

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
CAMPUS VERGUEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO – MESTRADO EM MEDICINA**

**OTAVIO MADI**

**ANÁLISE DA RESPOSTA HEMODINÂMICA IMEDIATA DA  
APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM GESTANTES  
HIPERTENSAS E NORMOTENSAS**

**SÃO PAULO  
2015**

**OTAVIO MADI**

**ANÁLISE DA RESPOSTA HEMODINÂMICA IMEDIATA DA  
APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM GESTANTES  
HIPERTENSAS E NORMOTENSAS.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho UNINOVE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora : Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes

Co-orientador : Prof. Dr. Heno Lopes

**SÃO PAULO**

**2015**

Madi, Otavio.

Análise da resposta hemodinâmica imediata da aplicação do laser de baixa intensidade em gestantes hipertensas e normotensas / Otavio Madi, 2015.  
60 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE,  
2015.

Orientador: Profa Dra Maria Cristina Chavantes

Co-orientador: Prof. Dr. Heno Lopes

1. Laserterapia. 2. Hipertensão arterial. 3. Pré-eclâmpsia. IV. Autor

CDU 618

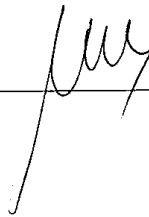
São Paulo, 16 de dezembro de 2015.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

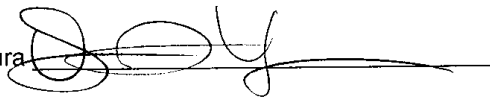
Aluno: **OTÁVIO MADI**

Título da Dissertação: **“Análise da resposta imediata do laser de baixa intensidade em gestantes hipertensas e normotensas”**.

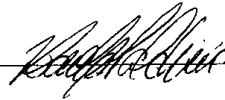
Presidente: Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes



Membro: Profa. Dra. Elizabeth Mateus Yoshimura



Membro: Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira



Dedico este trabalho a minha esposa Lila, que direta e indiretamente me apoiou incansavelmente, ao longo de toda a minha carreira e ultimamente nessa empreitada, abdicando de muitos finais de semana e também a minhas filhas Carolina, Virginia e Miriam pelo apoio e incentivo. Dedico ainda a meu tio Paulo Madi (*in memoriam*) que foi grande incentivador para minha carreira profissional e pessoal, que foi exemplo de generosidade e dedicação aos pacientes e aos colegas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial às pacientes que de modo corajoso e colaborador concordaram em participar, tornando possível esse trabalho.

Agradeço à professora Maria Cristina Chavantes e acredito que, agora também, amiga, muito presente, dedicada, paciente, generosa, incansável incentivadora e que valorizou meu trabalho, quando eu mesmo não acreditava.

À professora Ivone Duarte, que contribuiu de maneira muito importante para o sucesso da empreitada, orientando, sugerindo, corrigindo, trocando idéias, também muito generosa e presente.

Agradeço ao Prof. Heno Ferreira Lopes, co-orientador e que generosamente disponibilizou o equipamento usado para as avaliações hemodinâmicas. Ao companheiro Tércio Lemos de Moraes, que generosamente nos acompanhou ao Hospital do Mandaqui, durante muitas semanas, para realizar todas as medições realizadas. Agradecimento especial a todas pacientes que participaram do estudo.

Aos amigos e companheiros de trabalho na Uninove, professores Luz Marina Gonçalves de Araujo, Pedro Luiz Squilacci Leme e Sergio Tomaz Schettini, com quem trocamos muitas idéias que muito contribuíram e me incentivaram na realização do trabalho.

Agradecimento aos diretores, professoras Cinthya Duran e Renata Mafhuz Gallotti e ao professor Sergio Makabe, que contribuíram e incentivaram para realização desse trabalho.

Muito obrigado especial aos professores Jose Antônio Silva Jr e Daniela de Fátima Teixeira da Silva por participação na qualificação e fundamental contribuição para o desfecho do trabalho.

Agradecimento especial a presença da banca examinadora representada pela Profa. Dra. Elizabeth Mateus Yoshimura e Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira pela contribuição de seus apontamentos e direções futura que o experimento deve seguir.

Agradeço à Dra. Magali Vicente Proença, diretora técnica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui que permitiu e autorizou usar as dependências do Hospital e à Gerência de Ginecologia e Obstetrícia Dra Lenny Blois, residentes, funcionários e alunos do Internato da Uninove, sem os quais não seria possível a realização desse trabalho.

**“O que o ser humano realmente precisa não é um estado livre de tensões, mas antes a busca e a luta por um objetivo que valha a pena, uma tarefa escolhida livremente”.**

*Viktor E. Frankl*



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato de Adenosina
bpm	Batimentos por minuto
CTB	Cardiotocografia Basal
CW	<i>Continuous Wave</i>
DC	Débito Cardíaco
DP	Desvio Padrão
DUM	Data da Última Menstruação
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência Cardíaca
FCF	Frequência Cardíaca Fetal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
hCG	Gonadotrofina Coriônica
HDI	<i>Hypertension Diagnosis Incorporation</i>
HELLP	<i>H = hemolysis; EL = elevated liver enzymes; LP= low platelets</i>
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
IDO	Indoleamina 2,3-dioxygenase
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corpórea
LAP	Laser de Alta Potência
LBI	Laser de Baixa Intensidade
LED	<i>Light Emission Diode</i>
LLLT	<i>Low-Level Laser Therapy</i>
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mW	Miliwatts
Min (min)	Minuto
nm	nanometro
NHBEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial

PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PCR	Proteína C Reativa
PE	Pré-eclâmpsia
PGE2	Prostaglandina E 2
PIGF-1	<i>Placental Growth Factor</i>
PS	Pronto Socorro
RCIU	Restrição do Crescimento Intra-Uterino
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RVP	Resistência Vascular Periférica
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
sFLT-1	<i>FMS-like</i> tirosina cinase-1 solúvel
SHR	<i>Spontaneous Hypertensive Rats</i>
SOD	Superóxido Dismutase
TNF $\alpha$	Fator Necrose Tumoral
USG	Ultrassonografia Obstétrica
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VS	Volume Sanguíneo
$\lambda$ (lambda)	Lambda (comprimento de onda)

## RESUMO

### **ANÁLISE DA RESPOSTA HEMODINÂMICA IMEDIATA DA APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM GESTANTES HIPERTENSAS E NORMOTENSAS.**

**Introdução:** As graves complicações decorrentes da hipertensão arterial e da pré-eclâmpsia nas gestantes, podem indicar a interrupção da gestação, o parto. O Laser de Baixa Intensidade (LBI) aplicado em ratos espontaneamente hipertensos e em pacientes hipertensos, resultou em alterações hemodinâmicas. Devido a redução dos parâmetros de estresse oxidativo pela ação na disfunção endotelial, que é a base etiopatogênica da Hipertensão Arterial Sistêmica em grávidas e Pré-eclâmpsia.

**Objetivo:** Avaliar a resposta imediata das condições hemodinâmicas de gestantes normotensas e hipertensas ao laser de baixa intensidade, e possível repercussão fetal.

**Método:** Participaram desse estudo vinte gestantes divididas em dois grupos (normotensas e hipertensas) em duas fases. Todas as pacientes ficaram inicialmente em repouso por 15 minutos, bem como repousaram entre a 1ª e 2ª fase. Mensuração com HDI dos parâmetros descritos a seguir :

Primeira fase – Placebo (laser desligado) e tiveram registrados parâmetros hemodinâmicos com HDI: pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, resistência vascular sistêmica.

Segunda fase - Laser de baixa intensidade (LBI), irradiado intranasal com os seguintes parâmetros: comprimento de onda ( $\lambda$ ) = 808nm, potência = 100mW, tempo = 120s, Fluência = 60J/cm<sup>2</sup>, Energia/ponto = 6J, Energia total = 12J, Intensidade = 500mW/cm<sup>2</sup>, área do feixe de laser = 0,2 cm<sup>2</sup>.

Os fetos foram monitorados por meio da cardiocotografia basal durante todo o processo.

**Resultados:** A resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, a pressão arterial sistólica e diastólica, pressão arterial média sofreram diminuição estatisticamente significativa, sucedendo a fotobiomodulação em gestantes hipertensas.

Em gestantes normotensas, tais resultados não foram observados. Considerando a cardiocotografia não foram observados efeitos adversos maternos e fetais.

**Conclusão:** A terapia com laser de baixa intensidade foi capaz de reduzir, em gestantes hipertensas, a resistência vascular sistêmica e diminuir a pressão arterial sistêmica. A laserterapia não mostrou efeitos colaterais em gestantes normotensas e hipertensas.

Ademais, o uso do laser não prejudicou o feto e sinalizou uma provável repercussão fetal favorável, considerando o traçado da cardiografia utilizada durante todo o procedimento de Laserterapia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Hipertensão Arterial Sistêmica. Gravidez. Laser terapia. Fotobiomodulação.

## ABSTRACT

### LASERTHERAPY: ASSESSING THE IMMEDIATE HEMODYNAMIC RESPONSE IN HYPERTENSIVE AND NORMOTENSIVE PREGNANT WOMEN.

**Background:** Serious complications of systemic arterial hypertension (SAH) and preeclampsia (PE) in pregnant women may indicate the interruption of pregnancy and childbirth. Low-level laser therapy (LLLT) was applied in spontaneous hypertensive rats and in SAH patients, results indicated hemodynamics changes. Due to a reduction of the oxidative stress parameters by acting on endothelial dysfunction, that is etiopatogenic base of SAH and PE.

**Objective:** To evaluate immediate response post low-level laser therapy in hypertensive and normotensive pregnant women and possible fetal repercussion.

**Methodology:** Twenty patients of pregnant women (HPW) divided in two groups (normotensive and hypertensive) into 2 phases. All patients rested for 15min between the 2 phases. The hemodynamic parameters with HDI was measured.

First phase - placebo (laser off) results of average heart rate, systolic, diastolic and mean blood pressure besides systemic vascular resistance were recorded.

Second phase – (laser on) LLLT irradiated through intranasal in the following applied parameters: wavelength ( $\lambda$ ) = 808nm, power = 100mW, time = 120s, fluence = 60J/cm<sup>2</sup>, energy/AP = 6J, total energy = 12J, intensity = 500 mW/cm<sup>2</sup>, spot size = 0.2 cm<sup>2</sup>.

Cardiotocography monitored the fetuses throughout the entire procedure.

**Results:** The systemic vascular resistance and therefore the systolic, diastolic and mean blood pressure suffered a significant decrease statistically, succeeding photobiomodulation in hypertensive pregnant women.

In normotensive pregnant women, such effects were not observed.

Considering cardiotocography, no adverse effects of maternal and fetal repercussions were detected.

**Conclusions:** Lasertherapy was able to diminish the systemic vascular resistance and decrease the systemic blood pressure in hypertensive pregnant women. Lasertherapy indicated no side effect on normotensive and hypertensive pregnant women. Thus, the Laser did not produce harm to the fetus, moreover signalized a favorable and feasible fetal repercussion.

Keywords: Preeclampsia. Systemic Arterial Hypertension. Pregnancy. Photobiomodulation. Low-level laser therapy (LLLT).

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1.1	Fisiologia da Pressão Arterial Sistêmica	16
1.1.2	Classificação da Hipertensão Arterial na Gravidez	17
1.1.3	Etiopatogenia da Pré-eclâmpsia	18
1.1.3.1	Fatores Angiogênicos, Imunes e Inflamação Vascular envolvidos na etiopatogenia da pré-eclâmpsia	21
1.1.3.2	Óxido Nítrico, Estresse Oxidativo envolvidos na etiopatogenia da pré-eclâmpsia	22
1.1.4	Tratamentos Utilizados contra HAS na gestação	22
1.1.5	Laser	23
1.1.5.1	Efeitos da Laserterapia na Inflamação	24
1.1.5.2	Efeitos da Laserterapia no Estresse Oxidativo	25
1.1.5.3	Efeitos da Laserterapia no Hipertensão Arterial Sistêmica	26
1.1.6	Avaliação do Bem-estar cardíaco Fetal	27
1.2	JUSTIFICATIVA	28
1.3	HIPÓTESE	29
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
2.2.1	Estudo Hemodinâmico	30
2.2.2	Condições Fetais	30
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>31</b>
3.1	SELEÇÃO DE PACIENTES	31
3.1.2	Critérios de Inclusão	31
3.1.3	Critérios de Exclusão	32
3.2	EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	32
3.2.1	Laser	32
3.2.2	Avaliação Hemodinâmica	33
3.2.3	Avaliação Fetal	34

3.3	ESTUDO METODOLÓGICO	35
3.4	Análise Estatística	36
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>38</b>
4.1	Análise Demográfica	38
4.2	Análise Hemodinâmica (PAS, PAM, PAD e FC)	38
4.3	Análise Hemodinâmica (RVS)	43
4.4	Análise do bem-estar fetal	46
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>



## **1 INTRODUÇÃO**

As desordens hipertensivas, incluindo a pré-eclâmpsia, complicam cerca de 10% das gestações, constituindo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal, sendo responsável por 50.000 a 60.000 mortes maternas, em todo mundo (DULEY 2003; WHO, 2005). A incidência de pré-eclâmpsia tem aumentado cerca de 25% nos últimos 20 anos, nos Estados Unidos da América (EUA), segundo Wallis (2008). No Brasil, uma revisão dos trabalhos a respeito de mortalidade materna nos últimos 30 anos, mostrou que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal causa de mortalidade materna em todas as regiões do país (MORSE 2011).

### **1.1 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **1.1.1 Fisiologia da Pressão Arterial Sistêmica**

A pressão arterial sistêmica é determinada pela combinação instantânea entre o volume do minuto cardíaco (DC), a resistência vascular periférica e a capacitância venosa, que condiciona o volume sistólico.

O ciclo cardíaco é composto por duas fases: contração e relaxamento do miocárdio, chamados de sístole e diástole, respectivamente. Em um indivíduo normal e em repouso, quando o ventrículo esquerdo se contrai a válvula aórtica se abre e o sangue flui para a artéria aorta, cujas paredes se distendem, elevando a pressão sanguínea para aproximadamente 120 mmHg (PAS). Após o fechamento da válvula aórtica, o sangue flui pela artéria aorta em direção a todos os tecidos corporais e a pressão sanguínea cai para os níveis de aproximadamente 80 mmHg (PAD). Este volume sanguíneo é bombeado na sístole cardíaca (Volume Sistólico-VS) multiplicado pelo número de batimentos cardíacos (Frequência Cardíaca- FC) no tempo de um minuto, resulta no débito cardíaco (DC), ou seja, é a quantidade de sangue bombeado pelo coração em um minuto (GUYTON, 2006).

As variáveis hemodinâmicas são obtidas através de medidas diretas do fluxo sanguíneo. Estas medidas permitem avaliar o desempenho cardíaco e são conhecidas como:

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAS = Pressão Arterial Sistólica

FC = Frequência Cardíaca

PAM = Pressão Arterial Média. É a pressão mínima necessária para a perfusão coronariana e tecidual. Onde,  $PAM = PAS + (PAD \times 2) / 3$

A resistência vascular periférica é definida como a resistência oferecida pelos vasos ao fluxo sanguíneo tecidual.

$$PA = DC \times RVP, \text{ sendo que } DC = FC \times VS$$

(PA = pressão arterial; DC=débito cardíaco; RVP = resistência vascular periférica; FC= frequência cardíaca; VS = volume sanguíneo).

Depende de um complexo mecanismo de regulação de resistência das arteríolas, no qual atuam de maneiras inter-relacionadas: o balanço eletrolítico (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>); o sistema renina-angiotensina-aldosterona; os barorreceptores (seio carotídeo, arco aórtico e átrio direito); neurotransmissores adrenérgicos (noradrenalina e epinefrina); e fatores hormonais (hormônio, ACTH, cortisol, prostaglandinas, sistema caliceína-cinina, hormônio antidiurético /natriurético renal e etc.), de acordo Lolio (1990).

### 1.1.2 Classificação da Hipertensão Arterial na Gravidez

O *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) em 2000, passou a classificar as desordens hipertensivas na gravidez em quatro categorias:

- 1- pré-eclâmpsia/eclâmpsia,
- 2- hipertensão arterial crônica de qualquer causa,
- 3- hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia/eclâmpsia superajuntada e
- 4- hipertensão gestacional.

A pré-eclâmpsia (PE): diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (PA≥140x90 mmHg) após a 20ª semana da gestação, acompanhada de proteinúria de 300 mg ou mais em urina de 24 horas. A pré-eclâmpsia complicada, com crise convulsiva, define a eclâmpsia.

Na hipertensão arterial crônica, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está estabelecida anteriormente à gestação e quando a esta condição se associa a pré-eclâmpsia, teremos a pré-eclâmpsia superajuntada à hipertensão crônica.

Hipertensão gestacional é o aparecimento de hipertensão arterial na segunda metade da gestação sem proteinúria e sem as alterações acima mencionadas.

A PE, também denominada toxemia gravídica é doença multisistêmica, de distribuição mundial, ocorre habitualmente no final da gestação e caracteriza-se por apresentar edema, proteinúria e hipertensão. Podem ocorrer complicações maternas: descolamento prematuro de placenta (1 a 4%), coagulação intravascular disseminada / Síndrome HELLP (10 a 20%), edema pulmonar (2 a 5%), insuficiência renal aguda (1 a 5%), eclâmpsia (< 1%), insuficiência ou hemorragia hepática (<1%), acidente vascular encefálico, ademais, incorrendo em morbidade cardíaca a longo prazo e morte. Entre as complicações neonatais: parto pré-termo (15 a 67%), crescimento intra uterino restrito (10 a 25%), lesão hipóxico-neurológica (<1%), morte perinatal (1 a 2%) e morbidade cardíaca de longo termo, associada ao baixo peso (SIBAI, 2005).

### 1.1.3 – Etiopatogenia da Pré-eclâmpsia

A etiopatogenia da pré eclâmpsia ainda não está completamente esclarecida. É certo que a presença da placenta é necessária para sua ocorrência. Muitas teorias foram propostas para explicar a toxemia e algumas das hipóteses etiológicas continuam a ser consideradas (REZENDE, 2013). Entre essas hipóteses se destacam: invasão trofoblástica defeituosa ou anormal dos vasos uterinos; intolerância imunológica entre os tecidos materno e fetoplacentário; má adaptação às alterações cardiovasculares ou inflamatórias da gravidez (REDMAN, 2010).

Em gestações normais, as células do citotrofoblasto migram através da decídua e parte do miométrio, invadindo o endotélio e a camada muscular da túnica média das artérias espiraladas do útero materno, ramos terminais das artérias uterinas, que suprem de sangue o feto e a placenta em desenvolvimento. Em consequência, esses vasos se transformam de pequenas arteríolas musculares em vasos de maior capacidade e de baixa resistência, facilitando imensamente o fluxo sanguíneo para a placenta. Essa remodelação das artérias espirais, provavelmente se inicia no fim do primeiro trimestre da gestação e se completa com 18 a 20 semanas de gestação (ZHOU, 1993, 1997). Estudos recentes evidenciam que a etiopatogenia na pré-eclâmpsia, incorre numa falha na invasão do citotrofoblasto e, portanto, as artérias espiraladas, ao invés de se tornarem vasos largos e tortuosos, facilitando o fluxo

sanguíneo, permanecem estreitas, resultando em hipoperfusão no leito placentário , conforme visto na Figura 1 (WILLIAMS, 2011; ROBERTS, 2005).

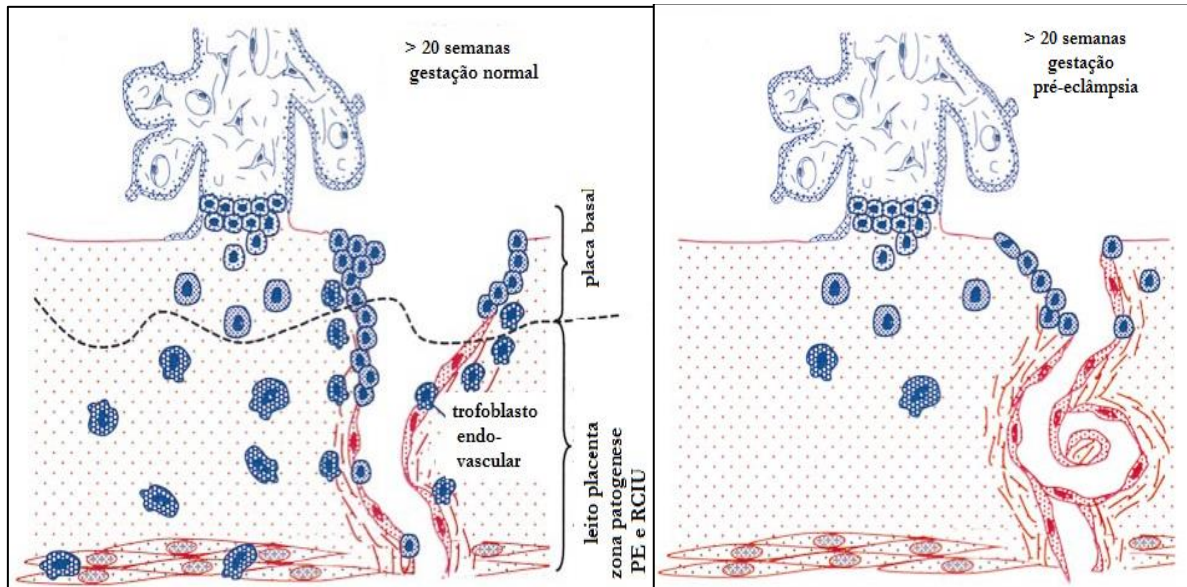


Figura 1- Representação esquemática da invasão trofoblástica intersticial e endovascular na gestação humana (Adaptado de Kaufmann et al, 2003).

Em resposta à hipoxia placentária, há estímulo para produção e liberação na circulação de fatores responsáveis pela disfunção endotelial: antiangiogênicos, autoimunes e inflamatórios. Esses eventos induzem a disfunção endotelial caracterizada pelo incremento da vasoconstrição, diminuição da vasodilatação e alteração da angiogênese. Tal desequilíbrio, a favor da vasoconstrição, aumenta a pressão arterial materna e a resistência vascular periférica sistêmica em todos os órgãos, incluindo a placenta, realimentando o processo, sendo observado na Figura 2. (ROBERTS, 2005).

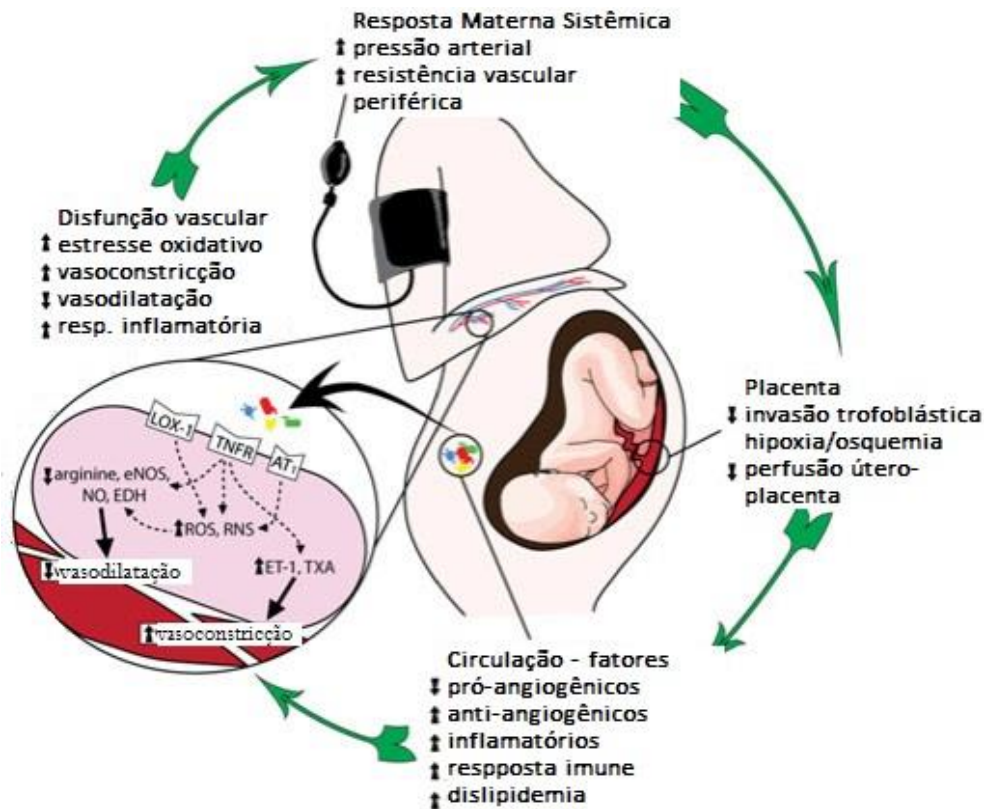


Figura 2: Representação esquemática do envolvimento dos diversos fatores na disfunção vascular da pré-eclâmpsia. (Adaptado de L. J. Brennan *et al* 2013).

A pré-eclâmpsia é uma doença sistêmica caracterizada por lesão endotelial, devido a uma resposta inflamatória intensa, com ativação do sistema de coagulação com agregação plaquetária, além de aumento generalizado da resistência vascular periférica (ROBERTS, 1998; BORZYCHOWSKI, 2006). Em cada órgão denota-se distintas respostas, como nos rins, encontra-se uma lesão glomerular, conhecida como glomeruloendoteliose. Já nos pulmões, o comprometimento endotelial e, conseqüente, permeabilidade vascular exagerada, podem determinar o edema pulmonar. A lesão vascular hepática, o consumo de plaquetas e a hemólise sistêmica, caracterizam a síndrome **HELLP** (do inglês *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), com quadro clínico associado a elevadas taxas de mortalidade materna e perinatal. No cérebro, a lesão endotelial determina o edema difuso e pode incorrer em quadro de eclâmpsia, caracterizado por convulsões tônico-clônicas, sempre muito dramático e com alta morbi-mortalidade (WANG, 2009; YOUNG, 2010).

### 1.1.3.1 Fatores Angiogênicos, Imunes e Inflamação Vascular envolvidos na Etiopatogenia da Pré-eclâmpsia

Têm sido muito estudados, os fatores inflamatórios, antiangiogênicos e autoimunes. O fator de crescimento endotelial vascular, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e o fator de crescimento placentário, PIGF-1 (*placental growth factor*), além de seu papel na angiogênese, também são importantes na manutenção da própria função da célula endotelial. A forma solúvel do receptor de VEGF, sFLT-1 (*FMS-like tirosina cinase-1 solúvel*) é o receptor na circulação para VEGF e PIGF, e quando elevados no plasma materno, incorre em PE. Desta maneira, determina uma menor concentração de VEGF e PIGF livres, impedindo, assim, a capacidade de estimular a angiogênese e na manutenção da integridade endotelial (GILBERT,2008; MUTTER,2008; WANG,2009).

A gravidez é um processo dinâmico caracterizado por tolerância imunológica, angiogênese e regulação hormonal. A gonadotrofina coriônica (hCG) tem importantes funções na gravidez, promovendo a produção de progesterona, a implantação e a decidualização, angiogênese, a diferenciação do citotrofoblasto e a regulação celular imunológica (COLE,2010).

Norris e cols (2011), em artigo de revisão, observam que alterações na regulação do hCG podem contribuir para alterar a tolerância imunológica e a angiogênese, resultando em complicações na gravidez, como a pré-eclâmpsia. Esses autores sugerem ainda, que as alterações podem ocorrer em níveis ou nas funções do hCG, provavelmente, interferindo na tolerância imunológica e na angiogênese, duas funções vitais para um desfecho de sucesso da gravidez.

KUDO *et al* (2003) sugerem que na pré-eclâmpsia, a redução da atividade placentária da indoleamina 2,3-dioxygenase (IDO), com conseqüente elevação do triptofano plasmático, podem causar desregulação da resposta inflamatória, podendo contribuir também para a etiopatogenia da síndrome materna.

Cabral e col. (2002), estudando a concentração sérica materna da Proteína C Reativa (PCR) em gestações complicadas pela Pré-eclâmpsia (PE), encontraram correlação direta entre a concentração plasmática de PCR e a pressão arterial média (PAM). Os autores também relataram mudanças entre concentração plasmática de PCR e proteinúria. Concluíram que, PCR mostrou ser um marcador efetivo da ocorrência da pré-eclâmpsia e com significativa correlação com a gravidade da

doença na gestação.

#### 1.1.3.2 Óxido Nítrico, Estresse Oxidativo envolvidos na Etiopatogenia da Pré-eclâmpsia

Estudos de LaMarca e col. (2008) têm sugerido que, o óxido nítrico (NO) tem ação reguladora na pressão arterial. Na gestação normal, a produção do óxido nítrico está aumentada, desempenhando um importante papel na vasodilatação, durante toda a gestação. Estudos em ratas prenhas têm demonstrado que, a inibição crônica da produção de óxido nítrico facilita o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Esses fatores estão associados a vasoconstrição periférica e renal, proteinúria, restrição de crescimento intra-uterino, vindo a incorrer em aumento da morbidade fetal, padrões semelhantes àqueles encontrados na pré-eclâmpsia.

O estresse oxidativo (com a produção de EROs) tem sido também implicado na gênese da pré-eclâmpsia. Ademais, também tem sido reportado sistematicamente um aumento da concentração de marcadores de estresse oxidativo em mulheres portadoras de pré-eclâmpsia. Peroxinitrito no endotélio vascular são encontrados em concentrações muito elevadas em mulheres, que desenvolvem a pré-eclâmpsia, quando comparadas àquelas de gestações normais. A redução de determinadas enzimas sanguíneas está associada à diminuição, particularmente, da concentração de superóxido dismutase (SOD) e da síntese de óxido nítrico (HUNG,2006; WALSH,1998; ROGGENSACK, 1999).

#### 1.1.4 – Tratamentos Utilizados contra HAS em Gestantes

O tratamento definitivo, a “cura” da pré-eclâmpsia é o **parto**, a retirada da placenta, que é sempre benéfica para a mãe. A presença de complicações e, também, o comprometimento do bem-estar fetal, podem indicar a necessidade de interrupção da gestação. A manutenção da gravidez de uma paciente com pré-eclâmpsia aumenta o risco dessa mulher vir a apresentar várias complicações: eclâmpsia (convulsões), descolamento prematuro da placenta, trombocitopenia, hemorragia cerebral, edema pulmonar, hemorragia hepática e dano renal. Ademais, o parto pode não ser benéfico para o feto, se ocorrer antes de completar a maturação pulmonar. Embora, a permanência do feto no útero da paciente com PE aumente o risco de restrição de

crescimento intra uterino e, até levar ao óbito intra-uterino. O tratamento poderá ser conservador, incluindo terapia antihipertensiva e anticonvulsivante, em determinados casos selecionados, dependendo da gravidade do caso, da presença de complicações maternas e da maturidade e vitalidade fetal (SIBAI,2003).

O uso de medicação antihipertensiva, como: hidralazina, alfametildopa e nifedipina pode reduzir a progressão para hipertensão severa e, ainda, estar associada a restrição crescimento intra-uterino (MAGEE,2011).

Estudos nos últimos 20 anos têm agora estabelecido que, a terapia com o sulfato de magnésio mostrou-se superior a fenitoina e ao diazepam para tratar a eclâmpsia e mais efetivo, que a fenitoina ou placebo para prevenir a crise convulsiva na pré-eclâmpsia (DULEY, 2010).

#### 1.1.5 – Laser

**Laser** é um acrônimo da expressão inglesa de ***Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation***, ou seja, luz amplificada por emissão estimulada de radiação (CHAVANTES 2009).

As características básicas da luz do laser são (CHAVANTES 2009):

**Monocromática** – O Laser emite uma onda eletromagnética de um único comprimento de onda, conferindo uma cor específica a cada tipo de Laser.

**Coerência** – As ondas eletromagnéticas apresentam sincronia, isto é, propagam-se em fase no tempo.

**Colimação** – As ondas eletromagnéticas são emitidas em uma única direção e paralelas entre si.

**Polarização** – Em alguns equipamentos de Laser, as ondas emitidas podem ser polarizadas.

Segundo Chavantes (2009), os Lasers podem ser classificados, de acordo com a respectiva potência do Laser, em dois grandes grupos, a saber: Laser de Alta Potência (LAP) ou Laser Cirúrgico e o Laser empregando uma Potência Baixa, conhecidos por Laser de Baixa Intensidade (LBI) e Terapia Fotodinâmica (PDT).

O Laser de baixa intensidade (LBI) ou Laserterapia é caracterizado por uma potência inferior a 1 Watt e este não deve elevar a temperatura acima de 1°C no tecido alvo. Portanto, os efeitos do LBI não dependem nem do calor nem da destruição tecidual, sendo considerado um eficiente modulador do processo biológico no tecido-alvo, revelando efeito acumulativo de dose (CHAVANTES, 2009).



Segundo Tiina Karu (1988), a biomodulação é um fenômeno fotobiomolecular que age nos componentes da cadeia respiratória, dependendo da dose de Laser, pode desencadear a estimulação ou a inibição do metabolismo celular, elevando a biodisponibilidade de energia (ATP) para a célula/tecido.

Gavish *et al.* (2008), em estudo *in vitro* empregando Laser de Baixa Intensidade, evidenciou um aumento da proliferação de musculatura lisa em células arteriais com modulação da atividade e expressão da matriz de metaloproteinase. O uso de Laser no infravermelho determinou efeito na expressão de genes das citocinas, interleucinas (IL) e na expressão dos genes de indução de síntese de óxido nítrico (NO). Essas modificações podem ter uma relevância terapêutica profunda em doenças arteriais sistêmicas e processos inflamatórios, como no caso de HAS e aneurismas. A Laserterapia é capaz não só de modificar o potencial energético intracelular, como também alterar o potencial elétrico intercelular, através das bombas de sódio e potássio e por meio dos canais de cálcio, em busca de homeostase celular/tecidual/órgão, conforme inúmeros trabalhos prévios apontam.

#### 1.1.5.1 – Efeitos da Laserterapia na Inflamação

Estudos têm sugerido que a fotoestimulação pelo laser, empregado uma potência baixa, atua durante as fases inflamatórias e proliferativas da reparação tissular, justamente devido às suas interferências na modulação das prostaglandinas, bradicininas, citocinas e no sistema enzimático oxidativo (BJORDAL,2006).

Evidências apontam que o LBI reduz o consumo de O<sub>2</sub> local pelos neutrófilos e macrófagos, estimulando igualmente a atividade fagocitária dos leucócitos, bem como a diferenciação dos fibroblastos, ocasionando um decréscimo na formação de ânion superóxido (O<sup>2-</sup>) e, conseqüentemente, reduzindo o processo de cicatrização da fase inflamatória (SANTUZZI, 2011). Em revisão de literatura sobre a ação do LBI nas fases iniciais da reparação tecidual, Piva et al. (2011) concluíram que a laserterapia exerce efeitos anti-inflamatórios, como a redução de mediadores químicos (prostaglandinas E2-PGE2, histamina) e citocinas envolvidas na inflamação (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Ainda segundo o autor, o Laser foi capaz de reduzir edema, diminuir da migração de células inflamatórias (leucócitos e neutrófilos), além de incrementar os fatores de crescimento. Embora, não se tenha ainda um consenso

definitivo quanto à dosimetria, se faz mister a padronização dos parâmetros dosimétricos de trabalhos empregando o LBI para uma melhor clareza em relação a resposta dose-efeito.

#### 1.1.5.2 – Efeitos da Laserterapia no Estresse Oxidativo

A ação do LBI é muito mais ampla do que simplesmente o incremento dos níveis de ATP mitocondrial. O oxigênio presente nas reações da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria atua como receptor de elétrons, que durante o processo é convertido em água. Uma quantidade de O<sub>2</sub> metabolizado produz *Reactive Oxygen Species* (ROS ou, em português, EROs), que desempenham papel importante na sinalização e regulação celular, segundo ZHANG (2003). Assim, o LBI promove o aumento do metabolismo do O<sub>2</sub>, resultando no incremento da formação de ROS, que por sua vez, atuam em fatores de transcrição de genes relacionados à proliferação, migração celular, produção de citocinas e fatores de crescimento (CHUNG, 2012).

O estado redox celular é o resultado de um apurado equilíbrio entre os níveis de metabolização do ROS e do sistema antioxidante, sendo estes um produto do metabolismo mitocondrial (os radicais livres), que podem alterar o estado de oxi-redução celular. Em processos inflamatórios, onde encontramos uma maior concentração de ROS, estes podem tornar-se um agente citotóxico, mas que em contrapartida, em baixas concentrações atuam, fisiologicamente, como importantes moléculas sinalizadoras, no metabolismo celular (TAFUR, 2008).

Já em trabalhos prévios de Tafur (2008), a irradiação com laser e LED (light emission diode), denotou ser capaz de produzir elevações transitórias de ROS na cadeia transportadora de elétron mitocondrial. As células, quando iluminados com LBI, ativam o mecanismo de oxi-redução celular, que é responsável pela proliferação e homeostase celular. Tal acréscimo leva a um incremento na produção de ATP, resultando na ativação de mecanismos proliferativos, facilitando a mitose local, ou desencadeando mecanismos antioxidantes. As células em condições de estresse oxidativo, como encontrada em processos inflamatórios persistentes, promovem a oxidação no Citocromo C-Oxidase, que resultaria em uma maior fotossensibilidade ao LBI, gerando energia disponível na forma de ATP, como uma moeda energética para a célula (TAFUR, 2008).

### 1.1.5.3 Efeitos da Laserterapia na Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Ainda são muito escassos, os trabalhos encontrados na literatura sobre o uso da Laserterapia na HAS, alguns poucos são do leste europeu (KIPSHIDZE, 1996; SAMIOLOVA, 1996).

O trabalho experimental de CANAL et al. (2013) analisaram efeitos agudos do Laser de baixa intensidade na pressão arterial sistêmica em ratos Wistar obesos e idosos através do registro da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), também a resistência vascular periférica. Os resultados demonstraram que a aplicação do LBI por 3 dias seguidos levou a uma redução tanto da FC quanto das pressões arteriais sistêmicas, sobretudo da PAM, além de ser um fator indicativo de proteção cardiovascular.

TOMIMURA *et al* (2013) realizaram um estudo experimental em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), avaliando o estresse oxidativo e a modulação autonômica cardiovascular pós-irradiação com LBI por semanas. Os resultados demonstraram que o LBI diminuiu a FC, PAD e a PAM. Além de modificar os parâmetros oxidativos, alterando concentração de carbonilas plasmáticas que reduziram os danos às proteínas resultantes do estresse oxidativo. Promoveu ainda um incremento da produção de Óxido Nítrico (NO), como responsável pela proteção de células endoteliais e com repercussões positivas no endotélio vascular. Todos esses parâmetros foram confirmadas, pelo resultado elevado da concentração de nitrito plasmático, sinalizando que este tipo de Laser foi adequado, influenciando o equilíbrio entre produção e remoção de espécies reativas de oxigênio - ROS (estresse oxidativo). Dessa forma, o LBI reduziu a inflamação vascular sistêmica através da modulação da resposta autonômica cardiovascular e normalizou os sinais hemodinâmicos em ratos SHR.

Não foram encontrados na literatura trabalhos clínicos, empregando a laserterapia em indivíduos hipertensos e em gestantes. Um único trabalho encontrado empregou o laser de baixa intensidade intra-nasal, este tinha como objetivo avaliar a coagulabilidade sanguínea em grávidas e apresentou uma resposta eficaz (GAOP, 2008).

Vários estudos têm demonstrado, tanto *in vitro* quanto *in vivo* em animais, que a ação biomodulatória do LBI foi capaz de controlar o processo inflamatório, o estresse oxidativo, a produção de óxido nítrico, com ação angiogênica, fatores esses que estão

íntimamente relacionadas à disfunção endotelial na gênese da pré-eclâmpsia (KARU, 2005; TOMIMURA, 2014; CHAVANTES, 2014).

#### 1.1.6 Avaliação do Bem-estar Cardíaco Fetal

A cardiotocografia é utilizada para avaliar o bem estar fetal, pelos padrões da frequência cardíaca fetal, que permite identificar os fetos em risco de morte intrauterina ou de complicações neonatais, possibilitando intervir para prevenir tais riscos. As bases fisiológicas que norteiam essas alterações no padrão da frequência cardíaca fetal (FCF) são o sistema nervoso autonômico: simpático e parassimpático, que regulam os nódulos atrial e atrioventricular. As alterações da FCF resultam da modulação autonômica, momento a momento, nos centros cardiorespiratórios em resposta aos estímulos de quimiorreceptores (por ex: hipoxia), baroreceptores (por ex: hipertensão arterial, hipotensão), sistema nervoso central (por ex: sono, alerta), regulação hormonal e volume sanguíneo, segundo PARER (1999).

Os resultados da cardiotocografia são classificados em categoria I, II e III. O traçado da cardiotocografia identificado como categoria I (Figura 3), mostrando padrões normais ou seja variabilidade da FCF moderada entre 6 a 25 batimentos por minuto (bpm); linha de base ou nível médio da FCF entre 110 e 160 bpm; presença ou ausência de acelerações (aumento abrupto da FCF maior ou igual a 15 bpm e com duração maior ou igual a 15 segundos), além de ausência de desacelerações tardias ou variáveis.

Categoria I: esse traçado é considerado normal porque estudos têm demonstrado que esse achado está associado à ausência de acidemia fetal no momento da observação (Figura 3). O traçado identificado como categoria III é definido pela ausência de variabilidade da frequência cardíaca fetal associada a presença recorrente de desacelerações tardias ou variáveis da FCF e é considerada anormal, porque estudos têm associado esse tipo de traçado com aumento do risco de hipoxemia fetal grave. Os outros traçados que não são classificados, como categoria I ou III, são os da categoria II. Esse traçado é considerado atípico e apresenta potencial para desenvolvimento de acidose fetal. (vide Figura 3.1) (MACONES,2013).

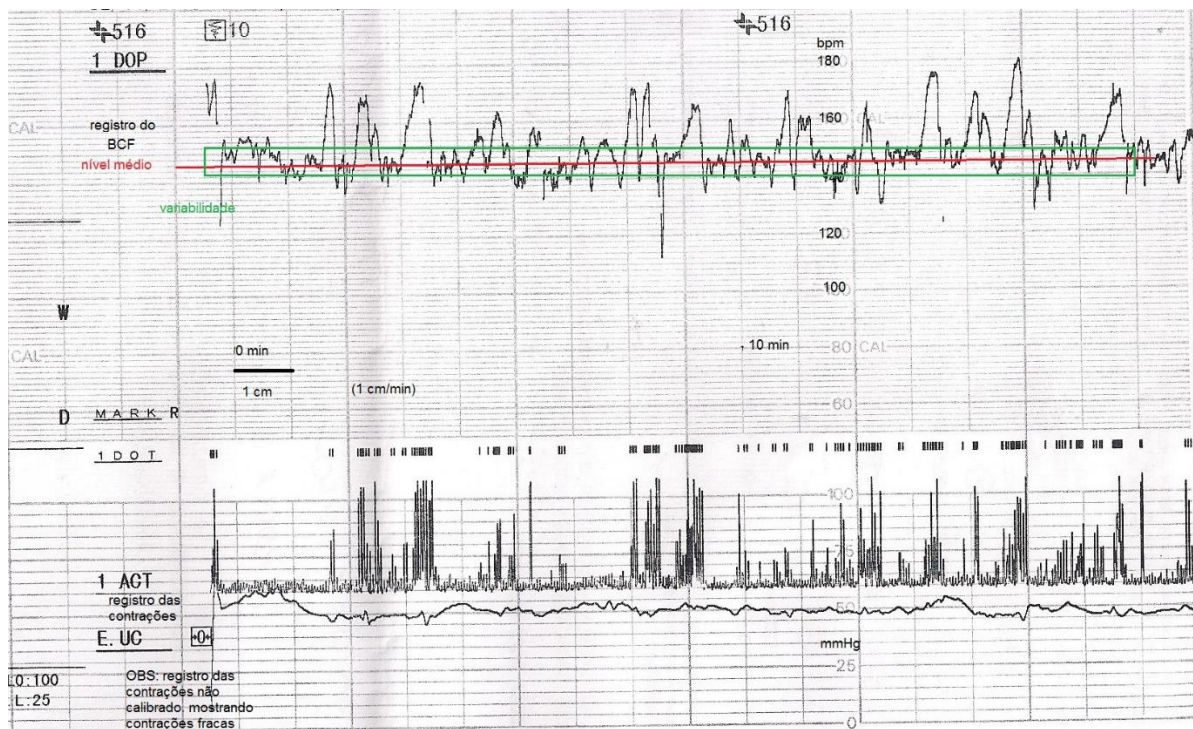


Figura 3 – Cardiotocografia, categoria I – padrão normal. Fonte: arquivo pessoal.

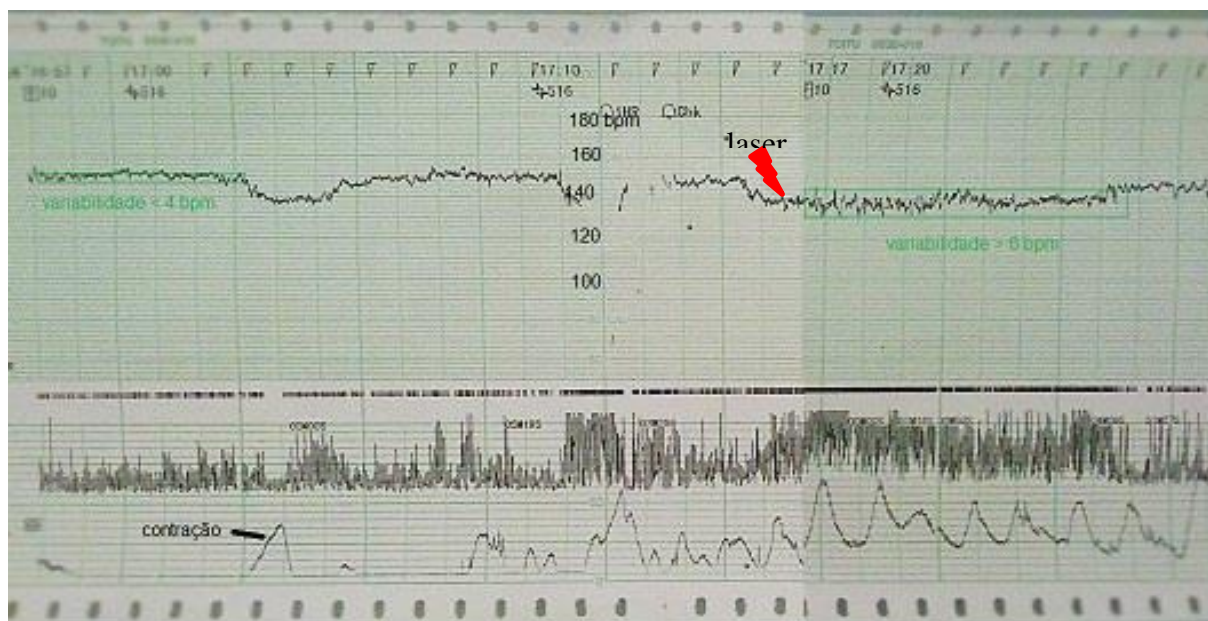


Figura 3.1 – Cardiotocografia, categoria II – padrão atípico, mostra variabilidade reduzida na primeira parte do traçado e normal após laser. Fonte: arquivo pessoal.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Estudos recentes apontam um crescente nexa causal entre a inflamação, estresse oxidativo e hipertensão arterial sistêmica. Quando analisados em conjunto

sugerem que estes 3 relevantes fatores causam a hipertensão arterial sistêmica, promovendo autoperpetuação do ciclo, segundo Vaziri (2008).

A relevância epidemiológica da hipertensão arterial complicando as gestações e na busca por tratamentos mais eficazes com menos efeitos colaterais e o conhecimento do efeito da laserterapia sobre alguns dos fatores etiopatogênicos da pré-eclâmpsia e da hipertensão arterial justificam esse trabalho.

### **1.3 HIPÓTESE:**

Estudos prévios realizados por Canal (2013), Tomimura (2013) e Chavantes (2014) vêm sinalizando que a Laserterapia tem sido capaz de reduzir os níveis pressóricos, tanto em animais quanto em pacientes hipertensos, influenciando as variáveis hemodinâmicas e autonômicas de portadores de HAS. Desta forma, postula-se que o emprego de LBI possa vir a alterar o curso da HAS em gestantes hipertensas, diagnosticadas após 20 semanas de gestação, e se o efeito foto-biomodulador do LBI seria capaz de conter a evolução natural da doença, ajudando a mãe e o feto, conforme observado nos trabalhos experimentais e clínicos prévios.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a resposta da terapia com laser de baixa intensidade na regulação da pressão arterial, em gestantes hipertensas e normotensas, bem como a possível repercussão fetal.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

#### **2.2.1- Estudo Hemodinâmico**

Analisar os parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica, diastólica e média, resistência vascular sistêmica, a partir da curva de pressão obtida na artéria radial por meio de um tonômetro.

#### **2.2.2- Estudo do Bem-Estar Fetal**

Verificar o bem-estar fetal, através da cardiotocografia basal das pacientes submetidas ao laser.

### **3. METODOLOGIA**

Aprovado pela comissão de ética da Universidade e na plataforma Brasil Nº CAAE 32514214.4.0000.5511

#### **3.1 – SELEÇÃO DAS PACIENTES**

As pacientes foram selecionadas no Serviço de Obstetrícia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, rua Voluntários da Pátria 4301. São Paulo, SP. As pacientes foram selecionadas no pronto socorro (PS), na enfermaria de Patologia da Gestação e no ambulatório de Pré Natal, quando preencheram os critérios de inclusão e após assinarem o consentimento livre e informado.

##### **3.1.2 – Critérios de Inclusão**

As pacientes gestantes:

- com idade de 18 a 49 anos;
- que apresentaram pressão arterial normal entre PAS 100 e 139 mmHg e/ou PAD entre 60 e 89 mmHg (grupo de normotensas);
- que evidenciaram pressão arterial elevada com PAS entre 140 e 159 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 e 109 mmHg (grupo de hipertensas);
- com idade gestacional de 20 semanas ou mais, calculada a partir de data de última menstruação (DUM) ou calculada a partir de Ultrassonografia Obstétrica (USG) com aferição de idade gestacional até 20ª semana de gestação. A ultrassonografia utilizada para cálculo da idade gestacional poderia ter sido realizada no Conjunto Hospitalar do Mandaqui ou em Serviço diverso.
- com fetos vivos.

A aferição inicial da PA foi realizada com a paciente sentada confortavelmente, pernas não cruzadas, o dorso e o braço apoiados e o manguito colocado no braço no nível do átrio direito. A paciente foi instruída a relaxar e idealmente após repouso de 5 minutos antes da medida.



### 3.1.3 Critérios de Exclusão:

Foram excluídas do presente trabalho gestantes:

- com idade gestacional menor que 20 semanas;
- em situação de emergência clínica e/ou obstétrica;
- com quadro de pré eclampsia grave ou eclâmpsia ou na iminência de eclampsia;
- com fetos em situação de sofrimento fetal;
- portadoras de outras patologias associadas: problemas cardíacos, respiratórios, neurológicos e renais.
- portadoras de gestação múltipla.

## 3.2 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

### 3.2.1 – Laser

O Laser utilizado (Recover MMOptics, SP) no presente estudo é destinado ao uso em Fisioterapia e Medicina, sendo regulado e autorizado pela ANVISA.

Este é um Laser semiconductor contínuo (CW), de arseneto de gálio (GaAIAs e InGaAlP). A área de saída do feixe laser na extremidade da caneta do laser foi de 3 mm<sup>2</sup> (segundo o fabricante). A área medida da luz entregue foi calculada em 0,2 cm<sup>2</sup>.

Parâmetros do LBI empregados: comprimento de onda ( $\lambda$ ) = 808nm (infravermelho), Potência= 100mW, Tempo= 120s (60 segundos em cada narina, em sequência), Irradiância = 500 mW/cm<sup>2</sup>, Fluência = 60J/cm<sup>2</sup>, Energia/ponto = 6J, Energia total = 12J, Área do feixe de laser = 0,2 cm<sup>2</sup>.



Figura 4 – Laser Recover MMOptics, SP. Fonte: site MMOptics.

### 3.2.2 - Avaliação Hemodinâmica

A avaliação hemodinâmica foi realizada de forma não invasiva com o equipamento H.D.I. (*Hypertension Diagnosis Incorporation*, CR2000, Eagan USA). O H.D.I. CR2000 fornece valores de pressão arterial sistêmica, débito cardíaco, resistência vascular total, volume sistólico, distensibilidade de grandes artérias (complacência vascular) e a distensibilidade de pequenas artérias (função endotelial), a partir da curva de pressão obtida na artéria radial por meio de um tonômetro. Foi realizada por um único operador responsável pela realização deste exame.

Figura 5. HDI CR 2000. Fonte: site HDI



Os parâmetros hemodinâmicos são analisados a partir de uma coleção de ondas obtidas da artéria radial durante 30 segundos, usando um modelo de circulação de quatro elementos Windkessel modificado, calculados a partir da forma de onda de declínio da pressão diastólica.

O formato das ondas da artéria radial são obtidas por meio de um tonômetro de pulso que consiste de um diafragma de aço inoxidável de 0,15 mm de espessura e 1,27 cm de diâmetro conectado a uma placa dupla de cerâmico de elemento piezoelétrico usado para amplificar o sinal da forma da onda.

O tonômetro é ajustado e fixado ao pulso do paciente por meio de um estabilizador para garantir uma estabilização de posição do pulso. Os ondas do pulso são calibradas para pressões sistólica e diastólica obtidas de um aparelho integrado cujo manguito é aplicado no braço contralateral ao pulso utilizado pelo tonômetro.

Um computador baseado no modelo Windkessel de circulação de quatro elementos é utilizado para mapear a curva de declínio da pressão diastólica obtida tonometricamente e quantificar as mudanças na forma da onda arterial em termos de RVS (resistência Vascular Sistêmica), C1 (complacência de grandes artérias), C2 (complacência de pequenas artérias) e L (impedância). Os valores obtidos são calculados pela média nos batimentos, registrados durante 30 segundos.

A RVS é calculada pela PAM (Pressão Arterial Média) dividida pelo débito cardíaco. A PAM é derivada da análise da forma da onda integrando a área sob cada batimento e calculada a media de todos os batimentos incluídos na análise (RIETZSCHEL,2001).

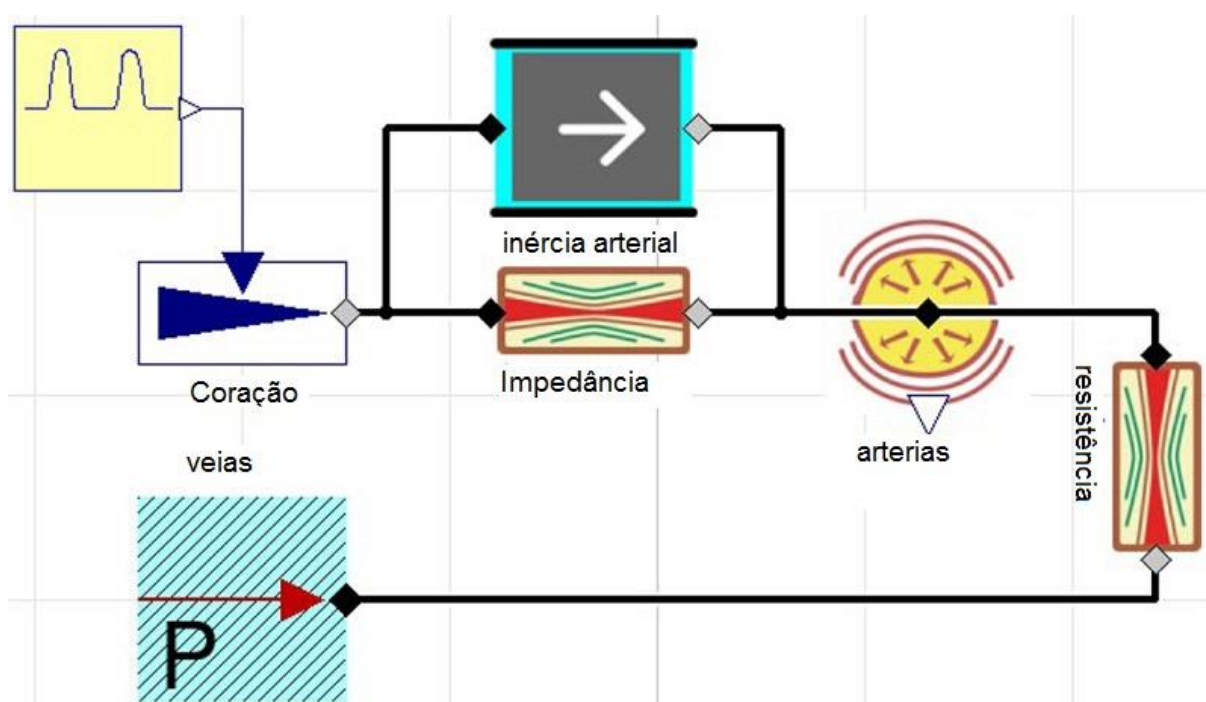


Figura 5.1 – Esquema do modelo circulatorio Windkessel 4 elementos. Adaptado de (RIETZSCHEL,2001).

### 3.2.3 – Avaliação Fetal

Avaliação do bem-estar fetal foi realizada através da Cardiotografia Basal (CTB), antes do parto, de forma não invasiva com o equipamento Cardiotocografo Toitu modelo MT516, registra a frequência cardíaca fetal (FCF) e as contrações uterinas. O registro gráfico da FCF permite avaliar o bem estar fetal.



Figura 6. Cardiotocografia e cardiotocografo Foto. Fonte: Arquivo pessoal.

### 3.3 ESTUDO METODOLÓGICO

Estudo prospectivo, randomizado, placebo controlado, realizado em gestantes que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão desse trabalho, foram divididos em 2 grupos, a saber :

**Grupo Gestantes Hipertensas (G1)** - Um grupo de dez pacientes gestantes diagnosticadas com hipertensão arterial sistêmica.

**Grupo Gestantes Normotensas (G2)** - Um grupo de dez pacientes gestantes normotensas.

As gestantes foram previamente selecionadas por aferição habitual da PA por esfigmomanómetro, após terem assinado o termo de consentimento livre e informado. Todas as pacientes foram submetidas antes e após a avaliação hemodinâmica por meio do aparelho de HDI, divididas em 2 fases a saber (Fig.7) :

Fase I : Inicialmente, após 15 min. de descanso na posição semi-sentada foi medido os parâmetros hemodinâmicos (basal) através do HDI, tanto as pacientes hipertensas e normotensas foram submetidas a uma simulação (todas foram Placebos) do emprego de laser de baixa intensidade (Laser-off) e, novamente, após outros 15 minutos de descanso foram reavaliadas hemodinamicamente por meio de HDI.

Fase 2 : Todas as gestantes hipertensas e as normotensas foram submetidas a uma aplicação intranasal de LBI (Laser-on), de acordo com os parâmetros dosimétricos selecionados, em cada narina em sequência e avaliadas pós o uso de Laser. No final todas foram reavaliadas hemodinamicamente através de HDI.

Os parâmetros de LBI utilizados neste trabalho foram baseados nos estudos prévios de Chavantes e colaboradores (2014).

Os fetos foram monitorados intraútero com auxílio da Cardiotocografia Basal, durante todo o processo de avaliação, antes, durante e após aplicação do placebo (laser-off) e do LBI.

A avaliação hemodinâmica não invasiva foi realizada em posição semi-sentada após repouso de 15 minutos (basal). Posteriormente, após 15 minutos da aplicação do placebo e, também, do LBI, foram coletados novamente os dados das medidas acima descrita.

## Fluxograma do estudo

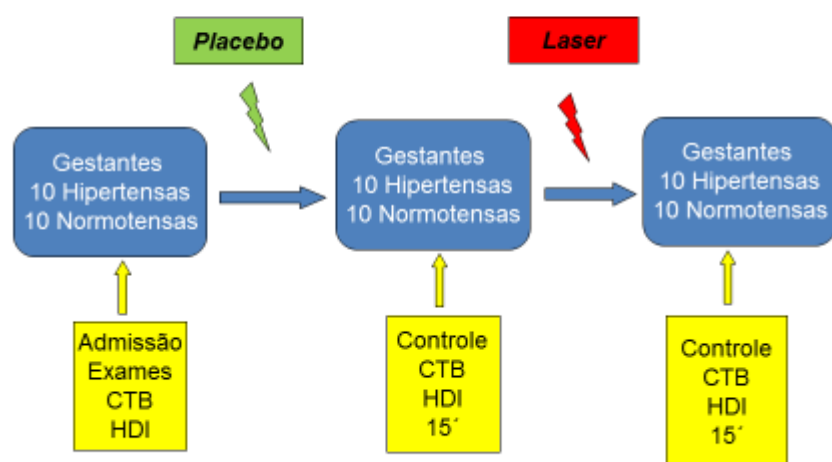


Figura 7 – Fluxograma do estudo. HDI (avaliação hemodinâmica) e CTB (cardiotocografia basal)

### 3.4 Análise Estatística

O cálculo amostral foi baseado nos resultados de trabalho realizado por Chavantes (2014).

A análise dos resultados foi realizada com os programas IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) 20.0 e o Excel 2013. A normalidade dos dados foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS). Foi utilizado o teste *t Student* para

analisar amostras pareadas e não pareadas. Foi utilizado teste ANOVA de repetição para análise entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser. Calculou-se, também, a variação percentual entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser dos diferentes parâmetros hemodinâmicos, e entre os grupos estudados. A variação percentual da RSV foi categorizada em negativa e não alterada e positiva. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se  $p \leq 0,05$ . Os dados paramétricos são apresentados em média e desvio padrão.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 – Análise Demográfica

Observamos que as gestantes hipertensas apresentavam o IMC maior em relação às gestantes normotensas, diferença esta estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Dados demográficos e de exame clínico encontrados na população examinada. Tabela 1.

Tabela 1 – Comparativo entre os grupos estudados. (\*  $p \leq 0,05$ )

	Hipertensas	Normotensas
Idade (anos)	30 ± 5	26 ± 6
Índice de Massa Corpórea - IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	37 ± 9 *	26 ± 3
Idade gestacional no atendimento (semanas)	35 ± 5	38 ± 2
Pressão arterial sistólica no atendimento (mmHg)	150 ± 6 *	112 ± 7
Pressão arterial diastólica no atendimento (mmHg)	94 ± 4 *	65 ± 5

### 4.2 – Análise Hemodinâmica (PAS, PAM, PAD e FC)

Entre as gestantes hipertensas, as médias encontradas para a PAS basal, após placebo/pré laser e pós laser foram, respectivamente, 152±13, 153±12 mmHg e 141±9 mmHg, sendo a diferença entre pós placebo/pré laser e pós laser, estatisticamente significativa com  $p=0,016$ . Em relação à PAD as médias observadas foram de 92±9, 92±12 mmHg e 87±12 mmHg, respectivamente, para basal, pós placebo/pré laser e pós aplicação LBI, sendo a diferença entre os dois momentos pós placebo/pré laser e pós laser demonstraram ser significativa estatisticamente ( $p=0,024$ ). A PAM basal e pós placebo/pré laser foi de 112±11 mmHg, e PAM pós laser igual a 105±10 mmHg, evidenciando significância estatística ( $p=0,013$ ), com a diferença entre os dois

momentos pós placebo/pré laser e pós laser, observada na Figura 2.1. Considerando a FC,  $88\pm 14$  bpm, de  $89\pm 13$  bpm e  $87\pm 11$  bpm, respectivamente, basal, pós placebo/pré laser e pós laser, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os momentos estudados (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Comparação dos parâmetros hemodinâmicos entre os momentos basal. Pós placebo/pré laser e pós laser– **Hipertensas**. Valores em média e DP. (\*  $p < 0,05$ )

	<b>Basal</b>	<b>Pós Placebo/Pré Laser</b>	<b>Pós Laser</b>
PAS (mmHg)	152±13	153±12	141±9*
PAD (mmHg)	92±9	92±9	87±3*
PAM (mmHg)	112±11	112±11	105±10*
FC (bpm)	88±14	88±13	87±11

PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. FC: frequência cardíaca.



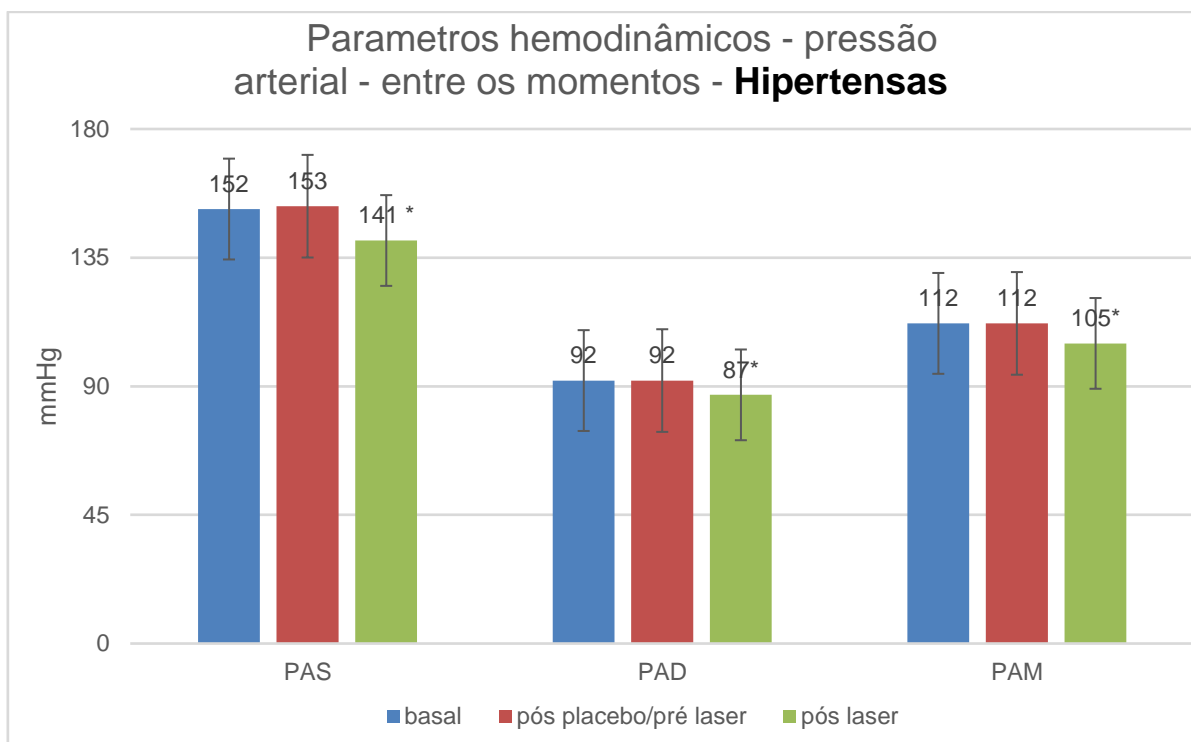


Figura 2.1: Gráfico comparativo da pressão arterial entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser – **Hipertensas**. Valores expressos em média e DP. (\* $p < 0,05$ ). PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média.

No grupo de gestantes normotensas, os valores encontrados para os parâmetros hemodinâmicos estudados de pressão arterial e frequência cardíaca, estão demonstrados na Tabela 2.2. A análise estatística da PAS, PAD, PAM e FC entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser, não mostraram diferenças estatísticas significantes.

Tabela 2.2: Comparação dos parâmetros hemodinâmicos entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser – **Normotensas**. Valores em média e DP (\* $p < 0,05$ ).

	<b>Basal</b>	<b>Pós Placebo/Pré Laser</b>	<b>Pós Laser</b>
PAS (mmHg)	112±9	114±10	111±9
PAD (mmHg)	60±6	63±5	62±6
PAM (mmHg)	80±9	82±7	80±7
FC (bpm)	90±11	88±9	90±7

PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. FC: frequência cardíaca.

A Figura 2.2, compara os parâmetros hemodinâmicos de PAS, PAD e PAM entre os momentos basal, pós placebo/ pré laser e pós laser no grupo de gestantes normotensas.

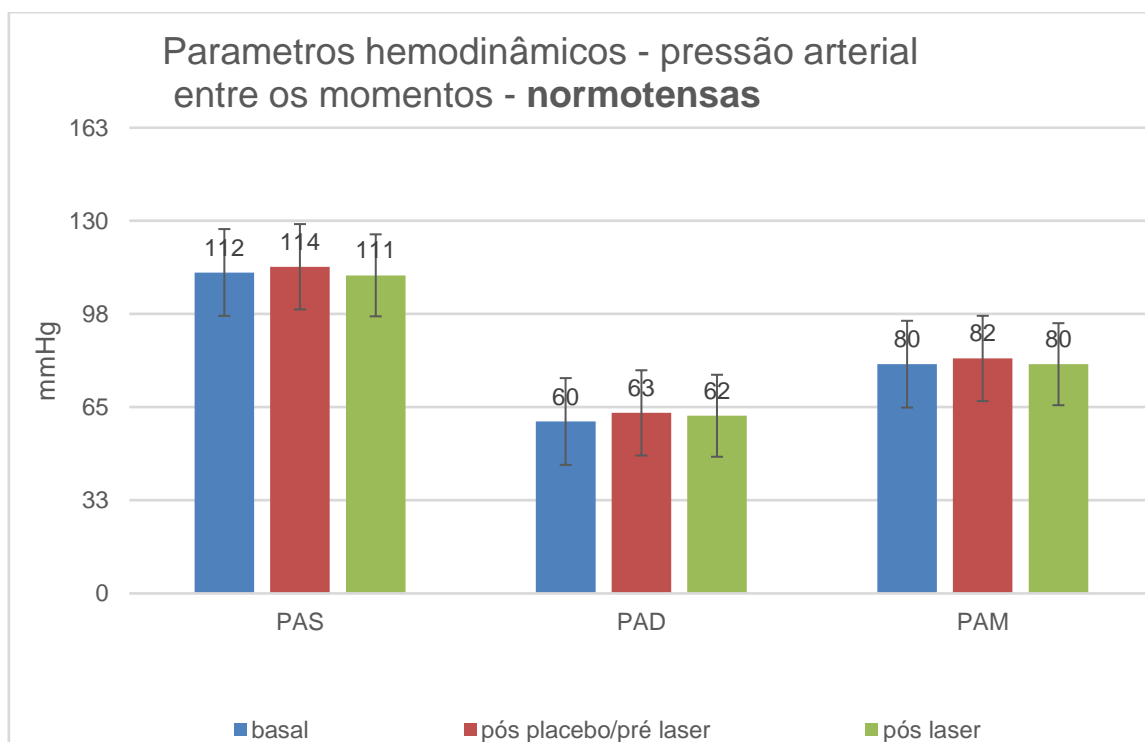


Figura 2.2: Gráfico comparativo da pressão arterial entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser – **Normotensas**. Valores expressos em média e DP. (\* $p < 0,05$ ).

Nas Figuras a seguir estão representados o comportamento da PAS, PAD e PAM, entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser entre os grupos de gestantes hipertensas e normotensas. Os valores expressos nos gráficos estão em média e desvio padrão.

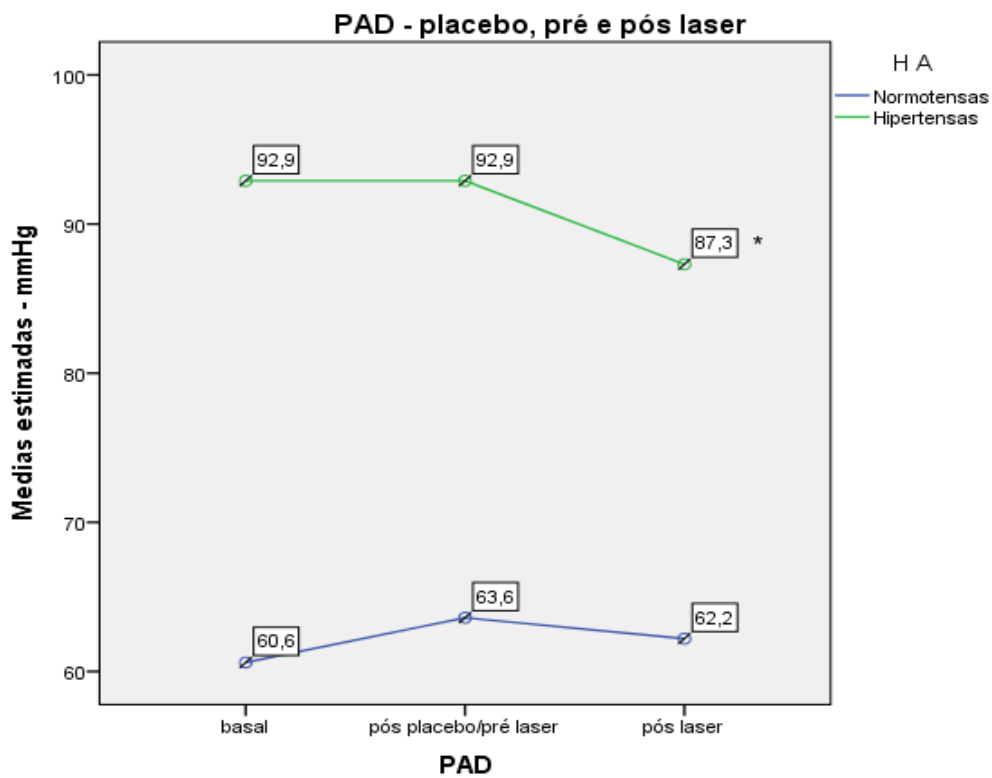
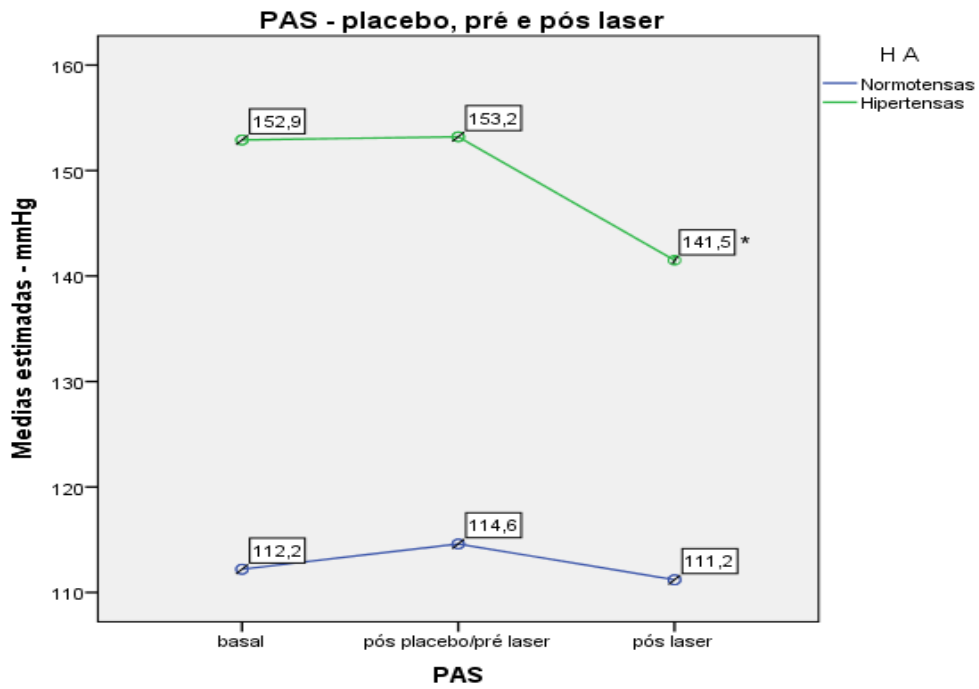


Figura 2.3: Gráfico demonstra o comportamento da PAS e PAD com  $*p < 0,05$ , entre os momentos basal, pós placebo/pré laser e pós laser e entre os dois grupos.

#### 4.3 – Análise Hemodinâmica: (RVS)

Quanto à Resistência Vascular Sistêmica (RVS), a análise foi realizada calculando a variação percentual entre os momentos basal, pós placebo/ pré laser e pós laser. As variações foram categorizadas em delta (variação negativa), quando os valores foram negativos e delta zero/positivo e, quando a variação porcentual não ocorreu ou foi positiva. Os resultados encontrados entre os momentos basais e pós placebo/pré laser, mostraram que ocorreram mais resultados com variação zero ou positiva do que resultados de variação negativa entre as gestantes hipertensas e distribuição igual entre variações negativas, bem como zeradas/positivas entre as gestantes normotensas (Figura 3.1).

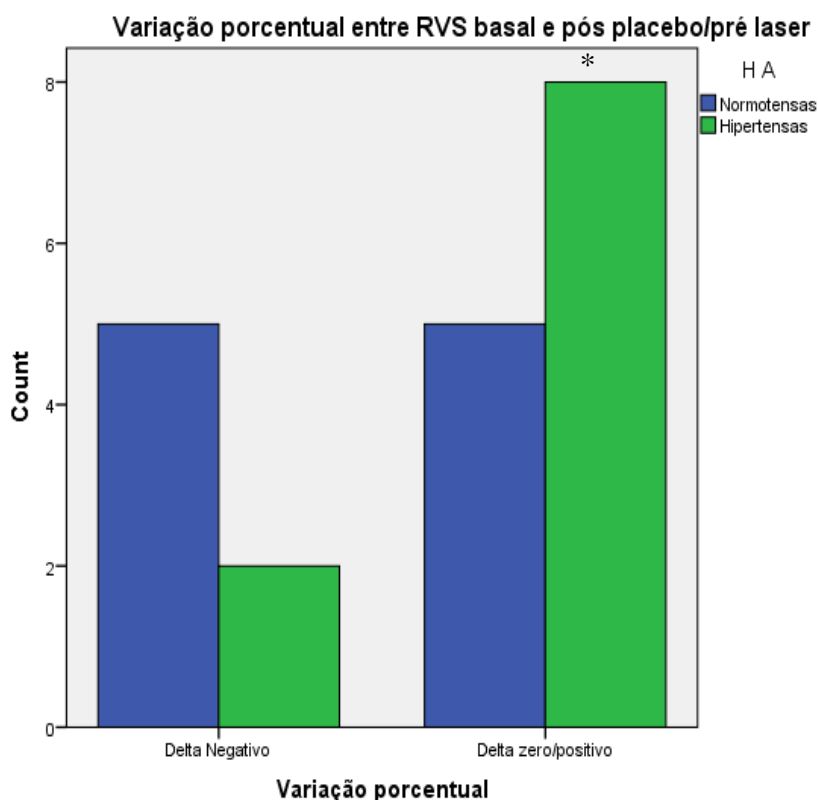


Figura 3.1: Variação porcentual da RVS, entre os momentos basal e pós placebo/pré laser. ( $*p < 0,005$ ).

Quando analisada a mesma variação percentual da RVS entre os momentos pós placebo/pré laser e pós laser, foram encontrados os resultados invertidos, ou seja um número significativamente maior de resultados negativos da variação, do que os resultados zerados/positivos entre as gestantes hipertensas e uma distribuição igual entre as gestantes normotensas, vide Figura 3.2.

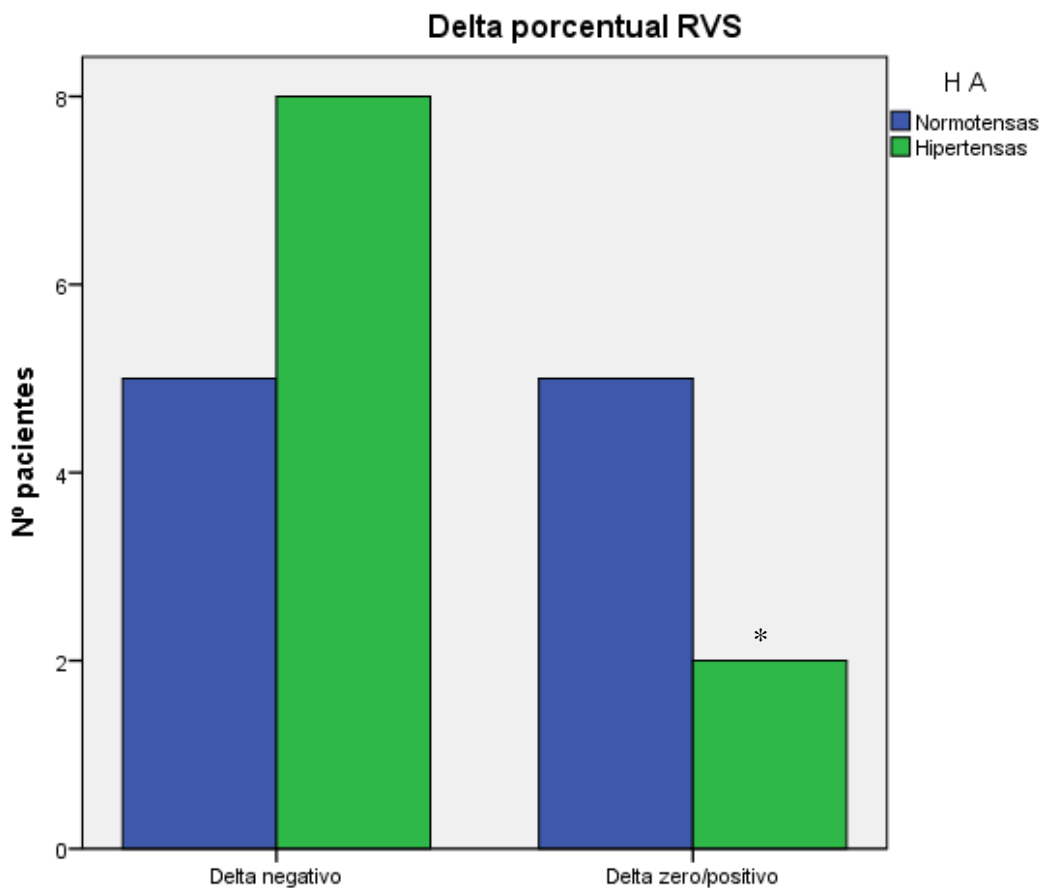


Figura 3.2: Variação percentual da RVS, entre os momentos pós placebo/pré laser e pós laser (\* $p < 0,005$ ).

Ainda em relação à RVS, considerando a diferença percentual e analisando a distribuição dos casos entre os grupos de normotensas e hipertensas observamos maior concentração dos casos entre os desvios negativos no grupo de hipertensas em comparação com o grupo de normotensas, esse com uma distribuição mais

homogênea entre os desvios quer negativos ou positivos, conforme observado nos gráficos de dispersão representados na Figura 3.3.

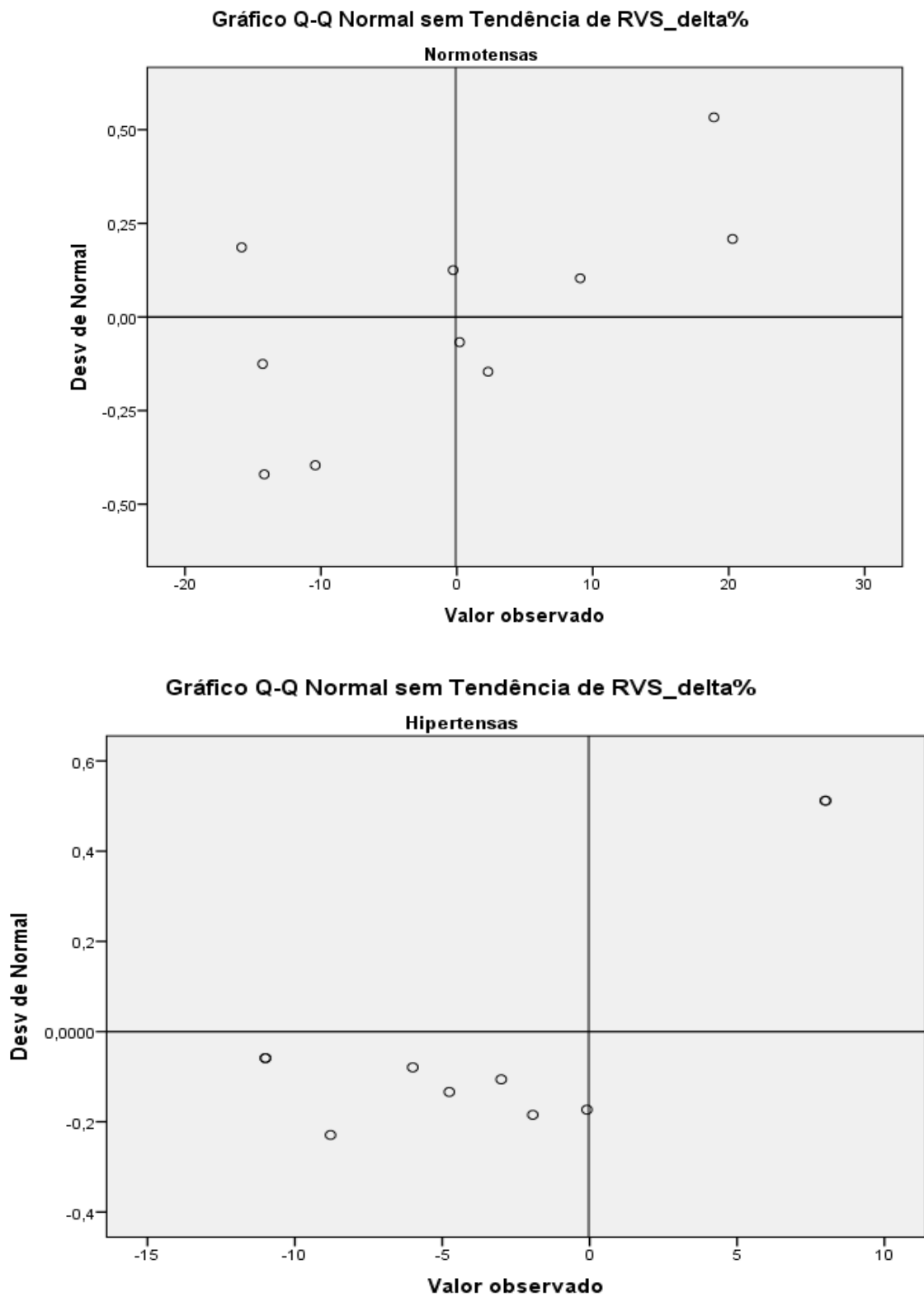


Figura 3.3: Diferença porcentual da RVS pré e pós laser em Hipertensas. Distribuição dos casos entre os grupos.

#### 4.4 – Análise do Bem-estar Fetal

Considerando a avaliação fetal, a análise dos traçados cardiotocográficos que foram colhidos durante todo o processo, antes, durante e após a aplicação do grupo placebo (laser-off) e do grupo laser, mostraram padrão classificado como : categoria I, padrão normal, evidenciando que o feto, não apresentou risco de sofrimento fetal.

Entretanto, em dois casos, foi encontrado um padrão atípico, com a variabilidade menor que 6 bpm (padrão de variabilidade comprimido) e que após a aplicação do laser, revelou melhora do traçado, sinalizando uma provável repercussão favorável em relação à perfusão fetal, vide Figura 4.

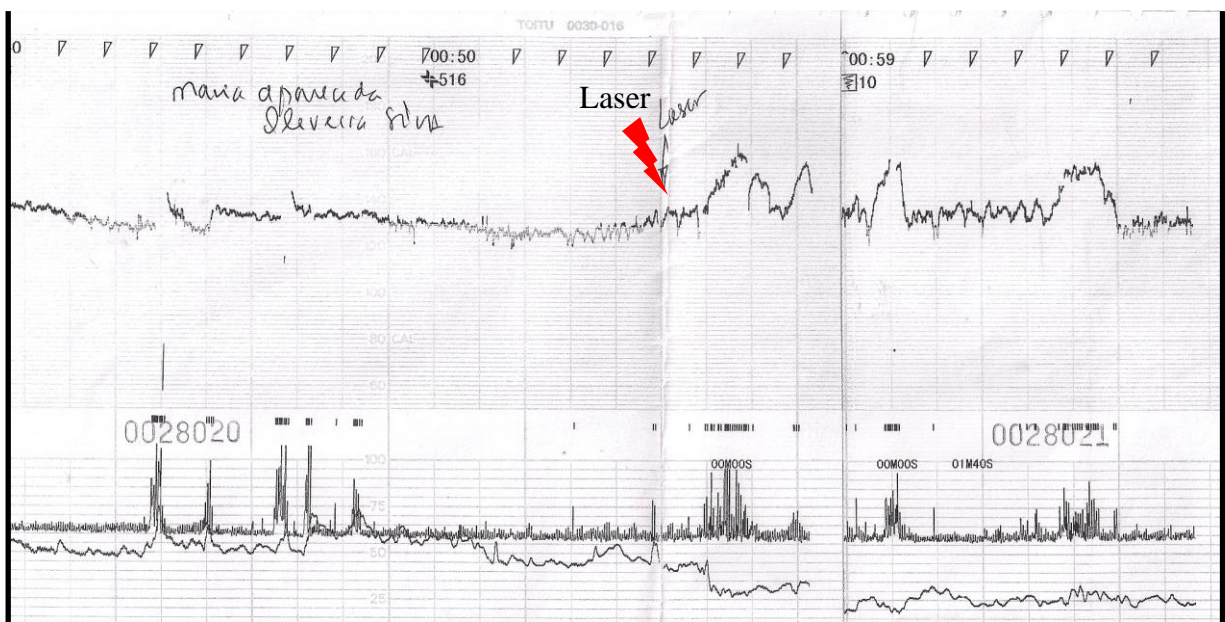


Figura 4: Cardiotocografia atípica. Melhora do traçado após o laser.

## 5 DISCUSSÃO

Situações sérias como a pré-eclâmpsia e eclâmpsia podem resultar em graves complicações materno-fetais ou, até mesmo em morte, e devem ser monitoradas de perto já que estas podem incorrer em sérias morbidades perinatais. A limitação das medidas terapêuticas atualmente utilizadas, na prática, é restrita à interrupção da gestação (o parto), como a medida definitiva, justificando-se assim, o estudo de possíveis opções de tratamentos e a busca por novas intervenções para este tipo de situação de urgência obstétrica.

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), estima-se que em 2010 ocorreram 287.000 mortes maternas, ao redor do mundo, sendo a maioria delas evitáveis. Em publicação da Lancet, em 2014, sobre a análise sistemática global de causas de morte materna, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi responsável por aproximadamente 14% no período de 2003-09 e, foi descrita como a segunda maior “*causa mortis*” materna direta (LALE, 2014).

Uma anamnese cuidadosa é capaz de identificar a maioria das situações de risco para a pré-eclâmpsia (PE), possibilitando o monitoramento adequado no curso do pré-natal. No início do pré-natal o Índice de Massa Corpórea (IMC), maior que 35 Kg/m<sup>2</sup>, foi identificado por autores reconhecidos, como um desses fatores responsáveis. Da mesma forma que, uma aferição cuidadosa da pressão arterial, a presença de edema acentuado e súbito em face, extremidades, bem como a elevação de peso corporal, são achados clínicos relevantes, geralmente estando associados à pré-eclâmpsia (DUCKITT, 2005).

As gestantes hipertensas, em nosso estudo, apresentaram um IMC maior que as gestantes normotensas. Desde o início da gestação, encontrou-se diferenças marcantes, com a presença de sobrepeso e/ou ganho importante de peso corporal, e está frequentemente associada ao súbito edema.

Em estudos sobre a gênese da HAS e, sobretudo, da PE observa-se uma resposta reduzida à perfusão, com hipóxia placentária, revelando que, existe um estímulo à produção e liberação na corrente sanguínea de fatores inflamatórios, antiangiogênicos e autoimunes, existindo assim, umnexo causal envolvido nesta entidade (WILLIAMS, 2011; ROBERTS, 2005).

Uma revisão sistemática realizada pela Cochrane (ABALOS *et al*, 2008) demonstrou que, o uso de drogas anti-hipertensivas em gestantes com hipertensão



leve e moderada, é capaz de reduzir pela metade os episódios de hipertensão grave, no entanto, o medicamento não previne a ocorrência de toxemia e da evolução da doença para eclâmpsia. Poucas são as substâncias medicamentosas efetivas no controle desta patologia, que ocorre no fim da gestação. O Sulfato de Magnésio vem sendo administrado por mais de 70 anos nos EUA, como também em nosso país, contudo estas drogas não tratam a PE, somente tem ação na prevenção da crise convulsiva. Na realidade, poucas são as opções concretas, ao longo de décadas, que têm sido desenvolvidas e implementadas no controle deste grave problema obstétrico.

Na década de 90, com o esfacelamento das Repúblicas do bloco soviético, ocorreu o colapso econômico da Rússia e aliados. Com a crise, sérios problemas se abateram sobre sistema de Saúde comunista, que passou a enfrentar dificuldade na importação de insumos na confecção de medicamentos. Doenças, como a HAS e suas complicações, tiveram uma elevada ascensão, fazendo os buscarem novas formas de tratamento. Os médicos russos e cientistas do Leste europeu iniciaram o desenvolvimento de pesquisas e estudos empregando a irradiação de Laser de Hélio-Neônio diretamente na corrente sanguínea, sendo cunhando a expressão “fotohemoterapia” por Samiolova. Os trabalhos realizados tinham como finalidade melhorar a resposta anti-inflamatória no sangue e o sistema imunológico, levando a diminuição da viscosidade sanguínea, melhorando também a microcirculação e a macrocirculação. Esta resposta, facilitava a homeostase do sistema cardiovascular, esta laserterapia foi empregado para tratar inúmeras patologias, dentre estas a HAS e o infarto agudo do miocárdio, de acordo com trabalhos de Kipshidze (1996).

A aplicação do Laser de Baixa Intensidade (LBI) começou a ser empregado ainda no final da década de 60 pelo professor húngaro Endre Mester. Não obstante, só duas décadas depois, a russa Tiina Karu foi capaz de revelar os mecanismos envolvidos através de resposta bioelétrica e bioenergética, a nível celular/molecular (KARU, 1999). A energia luminosa (fótons) interage nos complexos I ao IV dos componentes da cadeia respiratória, em metaloproteinases, localizados na crista interna da mitocôndria, aumentando e facilitando assim, a biodisponibilidade de energia (ATP) para as células envolvidas (HAMBLIN, 2012). Os fótons irradiados também podem atuar a nível das membranas, particularmente, nos canais de cálcio e de bombas de sódio/potássio, facilitando assim, a resposta destas células (KARU, 1988).

Diversas pesquisas vêm mostrando que o Laser de baixa intensidade, está sendo mais empregado no cotidiano na área médica e afins (CHAVANTES, 2009). Segundo Pinto (2009) e Hoefling (2010), este tipo de LBI evidencia uma resposta celular eficaz, atuando no controle anti-inflamatório, anti-edematoso, analgésico, cicatrizante, e possibilitando a modulação do sistema imune, também auxiliando na neoangiogênese.

No trabalho de Gavishe e col (2008), ao se aplicar laser no infravermelho em macrófagos e monócitos, demonstrou um incremento da proliferação de musculatura lisa em artérias e nas respostas destas, devido a modulação da atividade e expressão de metaloproteinase. O Laser de baixa intensidade foi capaz de modificar a resposta à síntese de óxido nítrico (NO), como também conseguiu modular a expressão gênica de citocinas, interleucinas, como resposta a inflamação celular provocada.

Segundo Ricci (2003), ao usar o laser empregando uma potência baixa, em células endoteliais, este foi capaz de modular e organizar os filamentos de actina do citoesqueleto de células endoteliais. O LBI facilitou a proliferação celular (mitose), e auxiliou a neoangiogênese em situação de estresse celular severo, como o que possivelmente ocorreu em nossas pacientes gestantes.

Ainda são escassas as pesquisas sobre a Laserterapia na hipertensão arterial sistêmica. Também mais raro, ainda é o estudo do laser de baixa intensidade em gestantes. Um dos poucos trabalhos encontrados foi o de G. Xiang (2008) que demonstrou, que o LBI foi capaz de reduzir a viscosidade sanguínea, trazendo à normalidade a coagulabilidade sanguínea em gestantes.

Neste âmbito também se pode encontrar o estudo experimental realizado por Magalhães (2011), sobre a distribuição do LBI no vermelho e infravermelho no sangue humano. Este trabalho demonstrou mudanças nas propriedades reológicas do sangue estudado, quando irradiado com laser, utilizando potência baixa. Tal fato pode dar sinais indiretos de possíveis mecanismos envolvidos na área vascular. Outras pesquisas demonstram alteração da elasticidade na camada média muscular em artérias com maior calibre (nutridas pelo vasa vasorum), como também em arteríolas, favorecendo e facilitando as mudanças na resistência vascular periférica (RVP). Tal fato incorre, por conseguinte, em vasodilatação arterial, o que também foi encontrado em nosso estudo, em pacientes hipertensas em final de gestação.

Tihtonon *et al* (2006) avaliaram a complacência ou rigidez vascular arterial em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia e hipertensão crônica, comparadas com

gestações saudáveis, sem hipertensão, e mulheres não grávidas, por meio de avaliação hemodinâmica não invasiva. Concluíram que, além da vasoconstrição das pequenas artérias periféricas, os achados levaram a perceber um aumento da rigidez arterial, como observados tanto na pré-eclâmpsia, quanto na eclâmpsia, sugerindo que as artérias maiores com propriedades viscoelásticas alteradas, possivelmente, estão envolvidas nas alterações hemodinâmicas patognomônicas da pré-eclâmpsia. Comparando gestantes hipertensas crônicas com as complicadas, com a pré-eclâmpsia, foram observadas que ambas apresentavam um aumento da resistência vascular sistêmica, durante a gestação de risco. Entretanto, se comparadas com a PE, estas exibiram uma maior rigidez arterial, mas todas as envolvidas, mostraram alterações hemodinâmicas.

No estudo que realizamos, comparando as gestantes hipertensas, com as normotensas, também, foram evidenciadas diferenças estatísticas significantes dentre quase todos os parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAM, PAD e RVS) envolvidos, corroborando com os resultados dos estudos de Tihtonen *et al* (2006).

O estudo experimental, desenvolvido por Canal *et al* (2013), avaliou os efeitos agudos do LBI na pressão arterial sistêmica em ratos Wister idosos e obesos. Os resultados indicaram que o LBI foi capaz de reduzir, significativamente, os níveis pressóricos, revelando uma proteção cardiovascular. Outro estudo do grupo, em ratos espontaneamente hipertensos norteou um modelo experimental com o propósito de investigar o efeito hemodinâmico das múltiplas aplicações de Laserterapia a longo prazo.

O trabalho experimental com ratos espontaneamente hipertensos (SHR) de Tomimura (2013), avaliou o estresse oxidativo, e a modulação autonômica cardiovascular, pós irradiação com o Laser de Baixa Intensidade (LBI). Os achados finais, concluíram que, o laser foi suficiente para alterar o equilíbrio, entre produção e remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Esta terapia foi capaz de decrescer a variabilidade da pressão arterial (PA), melhorando a sensibilidade baroreflexa em função da menor atividade simpática cardíaca. O emprego do LBI, foi capaz de reduzir o dano às membranas celulares, diminuindo a inflamação vascular sistêmica. Ademais, o tratamento com Laser, possibilitou um incremento na produção de óxido nítrico (N.O.), que possui um efeito vasodilatador, reduzindo a PA dos ratos espontaneamente hipertensos. O artigo publicado por Tomimura *et al.* (2014) denotou

um importante decréscimo da atividade simpática, pós uso do LBI, significando uma diminuição relevante dos níveis pressóricos destes animais.

A dose de LBI empregada neste trabalho, em gestantes hipertensas, foi baseada em estudos prévios do grupo, através da ação de Laserterapia nos parâmetros hemodinâmicos, no controle da elasticidade arterial. Tais resultados, tanto em animais, quanto em humanos hipertensos, evidenciaram possíveis respostas da função endotelial, além de reduzir a resistência vascular sistêmica (RVS), com uma resposta no índice cardíaco com proteção cardiovascular.

Desta forma, os achados deste trabalho em gestantes normotensas, não apresentaram alterações nos parâmetros hemodinâmicos. Nestas grávidas, após a administração do laser confirmaram o fato de que o Laser induz a ação biomodulatória, estando estas, dependentes do estado em que as células se encontram, sendo capaz de induzi-las a homeostase celular/ tecidual quando em desequilíbrio de homeostase e não produzindo efeito em situação de equilíbrio, segundo Chavantes (2009).

O presente estudo, em gestantes hipertensas, demonstrou que a Laserterapia alterou os parâmetros hemodinâmicos avaliados, reduzindo a resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, a pressão arterial com respostas estatisticamente significantes. Os resultados corroboram o achado em pacientes hipertensos, e normotensas não grávidas, sinalizando uma possível ação de LBI, na função endotelial pós-irradiação (CHAVANTES, 2014).

Tais resultados, indicam também, a provável ação nos diversos fatores envolvidos na etiopatogenia da pré-eclâmpsia, previamente citados: em ação na neoangiogênese, no equilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e anti-angiogênicos. As alterações encontradas no estresse oxidativo, na produção de óxido nítrico, no processo inflamatório envolvido, trazem no resultado final uma diminuição das pressões arteriais e da resistência vascular sistêmica. Estes achados, necessitam ser mais bem estudados, a fim de se conhecer os possíveis mecanismos das ações relacionados.

Nossos resultados em relação à variação porcentual da RVS, entre os momentos basal e pós placebo/pré laser, carecem ser melhor estudados, todavia, pode-se entender a princípio que, a diminuição do RVS esteja relacionada com a resposta do sistema autonômico em gestantes.

Pode-se inferir que a Laserterapia é um agente facilitador eficaz, buscando levar as células, tecidos e órgãos, para o equilíbrio, agindo no fino-controle na tentativa de promover a homeostase celular, tissular e orgânica.

Uma importante questão, que se apresentou em nosso estudo foi à preocupação com a possível repercussão fetal. Paradigmas relacionados quanto à utilização do laser de baixa potência em grávidas, e a escassez de estudos envolvendo gestantes e laserterapia, levou-nos a tomar diligente medidas de precaução. Tal fato, nos motivou a adotar uma avaliação prévia, para se analisar melhor, por intermédio da Ultrassonografia obstétrica, com dopplerfluxometria fetal, imediatamente após aplicação do LBI. O achado encontrado no exame de imagem, demonstrou ser segura do ponto de vista imediato e de forma positiva, quanto à perfusão placentária, e melhora do fluxo sanguíneo fetal.

Contudo, por questões logísticas não foi possível a utilização da Ultrassonografia com Doppler fetal, razão pelo qual fomos levados a adotar a avaliação pela cardiotocografia, também amplamente aceita como método eficiente na avaliação do bem-estar fetal. Todas as gestantes foram monitoradas por meio da cardiotocografia, antes, durante, e após a Laserterapia, permitindo, assim, monitorar através da análise dos traçados, o comportamento da frequência cardíaca fetal e, portanto, demonstrando o bem-estar fetal, durante todo o processo da terapia com laser de baixa intensidade.

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo, indicou que, a Laserterapia foi capaz de reduzir a pressão sistólica, diastólica e média, como também alterou de forma eficaz a resistência vascular periférica, com conseqüente decréscimo da pressão arterial sistêmica, em gestantes hipertensas.

- O LBI evidenciou efeito imediato anti-hipertensivo, por meio de uma alteração rápida eficaz, na resposta hemodinâmica das gestantes portadoras de hipertensão arterial sistêmica. Não obstante, em gestantes normotensas, o LBI não modificou a pressão arterial sistêmica, nem a resistência vascular periférica. A Laserterapia não demonstrou qualquer efeito adverso em ambos os grupos estudados.

- A terapia com laser de baixa intensidade, não ocasionou resposta que prejudicasse o feto considerando-se o bem-estar fetal, não obstante a Laserterapia sinalizou ter uma repercussão fetal favorável.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Em novos estudos com emprego de LBI são necessários:

- em modelos animais, para avaliar a possível ação do laser no desenvolvimento fetal durante a gestação e para melhor estabelecer os mecanismos de ação envolvidos no processo;

- determinar a duração da resposta do laser, doses e vir a estabelecer uma possível ação preventiva em gestantes hipertensas;

- analisar melhor o incremento na perfusão placentária, mesmo em outras patologias obstétricas, que não a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia.

## REFERÊNCIAS

Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2008.

American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013.

Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br J Sports Med.* 2006 Jan;40(1):76-80; discussion 76-80.

Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):309-16.

Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation* 21: 4–14, 2014.

Cabral, A.C.V; Lazaro, J.F.;Vital, Z.N.R. Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002; 24(1):0-13.

Canal M, Conti FF, Sanches IC, Pinto N, Assumpção B, Pinto M, Duarte I, De Angelis K, Consolim-Colombo F, Chavantes MC. Hemodynamic Changes in Elderly Obese Rats After Low Level Laser Therapy: An Experimental Study. *ASLMS - 33th American Society for Laser in Medicine and Surgery. Congress Annals.* Boston, MA, USA. 2013.

Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:102.

Chavantes MC, Tomimura S. Classificação dos Lasers. In: *Laser em Biomedicina: princípios e prática - guia para iniciantes, pesquisadores e discentes na área da saúde exatas.* Maria Cristina Chavantes (ed.). São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

Chavantes, M.C. – 2009. Cap. 1-5 e Cap. 10. In: *Laser em Biomedicina.* Chavantes, M.C (ed), Atheneu, São Paulo.

Chavantes, M.C., Morais, T.L., Pinto, N.C., Tomimura, S., Silva-Assunção, B.P., Canal, M., Pinto, N.C., Nakata, L.S., Callado, I.S., Lopes, H., Consolim-Colombo, F. Study's Significance from Arterial Elasticity and Variation in Arterial Blood Pressure for Normotensive and Hypertensive Patients applying Pre and Post Lasertherapy: Preliminary Results. *BIOS-Proceedings (8926-77)*, 46. SPIE, 2014. USA.

Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang, Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012; 40(2): 516–533.

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.



Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD000025. DOI: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJA, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD000127. DOI: 10.1002/14651858.CD000127. pub2.

Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. British Medical Bulletin 2003; 67: 161–176

Gaop Xiang, ZHI, Peng-ke, WU, Xiu-juan. Low-energy semiconductor laser intranasal irradiation of the blood improves blood coagulation status in normal pregnancy at term. J South Med Univ. 2008;28(8).

Gavish, L; Perez, LS; Reissman, P; Gertz, SD. Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines but up regulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: implication of aneurysm progression. Lasers Surg. Med. 2008; 40 (5):371-378.

Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294:H541-50.

Guyton, AC., Hall, JE. Tratado de fisiologia humana. 1.1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Hoefling, DB; Chavantes, MC; Juliano, AG; Cerri, GG; Knobel M; Yoshimura. EM; Chammas. MC. Low-level laser therapy in chronic autoimmune thyroiditis: Initial results. In: 8<sup>th</sup> WALT International Congress, 2010. Bergen, Norway. Program and Abstracts World Association for laser Therapy, 2010. V. 1. P. 28B0915.

Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. Taiwan J Obstet Gynecol 2006; 45:189-200.

Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. Lasers Surg. Med. 2005; 36 (4): 307-314.

Karu, T.I. Molecular Mechanism of the Therapeutic Effect of Low-Intensity Laser Radiation. Lasers in the life sciences 2 ( 1). 1988, PP. 53.

Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. BIOLOGY OF REPRODUCTION 69, 1–7 (2003) Published online before print 5 March 2003. DOI 10.1095/biolreprod.102.014977

Kipshidze, NN. Our experience in the use of low intensity HeNe in the treatment of acute myocardial infarction. Laser therapy. 1996; 8(1):28.

Kudo Y, Boyd CAR, Sargent IL, Redman CWG. Decreased tryptophan catabolism by placental indoleamine 2,3 dioxygenase in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2003;7, 19-26.

Lale, S. *et al*, *Lancet Glob Health* 2014;2: e323–33. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).

LaMarca BB, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-8.

Lolio, C A. de. Epidemiologia da hipertensão arterial. *Rev. Saúde públ., S. Paulo*, 24:425-32,1990

Macones, G. Management of intrapartum category I, II, and III fetal heart rate tracings. *UpToDate*, Nov. 2013. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

Magalhães, A.C. Estudo da distribuição da luz vermelha e infravermelha em sangue humano diluído para circulação extracorpórea. 2011. Instituto de Física da USP. [Dissertação].

Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. CHIPS Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:394-401.

Morse, ML et al. Mortalidade materna no Brasil: o que mostra a produção científica nos últimos 30 anos?. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2011, vol.27, n.4, pp.623-638. ISSN 0102-311.

Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008; 75:1-8.

Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: hCG, Preeclampsia and Regulatory T cells. *Placenta*. 2011;32 (Suppl.2): S182-S185. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.009.

Parer, JT. Fetal heart rate. In: *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*, Creasy, Resnik (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1999.

Pinto NC; Pereira MHC; Stolf NGA; CHAVANTES, MC. Terapia com laser de baixa intensidade em deiscência aguda de safectomia: proposta terapêutica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (Impresso)*, 2009. v. 24, p. 88-91,.

Piva JAAC, Abreu EMC, Silva VS, Nicolau RA. Ação da terapia com laser de baixa potencia nas fases iniciais do reparo tecidual: princípios básicos. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):947-54.

Redman CWG, Sargent JL. Immunology of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:534.

Rezende, C.A. B. M., Rezende Filho J.. *Obstetrícia*/– 12. Ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2013.

Ricci R. Estudo in vitro da biomodulação de células endoteliais em respostas a diferentes dosimetrias do laser de semicondutor InGaAlP [Dissertação]. São José dos Campos (SP); UNIVAP; 2003.

Rietzschel E.R., Boeykens E., De Buyzere M.L., Duprez D.A., Clement D.L.. A Comparison Between Systolic and Diastolic Pulse Contour Analysis in the Evaluation of Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2001;37:e15-e22. doi: 10.1161/01.HYP.37.6.e15

Roberts JM, Gammil HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 46:1243-9, 2005.

Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod 3. Endocrinol*. 1998;16(1):5-15.

Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension* 1999;33:83-9.

Samiolova, KA; Kukui, LM. Photochemotherapy in clinical and veterinarian medicine: therapeutic effects and mechanisms. *LASER THERAPY*. 1996. 8(1).62.

Santuzzi CH, Buss HF, Pedrosa DF, Freire MOVM, Nogueira BV, Goncalves WLS. Uso combinado da laserterapia de baixa potencia e da inibição da ciclooxigenase-2 na reepitelização de ferida incisional em pele de camundongos: um estudo pré-clínico. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):278-83.

Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obst Gynecol* 2003; 102:181-92.

Sibai, B. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402.

Tafur J, Mills PJ. Low-Intensity Light Therapy: Exploring the Role of Redox Mechanisms. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2008; 26(4): 323-328.

Tihtonen, K.M.H., Koobi, T., Jukka, T.U. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *European J of Obstet & Gynecol and Reproduct Biology*. 2006; 128: 180-186.

Tomimura, S. Avaliação do estresse oxidativo e modulação autonômica cardiovascular pós irradiação de Laser de Baixa Intensidade em ratos espontaneamente hipertensos: estudo experimental. [Dissertação]. Universidade Nove de Julho. São Paulo. 2013.

Tomimura, S., Silva-Assumpção, B.P., Sanches, I.C., Canal, M., Colombo, F.M.C., Conti, F.F., De Angelis, K., Chavantes, M.C. Hemodynamic Effect of Laser Therapy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014, vol.103, n.2, pp. 161-164.

Walsh SW. Maternal-placental interations of oxidative stress and oxidants in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:93-104.

Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21:521-6.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24(3):147-58.

Williams JP, Pipkin FB. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug; 25(4-4): 405–417.

World Health Organization. The world health report: 2005: make every mother and child count. Genève: WHO; 2005. Available: [http://www.who.int/whr/2005/whr\\_2005\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2005/whr_2005_en.pdf). Retrieved March 20, 2013.

Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *7. Ann. Rev Pathol*. 2010;5:173-92.

Zhang Y, Song S, Fong CC, Tsang CH, Yang Z, Yang M. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. *J Invest Dermatol*. 2003; 120:849–857.

Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:950.

Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152