or in combination did not result in benefits, and LV systolic and diastolic function data demonstrate that all infarcted animals exhibited performance depression on systolic function 3 days after coronary occlusion, however, significant improvement was observed in the IMCL group at the end of the study. Oxidative stress decreased in the IML group compared to the IM group. Benefits in the expression of carbonylated proteins were evident only in the IMCL group, compared to the IM group. Data on the activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in myocardium remote from infarction, showed that there was no benefit of the isolated or combined therapies in SOD and CAT activity in the IMCL group, was significantly higher than values found in the other experimental groups. Survival curves did not show significant differences between groups over 30 days of follow-up. We conclude in this study that Carvedilol and photobiomodulation therapy with LLLT have similar effects on post-infarction HF, considering changes in physical performance, cardiopulmonary biometry and left ventricular morpho-functionality. However, a local anti-inflammatory effect was more evident

in animals treated with LBI. In addition, the combination of therapies resulted in attenuation of myocardial hypertrophy and improvement of LV FEAT.

**Key words:** cardiac remodeling, heart failure, photobiomodulation, low level laser therapy, carvedilol, physical performance

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS:**

AdVE	Áreas do ventrículo esquerdo ao final da diástole
AsVE	Área do ventrículo esquerdo ao final da sístole
Bpm	Batimentos por minuto
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CARV	Carvedilol
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DCVs	Doenças cardiovasculares
dT/dT	Taxa de derivação de tensão desenvolvida
-dP/Dt	Derivada da pressão/derivada de tempo negativa
+dP/Dt	Derivada da pressão/derivada de tempo positiva
ECO	Ecocardiografia
EROS	Espécie reativa de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
FEAT	Fração de encurtamento da área transversa
IM	Infarto do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
LBI	Laser de baixa intensidade
l/min	Litro por minuto
mg/kg	Miligrama por kilograma
mg/ml	Miligrama por mililitro
MHZ	Megahertz
MI	Mililitros
Pd2	Pressão diastólica final
PE	Contorno endocárdio
OS	Pressão sistólica
RAH	Comprimento das regiões acinéticas
TD <sub>Max</sub>	Tensão desenvolvida máxima
TR	Tensão de repouso
VE	Ventrículo esquerdo
B	Beta
α-1	Alfa-1
J	Joules

$J/cm^2$ 

Joules por centímetro quadrado

 $W/cm^2$ 

Watts por centímetro quadrado

mW

Miliwatts

**LISTA DE TABELA:****Tabela 1-** Protocolo de irradiação laser

15

**LISTA DE FIGURA:**

<b>Figura 1-</b> Desenho experimental	21
<b>Figura 2-</b> Peso corporal inicial e final dos animais	29
<b>Figura 3-</b> Teste físico realizado em esteira rolante	30
<b>Figura 4-</b> Dados morfológicos do ventrículo esquerdo (VE) obtidas por estudo ecocardiográfico.	31
<b>Figura 5-</b> Análises funcionais do ventrículo esquerdo (VE) obtidos por ecocardiografia Doppler.	32
<b>Figura 6-</b> Marcador de lipoperoxidação [4-Hidroxinonenal (4HNE)]	33
<b>Figura 7-</b> Carbonilação de proteínas	34
<b>Figura 8-</b> Atividade das enzimas antioxidantes superóxidos dismutase (SOD) e catalase (CAT)	35
<b>Figura 9-</b> Curva de sobrevida representativa ao seguimento de 30 dias de acompanhamento.	36

## Sumário

<b>RESUMO</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	9
<b>1. Contextualização</b> .....	16
<b>2. Objetivo</b> .....	18
2.1. Objetivo geral.....	18
2.2. Objetivos específicos.....	18
<b>3. Material e Métodos</b> .....	19
3.1. Casuística e desenho experimental.....	19
3.2. Modelo experimental de IM.....	20
3.3. Preparação e ministração do Carvedilol.....	21
3.4. Protocolo de terapia de fotobiomodulação.....	22
3.5. Estudo morfofuncional cardíaco por Ecocardiografia.....	23
3.6. Teste de esforço físico.....	24
3.7. Análise do estresse oxidativo.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b> 25
3.8. Análise estatística.....	27
<b>4. Resultados</b> .....	29
<b>5. Discussão</b> .....	37
<b>6. Conclusão</b> .....	46
<b>7. Referências</b> .....	47
<b>ANEXOS</b> .....	58

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) apresenta alta prevalência, com impacto negativo na morbidade e mortalidade mundial<sup>1,2</sup>. Parcela significativa da população com IC possui o infarto do miocárdio (IM) como etiologia<sup>3</sup>. Este cenário é alarmante, considerando que a cardiopatia isquêmica está na vanguarda das doenças cardiovasculares, superando, inclusive a doença de Chagas como causa mais freqüente de IC, no Brasil<sup>1</sup>. Acrescenta-se como exemplo do impacto do IM na saúde pública, dados americanos, em que estimativas indicam que três milhões de indivíduos são afetados pelo IM e mais de 400 mil novos casos são relatados anualmente. Destes, aproximadamente 50% dos pacientes morrerão no período de 5 anos. Adicionalmente, 40% morrem no período de 12 meses após a primeira hospitalização por IC. Neste sentido, os gastos públicos em hospitalizações ultrapassam valores acima de trinta bilhões de dólares<sup>1,2,4</sup>.

Após o IM, o coração adapta-se por meio de um processo conhecido como remodelamento cardíaco. Este processo adaptativo é marcado por alterações hemodinâmicas acompanhadas de dilatação progressiva do coração<sup>5,6,7,8</sup>. Além das alterações morfofuncionais cardíacas, há diversos mecanismos que podem conduzir à IC pós-infarto. Reporta-se, como exemplo, o aumento da atividade dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona, o que constitui a base para o uso de beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina<sup>9</sup>. Além destes mecanismos, diversos mecanismos moleculares podem envolver-se na gênese da IC pós-infarto. A cicatrização sugere necrose dos cardiomiócitos, difusão e perda de elementos contráteis, associados ao depósito de tecido fibroso, contribuindo para a falha



progressiva da bomba muscular<sup>10,11,12,13,14</sup>. Acresça-se disfunções no transiente de  $\text{Ca}^{2+}$  e anormalidades sarcoméricas que, em conjunto, perpetuam em disfunção contrátil dos cardiomiócitos<sup>15,16</sup>.

Em nível molecular, a compreensão dos determinantes do remodelamento cardíaco pós-infarto também constitui alvo de investigação devido à complexidade dos mecanismos e vias de sinalização participantes. O foco em analisar um mecanismo específico permite atribuir ao estresse oxidativo participação efetiva na gênese da IC. Há relatos sólidos de aumento na liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS), como o radical superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e o radical hidroxila ( $\text{OH}$ )<sup>17,18</sup>. O “burst” de EROS causa lipoperoxidação do sarcolema, carbonilação protéica e dano ao DNA, circunstâncias que conduzem à morte dos cardiomiócitos<sup>19,20,21</sup>.

Considera-se que a EROS também pode causar prejuízo na contratilidade miocárdica por modificar o complexo proteico responsável pelo acoplamento excitação-contração. Menciona-se, ainda, que existe ativa ampla sinalização para o desenvolvimento de hipertrofia celular, como p53 (proteína relacionada à carcinogênese), MAP (proteínas quinases ativadas por mitógenos), outras quinases e sobrecarga intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . Enfim, o teor elevado de EROS pode causar remodelamento da matriz extracelular como resultado da ativação de metaloproteinases (MMP)<sup>13,22,23</sup>.

As informações precedentes constituem justificativa para investigação de ferramentas ou abordagens para amenizar a ação deletéria da EROS no coração infartado. Singular a essa proposta, a suplementação com vitaminas, o treinamento físico e a terapia com células tronco abrandaram o remodelamento cardíaco pós-infarto como resultado da ação antioxidante<sup>24,25,26</sup>.

Considerando a abordagem farmacológica de atenuação do estresse oxidativo, estudos experimentais <sup>27,28</sup> e ensaios clínicos<sup>29,30,31</sup> ilustram potente ação antioxidante do betabloqueador Carvedilol. Os seguintes efeitos foram associados ao tratamento com Carvedilol: (a) remoção da EROS e proteção do sarcolema à peroxidação lipídica <sup>32</sup>; (b) modulação da lesão tecidual por prevenção da depleção de vitamina E e glutathione<sup>29,31</sup>; (c) diminuição da morte de células endoteliais em resposta ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e OH<sup>-31,32</sup>; (d) cardioproteção para a apoptose <sup>27,29,31,32</sup>. Atribui-se também ao Carvedilol a capacidade de reverter o remodelamento cardíaco devido à miocardiopatia dilatada em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>33</sup>

É bem aceito que o LBI pode acelerar a regeneração do tecido alvo <sup>34</sup> e, considerando a cardiopatia isquêmica, há dados que atribuem à fotobiomodulação a capacidade para reduzir o tamanho do infarto e aumentar a vascularização do tecido remanescente a necrose <sup>35,36,37</sup>. Em estudo de nosso grupo de pesquisa, a aplicação do LBI na fase aguda do IM promoveu atenuação da disfunção cardíaca, diminuição do teor tecidual de citocinas pró-inflamatórias e aumento sérico de óxido nítrico em ratos infartados <sup>38</sup>.

Essas informações conduzem a acreditar na existência de efeito fotobiomodulador do LBI no aumento do estresse oxidativo no coração infartado, como bem documentado para tecidos distintos <sup>39,40,41</sup>. O vigor dessa informação foi contextualizada em estudo que descreveu que a fotobiomodulação preveniu a dilatação ventricular em um modelo experimental de isquemia e reperfusão cardíaca em ratos<sup>42</sup>. Nesse estudo, os benefícios foram associados à maior concentração miocárdica da proteína de choque térmico 70 (HSP70). Infelizmente, esses achados são apenas superficiais para considerar que a

fotobiomodulação pode atenuar o remodelamento cardíaco pós-infarto e, ainda, que os benefícios estejam relacionados à modulação positiva do estresse oxidativo. Por exemplo: (a) a maioria dos estudos mencionados não incluíram animais com tamanhos de infartos similares na amostragem. É bem aceito que a evolução para a IC é diretamente influenciada pela extensão da necrose, assim, essa variável deve ser bem controlada porque poderia constituir variável de confusão; (b) as investigações conduzidas para determinar a repercussão do LBI na fase crônica do IM consideraram animais com áreas pequenas de necrose, em que não resulta em desenvolvimento da IC; (c) a maioria dos estudos não expõem dados representativos do efeito da terapia com LBI no desempenho cardíaco; (d) não há trabalhos que aplicaram o LBI no curso da evolução para a IC, em que a intervenção foi conduzida somente na fase aguda do IM; (e) não é de conhecimento a existência de dados mostrando que o LBI pode reduzir a lesão miocárdica ligada ao aumento do estresse oxidativo, interpretada pelo aumento da lipoperoxidação ou carbonilação.

Em conjunto, as informações precedentes constituíram a base para realização desse estudo, estruturado para determinar a repercussão da terapia de fotobiomodulação com LBI associada ao tratamento com Carvedilol no remodelamento cardíaco pós-infarto em ratos. Postulou-se como hipótese que, a associação das terapias, poderia atenuar o remodelamento cardíaco em ratos com IM e, que os efeitos benéficos, poderiam ser associados com atenuação do estresse oxidativo miocárdico.

## **2. Objetivo**

### **2.1. Objetivo geral**

Analisar os efeitos da terapia com Carvedilol e fotobiomodulação com LBI no remodelamento cardíaco e estresse oxidativo em ratas infartadas com IC

### **2.2. Objetivos específicos**

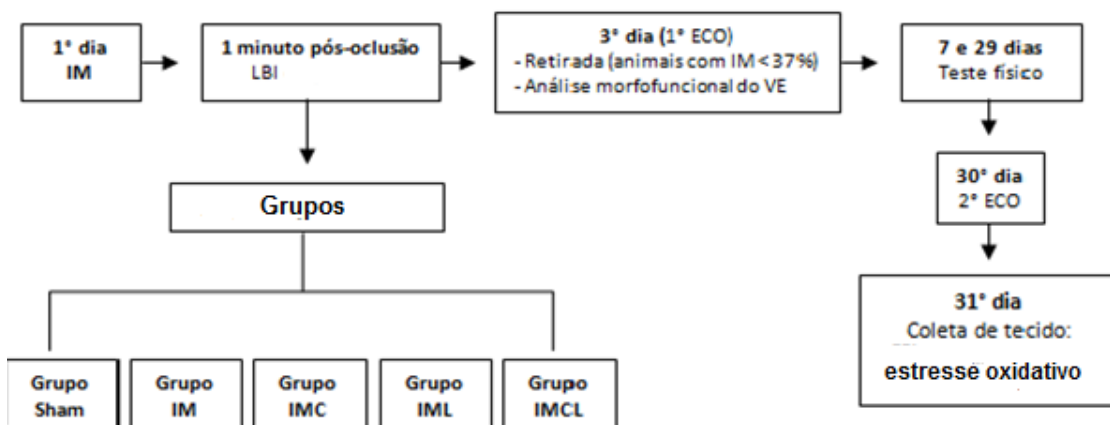
- Analisar o efeito do tratamento com Carvedilol e fotobiomodulação com LBI nas alterações estruturais e funcionais cardíacas em ratas com IC pós-infarto;
- Analisar a repercussão do tratamento com Carvedilol e fotobiomodulação com LBI no estresse oxidativo do miocárdio em ratas com IC pós-infarto;

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Casuística e desenho experimental

O estudo foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais da Universidade Nove de Julho sob o número 0016/2016. Um total de 88 ratas Wistars foram necessárias para compor o tamanho amostral final do estudo. Consideramos incluir 39 ratas (~32% do tamanho amostral) adicionais devido à elevada mortalidade no período agudo do infarto e a grande variabilidade no tamanho dos infartos obtidos<sup>43</sup>. Assim, o tamanho amostral final foi de 127 ratas, dispostas para um dos cinco grupos experimentais:

- Sham (N=12): animais submetidos a todo procedimento de indução do IM, porém, sem a realização do procedimento de oclusão coronária;
- Infarto não tratado (IM; N=14): animais que foram submetidos à IM e mantidos em água e ração;
- Infarto tratado com Carvedilol (IMC; N=12): animais que foram submetidos à IM e tratados com Carvedilol;
- Infarto tratado com laser (IML; N=13): animais que foram submetidos à IM, tratados com LBI e mantidos com ração e água sem Carvedilol;
- Infarto tratado com Carvedilol e laser (IMCL; N=13): animais que foram submetidos à IM e tratados com Carvedilol e LBI.



**Figura 1.** Desenho experimental. LBI, laser de baixa intensidade; VE, ventrículo esquerdo; ECO, ecocardiograma. IM, grupo infartado sem tratamento; IMC, grupo infartado submetido ao tratamento com Carvedilol; IML, grupo infartado submetido ao tratamento com LBI; IMCL, grupo infartado submetido ao tratamento com Carvedilol e LBI.

### 3.2. Modelo experimental de IM

O IM foi induzido como descrito em diversos estudos de nosso laboratório<sup>38,44,45</sup>. O procedimento consistiu em anestesia dos animais com isoflorano (Cristália, Itapira - SP, Brasil), vaporizado em oxigênio a 100% na dose de 5% para indução e 2% para manutenção em 0,5 l/min, submetidos à entubação orotraqueal e ventilados com pressão positiva em ventilador para roedores (Rodent ventilador Mod 683, Harvard Apparatus, Holliston, MA, EUA). Após tricotomia, realizou-se toracotomia no hemitórax esquerdo, no espaço intercostal em que o coração impacta o gradeado costal, em seguida foi realizada a ampliação do espaço intercostal com auxílio de pinça hemostática, seguida de compressão do hemitórax direito no sentido lateral, permitindo a exteriorização do coração. A artéria interventricular anterior foi identificada e dado um ponto com fio de sutura prolene 6-0 cerca de 1mm abaixo do bordo ântero-inferior do átrio esquerdo. Provocou-se hiperinsuflação pulmonar para que ocorra expansão do pulmão esquerdo e a toracotomia foi fechada por sutura em bolsa

previamente preparada na parede do tórax. Posteriormente, para a recuperação anestésica, os animais foram colocados separadamente em gaiolas que foram expostas a pouca luz, evitando-se a manipulação e o estresse do animal. Nos três dias seguintes os animais receberam uma injeção subcutânea de cloridrato de tramadol (5mg/kg) associado a 50mg/kg de dipirona, intramuscular a cada 8 horas para o controle da dor. Foram incluídos animais que apresentaram IM de dimensões  $\geq 37\%$  do VE em visualização ecocardiográfica<sup>46</sup>. Nos animais do grupo Sham foi realizado todo plano anestésico e procedimento para indução do IM, todavia, o fio de prolene foi apenas passado ao redor da artéria coronária interventricular anterior sem realização de qualquer oclusão. Esses animais também receberam, nos três dias seguintes a cirurgia, injeção subcutânea de cloridrato de tramadol (5mg/kg) associado a 50mg/kg de dipirona, intramuscular a cada 8 horas para o controle da dor.

### **3.3. Preparação e ministração do Carvedilol**

O Carvedilol de pureza de 99% foi disponibilizado pelo laboratório Baldacci (São Paulo, SP, Brasil) e foi dissolvido como previamente descrito em pequeno volume de dimetilsulfóxido (DMSO) e diluído com 1% de ácido acético em água<sup>47</sup>. A ministração foi iniciada no terceiro dia após oclusão coronária, sendo mantida até o final do estudo. Para as preparações, 174,825 mg de Carvedilol foram diluídos em 0,5 mL de DMSO, com acréscimo de 490 mL de água, em agitação estéril. Pautados em estudo piloto, estimou-se que para cada 28.6 ml de solução, os animais ingerem 10 mg/kg/dia de Carvedilol. Esta dose de Carvedilol foi mostrada atenuar o remodelamento cardíaco pós-infarto, associada a efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidantes e anti-apoptóticos<sup>48,49,50</sup>.

Semanalmente a dose de Carvedilol sofria ajuste de acordo com o peso dos animais. Os animais dos grupos Sham, IM-NT e IM+LBI receberam apenas água contendo DMSO e ácido acético diluídos na concentração acima.

### 3.4. Protocolo de terapia de fotobiomodulação

A terapia de fotobiomodulação foi iniciada após 1 minuto da indução do IM, com irradiação transtorácica, uma vez ao dia, três vezes por semana, durante o seguimento do estudo. Os parâmetros de irradiação estão apresentados na Tabela 1. A escolha dos parâmetros de irradiação foi pautada em estudo em andamento no laboratório, em que a energia aplicada constitui melhor dose para atenuar o remodelamento cardíaco pós-infarto (dados não mostrados). Além disso, a aplicação de dose similar foi hábil a reduzir o tamanho do IM e melhorar o desempenho ventricular em experimentos conduzidos na fase aguda do IM <sup>38</sup>.

**Tabela 1.** Protocolo de irradiação.

Pontos irradiados	9
Irradiações por ponto	1
Modo	Transtorácico
Modelo	Laser AlGalnp (Thera Laser DMC)
Comprimento de onda	830 nm
Potência	100 mW
Tempo por animal	200 seg
Tempo por ponto	22,22 segundos
Área irradiada	0,028 cm <sup>2</sup>
Energia total por animal	19,998 J
Energia total por ponto	2,22J
Densidade de energia	714 J/cm <sup>2</sup>
Densidade de potência	3,57 W/cm <sup>2</sup>



### 3.5. Estudo morfofuncional cardíaco por ecocardiografia

Todos os animais foram submetidos à análise ecocardiográfica com três dias e quatro semanas após IM e, em período idêntico para o grupo SHAM. Após anestesia com mistura de quetamina (50mg/Kg, Dopalen®, Vertbrands, Paulínia, SP, BRA) e Xilazina (10 mg/Kg, Anesadan®, Vetbrands, Paulínia, SP, BRA) e tricotomia da face anterior do tórax, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e três eletrodos foram colocados nas patas para obtenção do traçado eletrocardiográfico simultâneo à imagem ecocardiográfica. Os exames foram conduzidos em aparelho HP SONOS 5500®, para obter imagens cardíacas em tempo real nos modos mono e bidimensional, além da velocidade de fluxo por efeito Doppler espectral, com profundidade de 3 cm e transdutor de 12 MHz. As imagens em cortes transversais do ventrículo esquerdo (VE) foram gravadas em fitas de vídeo para posterior análise. Foram utilizadas as janelas paraesternal esquerda (corte longitudinal e transversal) e apical (quatro câmaras). As áreas do VE ao final da diástole (AdVE) e ao final da sístole (AsVE) foram analisados em modo bidimensional. A presença de IM e sua extensão, e a função sistólica do VE também foram analisadas. O tamanho do IM foi estimado por padronização previamente descrita em nosso laboratório<sup>51</sup>. O tamanho do IM foi expresso como % do VE para inclusão dos animais no estudo e em comprimento cicatricial<sup>52</sup>. A função sistólica do VE foi avaliada pela fração de encurtamento da área transversa (FEAT) com a seguinte equação:  $FEAT = [(AdVE - AsVE) / AdVE] \times 100\%$ . A função diastólica foi determinada por meio dos índices derivados da curva de velocidade do fluxo diastólico mitral obtido por técnica Doppler pulsátil.

A curva de velocidade do fluxo diastólico foi obtida à partir da imagem apical das quatro câmaras, posicionando-se a amostragem de volume próximo à face ventricular da valva mitral. Foram determinadas: [1] Onda E: maior valor da velocidade de fluxo inicial do enchimento ventricular; [2] Onda A: maior valor da velocidade de fluxo telediastólico mitral; [3] Relação E/A: razão entre a velocidade máxima das ondas E e A. A curva de velocidade de fluxo sistólico na artéria pulmonar no plano para-esternal transversal da base foi determinada com amostra de volume do Doppler pulsátil posicionada após o plano valvar. Um padrão específico para hipertensão pulmonar foi analisado: a identificação de entalhe no gráfico da curva do Doppler causado pela redução abrupta da velocidade do fluxo de saída do ventrículo direito.

### **3.6. Teste de esforço físico**

O teste de esforço foi aplicado no 7<sup>o</sup> (avaliação inicial) e 29<sup>o</sup> (avaliação final) dias de experimento no período matutino. Os animais foram submetidos a três dias de familiarização ao exercício em esteira rolante antes da condução do teste de esforço (Panlab/Harvard-ApparatusOxylet System, Harvard Bioscience Company, Massachusetts, EUA): 1<sup>o</sup> dia - 25 cm/s (5 minutos), 34 cm/s (5 minutos) e 42 cm/s (5 minutos); 2<sup>o</sup> dia - 25 cm/s (4 minutos), 34 cm/s (4 minutos), 42 cm/s (4 minutos) e 50 cm/s (3 minutos); 3<sup>o</sup> dia - os animais realizaram exercício por 16 minutos com as seguintes velocidades: 25 cm/s (2 minutos), 34 cm/s (2 minutos), 42 cm/s (2 minutos), 50 cm/s (2 minutos), 59 cm/s (2 minutos), 67 cm/s (2 minutos), 75 cm/s (2 minutos) e 84 cm/s (2 minutos). O teste de

esforço foi caracterizado por período de aquecimento de dois minutos a 25 cm/s, então, a velocidade da esteira foi aumentada 9 cm/s a cada dois minutos até os animais atingirem a exaustão<sup>53</sup>, sendo a velocidade máxima utilizada como medida indireta de capacidade física.

### **3.7. Análise do estresse oxidativo**

#### **Preparação da amostra tecidual**

Fragmentos da área remota ao IM foram homogeneizados por 30 segundos em solução de KCl 1,15% e fluoreto de fenil metil sulfonila (PMSF), na concentração de 100 mmol/L em isopropanol e 10µL/mL de KCl adicionado. Os homogenatos foram centrifugados por 10 minutos a 3000 rpm em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (Eppendorf, modelo 5804-R) e, o sobrenadante foi utilizado para dosagem de proteínas por método de Bradford.

#### **Atividade da Superóxido dismutase (SOD)**

A técnica baseia-se na inibição da reação do radical superóxido com Piragalol. Na impossibilidade de determinação da concentração da enzima e sua atividade em termos de substrato consumido por unidade de tempo, utiliza-se a quantificação em unidades relativas. A unidade de SOD foi definida como a quantidade de enzima que inibe em 50% a velocidade de oxidação do detector. A oxidação do Pirogalol leva à formação de produto colorido detectado a 420 nm por 2 minutos. A atividade da SOD foi determinada pela velocidade de formação do Pirogalol oxidado. O meio de reação consiste em 20 mL de homogenato, 973 mL de tampão Tris-fosfato a

50 mmol/L (pH 8,2), 8 mL de Pirogalol a 24 mmol/L e 4 mL de CAT a 30 mmol/L. A curva padrão foi obtida com três concentrações de SOD (0,25; 0,5; 1; U) para determinar a equação da reta.

### **Atividade da Catalase (CAT)**

A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) é diretamente proporcional à atividade da CAT. Desta forma, o consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser utilizado como medida de atividade da CAT. O ensaio consiste em determinar a diminuição da absorbância a 240 nm, utilizando-se cubetas de quartzo. O ensaio é conduzido com solução tampão constituída de fosfato a 50 mmol/L em pH 7,4. Foram adicionados 9 mL deste tampão e 10 mL de amostra de tecido na cubeta do espectrofotômetro, sendo esta mistura descontada contra um branco de tampão fosfato. A seguir, adiciona-se 35 mL de peróxido de hidrogênio (0,3 mol/L) e monitora-se diminuição da absorbância em espectrofotômetro Biospectro (Boveris & Chance, 1973).

### **Western blot**

Amostras de proteína miocárdica da área remota ao infarto (~ 30 µM) foram submetidas à eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida (8 ou 12%, BioRad, USA). Após separação, as proteínas foram transferidas para membranas de PVDF (Immobilon IPVH00010, Merck-Millipore; Taunton, MA, EUA). A eficiência da transferência e a igualdade da carga de proteínas foram verificadas pela coloração com Ponceau S. As membranas foram bloqueadas em TBST (50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.4) contendo BSA (5%). As proteínas transferidas foram incubadas com anticorpos

primários específicos, incluindo anti-4HNE (1:500, Abcam) e GAPDH (1:1000; Abcam) durante 12 horas a 4°C. Após lavagem com TBST, as membranas foram expostas aos anticorpos-secundários, detectados por reagentes de quimiluminescência (ECL Kit, AmerSHAM, EUA). Marcadores de peso molecular (Bio-Rad) foram usados para identificar as proteínas. A expressão proteica foi determinada por imagem obtida pelo fotodocumentador (ImageQuant 4000mini, GE, Alemanha) e a densidade óptica relativa foi obtida em *software* do próprio fotodocumentador.

### **Carbonilação de proteínas**

O conteúdo total de proteínas carboniladas foi analisado no miocárdio remoto ao infarto utilizando kit de detecção Abcam (ab178020; Abcam, Cambridge, MA, USA). Cargas iguais de 10 µg de proteína foram utilizadas em todas as amostras e a preparação da eletroforese e quantificação atenderam protocolo estabelecido pelo fabricante<sup>55</sup>.

### **3.8. Análise estatística**

Todos os dados foram apresentados como média ± erro padrão da média. O teste de Kolmogorovi-Smirnov foi aplicado para analisar a distribuição gaussiana dos dados. Dados com distribuição normal foram analisados com ANOVA uma ou duas vias complementada pelos testes de Student Newman-Keuls ou Bonferroni. Dados não paramétricos foram analisados com o teste de Kruskal-Wallis complementado pelo teste de Dunns. A probabilidade de sobrevida em 30 dias de acompanhamento foi estimada com teste de Kaplan-Meier e o teste de log-rank de Mantel-Cox

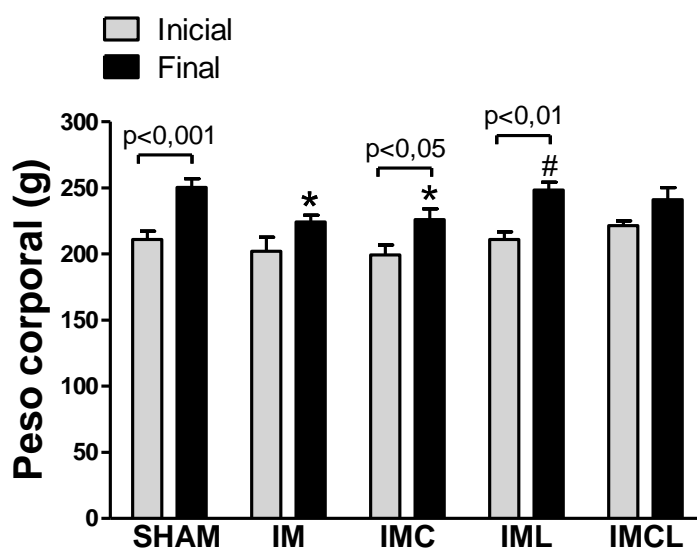
foi usada para comparar a sobrevida.

Todas as avaliações foram realizadas com o programa estatístico GraphPadPrisma, versão 5.0 (San Diego, CA, EUA). O valor de  $p \leq 0,05$  foi adotado como nível de significância.

#### **4. RESULTADOS**

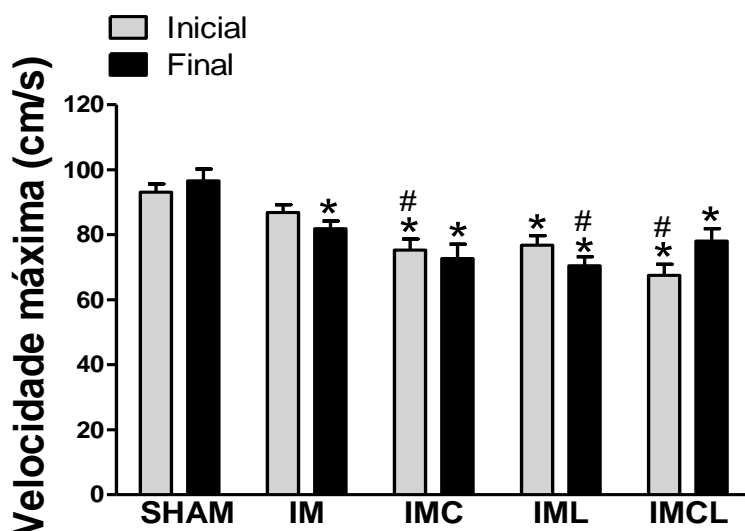
Os resultados apresentados inicialmente estão relacionados ao peso corporal inicial e final dos animais (Figura 2). Análises de dados no início do

estudo indicaram inexistência de valores significativamente diferentes entre os grupos experimentais. Todavia, ao final do estudo, os grupos IM e IMC apresentaram valores de massa corporal significativamente inferiores ao grupo SHAM. Houve, também, diferença significativa na comparação do grupo IML com os grupos IM e IMC. Aumentos da massa corporal ao longo do período de acompanhamento foram evidentes somente para os grupos SHAM, IMC e IML, respectivamente.



**Figura 2.** Peso corporal inicial e final dos animais. ANOVA duas vias para amostras repetidas e pós-teste de Bonferroni foram aplicados nas análises. \* $p < 0,05$  vs. grupo SHAM para o momento final; # $p < 0,05$  vs. grupos IM e IMC para o momento final. SHAM (n=12); IM (n=14); IMC (n=12); IML (n=13); IMCL (n=13).

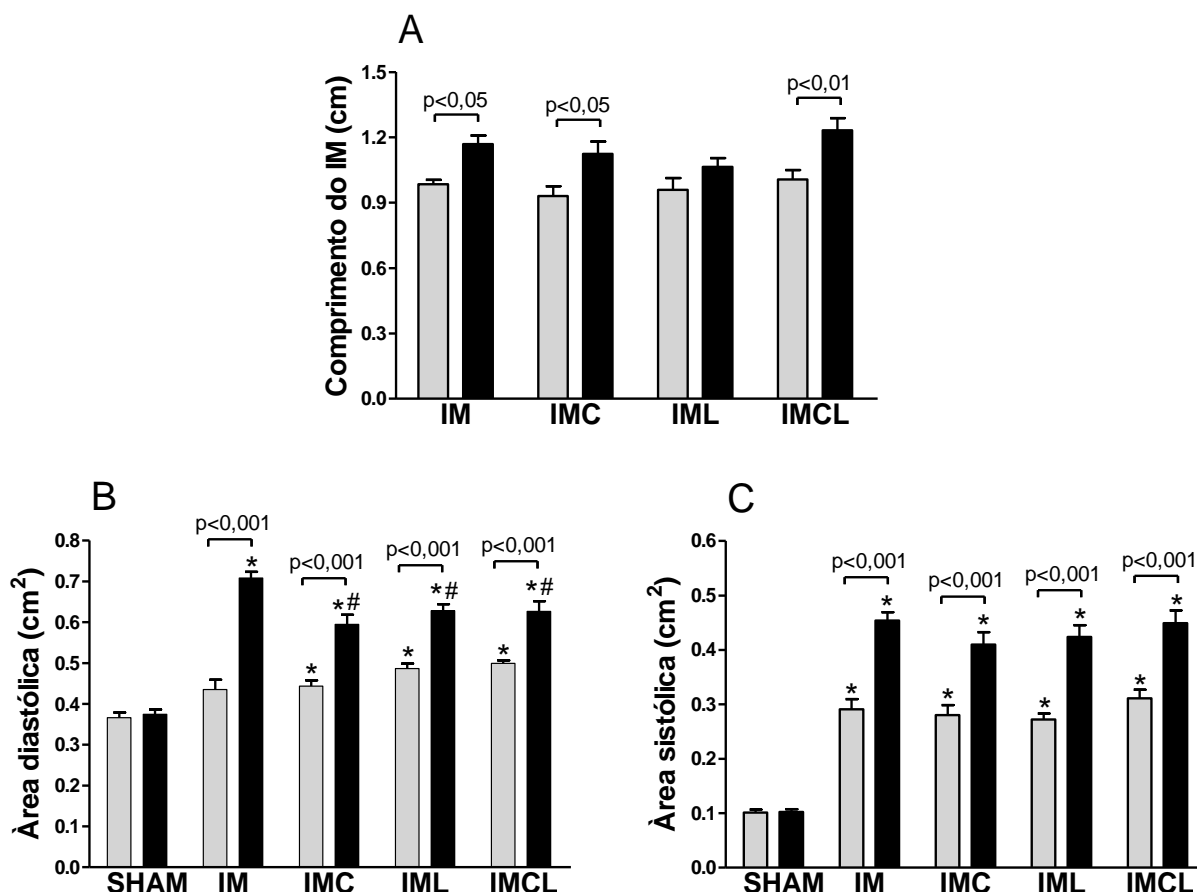
A seguir estão dispostos dados referentes desempenho físico aeróbio obtidos no início (7 dias) e final (29 dias) do estudo (Figura 3). Nota-se que, para os grupos IMC, IML e IMCL, o desempenho físico já foi menor com 7 dias de IM na comparação com o grupo SHAM. A avaliação com 29 dias de seguimento revelou que todos os grupos infartados, independentemente de qualquer intervenção, apresentaram depressão de desempenho físico.



**Figura 3.** Teste físico realizado em esteira rolante com sete (inicial) e 29 (final) dias pós-IM. ANOVA duas vias para amostras repetidas e pós-teste de Bonferroni foram aplicados nas análises. ANOVA duas vias para amostras repetidas completamente pelo teste de Bonferroni foi aplicada nas análises. \* $p < 0,01$  vs. grupo SHAM para o respectivo momento; # $p < 0,05$  vs. grupos IM para o respectivo momento. SHAM (n=12); IM (n=14); IMC (n=12); IML (n=13); IMCL (n=13).

Dados representativos de avaliações morfológicas do VE são ilustrados na Figura 4, em que os dados foram obtidos por exame ecocardiográfico. Considerando a extensão da área necrótica, ambas terapias, isoladas ou combinadas, não resultaram em benefícios. Nota-se, ainda, que o comprimento do infarto aumentou ao longo do estudo para os grupos IM, IMC e IMCL. Corações infartados apresentaram dilatação cavitária ao longo do estudo, em que área sistólicas e diastólicas foram significativamente maiores que no grupo SHAM. Merece destaque a repercussão positiva das intervenções, em que as terapias isoladas e combinadas resultaram em áreas diastólicas menores na comparação com o grupo IM ao final do estudo (Figura 4A).

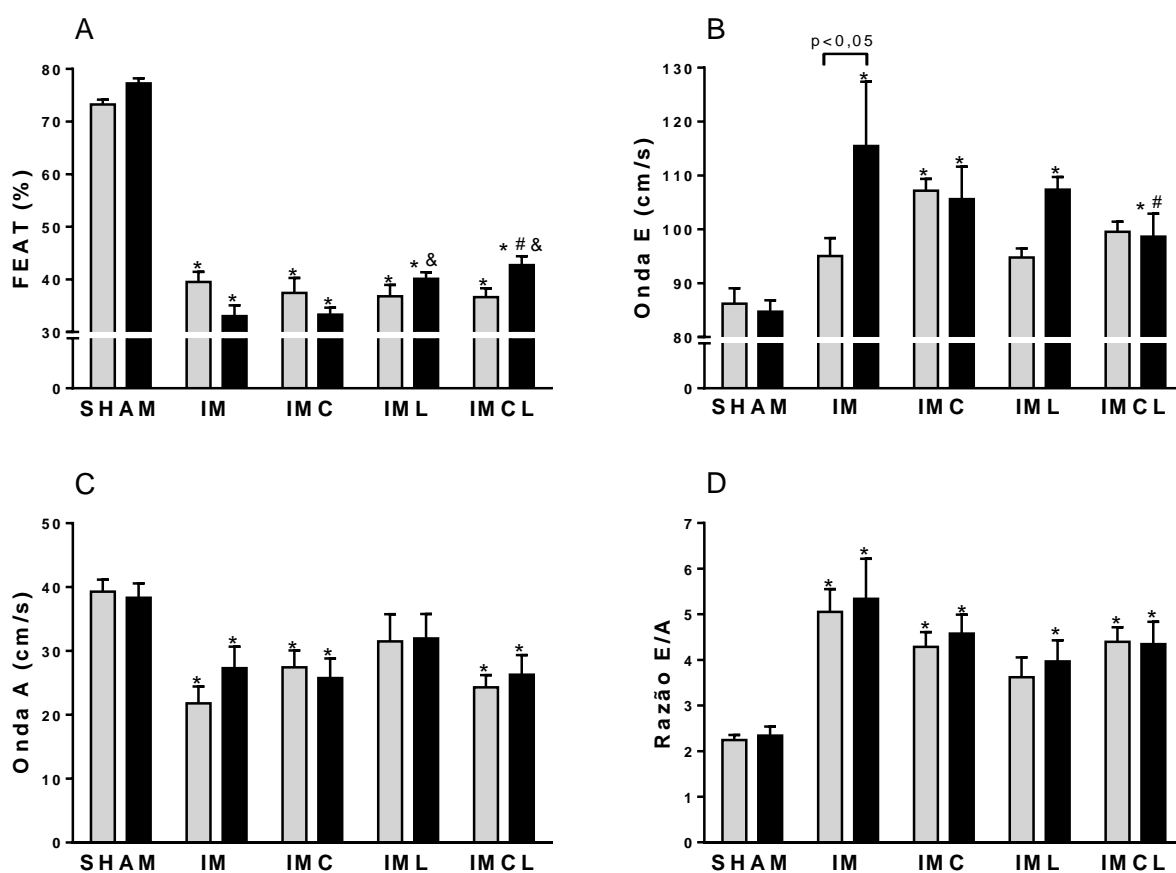




**Figura 4.** Dados morfológicos do ventrículo esquerdo (VE) obtidas por estudo ecocardiográfico. A: comprimento da cicatriz do infarto do miocárdico. B: área diastólica do VE. C: área sistólica do VE. ANOVA duas vias para amostras repetidas e pós-teste de Bonferroni foram aplicados nas análises estatísticas. \* $p < 0,05$  vs. grupo SHAM; # $p < 0,05$  vs. grupo IM. SHAM (n=12); IM (n=14); IMC (n=12); IML (n=13); IMCL (n=13).

A Figura 5 ilustra dados de função VE sistólica e diastólica obtidas em exame ecocardiográfico. A função sistólica foi determinada utilizando a FEAT como indicadora, em que todos os animais infartados exibiram depressão de desempenho já com três dias após oclusão coronariana (Figura 5A). A repercussão das terapias isoladas foi pouco expressiva, em que melhora significativa foi observada quando o Carvedilol foi administrado em junção com o LBI. Decorre que, os valores de FEAT foram significativamente superiores no grupo IMCL em comparação ao grupo IM e IMC, respectivamente. Em que pese

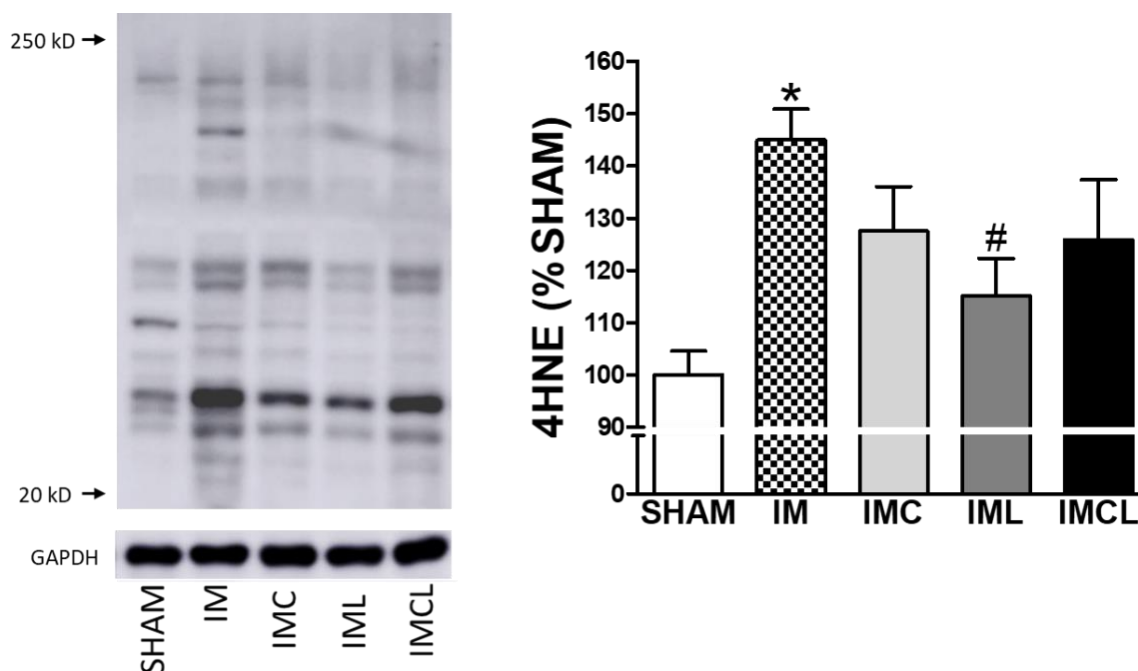
a repercussão das terapias no desempenho diastólico de corações infartados, benefícios foram constatados para a fase inicial da diástole do VE (Figura 5B). Ratos infartos (grupo IM) exibiram aumento significativo da onda E durante o seguimento do estudo, circunstância não constatados para os demais grupos experimentais. Acresça-se que a combinação de Carvedilol e LBI resultou valores de onda E do grupo IMCL significativamente menores do que no grupo IM ao final do estudo. Com exceção do grupo IML, os valores de onda A foram significativamente menores na comparação com o grupo SHAM (Figura 5C). Todos os grupos infartados apresentaram valores maiores de razão E/A na comparação com grupo SHAM.



**Figura 5.** Análises funcionais do ventrículo esquerdo (VE) obtidos por ecocardiografia Doppler. A: fração de encurtamento da área transversa (FEAT). B: onda E. C: onda A. D: razão E/A. ANOVA duas vias para amostras repetidas e pós-teste de Bonferroni foram aplicados nas análises estatísticas. \* $p < 0,05$  vs. grupo SHAM; # $p < 0,05$  vs. grupo

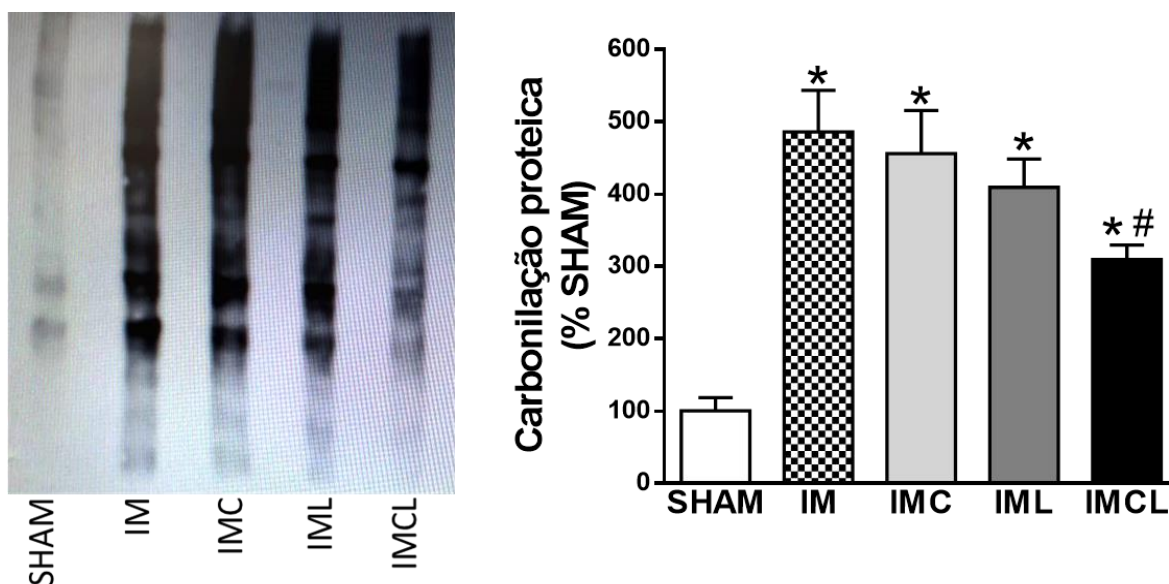
IM;  $^{\&p}<0,05$  vs. grupo IMC. SHAM (n=12); IM (n=14); IMC (n=12); IML (n=13); IMCL (n=13).

Dados estresse oxidativo estão disponíveis na Figura 6, em que o 4-hidroxinonenal (4HNE) foi utilizado como marcador de peroxidação lipídica no miocárdio remoto ao infarto. As análises foram conduzidas em amostras coletadas com 31 dias após oclusão coronariana. Nota-se que a expressão do 4HNE foi significativamente maior no grupo IM em comparação ao grupo SHAM. Embora houve aumento do conteúdo de 4HNE nos grupos tratados com carvedilol e LBI, a diferença não foi estatisticamente significativa na comparação com o grupo SHAM. Além disso, ratos que foram submetidos somente a fotobiomodulação apresentaram conteúdo significativamente menor de 4HNE na comparação com ratos infartados sem tratamento.



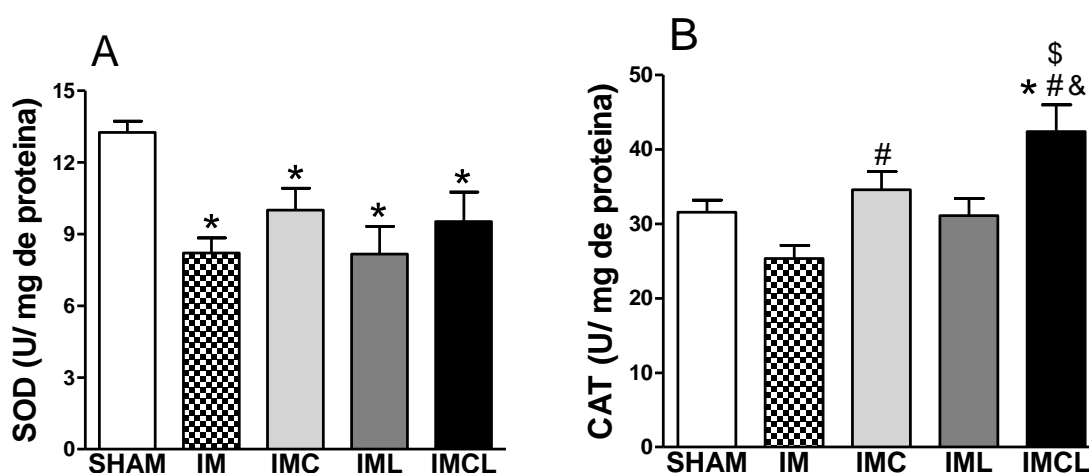
**Figura 6.** Marcador de lipoperoxidação (4-Hidroxinonenal (4HNE)) na área remota ao infarto e em área correspondente para os animais do grupo SHAM. Amostras teciduais representativas de 31 dias de estudo. A esquerda reside fotografia típica das bandas representativas de 4HNE. ANOVA uma via complementada pelo teste de *Student Newman-Keuls* foi aplicada nas análises. \* $p<0,01$  vs. grupo SHAM; # $p<0,05$  vs. grupo IM. SHAM (n=8); IM (n=7); IMC (n=7); IML (n=6); IMCL (n=7).

O aumento do estresse oxidativo pode resultar em aparecimento de grupos carbonila em proteínas, assim, nós analisamos a expressão de proteínas carboniladas no miocárdio remoto ao infarto e em área correspondente para o grupo SHAM. Como esperado, o conteúdo de proteínas carboniladas foi quase imperceptível nos animais saudáveis, situação que diferiu dos demais grupos experimentais submetidos ao IM (Figura 7). Deste modo, no miocárdio de ratos dos grupos IM, IMC e IML o conteúdo de proteínas carboniladas superou em quatro vezes os valores encontrados no grupo SHAM. Benefícios foram evidentes somente nos animais submetidos à combinação terapêutica com Carvedilol e LBI, em que o teor de proteínas carboniladas no grupo IMCL foi significativamente menor em comparação ao grupo IM.



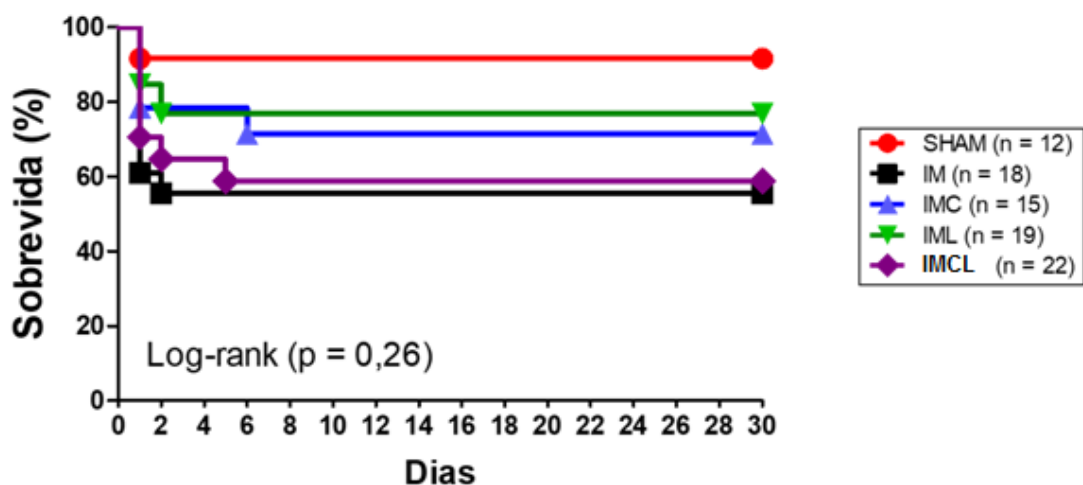
**Figura 7.** Carbonilação de proteínas no miocárdio remoto ao infarto e em área correspondente para os animais do grupo SHAM. Amostras teciduais representativas de 31 dias de estudo. A esquerda reside fotografia típica das bandas representativas de carbonilação. ANOVA uma via complementada pelo teste de *Student Newman-Keuls* foi aplicada nas análises. \* $p < 0,01$  vs. grupo SHAM; # $p < 0,05$  vs. grupo IM. SHAM (n=6); IM (n=8); IMC (n=7); IML (n=9); IMCL (n=7).

Na Figura 8 são ilustrados dados referentes a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) no miocárdio remoto ao infarto. Nota-se que, ratos infartados com IC apresentaram redução significativa na atividade da SOD, em que não houve benefícios das terapias isoladas ou combinadas (Figura 8A). A atividade da CAT não foi significativamente menor no grupo IM em comparação com o grupo SHAM, todavia, os grupos IMC e IMCL exibiram aumento significativo na atividade enzimática. Destaque para o grupo IMCL, em que a atividade da CAT foi significativamente superior a valores encontrados nos demais grupos experimentais.



**Figura 8.** Atividade das enzimas antioxidantes superóxidos dismutase (SOD; painel A) e catalase (CAT; painel B) no miocárdio remoto ao infarto e em área correspondente para os animais do grupo SHAM. Amostras teciduais representativas de 31 dias de estudo. ANOVA uma via e pós-teste de *StudentNewman-Keuls* foram aplicados nas análises estatísticas. \* $p < 0,05$  vs. grupo SHAM; # $p < 0,05$  vs. grupo IM; & $p < 0,05$  vs. grupo IMC. SHAM (n=6); IM (n=9); IMC (n=8); IML (n=5); IMCL (n=4).

Curvas de sobrevivência foram plotadas para analisar a repercussão das intervenções, em que não houve diferenças significantes entre os grupos ao longo de 30 dias de seguimento (Figura 9).



**Figura 9.** Curva de sobrevivência representativa ao seguimento de 30 dias de acompanhamento. A curva de sobrevivência foi construída com animais sobreviventes após uma hora da intervenção cirúrgica para indução de infarto do miocárdio ou cirurgia simulada (SHAM).

## 5. DISCUSSÃO

Empregamos o modelo experimental de IM induzido por oclusão coronariana para analisar a repercussão da terapia farmacológica com Carvedilol e LBI na

evolução para IC. Esse modelo experimental é bem consolidado na literatura e padronizado em nosso laboratório, com repercussões cardíacas semelhantes às observadas em humanos<sup>56,57,58</sup>.

A opção pelo tratamento com Carvedilol é pautada na indicação do fármaco como escolha na prática clínica durante a evolução para a IC de etiologia isquêmica<sup>29,30,31</sup>. Assim, a literatura é concordante em pontuar que esse beta-bloqueador atenua o remodelamento cardíaco pós-infarto em animais de laboratório e humanos<sup>59,60,61</sup>. Em relação à repercussão da fotobiomodulação com LBI, os estudos disponíveis são intrigantes, porém assolados por limitações que pormenorizam os resultados. Enquanto existem evidências para melhora da aptidão física, do tamanho da área necrótica e das características morfofuncionais cardíacas, várias limitações são pontuadas, como: heterogeneidade do gênero dos animais, dispositivo de LBI e parâmetros de irradiação empregados; ausência de controle de variáveis importantes, como exemplo, a composição de grupos experimentais sem o controle do tamanho dos infartos; ausência de procedimentos de randomização ou cegamento; estudos, em sua maioria, com desenho transversal, em que a casualidade dos resultados não pode ser negada<sup>62</sup>.

Animais infartados não tratados (grupo IM) e submetidos somente a terapia com Carvedilol exibiram menor peso corporal em comparação com o grupo SHAM, situação que não vigorou nos grupos IML e IMCL. O mecanismo pelo qual o IM afeta no ganho de peso corporal ainda não é completamente conhecido. Atribui-se participação a redução da ingestão alimentar; distúrbios gastrointestinais inerentes à má-absorção de nutrientes; a ativação neuro-hormonal pró-inflamatória e pró-oxidante, que culminam em proteólise, atrofia,

necrose e apoptose das células musculares<sup>63</sup>. Em conjunto, esses mecanismos cooperam para explicar a prevalência de 20 a 47% de sarcopenia em pacientes com IC<sup>65</sup>. Deve-se mencionar que, nos grupos submetidos ao LBI, a massa corporal ao final do estudo foi similar ao grupo SHAM. É difícil estabelecer as razões para esses achados, mas o potencial efeito do LBI em abrandar a inflamação pós-infarto poderia constituir hipótese aceitável<sup>38,62</sup>.

A capacidade funcional foi avaliada por meio de teste de esforço de intensidade máxima em esteira rolante e, como presumido, ratos com IC pós-IM expressaram redução da resistência aeróbia<sup>65,66</sup>. Considerando que o tratamento com Carvedilol surtiu benefícios no remodelamento cardíaco, consideramos que a depressão na resistência aeróbia poderia ser atenuada, entretanto, essa hipótese não foi apoiada nesse estudo. A melhora da resistência aeróbia despertada por beta-bloqueadores não é consensual na literatura, com existência de dados positivos ou nulos<sup>67,68</sup>. Resultado semelhante foi registrado para a aplicação do LBI isolada ou associada ao Carvedilol. Esses achados dificultam a conclusão definitiva sobre o papel do LBI no desempenho físico de ratos infartados na medida que existe pouca investigação sobre a repercussão da fotobiomodulação. Encontramos um único estudo onde os autores aplicaram diodo emissor de luz (LED) no músculo gastrocnêmio de ratos infartados durante oito semanas e observaram melhora na distância percorrida e velocidade máxima de corrida<sup>69</sup>. É difícil estabelecer a razão de não encontrarmos melhora na aptidão física com a fotobiomodulação, mas alguns pontos podem ser considerados. No trabalho de Capalonga<sup>69</sup> foram incluídos animais com infartos pequenos (~24% do VE) e que não desencadeiam a IC. Além disso, o tipo de luz e a região irradiada (gastrocnêmio) foram diferentes das estabelecidas em nosso



trabalho. Portanto, o impacto da fotobiomodulação na capacidade funcional de ratos com IC carece de investigação.

Os dados disponíveis na Figura 4 indicam que no grupo tratado somente com LBI houve prevenção no aumento do tamanho do IM. Esse resultado pode ser atribuído ao tamanho amostral, em que o tamanho da necrose miocárdica pode ser muita variável mesmo com a inclusão de animais com infartos estabelecidos como  $\geq 37\%$ . Relata-se, ainda, que não houve diferenças significantes entre os grupos para o tamanho do IM ao final do estudo, o que constitui achado comum para ratos infartados submetidos ao tratamento com Carvedilol<sup>70,71</sup>

A respeito da fotobiomodulação, lesões miocárdicas menores constituem achado principal na literatura<sup>35,37,38,72</sup>, situação que não vigorou nesse estudo. Alguns aspectos podem ser considerados para entender o efeito nulo do LBI na extensão do IM. Incluímos somente animais com tamanhos similares de IM para evitar que variabilidade na extensão da lesão pudesse influenciar negativamente os resultados obtidos, assim, o desenho do estudo não permite analisar apropriadamente o impacto do LBI no tamanho do IM. Outro ponto importante é a análise prospectiva dos dados, em que o LBI foi aplicado durante todo seguimento do estudo. Resultados positivos do LBI provêm de investigações em que as irradiações foram aplicadas imediatamente ou alguns minutos após oclusão coronária<sup>35,36,38</sup>, por conseguinte, o impacto do LBI foi analisado somente na fase aguda da doença. Esses dados, em conjunto com a informação disponível na Figura 4, são sugestivos de que os benefícios da fotobiomodulação em reduzir o tamanho do IM são evidentes na fase aguda do remodelamento cardíaco.

Os achados de menor área diastólica em animais tratados com Carvedilol e LBI possuem implicações importantes para evolução da IC (Figura 4). É conhecido que ventrículos maiores oneram o desenvolvimento de pressão e, assim, a dilatação do VE pós-infarto implica em maior esforço miocárdico e menor eficiência de bomba<sup>73</sup>. Esse conceito é amparado por dados que associam diâmetros maiores das cavidades esquerdas com piora funcional em ratos com IC<sup>74</sup>. Outros estudos que ministraram diferentes doses de Carvedilol também apresentaram resultados similares aos nossos<sup>75,76</sup>. Quanto à fotobiomodulação, as poucas evidências disponíveis são inconclusivas – há trabalhos que apresentaram dados positivos ou nulos<sup>62</sup>.

A análise da função sistólica por ecocardiografia não revelou benefícios do Carvedilol. Inicialmente, imaginávamos que o fármaco poderia atenuar a disfunção sistólica, como evidenciado por estudos prévios que valeram-se de doses diferentes da ministrada em nosso estudo<sup>71,75,77</sup>. Ao analisar nossos dados em comparação com a literatura, aparentemente há um efeito dose-resposta do Carvedilol. Nota-se que benefícios para a função sistólica do VE são mais evidentes em estudos que empregaram regimes de tratamento de doses baixas (exemplo: 1 mg/kg/dia) em comparação a doses altas como a preconizada nesse trabalho. Além disso, outros investigadores que trataram ratos infartados com Carvedilol na dose de 10 e 20 mg/kg/dia também não observaram melhora significativa da função sistólica<sup>50,71,76</sup>.

A ação isolada do LBI na função sistólica foi idêntica à do Carvedilol, com redução evidente da FEAT. Infelizmente, a literatura é carente de estudos que analisam o papel do LBI aplicado no curso de evolução para IC pós-infarto, em que benefícios foram noticiados para dados obtidos na fase aguda da doença<sup>38</sup>.

Quando a análise funcional cardíaca foi conduzida em animais em estágio de IC, em que o LBI foi aplicado na fase precoce ou tardia do IM, respectivamente, não há relatos de benefícios da fotobiomodulação<sup>56,72,78</sup>. O que desperta interesse é a ação da combinação das terapias em atenuar a disfunção sistólica e diastólica do VE. Como notado na Figura 5, o grupo IMCL apresentou melhora nos valores da FEAT e onda E ao final do estudo. A explicação para o efeito sinérgico das terapias em melhorar o desempenho ventricular precisa ser investigada.

O aumento de EROS gera desbalanço redox e, por consequência, resulta em aumento de peroxidação lipídica e formação de aldeídos citotóxicos, como o 4HNE. Nossos dados de aumento na expressão de 4HNE no grupo IM são sugestivos de aumento da peroxidação lipídica despertada pela EROS na IC, corroborando achados prévios da literatura<sup>79</sup>. Além de ser utilizados como marcador de lipoperoxidação, o 4HNE possui implicação importante na função miocárdica. O 4HNE pode interagir com resíduos de cisteína, histidina e lisina de proteínas de controle do metabolismo e contratilidade de cardiomiócitos, o que resulta em disfunção cardíaca<sup>80</sup>. Assim, o aumento do 4HNE pode, em parte, ser responsável pelos valores menores de FEAT encontrados nos animais do grupo IM. Por outro lado, o conteúdo menor de 4HNE no miocárdio também constitui hipótese para que a disfunção sistólica esteja atenuada nos animais a terapia combinada de Carvedilol e LBI. De fato, a redução desse aldeído está diretamente associada com disfunção cardíaca. Toma-se como exemplo o estudo de Nakamura et al<sup>29</sup>, conduzido em pacientes com cardiomiopatia dilatada, em que reduções do teor de 4HNE no miocárdio foram associadas com melhora da fração de ejeção do VE após o tratamento com Carvedilol. Desse estudo, ainda podemos inferir acerca da menor dilatação ventricular encontrada

em nossos casos, nos ratos tratados com Carvedilol (Figura 4B). Ocorre que, Nakamura et al<sup>29</sup> também observaram que o tratamento com Carvedilol resultou em redução dos diâmetros ventriculares diastólicos e sistólicos. Desperta interesse o fato do LBI, isoladamente, gerar benefícios similares ao Carvedilol no que que concerna a dilatação VE e expressão de 4HNE. Evidentemente que a ação sinergista das terapias fomenta maior interesse, em que a melhora da função sistólica (FEAT) e diastólica (onda E menor: IMCL vs. grupo IM) do VE foi acompanhada de normalização do teor de 4HNE para níveis similares ao do grupo SHAM. Considera-se o fato de que houve atenuação no aumento de proteínas carboniladas somente quando da interação da terapia farmacológica com o LBI.

Embora a menor concentração de 4HNE nos grupos infartados e tratados constitua indicativo de que houve atenuação da peroxidação lipídica, não é possível descartar a hipótese que houve, também, maior remoção do aldeído, principalmente ligado ao tratamento com Carvedilol. Sabe-se que existem três vias para manter a homeostasia intracelular do 4HNE<sup>81</sup>. Primeiro, o 4HNE pode ser reduzido para 1,4-dihidroxi-2-nonenal pela aldo-ceto redutase ou pela enzima desidrogenase álcool. Segundo, o 4HNE pode ser oxidado para ácido 4-hidroxi-2-não acético pela enzima aldeído desidrogenase. Terceiro, podem existir reações catabólicas do 4HNE via formação de adutos com glutatona de forma espontânea ou mediadas pela glutatona S transferase. Esse mecanismo, via glutatona, pode ter mediado maior remoção de 4HNE nos ratos tratados com Carvedilol e, assim, ter contribuído para a menor concentração do aldeído (Figura 6). A base para essa hipótese provem de estudos mostrando que o tratamento com Carvedilol resulta em aumento na concentração de glutatona

em modelo experimental de IC<sup>50,82</sup>. A respeito do papel do LBI, não há dados ou estudos conduzidos para determinar se a fotobiomodulação pode alterar a homeostasia celular do 4HNE.

Para caracterizar como as terapias poderiam proteger o miocárdio infartado do estresse oxidativo, analisamos a atividade tecidual de duas importantes enzimas antioxidantes, SOD e CAT. A SOD catalisa a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio e, a CAT, decompõe o peróxido de hidrogênio. Há estudos mostrando que o Carvedilol pode aumentar a atividade dessas enzimas em diferentes modelos experimentais de IC<sup>83</sup>. Esses efeitos são atribuídos à ação antioxidante direta do Carvedilol, à ação indireta em bloquear a atuação das catecolaminas no miocárdio, à ação anti-isquêmica por suas propriedades vasodilatantes e à ação de modulação da homeostase no transiente de cálcio celular<sup>32</sup>. Por outro lado, a revisão de literatura conduz a achados intrigantes no que se refere ao LBI, em que há estudos indicando que a fotobiomodulação pode reduzir a atividade enzimática (exemplo: SOD) em corações infartados<sup>84,85</sup>. Em nosso estudo, a atividade da SOD foi significativamente menor nos animais infartados em comparação ao Sham, situação que vigorou independente das terapias. Todavia, como visualizado na Figura 8B, a ministração isolada de Carvedilol resultou em aumento na atividade da CAT e, quando somada à aplicação do LBI, a ação foi potencializada. Evidentemente que a implicação desse achado constitui um balanço anti- vs. pró-oxidante benéfico nos animais que valeram-se da combinação terapêutica de Carvedilol e LBI, o que poderiam contribuir para atenuação no aumento no conteúdo de proteínas carboniladas encontrado no grupo IMCL (Figura 7). Não é possível ponderar com exatidão a repercussão desses achados, porém,

aumentos no teor de proteínas carboniladas e redução na atividade da CAT foram mostrados estar associados com pior prognóstico da IC<sup>86,87</sup>.

Como ilustrado na Figura 9, não houve benefício das terapias isoladas ou combinadas para melhorar a sobrevida ao longo de 30 dias de seguimento. Vários estudos clínicos documentaram ação benéfica de beta-bloqueadores distintos na mortalidade em pacientes com IC. No CIBIS II, em que o Bisoprolol foi a droga de escolha, houve 30% de redução da mortalidade<sup>88</sup>. O estudo MERIT-HF documentou redução de mortalidade de 35% com o uso de Metoprolol<sup>89</sup>. Mais recentemente no estudo HF-ACTION, o Carvedilol demonstrou reduzir a mortalidade e re-internações em pacientes com disfunção sistólica<sup>90</sup>. Embora dados de nosso estudo não corroboram informações divulgados nos *trials* clínicos, há certos pontos que devem ser considerados: (i) Considerando a fase aguda do IM em ratos, a maior taxa de mortalidade prevalece nas primeiras 24 horas após oclusão coronariana, situação que pode ser constatada na Figura 9. Posteriormente a esse período, aumento significativo na mortalidade foi notado com cerca de 80 a 120 dias da oclusão coronária<sup>91</sup>. Assim, o período de 30 dias estabelecido nesse estudo não é apropriado para documentar alterações significativas na mortalidade entre os grupos experimentais; (ii) análises de mortalidade requerem um tamanho amostral robusto, condição que não se estabelece em nosso estudo; (iii) Nosso estudo foi conduzido exclusivamente com animais fêmeas, em que infartos de extensão semelhantes foram adotados como critério de inclusão, condições que não se reproduzem em estudos clínicos.

## **6. CONCLUSÃO**

Em conclusão, esse estudo ilustra que o Carvedilol e o LBI possuem efeitos similares na IC pós-infarto, considerando as alterações de desempenho físico, de biometria cardiopulmonar e morfofuncionalidade do VE. Todavia, um efeito anti-oxidante local foi mais evidente nos animais submetidos ao tratamento com LBI. Além disso, a combinação das terapias resultou em atenuação da hipertrofia miocárdica e melhora da FEAT do VE.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1- Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3supl.3):1-65.
- 2- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.
- 3- Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 71: 449-454, 2007.
- 4- Kolseth SM, Rolim NP, Salvesen Ø, Nordhaug DO, Wahba A, Høydal MA. Levosimendan improves contractility in vivo and in vitro in a rodent model of post-myocardial infarction heart failure. *Acta Physiol (Oxf.)*. 2014;210(4):865-74.
- 5- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260: H1406–H1414, 1991.
- 6- Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(2):117-28.
- 7- Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as “acute endothelitis”: interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (2): 170-5.
- 8- Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Fail Rev* 16: 13–21, 2011.



- 9- McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362: 228–238, 2010.
- 10-Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;344:1651–1658, 2001.
- 11-Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362: 759–766, 2003.
- 12-Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H. Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 160: 1156–1162, 2010.
- 13-Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(6):H2181-90.
- 14-Martino TA, Sole MJ. Molecular Time An Often Overlooked Dimension to Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2009, 1047-1061
- 15-Serra AJ, Antônio EL, Mancuso FJN, Tucci, P.JF. *Medicina Cardiovascular: Reduzindo o Impacto das doenças. Fisiologia do Sistema Cardiovascular - Determinantes da Ejeção Ventricular.* 1ed. São Paulo: Atheneu, 2016, v. 1, p. 74-88.
- 16-Serra AJ; Tucci, P.JF. *Contratilidade Miocárdica e Desempenho Cardíaco. Cardiologia: Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 1ed. São Paulo: Manole, 2011, v. 1, p. 1-1762.
- 17-Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circ.* 2003, 108 (16): 1912
- 18-Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen PhysiolBiophys.* 2004, 23: 265-95.

- 19-Blaha V, Blaha B, SolichováD, KujovskaKrcmová L, Lanská M, havel E, Vyroubal P, Zadák Z, Zak P, Sobotka L. Antioxidant defense system in familial hypercholesterolemia and the effects of lipoprotein apheresis. *AtherosclerosisSupplements*. 2017, 30, 159-165
- 20-Siudut J, Natorska J, Zabczyk M, Zajac D, Sewewryn K, Rapala-Kozik M, Undas A. Impaired plasminogen binding in patients with venous thromboembolism: Association with protein carbonylation. *Thromb Res*. 2018; 163:12-18
- 21-Li H, Zou T, Meng S, Peng YZ, Yang JF. p21 protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4665-4671
- 22-Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol*, 1996, 148: 291–300.
- 23-Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96:414–2420.
- 24-Pasternak J. Cardiac stem cells and their clinical use. *Einstein* 2014, 12(1):134-5
- 25-Lavorato VN, Del Carlo RJ, da Cunha DN, Okano BS, Belfort FG, de Freitas JS, da Mota GdeF, Quintão-Junior JF, Silame Gomes LH, Drummond FR, Carneiro-Junior MA, de Oliveira EM, Monteiro BS, Prímola-Gomes TN, Natali AJ. Mesenchymal stem cell therapy associated with endurance exercise training: Effects on the structural and functional remodeling of infarcted rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*.2016. 90:111-9
- 26-A- Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, Ghannam O, Hartley L, Stranges S, Rees K. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane DatabaseSyst Rev*.2017,16; 3:CD 011114
- 27-Kawai K, Qin F, Shite J, Mao W, Fukuoka S, Liang CS. Importance of antioxidant and antiapoptotic effects ofbeta-receptor blockers in heart failure therapy. *Am J Physiol Heart Circ*

- Physiol. 2004;287(3):H1003-12.
- 28-Wang R, Miura T, Harada N, Kametani R, Shibuya M, Fukagawa Y, Kawamura S, Ikeda Y, Hara M, Matsuzaki M. Pleiotropic effects of the  $\beta$ -adrenoceptor blocker carvedilol on calcium regulation during oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *J PharmacolExpTher*2006; 318: 45-52.
- 29-Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, Kakishita M, Ohta K, Nagase S, Yamamoto M, Miyaji K, Saito H, Morita H, Emori T, Matsubara H, Toyokuni S, OheT. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation*. 2002;10 5:2867-71.
- 30-Castro P, Vukasovic JL, Chiong M, Diaz-Araya G, Alcaino H, Copaja M, Valenzuela R, Greig D, Perez O, Corbalan R, Lavandero S. Effects of carvedilol on oxidative stress and chronotropic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1033-1039.
- 31-Kono Y, Nakamura K, Kimura H, Nishii N, Watanabe A, Banba K, Miura A, Nagase S, Sakuragi S, Kusano KF, Matsubara H, OheT. Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J*. 2006;70(8):1001-5.
- 32-Nakamura K, Murakami M, Miura D, Yunoki K, Enko K, Tanaka M, Saito Y, Nishii N, Miyoshi T, Yoshida M, Oe H, Toh N, Nagase S, Kohno K, Morita H, Matsubara H, Kusano KF, Ohe T, Ito H. Beta-Blockers and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011;4(8):1088-100.
- 33-Fan Y, Lin JH, Dong G, Zhu J, Yin F, Yang SS. The effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49(3):217-9
- 34-Langela LG, Silva PFC, Costa-Santos L, Gonçalves MLL, Motta LJ, Deana AM, Fernandes KPS, Mesquita-Ferrari RA, Bussadori SK. Photobiomodulation versus light-emitting diode (LED) therapy in the treatment of temporomandibular disorder: study protocol for a randomized, controlled clinical trial. *Trials*, 2018, 19:71
- 35-Oron U, Yaakobi T, Oron A, Hayam G, Gepstein L, Wolf T, Rubin O, Ben-Haim SA. Attenuation of infarct size in rats and dogs after

- myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2001;28:204–11.
- 36-Ad N, Oron U. Impact of low level laser irradiation on infarct size in the rat following myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001; 80(2-3):109-16
- 37-Tuby H, Maltz L, Oron U. Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Lasers Surg Med.* 2006: 38:682–88.
- 38-Manchini MT, Serra AJ, Feliciano R dos S, Santana ET, Antônio EL, de Tarso Camillo de Carvalho P, Montemor J, Crajoinas RO, Girardi AC, Tucci PJ, Silva JA Jr. Amelioration of cardiac function and activation of anti-inflammatory vasoactive peptides expression in the rat myocardium by low level laser therapy. *PloS One.* 2014, 9 (7): e101270.
- 39-Avni D, Levkovitz S, Maltz M, Oron U. Protection of skeletal muscles from ischemic injury: low level laser therapy increases antioxidant activity. *Photomed Laser Surg.* 2005.
- 40-de Lima FM, Albertini R, Dantas Y, Maia-Filho AL, Santana C de L, Castro-Faria-Neto HC, França C, Villaverde AB, Aimbire F. Low-level laser therapy restores the oxidative stress balance in acute lung injury induced by gut ischemia and reperfusion. *PhotochemPhotobiol.* 2013, 89 (1): 179-88.
- 41-dos Santos SA, Serra AJ, Stancker TG, Simões MCB, Dos Santos Vieira MA, Leal-Junior EC, Prokic M, Vasconsuelo A, Santos SS, de Carvalho PTC. Effects of Photobiomodulation Therapy on Oxidative Stress in Muscle Injury Animal Models: A Systematic Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5273403.
- 42-Yaakobi T, Shoshany Y, Levkovitz S, Rubin O, Ben Haim SA, Oron U. Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart. *J Appl Physiol.* 2001; 90(6):2411-9.
- 43-Antonio EL, Dos Santos AA, Araujo SR, Bocalini DS, Dos Santos L, Fenelon G, et al. Left ventricle radio-frequency ablation in the rat: a new model of heart failure due to myocardial infarction homogeneous in size and low in mortality. *JCardic Fail.* 2009;15(6):540-8.
- 44-Antonio EL, Serra AJ, dos Santos AA, Vieira SS, Silva JM, Yoshizaki

- A, Sofia RR, Tucci PJ. Are there gender differences in left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats? *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2015; 30(1):70-6
- 45-Santos L, Mello AFS, Antonio EL, Tucci PJF. Determination of myocardial infarction size in rats by echocardiography and tetrazolium staining: correlation, agreements, and simplifications. *Braz J Med Biol Res*, 2008, 41(3):199-201 (Short Communication)
- 46-dos Santos AA, Helber I, Flumignan RLG, Antonio EL, Carvalho ACC, Paola A, Tucci PJF, Moises VA. Doppler Echocardiographic Predictors of Mortality In Female Rats After Myocardial Infarction. *J Cardiac Fail.* 2009, 15:163-168.
- 47-Wei S1, Chow LT, Sanderson JE. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction. *J Am CollCardiol.* 2000;36(1):276-81.
- 48-Li B, Liao Y-H, Cheng X, Ge H, Guo H, Wang M. Effects of carvedilol on cardiac cytokines expression and remodeling in rat with acute myocardial infarction. *IntJCardiol.* 2006;111(2):247-55.
- 49-Huang H, Shan J, Pan X-h, Wang H-p, Qian L-b. Carvedilol protected diabetic rat hearts via reducing oxidative stress. *Journal of Zhejiang University Science B.* 2006;7(9):725-31.
- 50-Zhuang X, Yin C, Wang H, Sun N. Distinctive effects of carvedilol in the non-infarct zone: remodelling of the ligated rat heart linked to oxidative stress. *J Intern Med Res.* 2009;37(5):1354-64.
- 51-Moisés VA, Ferreira RL, Nozawa E, Kanashiro RM, Campos F, Andrade JLD, et al. Structural and functional characteristics of rat hearts with and without myocardial infarct. Initial experience with Doppler echocardiography. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2000;75(2):131-6.
- 52-Serra AJ, Tucci PJ. How should experimental myocardial infarction size be reported? *Int J Cardiol.* 2016;214:189-90.
- 53-de Melo BL, Vieira SS, Antônio EL, dos Santos LF, Portes LA, Feliciano RS, et al. Exercise training attenuates right ventricular remodeling in rats with pulmonary arterial stenosis. *Frontiers in physiology.* 2016;7

- 54-Saito T, Hu F, Tayara L, Fahas L, Shennib H, Giaid A. Inhibition of NOS II prevents cardiac dysfunction in myocardial infarction and congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002, 283:H339-H345.
- 55-de Oliveira HA, Antonio EL, Arsa G, Santana ET, Silva FA, Arruda-Junior D, dos Santos S, de Carvalho PTC, Leal-Júnior ECP, Araújo A, de Angelis K, Bocalini DS, Silva Júnior JA, Tucci PJF, Serra AJ. Photobiomodulation Leads to Reduced Oxidative Stress in Rats Submitted to High-Intensity Resistive Exercise
- 56-Manchini MT, Antônio EL, Junior JAS, de Carvalho PdTC, Albertini R, Pereira FC, Feliciano R, Montemor J, Vieira SS, Grandinetti V, Yoshizaki A, Chaves M, da Silva MP, de Lima RD, Bocalini DS, de Melo BL, Tucci PJ, Serra AJ. Low-level laser application in the early myocardial infarction stage has no beneficial role in heart failure. *Frontiers in physiology*. 2017,8:23
- 57-Heimburger RF. Injection into pericardial sac and ligation of coronary artery of the rat. *Archives of Surgery*. 1946;52(6):677-89.
- 58-Johns TN, Olson BJ. Experimental myocardial infarction: I. A method of coronary occlusion in small animals. *Annals of surgery*. 1954;140(5):675.
- 59-Investigators C-I. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
- 60-Carson PE. Beta blocker treatment in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 1999;41(4):301-21.
- 61-Yang Y, Tang Y, Ruan Y, Wang Y, Gao R, Chen J, Chen Z. Comparison of metoprolol with low, middle and high doses of carvedilol in prevention of postinfarction left ventricular remodeling in rats. *Japanese heart journal*. 2003;44(6):979-88.
- 62-Carlos FP, Grandinetti V, Manchini M, de Tarso Camillo de Carvalho P, Silva JA Jr, Girardi ACC, Leal-Junior ECP, Bocalini DS, Vieira S, Antonio EL, Tucci P, Serra AJ. Role of low-level laser therapy on the cardiac remodeling after myocardial infarction: A systematic review of experimental studies. *Life Sci*, 2016, 151: 109-114
- 63-Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras. Cardiol*. 2013, 100(5): 476-82
- 64- Saitoh M, Ebner N, von Haehling S, Anker SD, Springer J. Therapeutic

- considerations of sarcopenia in heart failure patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018, 16(2):133-142
- 65-Bech OM, Kahr O, Diamant B, Steiness E. Time course of functional deterioration after coronary artery ligation in rats. *Cardiovascular research.* 1989;23(8):649-54.
- 66-Trueblood NA, Inscore PR, Brenner D, Lugassy D, Apstein CS, Sawyer DB, Colucci WS. Biphasic temporal pattern in exercise capacity after myocardial infarction in the rat: relationship to left ventricular remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2005;288(1):H244-H9.
- 67-Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *The American journal of cardiology.* 1997;80(11):55L-8L.
- 68-Castro P, Pérez O, Greig D, Díaz-Araya G, Moraga F, Chiong M, Troncoso R, Padilla I, Vukasovic JL, CorbalánR, Lavandero S. Effects of Carvedilol on Functional Capacity, Left Ventricular Function, Catecholamines, and Oxidative Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *Revista Española de Cardiología.*2004;57(11):1053-8.
- 69-Capalunga L, Karsten M, Hentschke VS, Rossato DD, Dornelles MP, Sonza A, Bagnato VS, Ferraresi C, Parizotto NA, Dal Lago P. Light-emitting diode therapy (LEDT) improves functional capacity in rats with heart failure. *Lasers in medical science.* 2016;31(5):937-44.
- 70-Yang Y, Tang Y, Ruan Y, Li Y, Zhou Y, Gao R, Chen J, Chen Z. Comparative effects of cilazapril, carvedilol and their combination in preventing from left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2002;3(1):31-5.
- 71-Yang Y-J, Tang Y-D, Ruan Y-M, Zhang P, Zhou Y-W, Wang P-H, Gao RL, Chen JL, Chen ZJ. Comparative effects of carvedilol and losartan alone and in combination for preventing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Circulation journal.* 2003;67(2):159-62.
- 72-Yang Z, Wu Y, Zhang H, Jin P, Wang W, Hou J, Wei Y, Hu S. Low-level laser irradiation alters cardiac cytokine expression following acute myocardial infarction: a potential mechanism for laser therapy. *Photomedicine and laser surgery.* 2011;29(6):391-8.

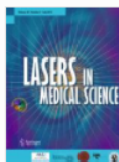
- 73-Adhyapak SM, Parachuri VR. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace's law enough? : SAGE Publications Sage UK: London, England; 2017.
- 74-Polegato BF, Minicucci MF, Azevedo PS, Gonçalves AF, Lima AF, Martinez PF, Okoshi MP, Okoshi K, Paiva SA, Zornoff LA. Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;106(2):105-12.
- 75-Sun YL, Hu SJ, Wang LH, Hu Y, Zhou JY. Comparison of low and high doses of carvedilol on restoration of cardiac function and calcium-handling proteins in rat failing heart. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2005;32(7):553-60.
- 76-Sia YT, Parker TG, Tsoporis JN, Liu P, Adam A, Rouleau JL. Long-term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2002;39(1):73-87.
- 77-Hassan F, Meduru S, Taguchi K, Kuppusamy ML, Mostafa M, Kuppusamy P, Khan M. Carvedilol enhances mesenchymal stem cell therapy for myocardial infarction via inhibition of caspase-3 expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012;343(1):62-71.
- 78-Hentschke VS, Jaenisch RB, Schmeing LA, Cavinato PR, Xavier LL, Dal Lago P. Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. *Lasers in medical science*. 2013;28(3):1007-16.
- 79-Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa K, Utsumi H, Machida Y, Egashira K, Takeshita A. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. *Circ Res*. 2000;86(2):152-7
- 80-Petersen DR, Doorn JA. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets. *Free Radic Biol Med*. 2004 Oct 1;37(7):937-45
- 81-Huiqin Zhong, Huiyong Yin, Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: Focusing on mitochondria *Redox Biol*. 2015 Apr; 4: 193–199
- 82-Kawai K, Qin F, Shite J, Mao W, Fukuoka S, Liang CS. Importance of antioxidant and antiapoptotic effects of beta-



- receptor blockers in heart failure therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(3):H1003-12.
- 83-Li YC, Ge LS, Yang PL, Tang JF, Lin JF, Chen P, Guan XQ. Carvedilol treatment ameliorates acute coxsackievirus B3-induced myocarditis associated with oxidative stress reduction. *Eur J Pharmacol.* 2010 Aug 25;640(1-3):112-6.
- 84-Nakamura K, Miura D, Kusano KF, Fujimoto Y, Sumita-Yoshikawa W, Fuke S, Nishii N, Nagase S, Hata Y, Morita H, Matsubara H, Ohe T, Ito H. 4-Hydroxy-2-nonenal induces calcium overload via the generation of reactive oxygen species in isolated rat cardiac myocytes. *J Card Fail.* 2009 Oct;15(8):709-16.
- 85-Yang J, Huang Z, Zhou Y, Sai S, Zhu F, Lv R, Fa X. Effect of low-level laser irradiation on oxygen free radicals and ventricular remodeling in the infarcted rat heart. *Photomed Laser Surg.* 2013 Sep;31(9):447-52.
- 86-Bagatini MD, Martins CC, Battisti V, Gasparetto D, da Rosa CS, Spanevello RM, Ahmed M, Schmatz R, Schetinger MR, Morsch VM. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2011 Jan;26(1):55-63.
- 87-Malfitano C, Barboza CA, Mostarda C, da Palma RK, dos Santos CP, Rodrigues B, Freitas SC, Belló-Klein A, Llesuy S, Irigoyen MC, De Angelis K. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:131.
- 88-CIBIS II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13
- 89-Goldstein S, Hjalmarson A. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation.* 1998; 98(suppl I):I-364. Abstract.
- 90-Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail.* 2016 Feb;4(2):109-115

91-Helber I, Dos Santos AA, Antonio EL, Flumignan RL, Bocalini DS, Piccolo C, Gheorghiade M, Tucci PJ. Digitoxin prolongs survival of female rats with heart failure due to large myocardial infarction. *J Card Fail.* 2009;15(9):798-804.

**ANEXOS**




[Lasers in Medical Science](#)

July 2015, Volume 30, [Issue 5](#), pp 1575–1581 | [Cite as](#)

# The thermal impact of phototherapy with concurrent super-pulsed lasers and red and infrared LEDs on human skin

[Authors](#)

[Authors and affiliations](#)

Vanessa dos Santos Grandinetti, Eduardo Foschini Miranda, Douglas Scott Johnson, Paulo Roberto Vicente de Paiva, Shaiane Silva Tomazoni, Adriane Aver Vanin, Gianna Mões Albuquerque-Pontes, Lucio Frigo, Rodrigo Labat Marcos, Paulo de Tarso Camillo de Carvalho, Ernesto Cesar Pinto Leal-Junior 

Original Article

First Online: 19 May 2015

Received: 23 November 2014 | Accepted: 23 April 2015

5

Shares

310

Downloads

8

Citations

## Abstract



Contents lists available at ScienceDirect

Life Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lifescie](http://www.elsevier.com/locate/lifescie)

Review article

## Role of low-level laser therapy on the cardiac remodeling after myocardial infarction: A systematic review of experimental studies

Fernando Pereira Carlos <sup>a,1</sup>, Vanessa Gradinetti <sup>a,1</sup>, Martha Manchini <sup>a</sup>, Paulo de Tarso Camillo de Carvalho <sup>a,1</sup>, José Antonio Silva Jr. <sup>b</sup>, Adriana Castello Costa Girardi <sup>c</sup>, Ernesto Cesar Pinto Leal Jr. <sup>a</sup>, Danilo Sales Bocalini <sup>d,e</sup>, Stella Vieira <sup>f</sup>, Ednei Luiz Antonio <sup>f</sup>, Paulo Tucci <sup>f</sup>, Andrey Jorge Serra <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Biophotonics Program, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo, Brazil

<sup>b</sup> Medicine Program, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo, Brazil

<sup>c</sup> Heart Institute (InCor), Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup> Translational Physiology Laboratory, São Judas Tadeu University (USJT), São Paulo, Brazil

<sup>e</sup> Postgraduate Program in Physical Education and Aging Science, São Judas Tadeu University (USJT), São Paulo, Brazil

<sup>f</sup> Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

### article info

#### Article history:

Received 16 January 2016  
Accepted 15 February 2016  
Available online xxxxx

#### Keywords:

Cardiac remodeling  
Laser therapy  
Myocardial infarction

### abstract

**Aims:** We systematically reviewed the role of low-level laser therapy (LLLT) in cardiac remodeling after myocardial infarction.

**Main methods:** Literatures were systematically searched in several electronic databases. We included only studies with a well-standardized coronary occlusion model *in vivo* LLLT application.

**Key findings:** After screening, 14 studies were eligible for review. The study heterogeneity was described in terms of rationality, gender, irradiation parameters, treatment numbers and moment of LLLT application. Three studies showed a null role of LLLT on infarct size, and only one study found positive LLLT effects on the cardiac performance. The cardioprotective role of LLLT was mediated by anti-inflammatory, pro-angiogenic and anti-oxidant actions.

**Significance:** The reduction in infarct size is a major finding. The LLLT cardioprotection may be mediated by several molecular and cellular mechanisms. Although these results are exciting, there are many limitations that must be resolved before LLLT clinical trials.

© 2015 Published by Elsevier Inc.

### Contents

1. Introduction.....	0
2. Materials and methods.....	0
2.1. Search strategy.....	0
2.2. Inclusion and exclusion criteria.....	0
2.3. Outcome measures.....	0
3. Results.....	0
4. Discussion.....	0
4.1. Structural and function role of LLLT in myocardial infarction remodeling.....	0
4.2. LLLT cardioprotective mechanisms.....	0
4.3. Quality of the evidence and potential biases.....	0
5. Conclusion.....	0
Conflict of interest statement.....	0
Acknowledgements.....	0
References.....	0

Corresponding author at: Rua Araucária 159, 03659-040 São Paulo, Brazil.

E-mail address: [andreysera@gmail.com](mailto:andreysera@gmail.com) (A.J. Serra).

<sup>1</sup> The authors contributed equally in the preparation of the manuscript.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.058>

0024-3205/© 2015 Published by Elsevier Inc.



J Athl Train. 2016 Feb; 51(2): 129–135.

PMCID: PMC4852318

doi: [10.4085/1062-6050-51.3.10](https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.3.10)

## Using Pre-Exercise Photobiomodulation Therapy Combining Super-Pulsed Lasers and Light-Emitting Diodes to Improve Performance in Progressive Cardiopulmonary Exercise Tests

[Eduardo Foschini Miranda](#), PhD, PT,<sup>\*†</sup> [Adriane Aver Vanin](#), MSc, PT,<sup>\*\*‡</sup> [Shaiane Silva Tomazoni](#), PhD, PT,<sup>§</sup> [Vanessa dos Santos Grandinetti](#), MSc, PT,<sup>\*†</sup> [Paulo Roberto Vicente de Paiva](#), MSc, PE,<sup>\*†</sup> [Caroline dos Santos Monteiro Machado](#), PT,<sup>‡</sup> [Kadma Karênina Damasceno Soares Monteiro](#), MSc, PT,<sup>\*\*‡</sup> [Heliodora Leão Casalechi](#), PhD, PT,<sup>\*\*‡</sup> [Paulo de Tarso](#), [Camillo de Carvalho](#), PhD, PT,<sup>†‡</sup> and [Ernesto Cesar Pinto Leal-Junior](#), PhD, PT,<sup>\*†‡</sup>

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.



J Strength Cond Res. 2016 Dec;30(12):3329-3338.

## Photobiomodulation Therapy Improves Performance and Accelerates Recovery of High-Level Rugby Players in Field Test: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study.

Pinto HD<sup>1</sup>, Vanin AA, Miranda EF, Tomazoni SS, Johnson DS, Albuquerque-Pontes GM, Aleixo IO Junior, Grandinetti VD, Casalechi HL, de Carvalho PT, Leal-Junior EC.

### ⊕ Author information

#### Abstract

Pinto, HD, Vanin, AA, Miranda, EF, Tomazoni, SS, Johnson, DS, Albuquerque-Pontes, GM, de Oliveira Aleixo Junior, I, Grandinetti, VdS, Casalechi, HL, de Tarso Camillo de Carvalho, P, and Pinto Leal Junior. Photobiomodulation therapy improves performance and accelerates recovery of high-level rugby players in field test: A randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled clinical study. J Strength Cond Res 30(12): 3329-3338, 2016-Although growing evidence supports the use of photobiomodulation therapy (PBMT) for performance and recovery enhancement, there have only been laboratory-controlled studies. Therefore, the aim of this study was to analyze the effects of PBMT in performance and recovery of high-level rugby players during an anaerobic field test. Twelve male high-level rugby athletes were recruited in this randomized, crossover, double-blinded, placebo-controlled trial. No interventions were performed before the Bangsbo sprint test (BST) at familiarization phase (week 1); at weeks 2 and 3, pre-exercise PBMT or placebo were randomly applied to each athlete. Photobiomodulation therapy irradiation was performed at 17 sites of each lower limb, employing a cluster with 12 diodes (4 laser diodes of 905 nm, 4 light emitting diodes [LEDs] of 875 nm, and 4 LEDs of 640 nm, 30 J per site, manufactured by Multi Radianc Medical). Average time of sprints, best time of sprints, and fatigue index were obtained from BST. Blood lactate levels were assessed at baseline, and at 3, 10, 30, and 60 minutes after BST. Athletes' perceived fatigue was also assessed through a questionnaire. Photobiomodulation therapy significantly ( $p \leq 0.05$ ) improved the average time of sprints and fatigue index in BST. Photobiomodulation therapy significantly decreased percentage of change in blood lactate levels ( $p \leq 0.05$ ) and perceived fatigue ( $p \leq 0.05$ ). Pre-exercise PBMT with the combination of super-pulsed laser (low-level laser), red LEDs, and infrared LEDs can enhance performance and accelerate recovery of high-level rugby players in field test. This opens a new avenue for wide use of PBMT in real clinical practice in sports settings.

PMID: 27050245 DOI: [10.1519/JSC.0000000000001439](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001439)

## Pre-Exercise Infrared Photobiomodulation Therapy (810 nm) in Skeletal Muscle Performance and Postexercise Recovery in Humans: What Is the Optimal Power Output?

de Oliveira AR<sup>1,2</sup>, Vanin AA<sup>1,3</sup>, Tomazoni SS<sup>4</sup>, Miranda EF<sup>1</sup>, Albuquerque-Pontes GM<sup>1,2</sup>, De Marchi T<sup>5</sup>, Dos Santos Grandinetti V<sup>2</sup>, de Paiva PRV<sup>1,3</sup>, Imperatori TBG<sup>1</sup>, de Carvalho PTC<sup>2,3</sup>, Bjordal JM<sup>6</sup>, Leal-Junior ECP<sup>1,3</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Photobiomodulation therapy (PBMT) has recently been used to alleviate postexercise muscle fatigue and enhance recovery, demonstrating positive results. A previous study by our research group demonstrated the optimal dose for an infrared wavelength (810 nm), but the outcomes could be optimized further with the determination of the optimal output power.

**OBJECTIVE:** The aim of the present study was to evaluate the effects of PBMT (through low-level laser therapy) on postexercise skeletal muscle recovery and identify the best output power.

**MATERIALS AND METHODS:** A randomized, placebo-controlled double-blind clinical trial was conducted with the participation of 28 high-level soccer players. PBMT was applied before the eccentric contraction protocol with a cluster with five diodes, 810 nm, dose of 10 J, and output power of 100, 200, 400 mW per diode or placebo at six sites of knee extensors. Maximum isometric voluntary contraction (MIVC), delayed onset muscle soreness (DOMS) and biochemical markers related to muscle damage (creatine kinase and lactate dehydrogenase), inflammation (IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ ), and oxidative stress (catalase, superoxide dismutase, carbonylated proteins, and thiobarbituric acid) were evaluated before isokinetic exercise, as well as at 1 min and at 1, 24, 48, 72, and 96 h, after the eccentric contraction protocol.

**RESULTS:** PBMT increased MIVC and decreased DOMS and levels of biochemical markers ( $p < 0.05$ ) with the power output of 100 and 200 mW, with better results for the power output of 100 mW.

**CONCLUSIONS:** PBMT with 100 mW power output per diode (500 mW total) before exercise achieves best outcomes in enhancing muscular performance and postexercise recovery. Another time it has been demonstrated that more power output is not necessarily better.

**KEYWORDS:** exercise performance; parameter optimization; photobiomodulation therapy; phototherapy; postexercise recovery




## Low-Level Laser Application in the Early Myocardial Infarction Stage Has No Beneficial Role in Heart Failure

[Martha T. Manchini](#)<sup>1,2,\*</sup>, [Ednei L. Antônio](#)<sup>2</sup>, [José Antônio Silva Junior](#)<sup>3</sup>, [Paulo de Tarso C. de Carvalho](#)<sup>1</sup>, [Regiane Albertini](#)<sup>2</sup>, [Fernando C. Pereira](#)<sup>1</sup>, [Regiane Feliciano](#)<sup>1</sup>, [Jairo Montemor](#)<sup>2</sup>, [Stella S. Vieira](#)<sup>1,2</sup>, [Vanessa Grandinetti](#)<sup>1</sup>, [Amanda Yoshizaki](#)<sup>2</sup>, [Marcio Chaves](#)<sup>1</sup>, [Móises P. da Silva](#)<sup>1</sup>, [Rafael do Nascimento de Lima](#)<sup>1</sup>, [Danilo S. Bocalini](#)<sup>4</sup>, [Bruno L. de Melo](#)<sup>2</sup>, [Paulo J. F. Tucci](#)<sup>2</sup> and [Andrey J. Serra](#)<sup>1,2</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

### Abstract

Go to: 

Low-level laser therapy (LLLT) has been targeted as a promising approach that can mitigate post-infarction cardiac remodeling. There is some interesting evidence showing that the beneficial role of the LLLT could persist long-term even after the end of the application, but it remains to be systematically evaluated. Therefore, the present study aimed to test the hypothesis that LLLT beneficial effects in the early post-infarction cardiac remodeling could remain in overt heart failure even with the disruption of irradiations. Female Wistar rats were subjected to the coronary occlusion to induce myocardial infarction or Sham operation. A single LLLT application was carried out after 60 s and 3 days post-coronary occlusion, respectively. Echocardiography was performed 3 days and at the end of the experiment (5 weeks) to evaluate cardiac function. After the last echocardiographic examination, LV hemodynamic evaluation was performed at baseline and on sudden afterload increases. Compared with the Sham group, infarcted rats

Lasers Med Sci. 2018 Feb;33(2):343-351. doi: 10.1007/s10103-017-2388-2. Epub 2017 Nov 23.

## Randomized, blinded, controlled trial on effectiveness of photobiomodulation therapy and exercise training in the fibromyalgia treatment.

da Silva MM<sup>1</sup>, Albertini R<sup>2</sup>, de Tarso Camillo de Carvalho P<sup>1</sup>, Leal-Junior ECP<sup>1</sup>, Bussadori SK<sup>1</sup>, Vieira SS<sup>2</sup>, Bocalini DS<sup>3</sup>, de Oliveira LVF<sup>4</sup>, Grandinetti V<sup>1</sup>, Silva JA Jr<sup>1</sup>, Serra AJ<sup>5</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

This study evaluated the role of the phototherapy and exercise training (EXT) as well as the combined treatment in general symptoms, pain, and quality of life in women suffering from fibromyalgia (FM). A total of 160 women were enrolled and measures were carried out in two sets: it was sought to identify the acute effect for a single phototherapy and EXT session (Set 1); long-term effect (10 weeks) of the interventions (Set 2). Phototherapy irradiation was performed at 11 locations in their bodies, employing a cluster with nine diodes (one super-pulsed infrared 905 nm, four light-emitting diodes [LEDs] of 640 nm, and four LEDs of 875 nm, 39.3 J per location). Algometry and VAS instrument were applied to evaluate pain. The FM symptoms were evaluated with Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Research Diagnostic Criteria (RDC) instruments. Quality of life was assessed through SF-36 survey. Set 1: pain threshold was improved with the phototherapy, and EXT improved the pain threshold for temporomandibular joint (right and left body side) and occipital site (right body side). Set 2: there was improved pain threshold in several tender points with the phototherapy and EXT. There was an overlap of therapies to reduce the tender point numbers, anxiety, depression, fatigue, sleep, and difficulty sleeping on FIQ/RDC scores. Moreover, quality of life was improved with both therapies. The phototherapy and EXT improved the pain threshold in FM women. A more substantial effect was noticed for the combined therapy, in which pain relief was accomplished by improving VAS and FIQ scores as well as quality of life.

**KEYWORDS:** Exercise training; Fibromyalgia; Pain; Phototherapy; Quality of life