

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO – PPGMHR

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB –
SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS:
UM ESTUDO PRELIMINAR

ANDRIA CASTRO QUIULI

Anápolis, GO
2024

Ficha Catalográfica

(FAZER A SOLICITAÇÃO À
BIBLIOTECA)

Quiuli, Andria Castro

Avaliação do Efeito da Fotobiomodulação Sistêmica – Ilib – Sobre os Parâmetros Cardiovasculares de Indivíduos Sadios: Um Estudo Preliminar. Andria Castro Quiuli. Anápolis, 2024

Dissertação de Mestrado. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás – Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Prof^a PhD. Patrícia Sardinha Leonardo
Lopes Martins

Coorientador: Prof. PhD. Rodrigo Alvaro Brandão
Lopes Martins

1. Fotobiomodulação 2. ILIB 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca 4. Terapia a Laser 5. Modulação Autonômica

BC-UNIEVANGELICA/XX-XX

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA - ILIB – SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS: UM ESTUDO PRELIMINAR ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Aprovada em 05 de julho de 2024.

Linha de Pesquisa: __Fotobiomodulação e parâmetros
cardiovasculares_____

Banca examinadora
Documento assinado digitalmente
 **PATRICIA SARDINHA LEONARDO LOPES MARTINS**
Data: 13/11/2024 14:18:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins

 **CARLY DE FARIA COELHO ALMEIDA**
Documento assinado digitalmente
Data: 13/11/2024 17:26:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Carly de Faria

 **CLAUDIO SILVA TEIXEIRA**
Documento assinado digitalmente
Data: 22/11/2024 08:05:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Cláudio Silva Teixeira

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO – PPGMHR

AVALIAR O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB – SOBRE
OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS: UM
ESTUDO PRELIMINAR

ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Movimento Humano e
Reabilitação (PPGMHR) da
Universidade Evangélica de
Goiás
(UniEVANGÉLICA), como
requisito para a obtenção do título
de Mestre.

Orientadora: Prof^a. PhD. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes
Martins
Coorientador: Prof. PhD. Rodrigo Alvaro Brandão Lopes
Martins

Anápolis, GO
2024

TERMO DE APROVAÇÃO

Anápolis, 05 de Julho de
2024

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB –
SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS
SADIOS: UM ESTUDO PRELIMINAR**

ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada à Universidade Evangélica de Goiás -
UniEVANGÉLICA para obtenção do título de Mestre em Movimento Humano
e Reabilitação.

Banca Examinadora

Presidente: Prof^a PhD. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins – Orientadora
UniEVANGÉLICA

Membro interno: Profa. Dra. Caly de Faria Coelho – UniEVANGÉLICA

Membro Externo: Prof. Dr. Cláudio Silva Teixeira – UniRV

Membro Suplente Interno: Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira –

UniEVANGÉLICA

Membro Suplente Externo: Prof. Dr. Flávio Aimbire Soares de Carvalho -

UNIFESP

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação de mestrado. Primeiramente, agradeço a Deus, cuja graça e orientação tornaram possível a concretização deste sonho. Sua presença constante me deu força e esperança para superar cada desafio ao longo desta jornada.

Agradeço profundamente à minha família, pelo amor incondicional e pelo apoio constante. Vocês foram minha base, oferecendo-me incentivo e conforto nos momentos difíceis. Seu suporte foi essencial para que eu pudesse alcançar este objetivo.

Aos meus amigos especiais, Ana Cleides, Camila e Luiz Alexandre, meu sincero agradecimento. A amizade de vocês foi um pilar de força e inspiração, proporcionando momentos de alegria e alívio nas horas de dificuldade. Obrigada por estarem ao meu lado e por me motivarem a continuar.

Um agradecimento especial aos meus orientadores, Patricia e Rodrigo. Sua orientação, paciência e sabedoria foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço pelas discussões enriquecedoras, pelo apoio contínuo e pelos valiosos conselhos. Sem a dedicação e a expertise de vocês, esta dissertação não teria sido possível.

A todos vocês, minha profunda gratidão e reconhecimento por cada gesto de apoio e incentivo ao longo desta jornada. Obrigada por acreditarem em meu potencial e por contribuírem significativamente para a realização deste sonho.

RESUMO

Este estudo preliminar investigou os efeitos da fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado sobre os parâmetros cardiovasculares de indivíduos saudáveis. Foram analisados a frequência cardíaca (FC) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) antes e durante a aplicação do ILIB. Observou-se uma redução significativa na FC após a aplicação do ILIB, com os valores médios diminuindo de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 ($p = 0.0024$) e de 72.3 ± 12.3 para 68.6 ± 12 ($p = 0.0004$). O número de intervalos RR também diminuiu significativamente, reforçando a redução da FC. A análise do SDNN, uma medida global da VFC, indicou uma redução significativa ($p = 0.0127$), enquanto o PNN50, que mede a variabilidade de curto prazo, aumentou significativamente ($p = 0.0055$). O Índice Triangular também mostrou um aumento significativo ($p = 0.0138$), sugerindo uma maior variabilidade da frequência cardíaca. No domínio da frequência, os valores de HF, que refletem a atividade parassimpática, aumentaram significativamente ($p = 0.0275$), enquanto a razão LF/HF diminuiu significativamente ($p = 0.0268$), indicando um favorecimento da atividade parassimpática em relação à simpática. Estes achados são consistentes com estudos anteriores que demonstraram efeitos benéficos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardiovasculares. No entanto, a modulação autonômica observada sugere que o ILIB deve ser utilizado com cautela em pacientes com arritmias cardíacas ou marcapassos, até que mais estudos confirmem sua segurança nessas populações. Concluímos que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado pode ser uma intervenção promissora para a modulação autonômica e melhoria da saúde cardiovascular, mas estudos adicionais são necessários para avaliar sua eficácia e segurança em diferentes populações clínicas.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; ILIB; Variabilidade da Frequência Cardíaca; Terapia a Laser; Modulação Autonômica.

ABSTRACT

This preliminary study investigated the effects of systemic photobiomodulation with modified ILIB on cardiovascular parameters in healthy individuals. Heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) were analyzed before and during ILIB application. A significant reduction in HR was observed after ILIB application, with mean values decreasing from 74.2 ± 12 to 71.3 ± 12 ($p = 0.0024$) and from 72.3 ± 12.3 to 68.6 ± 12 ($p = 0.0004$). The number of RR intervals also significantly decreased, reinforcing the reduction in HR. SDNN analysis, a global measure of HRV, indicated a significant reduction ($p = 0.0127$), while PNN50, which measures short-term variability, significantly increased ($p = 0.0055$). The Triangular Index also showed a significant increase ($p = 0.0138$), suggesting greater heart rate variability. In the frequency domain, HF values, reflecting parasympathetic activity, significantly increased ($p = 0.0275$), while the LF/HF ratio significantly decreased ($p = 0.0268$), indicating a favoring of parasympathetic over sympathetic activity. These findings are consistent with previous studies demonstrating the beneficial effects of photobiomodulation on cardiovascular parameters. However, the observed autonomic modulation suggests that ILIB should be used cautiously in patients with cardiac arrhythmias or pacemakers until further studies confirm its safety in these populations. We conclude that systemic photobiomodulation with modified ILIB may be a promising intervention for autonomic modulation and cardiovascular health improvement, but additional studies are needed to evaluate its efficacy and safety in different clinical populations.

Keywords: Photobiomodulation; ILIB; Heart Rate Variability; Laser Therapy; Autonomic Modulation.

Sumário

1. Introdução	11
1.1 Histórico.....	12
Figura 01: Prof. Robert Furchgott em seu laboratório.	14
1.2 Técnica ILIB	14
1.3 Osistema Cardiovascular	17
Figura 03: Representação esquemática do eixo cérebro-corpo, sob controle do Sistema Nervoso Autônomo.	18
1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca – Variabilidade RR (VFC)..	19
1.5 Eletrocardiograma.....	22
1.6 O Sistema Nervoso Autônomo.....	24
1.7 Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca	25
1.8 Análise no Domínio do Tempo.....	26
Figura 7 - SDNN = desvio-padrão de todos os intervalos R-R, expresso em milissegundos (ms).....	27
Figura 8 - SDANN desvio-padrão das médias dos intervalos R-R, calculados em intervalos de cinco minutos, expressa em ms.	27
Figura 9 - SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos R-R de cinco minutos, expressa em milissegundos.	27
Figura 10 - PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças de duração acima de 50 ms.	27
Figura 11: Equação 1 – RMSSD = raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes, expressa em ms.....	28
1.9 Índices no Domínio do Tempo na VFC.....	28
1.10 Poder Espectral – Domínio da Frequência.....	29
1.11 Métodos do Domínio de Frequência	29
Figura 12: esquema ilustrativo da análise do sinal no domínio da frequência.	30
Figura 13: Avaliação da VFC nos domínios do tempo de da frequência.	31
2. Objetivos	32
2.1 Objetivo geral	32
2.2 Objetivos específicos.....	32
3. Material e métodos.....	33
3.1 Recrutamento e seleção dos voluntários.....	33
3.2 Desenho do estudo	33
Figura 14: Diagrama de Representação explicativa do protocolo experimental realizado	34
3.3 Aleatorização	34
3.4 Equipamento de Aplicação de ILIB Modificado	35
Tabela 01: Parâmetros do Laser	35

3.5 Análise Estatística.....	35
3.6 Aspectos Éticos	36
4. Resultados.....	38
4.1 Avaliação da Frequência Cardíaca	38
4.2 Número de Intervalos RR.....	40
4.3 SDNN	42
4.4 PNN50.....	44
4.5 Índice Triangular	46
4.6 Análises do Domínio da Frequência: Sinal de Frequência Muito Baixa VLF – <i>Very Low Frequency</i>	48
4.7 Sinal de Baixa Frequência: LF – <i>Low Frequency</i>	50
4.8 Sinal de Alta Frequência: HF - <i>High Frequency</i>	52
4.9 Razão LF/HF.....	54
5. Discussão	56
6. Conclusões	60
Referências bibliográficas.....	61
Anexos	68
Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	72
Anexo III. Artigo Publicado	8080

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FBM	Fotobiomodulação
LEDs	Diodos emissores de luz
ATP	Adenosina trifosfato
ILIB	Irradiação intravascular de sangue com laser
DM	Diabetes Mellitus
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
FC	Frequência cardíaca
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
NAC	Neuropatia autonômica cardíaca
SM	Síndrome Metabólica
NO	Óxido Nítrico
ECG	Eletrocardiograma
nm	Nanômetro
CRM	Revascularização do miocárdio
BIA	Análise de bioimpedância elétrica

1. Introdução

A fotobiomodulação sistêmica (ILIB) tem ganhado atenção por seu potencial terapêutico em diversas áreas da saúde. Evidências Clínicas e alguns artigos em modelos animais tem demonstrado efeitos da irradiação sistêmica sobre parâmetros cardiovasculares, incluindo a pressão arterial. Em 2014, Tomimura e Colaboradores [1] analisaram a ação do laser de baixa intensidade na modulação hemodinâmica de ratos espontaneamente hipertensos, a longo prazo. Os animais que receberam três irradiações semanais de LLLT durante sete semanas, contabilizando 21 aplicações, apresentaram níveis reduzidos de pressão arterial média quando comparados ao grupo sham, revelando uma diminuição de 13 e 14 mmHg. Além disso, verificou-se concomitantemente uma importante diminuição da frequência cardíaca (312 ± 14 bpm vs. 361 ± 13 bpm do Grupo Sham).

Já em 2019, De Moraes e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de analisar o efeito da fotobiomodulação com um laser de 660 nm (vermelho) com diferentes energias, sobre a pressão arterial num modelo de ratos hipertensos [2]. Interessantemente, os autores observaram redução da pressão arterial, não somente diastólica, mas também na pressão arterial sistólica. Além disso, houve alterações significativas também na frequência cardíaca dos animais tratados com fotobiomodulação. A partir destes estudos, começou-se a questionar os possíveis efeitos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardíacos, tendo em vista que pressão arterial sistólica e frequência cardíaca são parâmetros inerentes à função do coração em si. Sendo assim, a irradiação sistêmica, especialmente o ILIB passou a apresentar, por motivos de segurança, uma restrição relativa para pacientes com marcapasso e arritmias cardíacas. Os referidos trabalhos não utilizaram a terapia ILIB propriamente dita, mas os autores consideraram e citam os tratamentos empregados como “fotobiomodulação sistêmica” [1,2].

Efeitos específicos da fotobiomodulação sobre os parâmetros cardiovasculares ainda não são totalmente compreendidos, sendo quase restritos a efeitos vasculares. Nesse cenário desafiador a necessidade de estabelecer um conhecimento científico sobre a influência da fotobiomodulação sistêmica sobre

fatores cardiovasculares críticos, especialmente àqueles inerentes ao próprio coração se fazem altamente necessários. Este conhecimento é crucial para determinarmos a viabilidade e a segurança do uso da ILIB em populações clínicas no futuro, além de fornecer um entendimento mais profundo dos mecanismos biológicos subjacentes à fotobiomodulação e suas possíveis aplicações preventivas e terapêuticas.

Este estudo preliminar objetivou avaliar especificamente o impacto dessa técnica sobre os parâmetros cardiovasculares de indivíduos saudáveis. A importância desta pesquisa reside na necessidade de compreender como a ILIB-modificado pode influenciar fatores críticos cardíacos, a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca. Identificar mudanças nesses parâmetros é essencial para estabelecer a segurança e a eficácia do ILIB-modificado como uma intervenção terapêutica potencial em cardiologia, além de fornecer insights sobre seus mecanismos de ação e possíveis benefícios para a saúde cardiovascular. Ao testar em indivíduos saudáveis, os pesquisadores podem determinar segurança antes de expor pacientes doentes, que já estão vulneráveis devido às suas condições de saúde. Esse estágio preliminar é fundamental para garantir que as intervenções sejam seguras e eficazes antes de serem aplicadas em populações que podem se beneficiar diretamente delas.

1.1 Histórico

Muito antes de Endre Mester ter documentado os efeitos reparadores dos tecidos com terapia laser, um investigador americano chamado Robert Furchgott já tinha descrito em termos claros e convincentes os efeitos da luz nos vasos sanguíneos arteriais. Furchgott caracterizou um fenômeno a que chamou fotorrelaxamento arterial, demonstrando, através de um modelo experimental que utilizava a aorta isolada de coelho num "banho de órgão isolado", como o relaxamento vascular podia ser induzido pela luz. As suas descobertas iniciais datam de 1955, 15 anos antes dos relatos de Mester sobre o impacto do laser na reparação dos tecidos [3]. Em 1961, Robert Furchgott publicou um artigo seminal onde, utilizando um monocromador, efetuou uma análise de diferentes comprimentos de onda da luz e descreveu em

pormenores o efeito de fotorrelaxamento arterial induzido pela luz [4]. Nesse ano, Furchgott, que mais tarde viria a ganhar o Prémio Nobel da Medicina pelas suas descobertas sobre o fator de relaxamento derivado do endotélio, mais tarde identificado como óxido nítrico [5], demonstrou que segmentos de músculo liso vascular da aorta de coelho, colocados em contração tônica por um fármaco estimulante da vasoconstricção, relaxavam durante a exposição à luz. O relaxamento observado era reversível e a extensão do relaxamento de uma exposição padrão dependia do nível de pré-contracção do tecido, mas não da natureza do fármaco estimulante utilizado. Os autores referem que a cinética do processo de relaxamento durante a irradiação e a recuperação após a mesma são consistentes com a hipótese de que o material fotoativado inicia uma reação ou reações que conduzem a um produto que inibe algum processo envolvido na contração ativa [4].

Em 1980, Furchgott & Zawadski publicaram um trabalho de grande relevância, demonstrando o papel do endotélio vascular na vasodilatação arterial induzida pela acetilcolina. Este estudo elucidou o papel do endotélio vascular na produção de um mediador fisiológico solúvel capaz de causar relaxamento arterial, conhecido como EDRF (Endothelium-derived relaxing factor). Posteriormente, o EDRF foi caracterizado e identificado como óxido nítrico, um potente vasodilatador fisiológico produzido no endotélio vascular a partir do aminoácido L-arginina [7], que é atualmente um dos mecanismos de ação propostos para o ILIB.

A Figura 01 mostra o Prof. Fruchgott em seu laboratório, trabalhando em um sistema de banho de órgãos isolados, onde os segmentos de artérias aorta isoladas de coelho eram submetidas a experimentos fisio-farmacológicos. Devemos atentar para as janelas do laboratório que era cobertas para evitar a entrada de luz, e os experimentos eram realizados com luzes apagadas.



Figura 01: Prof. Robert Furchgott em seu laboratório.
Fonte: Nature 288:27, 1980.

1.2 Técnica ILIB

Em 1978, cientistas russos, anteriormente da União Soviética, introduziram um cateter associado a uma fibra ótica em um vaso sanguíneo de um animal e irradiaram diretamente o sangue com um laser vermelho durante 20 a 30 minutos, criando assim a técnica hoje conhecida pela sigla ILIB, para tratar de um problema cardiovascular. Observaram não só uma melhoria na área tratada, mas também uma melhoria sistêmica de parâmetros não somente cardiovasculares [8].

Na sequência do sucesso destas experiências com animais, no final dos anos 80, os russos começaram a aplicar a ILIB para tratar uma vasta gama de condições patológicas humanas. Atualmente, esta terapia é amplamente utilizada na Rússia e noutros países [6].

A figura 02 mostra a aplicação do ILIB original, realizado de forma intravascular.

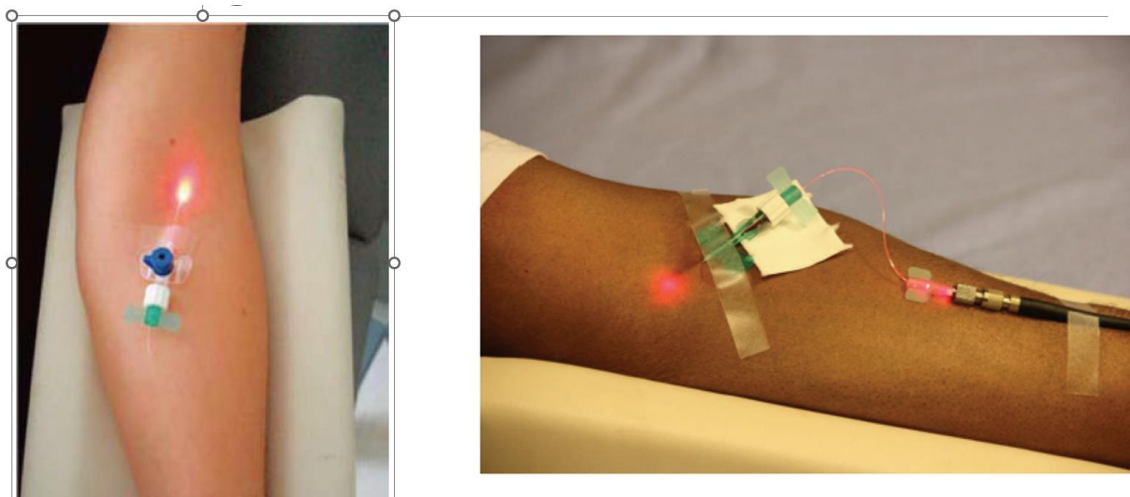


Figura 02: Imagens de aplicação do ILIB original

O ILIB é conhecido por induzir um efeito generalizado em quase todos os sistemas do corpo humano, e é por isso que essa terapia tem sido empregada para tratar várias doenças [7]. Embora o ILIB tenha sido usado para uma variedade de doenças e não seja um produto farmacológico, ele tem certas contra-indicações, ainda discutíveis, que devem ser consideradas da mesma forma que para qualquer terapia a laser [10].

Estudos recentes exploraram os efeitos da fotobiomodulação na saúde cardiovascular, incluindo reduções da pressão arterial, melhoria da função vascular e proteção contra lesões isquêmicas do coração. Estes resultados sugerem um papel potencial para a fotobiomodulação como tratamento adjuvante para doenças cardiovasculares; no entanto, estes estudos utilizaram metodologias diferentes da irradiação vascular sistêmica.

Em relação aos efeitos bem documentados que o NO tem sobre a vasculatura, Baik et al. [9] destacaram que a fotobiomodulação aumenta o fluxo cerebral (especialmente nas áreas frontais, e também occipital) e o desempenho nas funções executivas e cognitivas e na memória ao irradiar a topografia das artérias vertebrais e carótidas internas.

Relativamente à pressão arterial, nomeadamente para realçar a segurança desta técnica em doentes hipertensos, uma vez que o estudo incluiu doentes com pressão basal elevada, Lizarelli et al [10] mostraram a tendência geral para manter os níveis de pressão, quando realizada de forma transcutânea ou sublingual. A irradiação sublingual tem sido testada como uma

nova forma de aplicação para evitar pontos de acupuntura localizados na região do punho. Houve casos anômalos, que também registaram aumentos e sobretudo diminuições da pressão arterial nos dias de seguimento. Este estudo também avaliou o efeito positivo da fotobiomodulação nos níveis de glicose e lipídios.

Recentemente, De Moraes et al. [2] demonstraram que a irradiação de energia do laser vermelho de 7,2 a 55,8 J foi uma janela terapêutica eficaz para reduzir os parâmetros cardiovasculares. A hipertensão renovascular foi induzida em ratos usando o modelo de dois rins e um clipe (2K-1C). Os animais receberam uma irradiação aguda de luz laser (660 nm) na região abdominal, utilizando diferentes níveis de energia, e a pressão arterial direta foi medida por canulação femoral, tendo sido obtidas a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e o tempo de efeito. Curiosamente irradiação de vários pontos em região abdominal de ratos foi capaz de induzir efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos. O Efeito cardíaco da fotobiomodulação nos levou a perguntas de como uma irradiação corporal sistêmica, ou talvez mesmo a irradiação transcutânea do sangue circulante, poderia afetar parâmetros não somente vasculares, mas também cardíacos.

Existem vários tipos de dispositivos de fotobiomodulação (FBM), de modo que os utilizados na técnica de ILIB variam conforme a aplicação e o tipo de luz emitida, os principais aparelhos de FBM incluem os lasers de baixa potência e os diodos emissores de luz (LEDs)[11].

No Brasil, ao contrário da técnica original de Irradiação Intravascular de Sangue com Laser (ILIB), utilizamos técnicas adaptadas não invasivas para a realização da irradiação do sangue circulante, normalmente denominada ILIB-modificado. Não existe ainda consenso sobre a nova denominação podendo também ser encontrada como irradiação transcutânea do sangue ou fotobiomodulação vascular dentre outras.

O ILIB-modificado, de forma mais correta poderia ser chamado de TLIB, já que é mais comumente aplicado de forma transcutânea, tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversas condições, incluindo doenças pulmonares, cardiovasculares, fibromialgia e diabetes mellitus (DM) com melhorias nos resultados funcionais e na qualidade de vida [12].

A técnica de ILIB-modificado demonstrou efeitos positivos em doenças sistêmicas, incluindo condições cardiovasculares, como doenças coronarianas e insuficiência cardíaca. Estudos demonstraram que o ILIB-modificado pode melhorar a função hemodinâmica e a pressão arterial, sugerindo uma possível contribuição, em última análise, para aumentar as taxas de sobrevivência [13,14].

1.3 Osistema Cardiovascular

O coração, como órgão vital do sistema cardiovascular, é caracterizado por sua capacidade intrínseca de ritmicidade, atribuída às células especializadas capazes de gerar potenciais de ação. Esses potenciais são fundamentais para estabelecer a frequência cardíaca, um dos parâmetros-chave da função cardíaca [15].

Para a complexa regulação da frequência cardíaca, são envolvidos uma interação de diversos sistemas fisiológicos, sendo o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) um dos principais atores nesse processo. O SNA exerce um controle significativo sobre a atividade cardíaca, influenciando diretamente a frequência e o ritmo dos batimentos. Este sistema é composto por duas divisões principais: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático [15,16].

O sistema nervoso simpático, frequentemente referido como o sistema de “luta ou fuga”, é ativado em resposta a estresse ou ameaças, preparando o corpo para uma ação imediata. Esse sistema induz um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, dilata as pupilas, reduz a atividade digestiva, e promove a liberação de adrenalina e outras catecolaminas, que são essenciais para a mobilização rápida de energia. Especial atenção é dada à influência e controle que o Sistema Nervoso Autônomo exerce sobre as funções cardíacas. Apesar da automaticidade cardíaca ser responsável pelo disparo dos potenciais de condução elétrica no músculo cardíaco, o controle efetivo do inotropismo e do cronotropismo cardíacos determina como o organismo reage e se adapta à diferentes situações do dia a dia, e de situações adversas ou de atividade física. Este controle é exercido pelo sistema nervoso, e o mais interessante é que esse controle é tido como “treinável”.

Essas adaptações fisiológicas são cruciais para capacitar o corpo a enfrentar desafios físicos ou psicológicos emergenciais [17], sendo também denominado como “Eixo Cérebro-Corpo, como ilustrado na Figura 03.

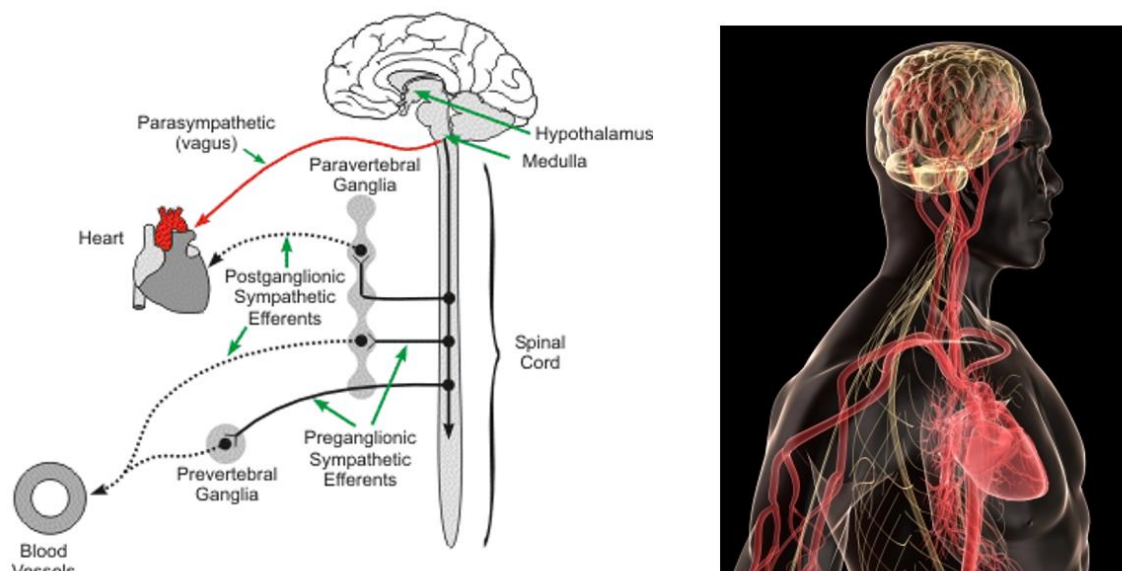


Figura 03: Representação esquemática do eixo cérebro-corpo, sob controle do Sistema Nervoso Autônomo.

Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático é conhecido como o sistema de “repouso e digestão”. Ele atua conservando energia, auxiliando em funções corporais quando está em repouso. Suas principais funções incluem a diminuição da frequência cardíaca, aumento da atividade digestiva com aumento do peristaltismo intestinal, promovendo a digestão e absorção de alimentos, redução da pressão arterial, estimulação de processos de recuperação e regeneração. O parassimpático ajuda a manter o equilíbrio do corpo após períodos de atividade intensa e durante estados de calma [18], mas também atua ativamente no controle dinâmico do ritmo e variabilidade cardíacas em todas as situações de vida diária e também de estresse ou atividade física. A atividade parassimpática vagal é capaz de reduzir força e frequência cardíacas (efeitos inotrópico e cronotrópico negativos), além de inibir a atividade simpática.

Assim, o controle da frequência cardíaca é alcançado através da interação dinâmica entre esses dois sistemas autonômicos, adaptando-se às

demandas fisiológicas do organismo. Essa regulação autonômica da frequência cardíaca desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase cardiovascular e na resposta do coração a estímulos internos e externos[19].

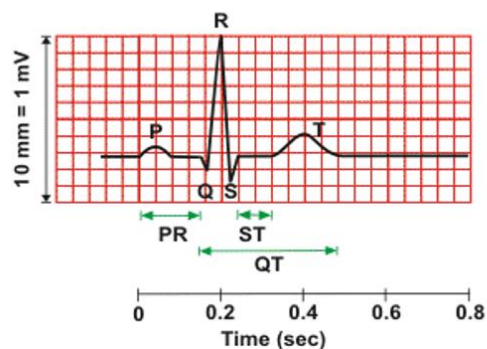
1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca – Variabilidade RR (VFC)

A modulação autonômica cardíaca é um aspecto fundamental na regulação do sistema cardiovascular e desempenha um papel crucial na saúde humana. Diversas metodologias têm sido desenvolvidas para avaliar essa modulação, destacando-se a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Reconhecida por sua simplicidade e não invasividade, o que a torna uma ferramenta valiosa na avaliação do sistema nervoso autonômico [20].

Baseado na análise das oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, conhecidos como intervalos R-R, essas oscilações refletem a influência dos sistemas simpático e parassimpático na regulação do coração. Portanto, a VFC fornece insights importantes sobre o funcionamento autonômico do coração e sua resposta a diferentes estímulos fisiológicos e ambientais [17]. Por essa ferramenta, é possível obter a compreensão significativa sobre o funcionamento autonômico do coração, oferecendo uma compreensão mais aprofundada de sua resposta a diversos estímulos. Essa análise torna-se crucial não apenas na identificação de padrões normais de variabilidade, mas também na detecção de alterações que possam indicar disfunções autonômicas cardíacas [21].

A figura 04 ilustra alguns dos parâmetros utilizados nos estudos da Variabilidade da frequência cardíaca, os quais detalharemos mais adiante.

- Onda P
 - Potencial de Ação (despolarização)
- Complexo QRS
 - Repolarização dos ventrículos
- Segmento R-S
 - Indicados de disfunção immune
- R-R
 - Tempo (ms) entre o pico R e o R subsequente (Variabilidade de Frequência Cardíaca – VFC) ou do inglês - HRV



P wave (0.08 - 0.10 s) QRS (0.06 - 0.10 s)
 P-R interval (0.12 - 0.20 s) Q-T_c interval (≤ 0.44 s)*

$$*QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Figura 04: Parâmetros utilizados em estudos de Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC ou HRV).

A capacidade da VFC em refletir a influência dos sistemas nervosos simpático e parassimpático a torna uma ferramenta valiosa em estudos clínicos e de pesquisa, permitindo a avaliação da resposta autonômica do coração em condições normais e patológicas. Além disso, a VFC oferece uma abordagem não invasiva e de fácil aplicação, tornando-se uma técnica acessível e confiável na prática clínica e experimental [22,23]. Portanto, a análise da VFC emerge como um componente fundamental na investigação da modulação autonômica cardíaca, proporcionando uma compreensão mais abrangente do funcionamento do sistema nervoso autônomo e sua relação com a saúde cardiovascular [24].

Um desequilíbrio favorável à atividade simpática em detrimento da atividade parassimpática é indicativo de uma diminuição na VFC, o que pode ser interpretado como um relevante fator de risco para ocorrências cardiovasculares. Sendo assim, é indicativa de alterações desfavoráveis na regulação autonômica podendo levar ao desenvolvimento de Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC). Estudos comparando parâmetros de VFC em indivíduos com síndrome metabólica (SM) e controles saudáveis mostraram reduções significativas na VFC destacando a disfunção autonômica cardíaca[25,26].

A identificação da relação entre o sistema nervoso autônomo e a

mortalidade associada a doenças cardiovasculares tem gerado a necessidade de realizar pesquisas que investiguem o aumento da atividade simpática e a diminuição da atividade parassimpática, fenômeno observado em diversas condições patológicas do sistema cardiovascular. Isso, por sua vez, tem estimulado o desenvolvimento de marcadores quantitativos para avaliar a atividade autonômica cardíaca, com destaque para a VFC como o marcador mais promissor [27].

Em suma, VFC é uma ferramenta essencial para avaliar a atividade do sistema nervoso autônomo no coração, tanto em contextos clínicos quanto de pesquisa. A VFC mede as variações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos, refletindo o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático que regulam a função cardíaca, oferecendo insights valiosos sobre as disfunções subjacentes às doenças cardiovasculares e é fundamental para o desenvolvimento de abordagens de tratamento mais direcionadas e eficazes. Essa metodologia não só aprofunda nosso entendimento das complexidades fisiopatológicas das condições cardíacas, mas também abre caminhos para aprimorar estratégias preventivas e terapêuticas no manejo de doenças cardiovasculares [27]. A Figura 05 ilustra especificamente o que chamamos de “intervalo RR” e a figura 06 ilustra a variabilidade RR.

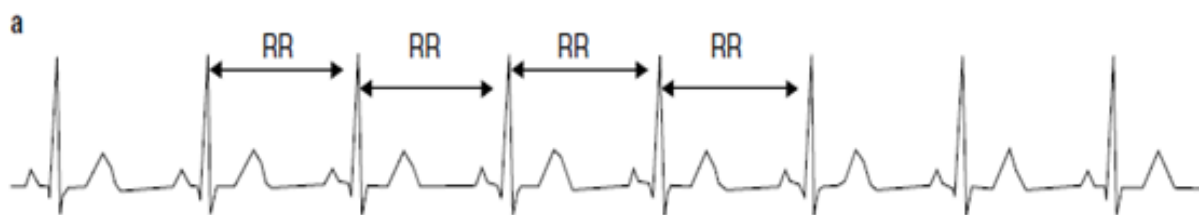


Figura 05 – Esquema ilustrativo do Intervalo RR

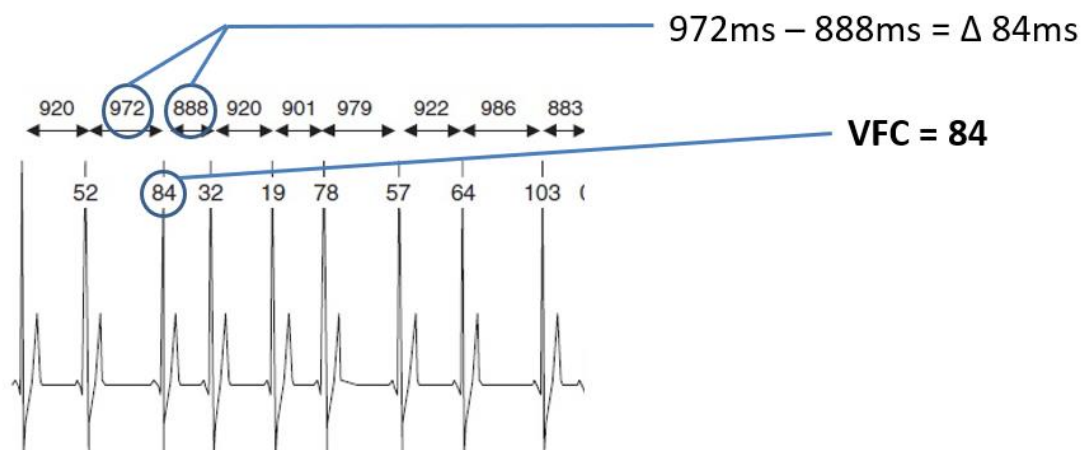


Figura 06 – esquema ilustrativo da Variabilidade de Frequência Cardíaca

O monitoramento da VFC oferece inúmeros benefícios na avaliação da função cardíaca e da saúde geral, servindo como biomarcador independente para avaliação de risco cardiovascular, auxiliando no rastreamento de doenças cardíacas agudas e crônicas além de fornecer informações valiosas sobre a funcionalidade do sistema nervoso autônomo, o estado psicológico e os níveis de dor em tempo real durante procedimentos cirúrgicos, beneficiando pacientes com doenças crônicas, como doenças cardiovasculares [29,30].

Importante ressaltar ainda que, a integração da monitorização da VFC em sistemas de telemedicina utilizando tecnologias de sensores vestíveis e aplicações baseadas na nuvem e que permite a monitorização em tempo real, o alerta precoce e a vigilância remota da saúde, melhorando a segurança dos pacientes e prevenindo circunstâncias potencialmente fatais [31, 32].

1.5 Eletrocardiograma

O Eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta valiosa na avaliação da atividade elétrica do coração, oferecendo informações cruciais sobre sua função e ritmo. A captura do ECG envolve a colocação estratégica de eletrodos em determinadas posições no corpo do paciente, permitindo o registro preciso da atividade elétrica cardíaca [33].

Os eletrodos utilizados para capturar o ECG são dispositivos condutores que detectam as variações de potencial elétrico geradas pelo coração durante

seu ciclo elétrico. Esses dispositivos são colocados em pontos específicos do corpo, seguindo um padrão bem estabelecido, a fim de garantir uma representação abrangente da atividade elétrica cardíaca [34].

A análise da VFC baseada em sinais eletrocardiográficos é crucial para monitorar a função do SNA e a saúde geral. Os sinais de ECG fornecem informações valiosas sobre a VFC, permitindo a extração de parâmetros lineares e não lineares. Estudos recentes demonstraram que mesmo registros ultracurtos de ECG de 10 segundos podem capturar efetivamente a VFC mediada por vagal, tornando-a uma abordagem viável para estudos epidemiológicos [35,36].

Além disso, os avanços no processamento de sinais e nas técnicas de aprendizado de máquina aprimoraram a análise da VFC a partir de sinais de ECG, permitindo a detecção de diversas condições de saúde, como estresse, morbidade e sonolência. No geral, a análise da VFC baseada no ECG desempenha um papel significativo na compreensão da desregulação do SNA e na identificação de fatores de risco para problemas de saúde física e mental [37,38].

A diferença de potencial elétrico em cada ponto do coração, registrada pelos eletrodos, é fundamental para a interpretação do ECG. Essa representação gráfica da atividade elétrica do coração fornece informações sobre a condução do impulso elétrico através das câmaras cardíacas, bem como sobre a integridade e o funcionamento do sistema de condução cardíaca. Portanto, a colocação cuidadosa dos eletrodos e a correta interpretação do ECG são essenciais para uma avaliação precisa da função cardíaca, e continua sendo uma ferramenta indispensável na prática clínica, auxiliando no diagnóstico e monitoramento de uma ampla gama de condições cardíacas, desde arritmias simples até doenças cardíacas complexas [39].

Nos pacientes hipertensos, a VFC é utilizada para avaliar diferentes categorias de risco, incluindo pré-hipertensão, hipertensão controlada, hipertensão resistente e refratária, e hipertensão acompanhada de doença renal crônica. Adicionalmente, em pacientes asmáticos, alterações na ritmicidade circadiana da VFC revelam um aumento do tônus parassimpático nas primeiras horas da manhã, o que pode constituir uma base fisiopatológica para a exacerbação dos sintomas asmáticos e aumentar o risco de

complicações cardiovasculares futuras [40,41].

No geral, a VFC desempenha um papel crítico na avaliação da modulação cardíaca autonômica e seu impacto na saúde cardiovascular sob diversas condições fisiológicas e patológicas.

1.6 O Sistema Nervoso Autônomo

Segundo Kandel et al. e Guyton e Hall [42,43], a parte do sistema nervoso que controla as funções viscerais do corpo é chamada de sistema nervoso autonômico ou autônomo (SNA). O termo "autônomo" significa a capacidade de auto-regulação. Além disso, os ajustes autonômicos não são normalmente acessíveis à consciência, razão pela qual esse sistema é frequentemente denominado sistema motor involuntário ou neurovegetativo, em contraste com o sistema motor voluntário ou sistema nervoso somático, que inerva as fibras musculares estriadas dos músculos esqueléticos, cujas contrações são conscientemente controladas.

O SNA é ativado principalmente por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo, embora porções do córtex cerebral também possam transmitir impulsos para os centros inferiores, influenciando seu controle. O sistema autonômico possui duas divisões principais: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático [42,43].

Os componentes periféricos eferentes das divisões simpática e parassimpática do SNA são complexos, constituídos por axônios pré-ganglionares (envoltos pela bainha de mielina e bainha de neurilema), gânglios autonômicos e neurônios pós-ganglionares (com axônios envoltos apenas pela bainha de neurilema). Os axônios pré-ganglionares simpáticos saem da medula espinhal e fazem sinapses com neurônios pós-sinápticos situados nos gânglios paravertebrais. Os axônios desses neurônios pós-ganglionares inervam os diferentes órgãos a serem controlados. Os axônios pré-ganglionares da divisão parassimpática surgem dos nervos cranianos e da parte sacral da medula espinhal, e fazem sinapses com neurônios pós-ganglionares situados nos gânglios parassimpáticos, localizados próximos ou dentro de cada órgão inervado. Para realizar suas funções, as fibras simpáticas e parassimpáticas

secretam principalmente uma das duas substâncias neurotransmissoras: acetilcolina ou noradrenalina. Todos os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos (secretam acetilcolina) em ambas as divisões do SNA. Quanto aos neurônios pós-ganglionares, quase todos os neurônios do sistema parassimpático são colinérgicos, enquanto a maioria dos neurônios simpáticos são adrenérgicos (secretam noradrenalina), com exceção das fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas, músculos piloerectores dos pelos e alguns vasos sanguíneos, que são colinérgicas [42,43].

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente a pressão arterial, resistência periférica e débito cardíaco. A liberação de noradrenalina e acetilcolina no coração modifica o débito cardíaco ao alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. A liberação de noradrenalina na parede dos vasos de resistência da circulação sistêmica modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica [42,43].

O sistema simpático participa da resposta do corpo ao estresse, enquanto o sistema parassimpático atua para conservar os recursos do corpo e restaurar o equilíbrio do estado de repouso, funcionando como um verdadeiro sistema modulador das respostas simpáticas. Uma das características mais notáveis do sistema nervoso autonômico é a rapidez e a intensidade com que pode alterar as funções viscerais [42,43].

1.7 Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os estudos da VFC analisam a variação entre os batimentos sinusiais sucessivos. Devido à baixa amplitude da onda P e à dificuldade técnica em sua identificação, utiliza-se o pico da onda R como referência, justificando o termo "variabilidade do intervalo RR". O estudo da VFC permite analisar as oscilações que ocorrem durante gravações eletrocardiográficas de curta duração (2, 5, 15 minutos) [44,45] ou de longa duração (Holter 24 horas) [46]. Entretanto, vários aspectos metodológicos ainda carecem de padronização.

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse no

desenvolvimento de métodos que descrevam o comportamento das oscilações cardiovasculares, classificados como não-lineares e lineares. Métodos não lineares incluem a Dimensão Fractal, Entropia, Exponentes de Lyapunov e Mapa de Retorno Tridimensional, baseados na Teoria do Caos (fenômeno irregular e complexo, mas não aleatório). O interesse pelo comportamento de sistemas dinâmicos não-lineares em diversas áreas da ciência começou a influenciar também o estudo da regulação cardiovascular. A não-linearidade presente em todos os sistemas vivos produz comportamentos irregulares não identificados corretamente por técnicas estatísticas convencionais, ainda em investigação.

Os métodos lineares utilizam a construção de uma série temporal, analisando os dados no domínio do tempo (métodos estatísticos ou geométricos) e no domínio da frequência (análise espectral). Essas são as formas mais utilizadas na prática clínica e requerem, como regra, que o sinal seja estacionário devido à limitação do algoritmo utilizado [48].

Uma outra classe de métodos de estimação espectral diz respeito às distribuições Tempo-Frequência ("Time-Frequency Distribution" - TFD). Esses métodos são particularmente adaptados à análise de sinais não estacionários, pois descrevem as modificações do conteúdo de frequências do sinal com o tempo, mapeando uma função unidimensional do tempo para uma função bidimensional de tempo e frequência. Exemplos incluem sinais de ECG obtidos durante testes de esforço físico máximo ou sinais de fluxo sanguíneo (sinal Doppler), onde a velocidade do sangue varia com o tempo, provocando a não-estacionaridade do sinal [48].

1.8 Análise no Domínio do Tempo

Uma forma de avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares é calcular a dispersão em torno da média da frequência cardíaca por um período prolongado. Por considerarem o fator tempo, e não o fator frequência, como na análise espectral, os índices derivados desse tipo de abordagem são conhecidos como índices no domínio do tempo. Apesar de traduzirem de forma simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular, esses índices fornecem informações relevantes. Os índices utilizados até o momento,

com suas abreviações conhecidas internacionalmente estão representados nas figuras a seguir.

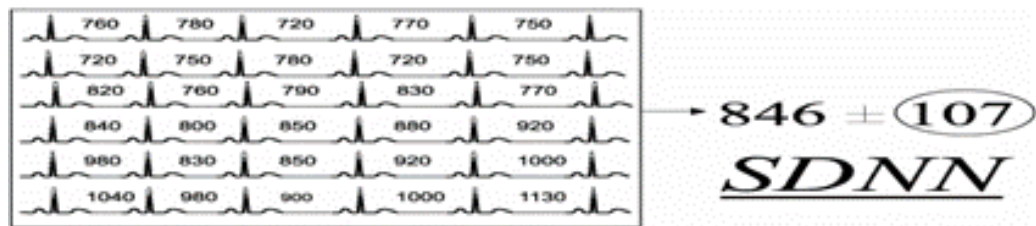


Figura 7 - SDNN = desvio-padrão de todos os intervalos R-R, expresso em milissegundos (ms).



Figura 8 - SDANN desvio-padrão das médias dos intervalos R-R, calculados em intervalos de cinco minutos, expressa em ms.

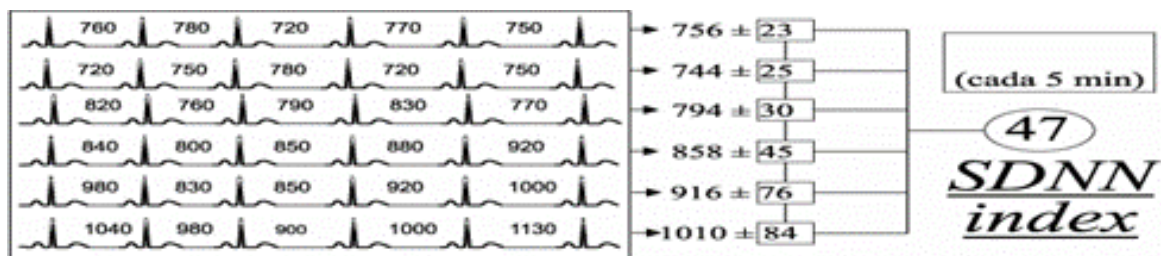


Figura 9 - SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos R-R de cinco minutos, expressa em milissegundos.

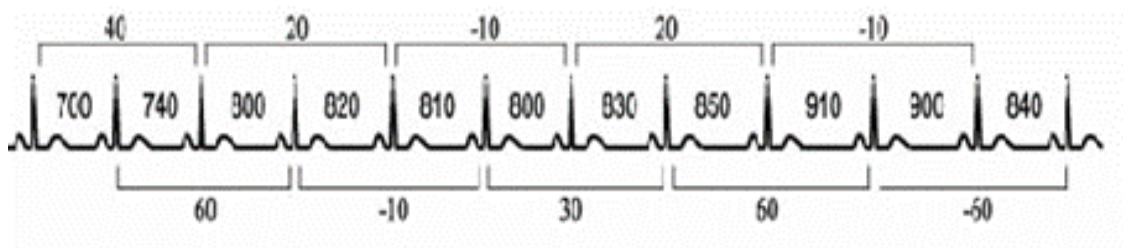


Figura 10 - PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam

diferenças de duração acima de 50 ms.

Neste exemplo equivale a 20 %, ou seja dos 10 intervalos RR adjacentes, apenas dois (o 2º e o 8º) apresentam diferenças de duração superior a (+)50 ms.

$$\sqrt{\frac{(40^2) + (60^2) + (20^2) + (-10^2) + (-10^2) + (30^2) + (20^2) + (60^2) + (-10^2) + (-60^2)}{10}} = \sqrt{1440} = 37,94$$

Figura 11: Equação 1 – RMSSD = raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes, expressa em ms.

Neste exemplo simplificado é calculado por meio da equação acima.

1.9 Índices no Domínio do Tempo na VFC

O índice no domínio do tempo mais amplamente usado é a frequência cardíaca (FC) comum. Este índice é fácil de calcular ao longo de um período satisfatório de tempo. Outro parâmetro frequentemente utilizado é o SDNN (desvio padrão dos intervalos NN normais, que é tipicamente usado em monitoramento Holter de 24 horas. Considera-se que essas variáveis refletem as influências parassimpáticas e simpáticas na VFC [49]. Em um estudo de Kleiger e colaboradores [49], valores de SDNN < 50 ms foram associados como preditores de mortalidade, quando comparados a pacientes com VFC preservada (SDNN > 100 ms).

O significado fisiológico desses índices, quando calculados por períodos longos, tem sido estudado principalmente através da correlação com achados da análise espectral [47]. De forma geral, todos eles se correlacionam com os componentes de alta frequência, mas não permitem distinguir quando as alterações da variabilidade da frequência cardíaca são devidas a um aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Entre eles, RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) e PNN50 (percentual de intervalos NN adjacentes que diferem por mais de 50 ms) são os que apresentam melhor correlação com os componentes entre 0,15 e 0,4 Hz do espectro de frequência,

traduzindo melhor a modulação vagal [47,49].

1.10 Poder Espectral – Domínio da Frequência

A análise do poder espectral permite a caracterização quantitativa e qualitativa, individualizada e simultânea, em termos absolutos e relativos, das atividades simpática e parassimpática cardíacas, por meio das frequências das ondas e suas respectivas origens fisiológicas:

a) VLF: componente de muito baixa frequência – (VLF, very low frequency) – (0,015 a 0,04Hz) – mediado pela termorregulação e o sistema renina-angiotensina-aldosterona;

b) LF: componente de baixa frequência – (LF, low frequency) – (0,04 a 0,15Hz) – mediado pelo reflexo barorreceptor, com influências mistas do simpático e parassimpático);

c) HF: componente de alta frequência – (HF, high frequency) – (0,15 a 0,40Hz) – indicadora de tônus vagal, expressa a influência parassimpática sobre o nó sinusal e frequência respiratória.

1.11 Métodos do Domínio de Frequência

Vários métodos espectrais [23] para a análise do tacograma têm sido aplicados desde o final da década de 1960. A análise de densidade espectral de potência (PSD) fornece as informações básicas de como a potência (ou seja, variância) se distribui em função da frequência. Independentemente do método empregado, apenas uma estimativa da verdadeira PSD dos sinais pode ser obtida por algoritmos matemáticos apropriados.

Os métodos para o cálculo do PSD podem ser geralmente classificados como não paramétricos e paramétricos. Na maioria dos casos, ambos os métodos fornecem resultados comparáveis. As vantagens dos métodos não paramétricos são:

(a) a simplicidade do algoritmo empregado (Fast Fourier Transform—

FFT — na maioria dos casos) e

(b) a alta velocidade de processamento.

As vantagens dos métodos paramétricos são:

(a) componentes espectrais mais suaves que podem ser distinguidos independentemente das bandas de frequência pré-selecionadas;

(b) fácil pós-processamento do espectro com cálculo automático de componentes de potência de baixa e alta frequência e fácil identificação da frequência central de cada componente;

(c) uma estimativa precisa de PSD mesmo em um pequeno número de amostras nas quais o sinal deve manter a estacionaridade. A desvantagem básica dos métodos paramétricos é a necessidade de verificar a adequação do modelo escolhido e sua complexidade (ou seja, a ordem do modelo).

A análise da atividade autonômica é baseada na avaliação de mudanças na frequência cardíaca evocadas pela estimulação de reflexos cardiovasculares.

A figura 10 ilustra a análise do sinal no domínio da Frequência.

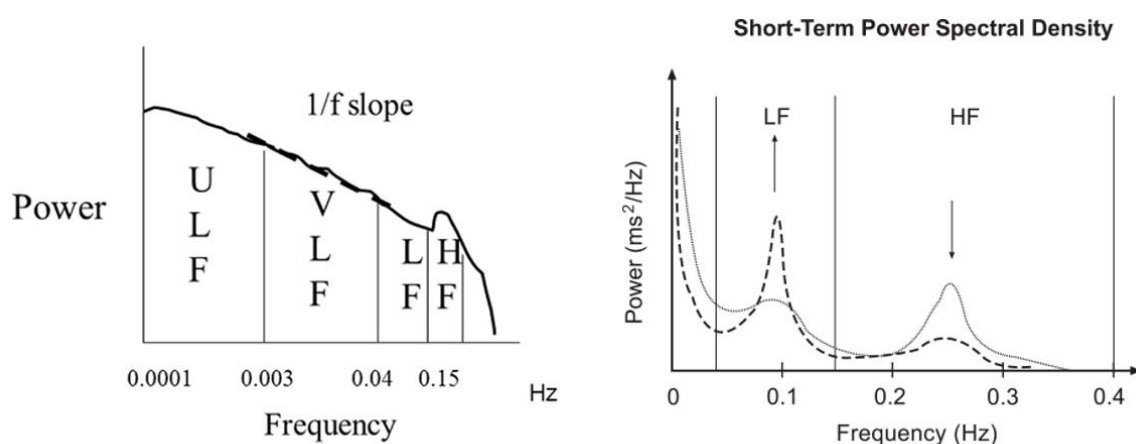


Figura 12: esquema ilustrativo da análise do sinal no domínio da frequência.

A Figura 13 ilustra a análise obtida com o software TEB no módulo de Variabilidade, utilizado neste trabalho.

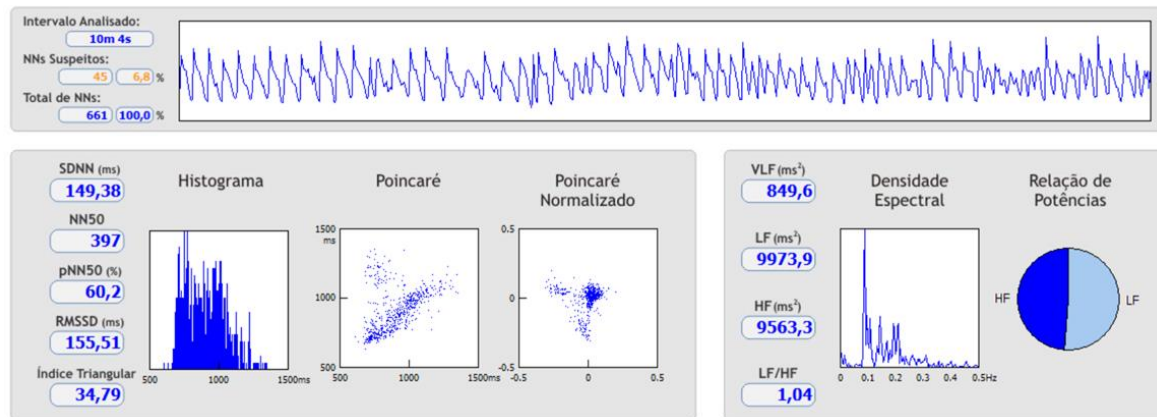


Figura 13: Avaliação da VFC nos domínios do tempo de da frequência.
 Fonte: Profa. Dra. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins – arquivo pessoal.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos do ILIB aplicado de forma transcutânea sobre frequência cardíaca e variabilidade RR em adultos saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a Variabilidade RR as possíveis alterações de frequência cardíaca após aplicação do ILIB transcutâneo.

Analisar o balanço autonômico, através das análises nos domínios do Tempo e da Frequência antes e durante a aplicação do ILIB transcutâneo

3. Material e métodos

3.1 Recrutamento e seleção dos voluntários

Os voluntários foram recrutados através das redes sociais e de divulgação nos Campus da Universidade Evangelica de Goiás do município de Anápolis-GO. Foram recrutados indivíduos de ambos os sexos, fisicamente ativos, com baixo risco segundo critérios de estratificação de risco proposto pelo ACSM e não-fumantes.

Os participantes foram divididos e alocados nas diferentes fases do estudo. Como critérios de exclusão, foram excluídos os participantes que fizessem uso de substâncias que alteram o sistema cardiovascular, ou substâncias que promovam a melhora da força. Todos concordaram com os procedimentos de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde para pesquisas com seres humanos.

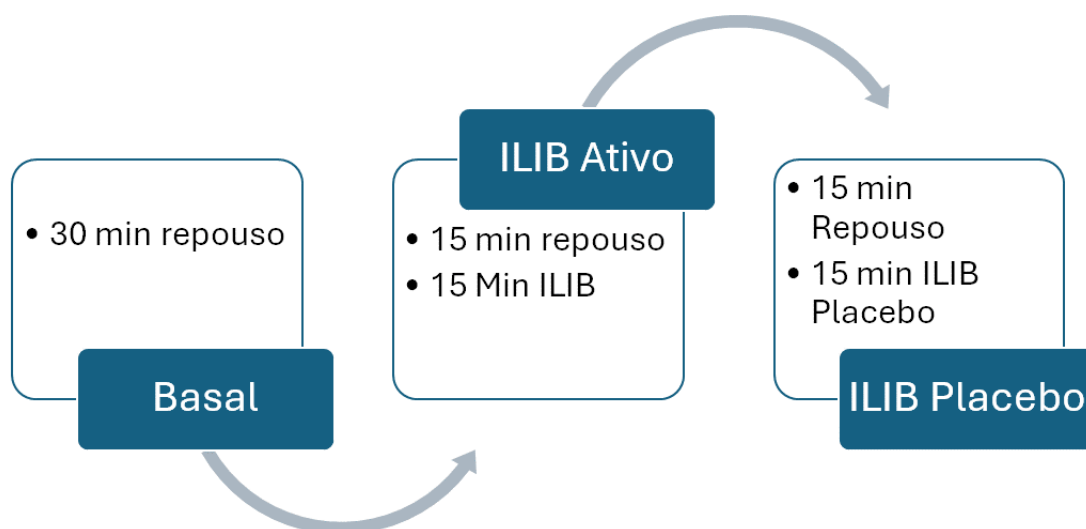
3.2 Desenho do estudo

O *baseline* foi estabelecido da: realizado avaliação clínica com verificação dos sinais vitais, bem como a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido. O estudo propriamente foi composto por diferentes etapas semanais, portanto, foram realizados um total de 3 visitas ao laboratório.

Os participantes foram convidados a participar das análises eletrocardiográficas em repouso, com objetivo de analisar as alterações de variabilidade da frequência cardíaca e comportamento da frequência cardíaca. A primeira visita foi composta da análise de bioimpedância corporal, bem como, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Posteriormente, os sujeitos foram aleatoriamente divididos entre a aplicação por fotobiomodulação – ILIB-modificado ou Placebo. Além disso, os participantes obtiveram as medidas de pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca monitorada através de ECG gravadas antes da intervenção (Ver Diagrama 01).

Figura 14: Diagrama de Representação explicativa do protocolo experimental realizado



1a Coleta – Basal - Cada participante permaneceu no laboratório com monitorização completa eletrocardiográfica digital pelo período de 30 min. O registro foi realizado em ambiente com pouca iluminação e com máscara facial que cobria os olhos do participante. Essa coleta teve o objetivo de registrar possíveis alterações dos sinais em momento de relaxamento e até possível adormecimento dos participantes.

2ª e 3ª coletas – O participante é posicionado nas mesmas condições anteriormente descritas, e foi realizada um período de 15 minutos de registro basal, seguido de mais 15 minutos onde é realizada a aplicação do ILIB-modificado ativo ou placebo. O comportamento da frequência cardíaca é monitorado durante ambos os procedimentos. Após ambas as sessões, novas medidas de pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca foram registradas (Pré e Pós-intervenção experimental).

3.3 Aleatorização

Para a 2ª e 3ª coletas, foi realizado sorteio simples para aplicação de ILIB-modificado ativo ou placebo. O estudo foi considerado duplo-cego, pois o

participante não tinha conhecimento se receberia o ILIB-modificado ativo ou placebo. Além disso, o exame era coletado de forma codificada e um terceiro analisador realizava as análises de variabilidade RR nos domínios do tempo e da frequência.

3.4 Equipamento de Aplicação de ILIB Modificado

A intervenção de iluminação foi realizada com Laser de baixa potência Therapy ILIB (**DMC Equipamentos** – São Carlos;), com potência de 100 mW e comprimento de onda na região do vermelho (650 nm), por um período de 15 minutos.

Tabela 01: Parâmetros do Laser

Parâmetro	
Área do Spot	0.028 Cm ²
Potência	0.1 W (100 mW)
Tempo de Irradiação	900 segundos
Densidade de Potência	3.57 W/Cm ²
Energia Entregue por Minuto	6 Joules/min

3.5 Análise Estatística

Após análise de pressupostos, os dados foram apresentados por média e desvio padrão. O teste T-pareado foi utilizado para cada dia de análise, onde os valores das variáveis analisadas foram comparados no período inicial de 15 min, considerado basal, com o período subsequente de cada dia onde no 1º dia foi realizado apenas um período controle, de relaxamento. No segundo dia, de forma aleatória e duplo cego, foi realizada na segunda fase de 15 minutos, a aplicação do ILIB transcutâneo ativo ou placebo. Cada indivíduo foi comparado com ele mesmo na coleta do dia. Os valores de p menores ou iguais a 0.05 foram considerados significativos.

3.6 Aspectos Éticos

Todos participantes obtiveram um momento de diálogo com os pesquisadores envolvidos para entender como seria desenvolvido todos os procedimentos da pesquisa, seus benefícios e riscos, os mesmos concordaram com a participação, por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE), o participante ou pesquisador desenvolveu a leitura do termo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa, então deverão estar seguros que entenderam como será a sua participação e esclareceram todas as dúvidas com o pesquisador responsável podendo ele se sentir á vontade para recusar a participação no estudo.

No caso de aceite foi assinado o TCLE (APÊNDICE), onde declararam ter ciência do procedimento ao qual se submeteram. Os participantes foram orientados que o projeto de pesquisa e seu responsável garante a ele, o custeamento do transporte e demais despesas que possam surgir em decorrência da sua participação no estudo, mais especificamente o custeamento do seu deslocamento ao laboratório de análise de movimento do Centro Universitário de Anápolis de acordo com a Resolução CNS N° 466/2012 prevê que os estudos envolvendo seres humanos devem garantir a inexistência de ônus econômico- financeiro adicional ao participante.

Fica esclarecido que o participante obteve acesso a todas as informações e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano se assim o desejar. Além disso, foi garantido sigilo absoluto a identificação dos indivíduos, baseado nos princípios éticos de confidencialidade e privacidade.

Não sendo invasivos os procedimentos de avaliações, as medidas protetivas adotadas na minimização dos riscos decorrem de favorecer aos participantes um momento de contato e reconhecimento com o laboratório e profissionais que o atenderam no sentido de familiarização com o ambiente. Foi utilizado óculos de proteção e máscara de dormir em todo o procedimento.

O benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de exercícios, com equipamentos de última geração no campo da reabilitação funcional e poderão utilizar no auxílio intervenções mais eficazes. O benefício

indireto é que a partir destas avaliações teremos embasamento científico para o desenvolvimento de estudos futuros verificando efeitos de intervenções mais específicas apropriadas ao desenvolvimento de novas perspectivas para potencializar os resultados obtidos através do treinamento e suas complexidades.

4. Resultados

4.1 Avaliação da Frequência Cardíaca

Foi realizada a coleta basal durante 30 minutos, sem aplicação de nenhuma terapia. A Figura 01A mostra os resultados de variação da Frequência Cardíaca no 1º intervalo de 0 a 15 minutos e no 2º intervalo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve diferença significativa entre os períodos analisados no período de relaxamento analisado ($p = 0.016$). Os valores basais médios foram de 67.4 ± 13.18 para 65.6 ± 12.2 .

O Gráfico 01B que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou redução significativa da frequência cardíaca quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0024, considerado significativo.

O Gráfico 01C que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou redução significativa da frequência cardíaca quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 72.3 ± 12.3 para 68.6 ± 12 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0004, considerado significativo.

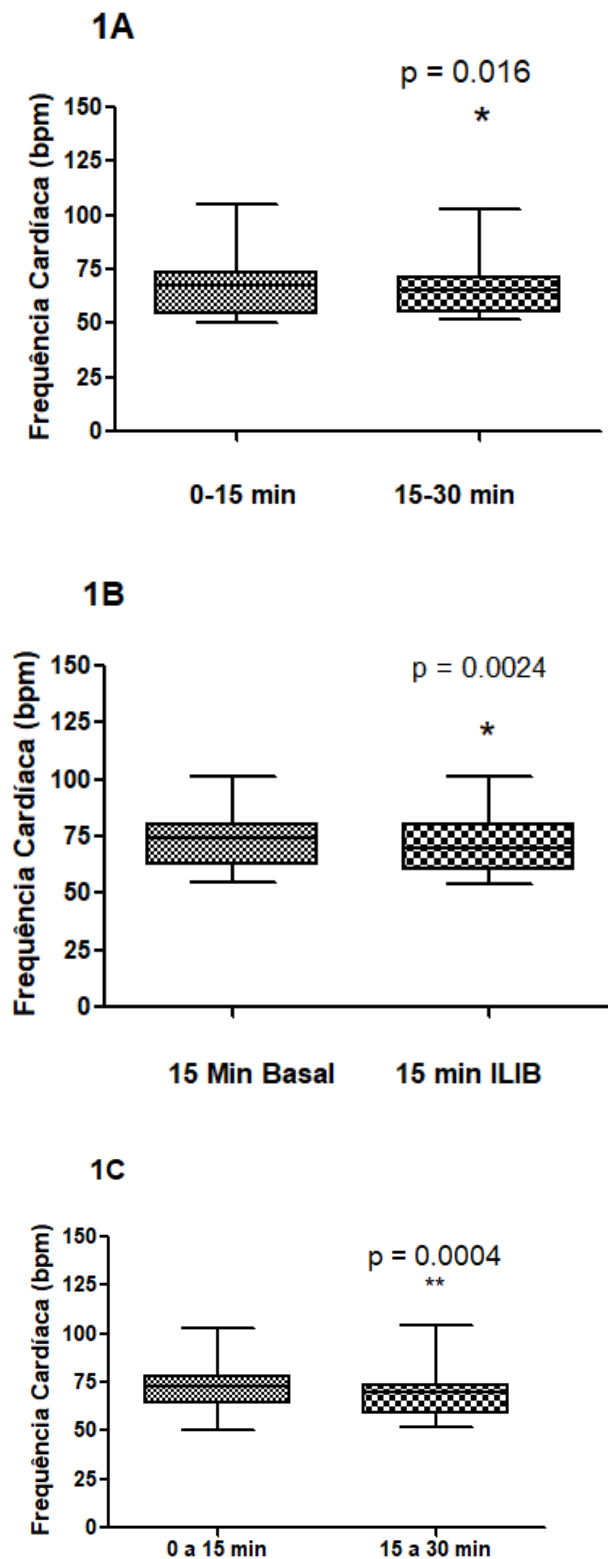


Figura 01: Valores de frequência cardíaca de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.2 Número de Intervalos RR

A figura 02A mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1014 ± 197 para 994 ± 183 considerado significativo com $p = 0.0307$.

A figura 02B mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do ILIB transcutâneo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1090 ± 209 para 1084 ± 213 considerado significativo com $p = 0.0047$.

A figura 02C mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do Placebo de ILIB transcutâneo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1087 ± 184 para 1038 ± 192 considerado significativo com $p = 0.0041$.

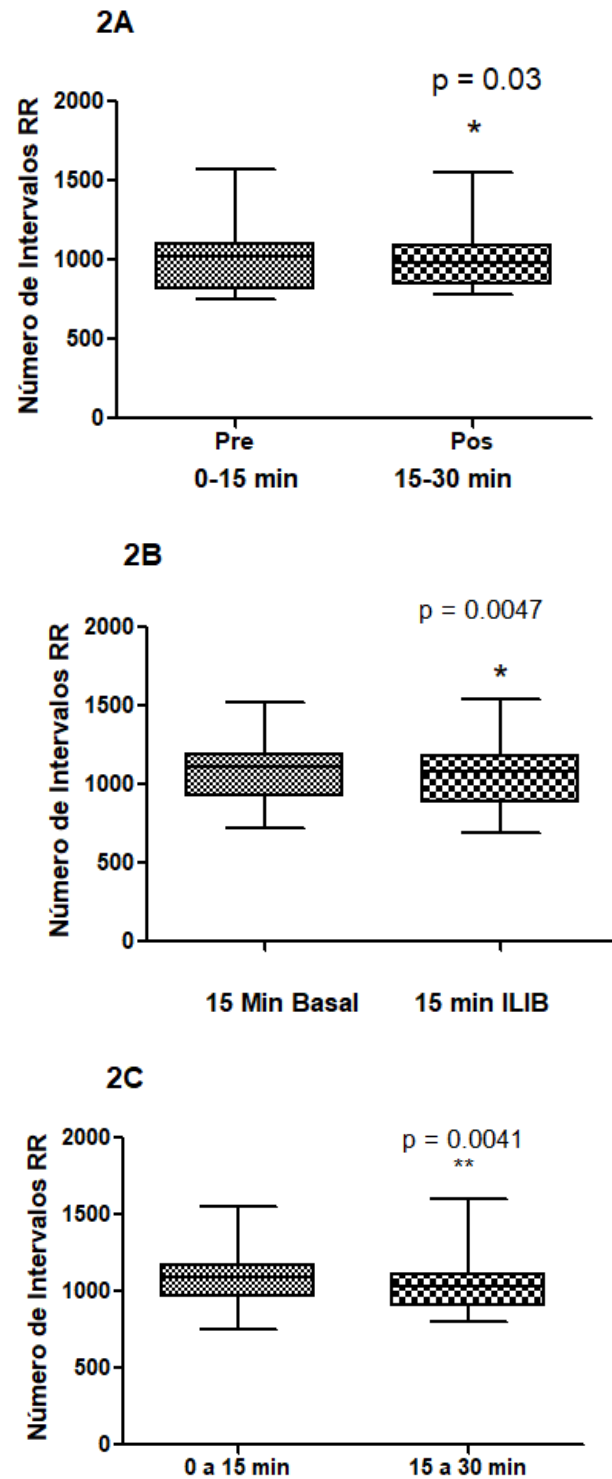


Figura 02: Número de intervalos RR de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.3 SDNN

A figura 03A mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.7 ± 28 para 80.7 ± 29 considerado não significativo.

A figura 03B mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do ILIB modificado de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 considerado significativo cpm $p = 0.0127$.

A figura 03C mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do Placebo de ILIB modificado de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.7 ± 25 para 76.1 ± 28.5 considerado não significativocpm $p = 0.48$.

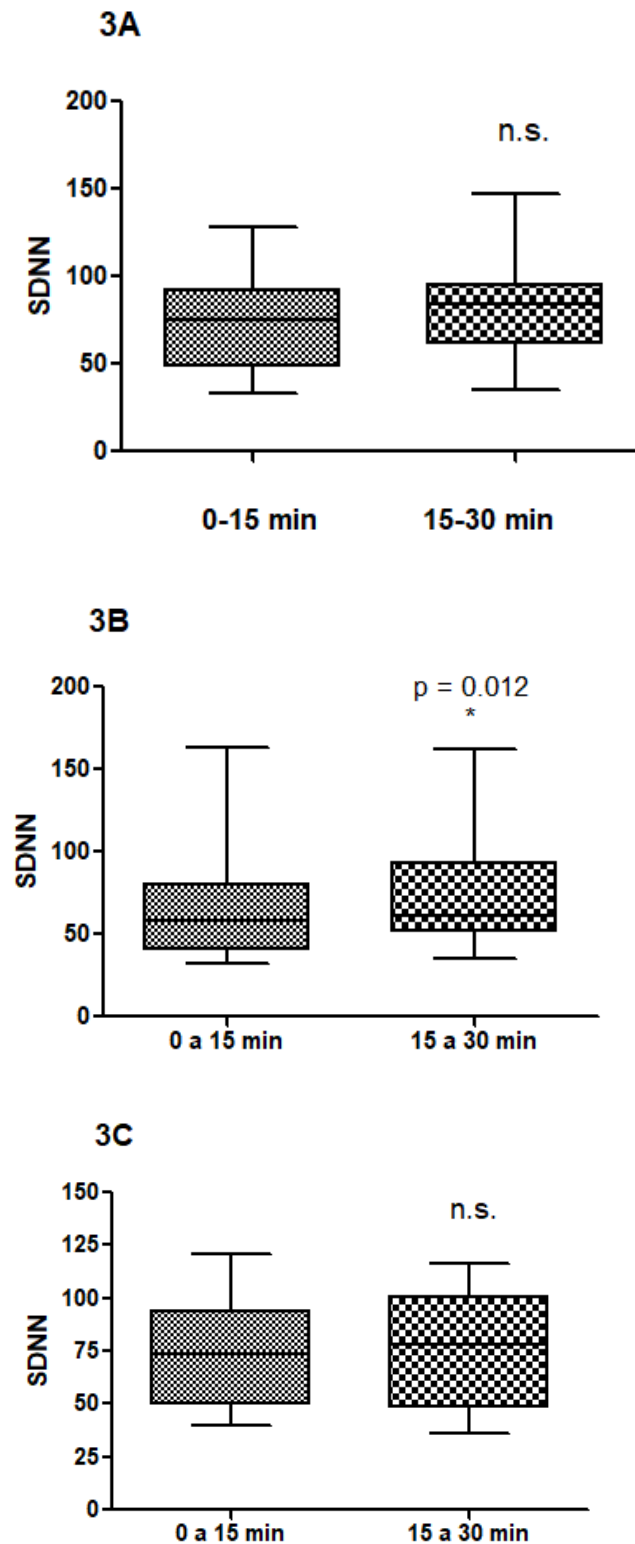


Figura 03: Valor de SDNN50 de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.4 PNN50

O Gráfico 04A mostra os valores calculados de PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças de duração acima de 50 ms no grupo que realizou apenas o relaxamento de 30 min. Como podemos observar, não houve diferenças significativas de PNN50, indicando também não haver aumento de variabilidade nos períodos analisados da 1ª fase, ou seja, o simples relaxamento no tempo analisado não altera significativamente a variável analisada. Os valores basais médios foram de 37.25 ± 23 para 40.3 ± 21 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.08, considerado não significativo.

O Gráfico 04B que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou aumento significativo do PNN50 quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 28.9 ± 21 para 34.4 ± 20.7 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0055, considerado significativo.

O Gráfico 04C analisou a aplicação Placebo da terapia ILIB. Como podemos observar, a aplicação placebo foi capaz de induzir alterações significativas de PNN50 quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 29.94 ± 21.17 para 36.2 ± 22.84 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.036, considerado significativo.

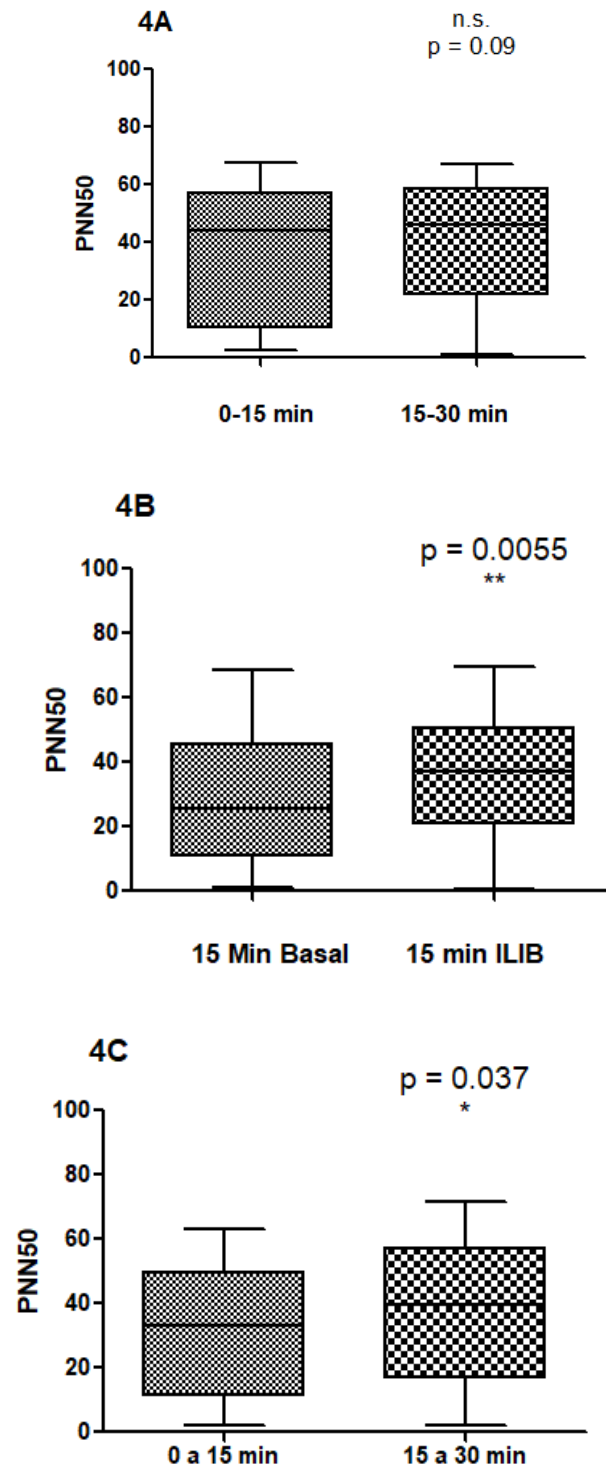


Figura 04: Valor de PNN50 de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30.

4.5 Índice Triangular

O Gráfico 05A mostra os valores do Índice Triangular. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 17.97 ± 5.8 para 19.2 ± 6.3 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.276, considerado não significativo.

O Gráfico 05B mostra os valores do Índice Triangular na aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 16.3 ± 5.9 para 18.5 ± 6.9 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0138, considerado significativo.

O Gráfico 05C mostra os valores do Índice Triangular na aplicação Placebo da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 16.5 ± 4.7 para 18 ± 6.3 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.312, considerado não significativo.

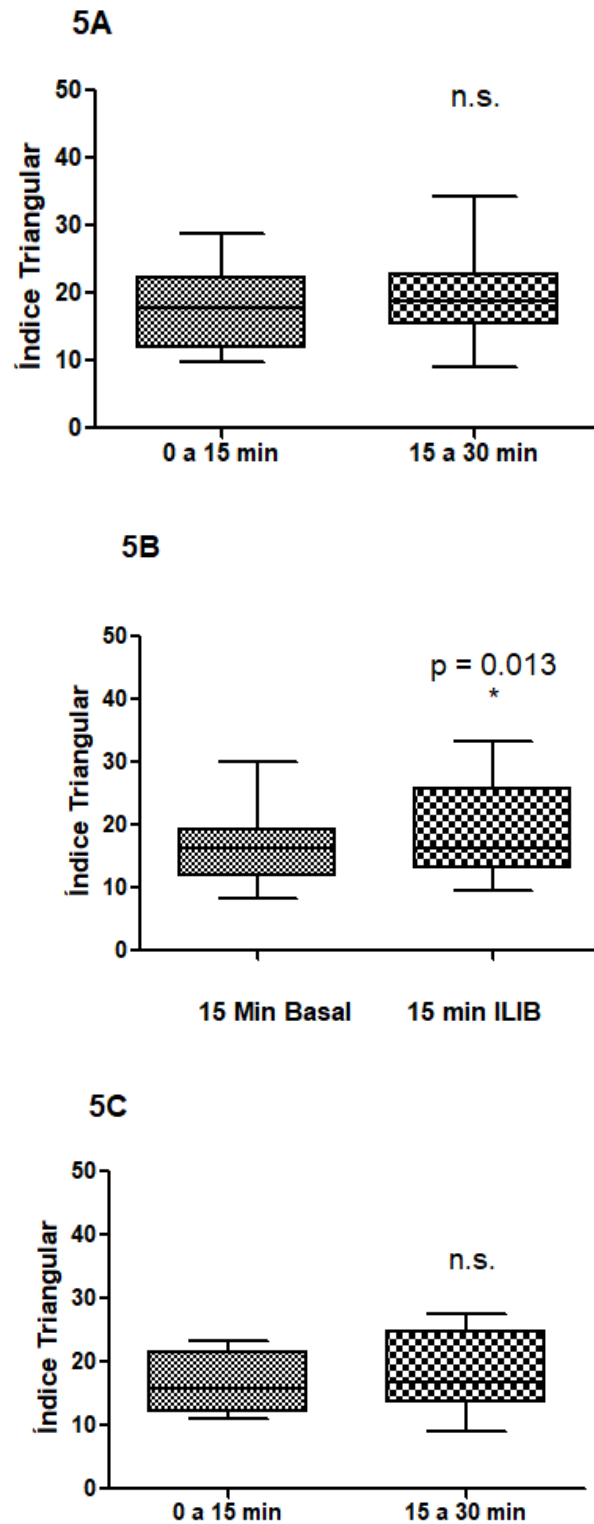


Figura 05: Valores do Índice Triangular de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.6 Análises do Domínio da Frequência: Sinal de Frequência Muito Baixa VLF – *Very Low Frequency*

O Gráfico 06A mostra os valores do sinal VLF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 970 ± 569 para 1114 ± 874 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.3131, considerado não significativo.

O Gráfico 06B mostra os valores do sinal VLF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 911 ± 916 para 1012 ± 1011 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.4184, considerado não significativo.

O Gráfico 06C mostra os valores do sinal VLF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 1002 ± 699 para 1089 ± 682 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.674, considerado não significativo.

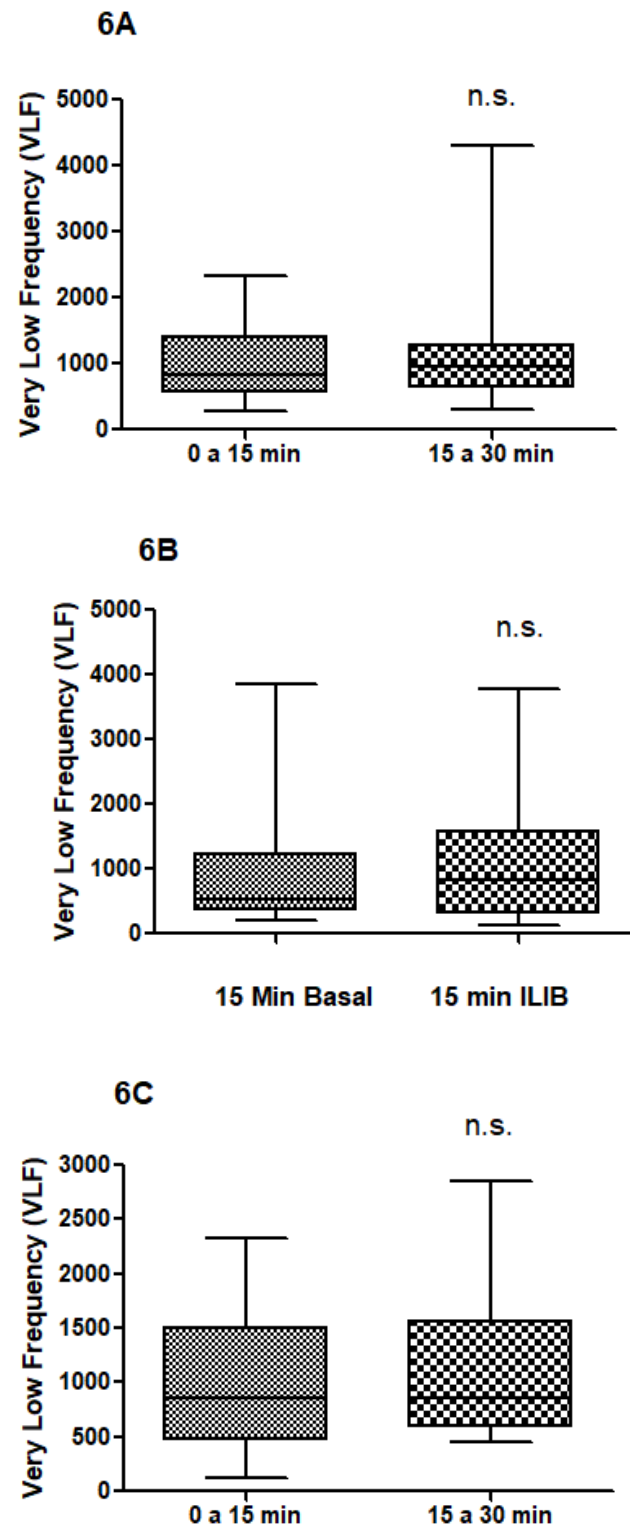


Figura 06: Valores do sinal de Muito Baixa Frequência - VLF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.7 Sinal de Baixa Frequência: LF – *Low Frequency*

O Gráfico 07A mostra os valores do sinal LF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 1878 ± 2151 para 2339 ± 2787 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1288, considerado não significativo.

O Gráfico 07B mostra os valores do sinal LF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 2096 ± 3524 para 1853 ± 2274 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.5407, considerado não significativo.

O Gráfico 07C mostra os valores do sinal LF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 1736 ± 1694 para 1633 ± 1142 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.8210, considerado não significativo.

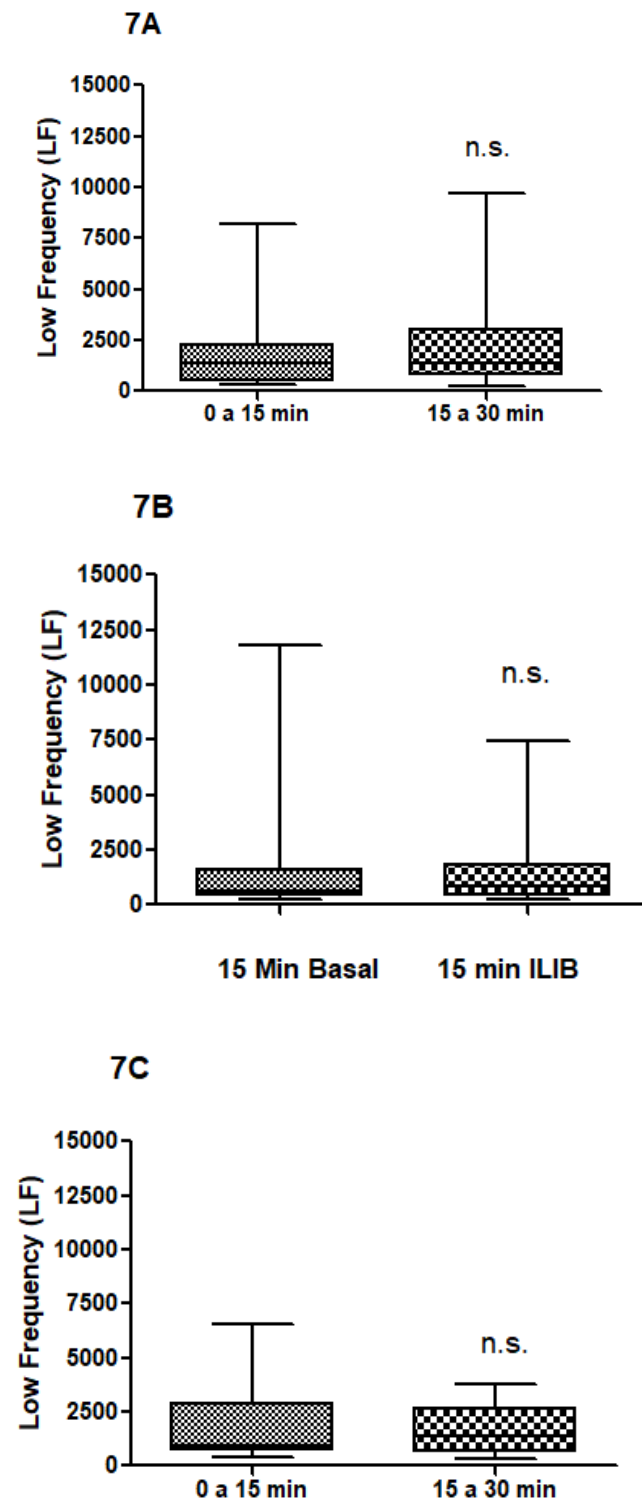


Figura 07: Valores do sinal de Baixa Frequência - LF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.8 Sinal de Alta Frequência: HF - *High Frequency*

O Gráfico 08A mostra os valores do sinal HF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 2320 ± 2051 para 2579 ± 2013 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1285, considerado não significativo.

O Gráfico 08B mostra os valores do sinal HF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de 1769 ± 2225 para 2450 ± 3055 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0275, considerado significativo.

O Gráfico 08C mostra os valores do sinal HF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de 2071 ± 2136 para 2496 ± 2930 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.4727, considerado não significativo.

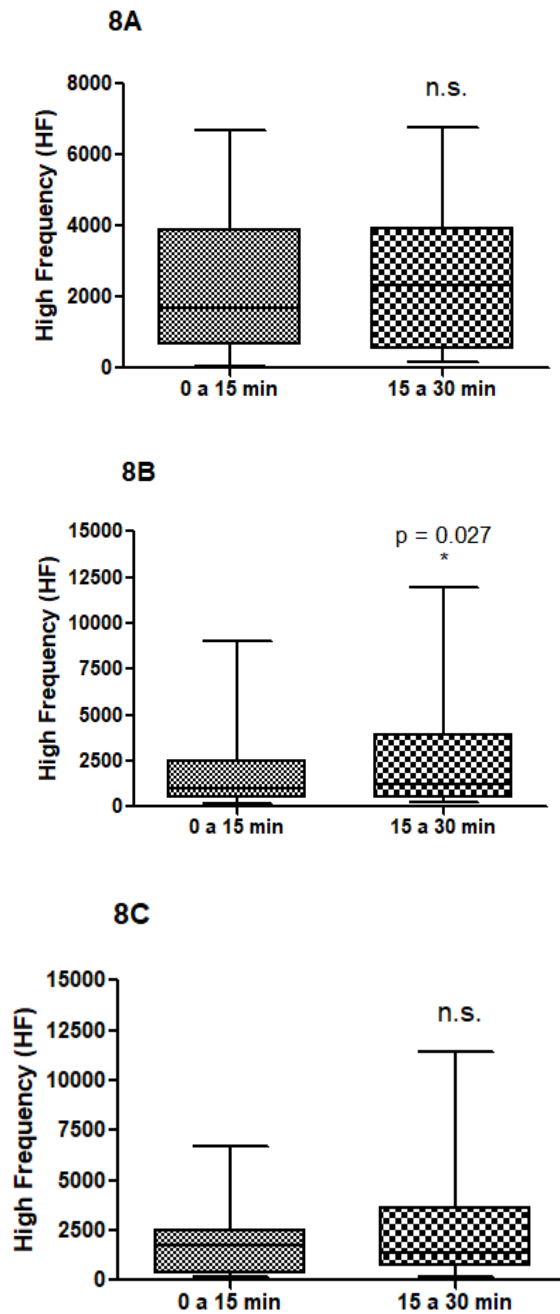


Figura 08: Valores do sinal de Alta Frequência - HF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.9 Razão LF/HF

O Gráfico 09A mostra os valores da razão entre os sinais LF e HF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do valor da razão LF/HF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de $1,196 \pm 1,248$ para $1,329 \pm 1,585$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.3928, considerado não significativo.

O Gráfico 09B mostra os valores da razão LF/HF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas da razão no período. Os valores basais médios foram de $1,179 \pm 0,8559$ para $0,8380 \pm 0,4305$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0268, considerado significativo. Este resultado mostra a redução da razão, especialmente devido ao aumento do sinal HF observado no item anterior.

O Gráfico 09C mostra os valores da razão LF/HF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de $1,229 \pm 1,100$ para $0,9650 \pm 0,5508$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1978, considerado não significativo.

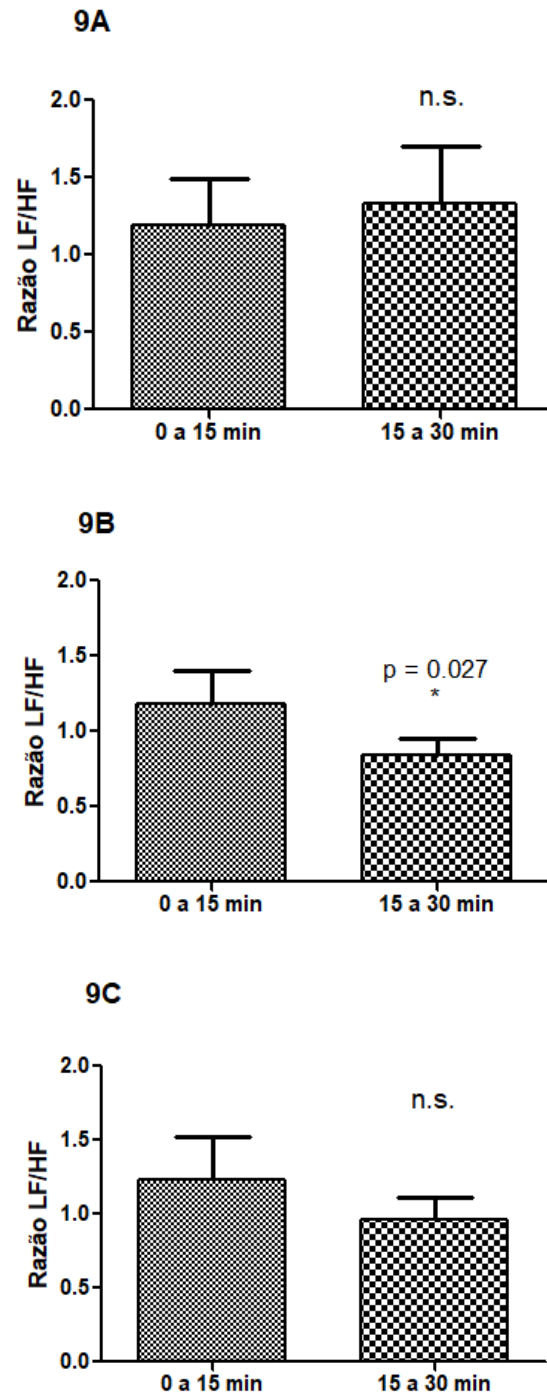


Figura 09: Valores da razão LF/HF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

5. Discussão

Os resultados deste estudo demonstram que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado tem um impacto significativo na variabilidade da frequência cardíaca (FC) induzindo aumento de variabilidade e sugerindo também o aumento de estimulação parassimpática em indivíduos saudáveis.

A análise da variabilidade de frequência cardíaca constitui uma ferramenta mais completa de análise da funcionalidade neurocardíaca, sendo possível realizar diagnósticos mais precisos e precoces quando comparado a utilização de valores pontuais de frequência cardíaca.

Nossos achados corroboram os achados de Tomimura et al. (2014), que relataram uma redução significativa na pressão arterial média e na FC em ratos hipertensos tratados com laser de baixa intensidade. De maneira similar, De Moraes et al. (2019) observaram reduções na pressão arterial sistólica e diastólica, bem como na frequência cardíaca, após a fotobiomodulação com laser vermelho em modelos animais.

Esses achados sugerem que a fotobiomodulação pode exercer um efeito cronotrópico negativo, possivelmente mediado pela modulação do sistema nervoso autonômico, mas além disso, induzir o aumento da variabilidade. O aumento da variabilidade da frequência cardíaca pode ser benéfica para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em populações suscetíveis.

Os intervalos RR são os períodos entre batimentos cardíacos consecutivos, e seu número em um período fixo reflete a frequência cardíaca. No nosso estudo, o número de intervalos RR diminuiu significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado, passando de 1090 ± 209 para 1084 ± 213 ($p = 0.0047$) e de 1087 ± 184 para 1038 ± 192 ($p = 0.0041$). Este resultado é consistente com a redução observada na FC, pois uma menor FC resulta em menos intervalos RR dentro de um período fixo de tempo. Este achado reforça a ideia de que o ILIB pode influenciar a atividade autonômica, promovendo uma redução na frequência cardíaca.

O SDNN é uma medida global da variabilidade da frequência cardíaca que reflete a variação total dos intervalos RR ao longo do período de gravação. Observamos uma redução significativa no SDNN durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0127$). Embora possa parecer paradoxal que a variabilidade total diminua, isso pode ser explicado pelo fato de que o ILIB induz um estado

de relaxamento profundo, resultando em menor variabilidade global, mas com uma maior estabilidade do ritmo cardíaco.

O PNN50 é uma medida da variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo, indicando a porcentagem de intervalos RR que diferem em mais de 50 ms entre si. Este índice é um indicador de modulação vagal e atividade parassimpática. Os valores de PNN50 aumentaram significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0055$). Este aumento indica uma maior variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo, associada a uma maior atividade parassimpática. Esse achado está alinhado com estudos que mostram que a fotobiomodulação pode aumentar a modulação vagal, contribuindo para uma maior estabilidade do ritmo cardíaco (Baik et al., 2021).

O Índice Triangular é uma medida geométrica da variabilidade da frequência cardíaca, calculada a partir do histograma dos intervalos RR. Os valores do Índice Triangular aumentaram significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0138$), indicando uma maior variabilidade da frequência cardíaca. Este resultado sugere que a fotobiomodulação pode promover um estado de relaxamento e recuperação, possivelmente devido ao aumento da atividade parassimpática.

O VLF representa componentes de frequência muito baixa na variabilidade da frequência cardíaca, geralmente associados à regulação termorregulatória e ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. No presente estudo, não observamos diferenças significativas nos valores de VLF durante a aplicação do ILIB-modificado. Os valores basais médios passaram de 911 ± 916 para 1012 ± 1011 ($p = 0.4184$). Isso sugere que a fotobiomodulação não afeta significativamente esses sistemas no contexto do nosso estudo.

O LF representa componentes de frequência baixa e é mediado por reflexos barorreceptores com influências mistas do sistema simpático e parassimpático. Os valores de LF não mostraram mudanças significativas durante a aplicação do ILIB-modificado, passando de 2096 ± 3524 para 1853 ± 2274 ($p = 0.5407$). Este achado pode indicar que a fotobiomodulação não tem um efeito significativo sobre os reflexos barorreceptores ou que a duração da aplicação não foi suficiente para provocar mudanças detectáveis.

O HF representa componentes de alta frequência na VFC, que refletem a atividade parassimpática. Os valores de HF aumentaram significativamente

durante a aplicação do ILIB-modificado, de 1769 ± 2225 para 2450 ± 3055 ($p = 0.0275$). Este achado é importante, pois sugere que a fotobiomodulação promove a atividade parassimpática, um estado associado a uma melhor saúde cardiovascular e menor risco de eventos adversos (Farah, 2020).

A razão LF/HF é um indicador do balanço autonômico simpato-vagal. A razão LF/HF diminuiu significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado, de 1179 ± 08559 para 08380 ± 04305 ($p = 0.0268$). Este resultado reforça a ideia de que a fotobiomodulação favorece a atividade parassimpática em relação à atividade simpática, promovendo um estado de relaxamento e recuperação.

A capacidade de aumentar o tônus parassimpático de forma não farmacológica até o momento se restringia a poucos fatores como exercício físico regular e técnicas de respiração controlada, como medido pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos demonstram que programas de treinamento aeróbico e de resistência melhoram significativamente a VFC, refletindo uma maior atividade parassimpática. O exercício promove adaptações autonômicas que aumentam a capacidade do sistema parassimpático de moderar a resposta cardíaca, resultando em uma melhor recuperação do ritmo cardíaco pós-exercício e aumento dos índices de VF. Por outro lado, práticas de respiração profunda e controlada, como a respiração diafragmática e a respiração ritmada, parecem ser eficazes em aumentar o tônus parassimpático. Essas técnicas promovem a ativação do nervo vago, que desempenha um papel crucial na modulação da atividade parassimpática. Estudos mostraram que a respiração lenta, em particular, pode sincronizar os reflexos barorreceptores e aumentar a variabilidade de alta frequência (HF) na VFC, um indicador direto de maior atividade parassimpática. Em nosso estudo, o período de relaxamento simples não foi capaz de alterar os parâmetros de variabilidade analisados, sendo somente eficientes para a redução da frequência cardíaca [50].

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com as observações de Tomimura et al. [1] e De Moraes et al. [2], que relataram reduções na frequência cardíaca e na pressão arterial em modelos animais após a aplicação de fotobiomodulação. Esses estudos fornecem um suporte importante para a ideia de que a fotobiomodulação pode modular parâmetros

cardiovasculares de forma significativa.

No entanto, considerando os efeitos observados sobre a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca, é razoável questionar a segurança do ILIB em pacientes com marcapassos ou arritmias cardíacas. A modulação autonômica induzida pelo ILIB pode interferir com a função de dispositivos cardíacos implantáveis ou exacerbar condições de arritmia. A literatura existente, incluindo os trabalhos de Tomimura et al. e De Moraes et al., sugere uma modulação significativa dos parâmetros cardíacos, o que implica que pacientes com condições cardíacas específicas podem necessitar de avaliações cuidadosas antes de serem submetidos a terapias de fotobiomodulação.

Portanto, com base nos resultados deste estudo e na literatura existente, faz sentido considerar o ILIB como potencialmente contraindicado para pacientes com marcapassos e arritmias cardíacas até que estudos adicionais sejam realizados para avaliar sua segurança e eficácia nessas populações específicas.

6. Conclusões

Nossos resultados indicam que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado pode aumentar a variabilidade de frequência cardíaca através do aumento da potência do sinal parassimpático. Este efeito é consistente com estudos anteriores que mostraram efeitos benéficos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardiovasculares.

Comparando com os estudos de Tomimura et al. e De Moraes et al., que demonstraram reduções na pressão arterial e frequência cardíaca em modelos animais após a fotobiomodulação, nossos achados reforçam a hipótese de que essa intervenção pode ser útil na modulação autonômica e na melhoria da saúde cardiovascular. Entretanto, os efeitos autonômicos observados sugerem que o ILIB deve ser utilizado com cautela em pacientes com condições específicas, especialmente em pacientes portadores de marcapassos, até que estudos adicionais possam confirmar sua segurança nessa população.

Estudos futuros devem focar na avaliação dos efeitos do ILIB em populações clínicas específicas e na investigação dos mecanismos biológicos subjacentes às suas ações, a fim de esclarecer seu potencial terapêutico e garantir sua segurança em diferentes contextos de saúde.

Referências bibliográficas

- 1- Furchgott, R. F., Sleator, W., Jr., Mcca~Aan, M. W., And Elchlepp, J., Relaxation of arterial strips by light, and the influence of drugs on this photodynamic effect, J. Pharnacol. and Exp. Therap., 1955, 113, 29.
- 2- Furchgott Rf, Ehrreich Sj, Greenblatt E. The photoactivated relaxation of smooth muscle of rabbit aorta. J Gen Physiol. 1961 Jan;44(3):499-519. doi: 10.1085/jgp.44.3.499. PMID: 13702637; PMCID: PMC2195116.
- 3- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 Nov 27;288(5789):373-6. doi: 10.1038/288373a0. PMID: 6253831.
- 4- Mikhailov V. Development and Clinical Applications of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILIB). Laser Therapy. 2009;18(2):69-83. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/islsm/18/2/18_2_69/_article/-char/ja/.
- 5- KazemiKhoo N, Ansari F. Blue or red: which intravascular laser light has more effects in diabetic patients? Lasers in Medical Science [Internet]. 2015 Jan 1;30(1):363-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304768/>.
- 6- Meneguzzo DT, Ferreira LS, de Carvalho EM, Nakashima CF. Handbook of Low-Level Laser Therapy [Internet]. Penthouse Level, Suntec Tower 3, 8 Temasek Boulevard, Singapore 038988: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2016. Chapter 46 Intravascular Laser Irradiation of Blood; p. 933-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781315364827-47>.
- 7- Baik JS, Lee TY, Kim NG, Pak K, Ko SH, Min JH, et al. Effects of Photobiomodulation on Changes in Cognitive Function and Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Uncontrolled Trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2021 Oct 12;83(4):1513-9.
- 8- Lizarelli R de FZ, Grecco C, Regalo SCH, Esteban Florez FL, Bagnato VS. A pilot study on the effects of transcutaneous and transmucosal laser irradiation on blood pressure, glucose and cholesterol in women. Heliyon.

2021 May;7(5):e07110.

- 9- De Moraes TF, Filho JCC, Oishi JC, Almeida-Lopes L, Parizotto NA, Rodrigues GJ. Energy-dependent effect trial of photobiomodulation on blood pressure in hypertensive rats. *Lasers Med Sci.* 2020 Jul;35(5):1041-1046. doi: 10.1007/s10103-019-02883-5. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31664552.

- 10- da Silva AL, Lopes-Martins RAB, Dos Santos AO, França PDL, Pereira MFF, Lima MO, & Lima FPS. (2023). Effect of photobiomodulation associated with strengthening pelvic floor muscles in volunteers with urinary incontinence: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Lasers in medical science*, 38(1), 278. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03919-7>

- 11- Gonçalves, SR, Tim, CR, Parizotto, NA, Martignago, CCS, Silva, MCP da, Anaruma, CA, ... Assis, L. (2023). Avaliação comparativa dos efeitos da terapia de fotobiomodulação com laser infravermelho e vermelho na atrofia muscular esquelética em modelo de imobilização em ratos. *ABCS Ciências da Saúde*, 48, e023232. <https://doi.org/10.7322/abcshs.2021248.1964>

- 12- Tran, VV, Chae, M., Moon, J. e Lee, Y. Light emitting diodes technology-based photobiomodulation therapy (PBMT) for dermatology and aesthetics: Recent applications, challenges, and perspectives. *Optics and Laser Technology*, (2021). doi: 10.1016/J.OPTLASTEC.2020.106698

- 13- Tomé RFF, Silva DFB, Dos Santos CAO, Neves GV, Rolim AKA, Gomes DQC. (2020). ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases-an integrative literature review. *Lasers in medical science*, 35(9), 1899–1907. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03100-4>

- 14- Carletti L, Araújo IZ, Neves LN dos S., Gasparini Neto VH, & Leite RD (2023). Limiar glicêmico: validade com limiar de lactato e concordância com a variabilidade da frequência cardíaca. *Revista Brasileira de Fisiologia Do Exercício*, 21 (6), 329–339. <https://doi.org/10.33233/rbfex.v21i6.5409>

- 15- Araújo, LM de, Carvalho, CMS de, Amaral, MM, & Santos, L. dos. (2020).

- Variabilidade da Frequência Cardíaca como biomarcador do estresse: revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (12), e34991211125. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11125>
- 16- Lopes PFF, Oliveira MIB de, André SM de S, Nascimento DLA do, Silva CS de S, Rebouças GM, Felipe TR, Albuquerque Filho NJB de, Medeiros HJ de. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Rev Neurocienc [Internet]*. 31º de dezembro de 2013 [citado 29º de abril de 2024];21(4):600-3. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8171>
- 17- Castro P, Lima T de P, Costa RMR, Cunha FA da & Vigário P dos S. (2021). Utilização de cardiofrequencímetros para mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca no repouso: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(11), e575101120026. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.20026>
- 18- Gonçalves CS, Lemos NBAG, Lima GJX de, Silva LW de L, Landim JM, Carvalho AB, Lemos F de A. (2020). Oito semanas de intervenção coordenativa é capaz de modular a variabilidade da frequência cardíaca em idosos? *Journal of Physical Education*, 31(1). <https://doi.org/10.4025/jphyseduc.v31i1.3135>
- 19- Benjamim CJR, Coelho JLG, Feitosa RA, & Santana WJ de. (2021). Ação da Cafeína no Sistema Nervoso Central e na Variabilidade da Frequência Cardíaca / Cafeína Ação no Sistema Nervoso Central e na Variabilidade da Frequência Cardíaca. ID on-line. *Revista de Psicologia*, 15 (54), 405–409. <https://doi.org/10.14295/online.v15i54.2985>
- 20- Farah BQ. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2020Jul;115(1):59–60. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200444>
- 21- Santos PU dos, & Bock E. (2022). Análise computacional da variabilidade da frequência cardíaca a partir de sinais eletrocardiográficos. *O Jornal da Sociedade Acadêmica*, 38–44. <https://doi.org/10.32640/tasj.2022.1.38>
- 22- Maia DTL, Costa DR, Dantas EP de V, Maciel T Dos S, & Osório RAL (2020). Análise da variabilidade da frequência cardíaca em crianças

- submetidas a jogos eletrônicos. *Scientia Medica*, 30(1), e35785. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2020.1.35785>
- 23- Tiwari R, Kumar R, Malik, S, Raj T. e Kumar P. (2021). Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current Cardiology Reviews*, 17 (5). <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201231203854>
- 24- Grégoire JM, Gilon C, Carlier S, Bersini H. Avaliação do sistema nervoso autônomo usando variabilidade da frequência cardíaca. *Acta Cardiológica [Internet]*. 2023;78(6):648–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2023.2177371>
- 25- Corrêa Neto VG, Monteiro ER, & Palma A. (2021). Associação entre os polimorfismos da enzima conversora da angiotensina e o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(6), e53810616100. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16100>
- 26- Apykhtin K, Drozdovska S, Hurenko O, Nahorna A, Pisaruk A, Panchenko Y., & Andrieieva O. (2023). Variabilidade da frequência cardíaca em pessoas com síndrome metabólica. *Envelhecimento e Longevidade*, (1 2023), 1–7. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2023-1-1>
- 27- Ferreira LL, Souza NM de, Bernardo AFB, Vitor ALR, Valenti VE, & Vanderlei LCM. (2013). Variabilidade da frequência cardíaca como recurso em fisioterapia: análise de periódicos nacionais. *Fisioterapia Em Movimento*, 26(1). <https://doi.org/10.1590/s0103-51502013000100003>
- 28- de Souza PVN, Ribeiro AL de A, Trevizan L, Ribeiro DBG, & Bezerra RF de A. (2023). INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA RESPOSTA CARDIORRESPIRATÓRIA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO. *REVISTA FOCO*, 16(10). <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v16n10-182>
- 29- Turcu AM, Ilie AC, Ștefăniu R, Țăranu SM, Sandu IA, Alexa-Stratulat T, Pîslaru AI, & Alexa I. D. (2023). The Impact of Heart Rate Variability Monitoring on Preventing Severe Cardiovascular Events. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(14), 2382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142382>

- 30- Heart Rate Variability Monitoring with Savvy ECG Sensor During Dental Surgery. (2023). doi: 10.23919/mipro57284.2023.10159941
- 31- Lundstrom CJ, Foreman NA, & Biltz G. (2023). Practices and Applications of Heart Rate Variability Monitoring in Endurance Athletes. *International journal of sports medicine*, 44(1), 9–19. <https://doi.org/10.1055/a-1864-9726>
- 32- Rocha, J. de L., Salles, EOT, & Andreão, RV (2023). Detecção de Apneia Obstrutiva do Sono Através da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Revista de Informática em Saúde*, 15 (Especial). <https://doi.org/10.59681/2175-4411.v15.iespecial.2023.1084>
- 33- Santos PU dos, & Bock E. (2022). Análise computacional da variabilidade da frequência cardíaca a partir de sinais eletrocardiográficos. *The Academic Society Journal*. <https://doi.org/10.32640/tasj.2022.1.38>
- 34- Tran NM, Pham NG, Tran TV. Monitoramento da variabilidade da frequência cardíaca com base na etiqueta do sensor de ECG com alimentação própria. *j do elétron & inf syst* [Internet]. 2022;4(2):10–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.30564/jeis.v4i2.5225>
- 35- Milena Č, Romano C, De Tommasi F, Carassiti M, Formica D, Schena E, et al. Linear and non-linear heart rate variability indexes from heart-induced mechanical signals recorded with a skin-interfaced IMU. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2023;23(3):1615. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/s23031615>
- 36- Krause E, Vollmer M, Wittfeld K, Weihs A, Frenzel S, Dörr M, Kaderali L, Felix S B, Stubbe B, Ewert R, Völzke H, & Grabe HJ. (2023). Evaluating heart rate variability with 10 second multichannel electrocardiograms in a large population-based sample. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1144191. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144191>
- 37- Li X, Hu C, Meng A, Guo Y, Chen Y, & Dang R. (2022). Heart rate variability and heart rate monitoring of nurses using PPG and ECG signals during working condition: A pilot study. *Health science reports*, 5(1), e477. <https://doi.org/10.1002/hsr2.477>
- 38- Ferrari F, Silveira ADD, & Stein R. (2023). Comments Regarding the

- Athlete's Electrocardiogram in the Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - 2022Reply. Comentários Sobre o Eletrocardiograma do Atleta nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. Arquivos brasileiros de cardiologia, 120(1), e20220670. <https://doi.org/10.36660/abc.20220670>
- 39- Sinha M, Behera AK, Sinha R, Parganiha A, Pande B, Sharma R, et al. Ritmicidade circadiana da variabilidade da frequência cardíaca e seu impacto na modulação autonômica cardíaca na asma. *Cronobiol Int* [Internet]. 2021;38(11):1631–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2021.1938595>
- 40- Lima e Silva L, Vale RGDS, Mello DB, Ferreira LDS, Silva ML, & Moreira Nunes RA. (2022). Análise do Estresse Cognitivo por Termografia, Marcadores Salivares, Pressão Arterial e Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Pan American Journal of Medical Thermology*, 9. <https://doi.org/10.18073/pajmt.2022.9.003>
- 41- KANDEL, ERIC. R. et al. Fundamentos da neurociência e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara koogan/prentice-hall do Brasil, 2000. 591P.
- 42- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973p.
- 43- Jambassi Filho, JC, Cyrino, ES, Gurjão, ALD, Braz, IA, Gonçalves, R., & Gobbi, S. (2010). Estimativa da composição corporal e análise de concordância entre analisadores de impedância bioelétrica bipolar e tetrapolar. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 16 (1), 13–17. <https://doi.org/10.1590/s1517-86922010000100002>
- 44- PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation. Res.* v.59, n.2, p.178-193, 1986.
- 45- Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17–32
- 46- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing

techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060–74.

- 47- MARPLE Jr L, **Digital Spectral Analysis with Applications**. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1987. 48 - MYERS, G.A.; MARTIN, G.J.; MAGGID, N.M. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. **IEEE Trans Bio Eng.**, v.65, p.1149-1156, 1986.
- 49- KLEIGER, R.E. et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. **Am J Cardiol**, v.68, p.626-663, 1992.
- 50- Tomimura S, Silva BP, Sanches IC, Canal M, Consolim-Colombo F, Conti FF, De Angelis K, Chavantes MC (2014) Hemodynamic effect of laser therapy in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol* 103(2):161–164.

Anexos

Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE). Prezado participante, _____,

você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa:

“POTENCIALIZAÇÃO DO DESEMPENHO ESPORTIVO A PARTIR DA TERAPIA DE LED (LIGHT EMITTING DIODE): UMA PERSPECTIVA ANALÍTICA RANDOMIZADA E CONTROLADA”.

Desenvolvida por Doutor Alberto Souza de Sá Filho docente de Programa de Pós-graduação Stricto Sensu Mestrado e Doutorado em Movimento Humano e Reabilitação, - Unievangelica. O objetivo central do estudo é: Identificar os efeitos agudos e crônicos de protocolos baseados na terapia de Led no desempenho esportivo assim como suas respostas a níveis hemodinâmicos e fisiológicas.

O convite da sua participação se deve ao interesse dos pesquisadores em investigar os efeitos agudos e crônicos de um programa de exercícios baseado em laser led e seus efeitos sobre desfechos de recuperação muscular, dano muscular e variabilidade de frequência cardíaca; por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde irão declarar ter ciência de que o procedimento ao qual vão se submeter é voluntário, gratuito e experimental. Os participantes poderão levar este documento para sua casa, ler e discutir com alguém de sua confiança, para depois assinar e devolver ao pesquisador.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma.

Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas, todos os dados obtidos referentes à avaliação ficarão sobre responsabilidade dos pesquisadores responsáveis e colaboradores destinados, restritamente ao uso acadêmico, qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, o presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizadas na resolução 466 em 2012, no Brasil. O estudo será desenvolvido na Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, com a aprovação do comitê de ética em pesquisa.

Será esclarecido que o participante terá acesso a todas as informações e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano, se assim o desejar.

A sua participação consistirá em responder a um questionário sociodemográfico e participação nas avaliações (procedimento de análise de composição corporal e exercícios). Os participantes deverão estar com roupa de academia apropriada para realizar atividades, tais como short ou leg e camiseta de malha, para realizar todas as etapas no qual terão duração de aproximadamente 30 minutos e acontecerá na UniEVANGÉLICA. O projeto será desenvolvido na Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, o qual possui infraestrutura e pessoal acadêmico-profissional necessário para

realização do mesmo com sala apropriada e todos os equipamentos no Laboratório Integrado de Neurociência e Condicionamento Físico - LINC. A Universidade possui capacidade técnica e de infraestrutura, assim como apoio institucional suficiente para garantir a realização do projeto e os pesquisadores irão custar passagem de ônibus para os participantes.

Rubrica de Ciência do Participante:

1/3

Rubrica do Pesquisados

Essa pesquisa não oferece risco maior do que o participante já está acostumado na sua rotina diária de exercícios, considerando que todos são ativos e não estarão fazendo nada distantes da sua rotina de exercícios, caso haja desconfortos comprovados como consequência de sua participação na pesquisa, os participantes serão acolhidos com a condução dos pesquisadores, que cuidarão de tais eventos.

Para este projeto será utilizado na instituição o Laboratório Integrado de Neurociência e Condicionamento Físico - LINC para análise aguda e dos desfechos crônicos do treinamento baseado em novas tecnologias de LED. Os dados serão armazenados no computador do laboratório, mas somente terão acesso a pesquisadora e seu orientador. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/UniEVANGÉLICA.

O benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de treinamento. O benefício indireto é que a partir destas avaliações teremos embasamento científico para o desenvolvimento de estudos futuros verificando efeitos de intervenções mais específicas apropriadas ao desenvolvimento de novas perspectivas tecnológicas para o treinamento e suas complexidades. Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na dissertação / tese.

Contato com o(a) pesquisador(a) responsável: Pedro Augusto Querido Inacio – (62) 995087557 Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária-Anápolis/GO CEP: 75083-580

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA

Eu, _____ RG nº _____, abaixo assinado, concordo voluntariamente em participar do estudo acima descrito, como participante. Declaro ter sido devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha participação. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e recebi telefones para entrar em contato, a cobrar, caso tenha dúvidas. Fui orientado para entrar em contato com o CEP - UniEVANGÉLICA (telefone 3310-6736), caso me sinta lesado ou prejudicado. Foi-me garantido que não sou obrigado a participar da pesquisa e posso desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Recebi uma via deste

documento.

Anápolis, ____ de _____ de 20____,

Assinatura do participante da pesquisa
Responsável

Assinatura do Pesquisador

Rubrica de Ciência do Participante:

2/3

Rubrica do Pesquisados

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

Tel e Fax - (055) 62- 33106736.
cep@unievangelica.edu.br

E-Mail:

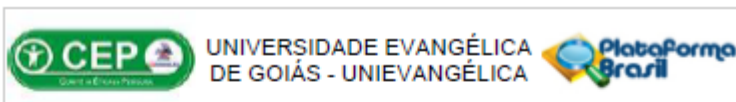
Rubrica de Ciência do Participante:

3/3

Rubrica do Pesquisador:

Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: POTENCIALIZAÇÃO DO DESEMPENHO ESPORTIVO A PARTIR DA TERAPIA DE LED (LIGHT EMITTING DIODE): UMA PERSPECTIVA ANALÍTICA RANDOMIZADA E CONTROLADA.		
Pesquisador: Alberto Souza de Sá Filho		
Área Temática:		
Versão: 4		
CAAE: 72880823.0.0000.5076		
Instituição Proponente: Universidade Evangélica de Goiás		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 6.651.115		
Apresentação do Projeto:		
Em conformidade como o número do parecer: 6.444.264		
Objetivo da Pesquisa:		
Objetivo geral		
Analisar respostas agudas e crônicas sobre aplicação de terapia de LED sobre os desfechos de performance, recuperação muscular, alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, bem como, parâmetros fisiológicos.		
Objetivos Específicos		
a) Estabelecer o efeito agudo de alteração do diâmetro carotídeo diante da aplicação de LED, bem como, alterações cognitivas (atenção, velocidade de reação e controle inibitório) e de ativação cortical via EEG.;		
b) Analisar as alterações hemodinâmicas (pressão arterial) e cardiovasculares (débito cardíaco, variabilidade da frequência cardíaca e comportamento da frequência cardíaca) diante da biofotomodulação por LED (Light Emitting Diode);		
c) Determinar os efeitos da terapia de LED aplicada a região carotídea sobre um o desempenho humano em teste esforço progressivo máximo de cicloergômetro;		
d) Analisar os efeitos da aplicação de LED em membros inferiores durante e após um protocolo até		
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515 UF: GO Município: ANÁPOLIS Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br		



Continuação do Parecer: 6.081.115

a exaustão de força para determinar o nível de recuperação muscular comparado a condição controle;
e) Analisar os efeitos da aplicação de LED em membros inferiores durante e após um protocolo até a exaustão de sprints máximos em cicloergômetro para determinar o nível de recuperação muscular comparado a condição controle;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em conformidade com o número do parecer: 6.444.264

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de pós-graduação Mestrado de Movimento Humano e Reabilitação, da Universidade Evangélica de Goiás - UNIEVANGÉLICA sob orientação do Prof. Dr. Alberto Souza de Sá Filho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com as recomendações previstas pela RESOLUÇÃO CNS No. 466/2012 e demais complementares o protocolo permitiu a realização da análise ética. Todos os documentos foram analisados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

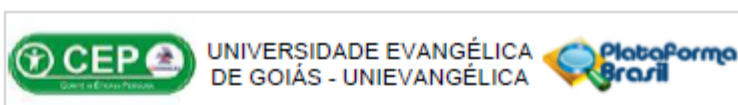
Lista de pendências

1. Projeto de pesquisa

a. No item metodologia lê-se: Estes serão convidados e incluídos a participar do estudo via chamadas e propagandas realizadas durante o primeiro semestre de 2023 até 2025. Apresentar a chamada pública e propaganda que estará disponível para o participante de pesquisa para análise ética. **ANÁLISE:** No item metodologia as chamadas públicas, serão realizadas através de postagens em redes sociais do pesquisador responsável e folder espalhados pelos murais da universidade seguem em anexo o modelo de divulgação. O qual foi anexado também no documento. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

b. Apresentar o instrumento de coleta de dados. **ANÁLISE:** De acordo com o pesquisador lê-se: Os instrumentos de coletas de dados serão diversos e estão de acordo com os objetivos do estudo. Entendemos que os instrumentos se encontram descritos devidamente na sessão procedimentos, onde apresentamos o passo a passo de cada uso. Por exemplo, será utilizado um aparelho de laser

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5	CEP: 75.083-515
Bairro: Cidade Universitária	
UF: GO	Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-6736	Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



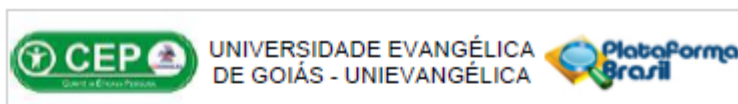
Continuação do Parecer: 6.051.115

led portátil, este será nosso instrumento padrão. Quando observamos na brochura principal na sessão procedimentos, subseção "medidas de ultrassom", observamos: "A ultrassonografia Mindray modo-B modelo M6 irá ser usada para determinar a espessura do reto femoral (RF) usando uma sonda linear com frequência de 6-14 mega-hertz (MHz) modelo L14-6Ns". Em outra subseção "Escala de Medida Subjetivas" apresentamos que: Todas as escalas serão aplicadas antes e após a sessão de exercício. As escalas são descritas detalhadamente abaixo. Escala de Ativação Corporal (Felt Arousal Scale). O nível de excitação foi analisado de forma autopercebida durante as condições experimentais: pré e pós-exercício físico realizado. Essa escala varia linearmente de 1 = pouco ativado, até 6 = muito ativado, com seus valores intermediários. Escala de Sensações (Feeling Scale). As dimensões das respostas afetivas são determinadas pelo nível de sensação positiva, neutra, ou ruim, proporcionada pelo exercício aeróbico, sendo distribuídos em uma escala ordinal bipolar, variando de zero (0) como uma posição neutra; +1 = razoavelmente bom a +5 = muito bom; -1 = razoavelmente ruim, até o -5 = muito ruim. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço (PSE). Foi utilizada a escala linear de PSE adaptada (0 a 10) conforme produzida e descrita por Borg, onde "0" se refere a percepção de esforço 'extremamente leve', chegando até a "fadiga total". Os modelos das escalas foram devidamente anexados no documento brochura na parte anexos. PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Esclarecer de que forma os convidados serão abordados para participar da pesquisa, em que local e quem será o responsável por essa abordagem. Quem estará na sala durante a realização dos movimentos (privacidade/ confidencialidade)? ANÁLISE: Os participantes que entrarem em contato através da divulgação pelo campus da universidade, em contato direto com o pesquisador responsável, todas as informações serão compartilhadas ao participante pelo pesquisador ou qual irá ocorrer dentro das dependências do laboratório LINC, ou se o voluntário optar via whatsapp, tendo um contato exclusivo entre o participante e o pesquisador, afim de evitar qualquer constrangimento ou divulgação de dados do participante. PENDÊNCIA ATENDIDA.

d. Apresentar a faixa etária do estudo. Qual será a modalidade de atletas de alta performance??? ANÁLISE: Os participantes da pesquisa aptos a participar devem contemplar uma faixa etária de 18-35 anos de idade para ambos os sexos masculino e feminino. De alta performance na corrida, sendo atletas que já correm e sejam federados, no caso de levantadores de peso atletas que já competiram em alguma competição federada, e para as demais modalidades esportivas os atletas que participaram ou participam de campeonatos em

Endereço: Av. Universitária, Km 9,5
Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
UF: GO Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-8738 Fax: (62)3310-8836 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

suas respectivas áreas e que sejam federados em seus respectivos comitês, pendência ajustada no documento. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

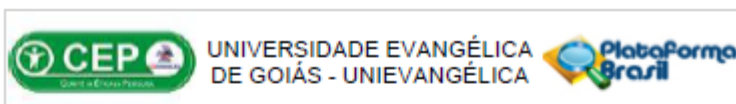
e. No item metodologia lê-se: Esta etapa consistirá na realização de um protocolo de exercício de força até a exaustão. Os participantes serão recrutados a partir de chamada pública. Um processo de randomização será realizado para distribuição dos sujeitos em 2 grupos: a) grupo LED; b) grupo placebo. Como se trata de um ensaio clínico randomizado e controlado o pesquisador deverá assegurar caso os efeitos do grupo experimental forem comprovados, o grupo controle terá direito a intervenção depois? Qual será a intervenção no grupo controle? A resolução 466/12 assegura a assistência dos participantes do grupo controle nos itens III.3.d e IV.4b. **ANÁLISE:** Por ser tratar de um estudo randomizado o grupo controle não poderá receber a intervenção com led, eles apenas passaram pela intervenção de treinamento, caso comprovado a eficácia do protocolo após a finalização dos experimentos e divulgação dos resultados, caso os participantes se interessem, nosso laboratório se compromete a estar apto para que o grupo placebo possa passar por um a sessão experimental com o equipamento se assim este desejar. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

f. No item benefícios lê-se: o benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de exercícios. Quanto ao benefício direto foi estabelecido a entrega de um relatório. Este relatório será autoexplicativo? Contará todos os resultados? **Esclarecer.** **ANÁLISE:** O benefício através do feedback após a coleta de dados será compartilhado em um relatório auto explicativo, explicando de forma clara os resultados deixando evidente para os participantes se as intervenções com o led para a perspectiva do exercício é positiva ou não, além do documento, os participantes poderão entrar em contato direto com o pesquisador responsável para entender melhor os resultados e suas possíveis implicações, sejam os resultados encontrados positivos ou negativos. Esse documento não pode ser anexado no presente momento da submissão deste projeto pois só será plausível redigir tal após os resultados encontrados. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

g. **Esclarecer** de que maneira será feita a randomização dos participantes da pesquisa.

ANÁLISE: A aleatorização para os grupos será feita através de sortelo simples, onde cada participante irá escolher um número 0 ou 1 onde o grupo zero contempla a intervenção e o grupo 1 contempla a intervenção mais placebo. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANÁPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

h. Incluir os riscos e como minimizar relacionados ao procedimento da análise de composição corporal (constrangimento). O pesquisador não mencionou o item de proteção para o participante que deverá disponibilizar o óculo escuro de proteção. ANÁLISE: Para a análise de composição corporal será utilizado um equipamento de bioimpedância, que faz parte dos materiais de avaliação do laboratório, para este tipo de análise não se faz necessário a retirada de qualquer vestimenta a não ser o tênis e meia, dessa forma o constrangimento que o participante possa vir a sentir já é minimizado pela metodologia do próprio equipamento, é para aplicação do led tanto o pesquisador como o participante receberam óculos de proteção. Assim como a aplicação será feita dentro do laboratório, no qual durante apenas o pesquisador e o participante estarão presentes afim de evitar qualquer possível danos a terceiros que queiram acompanhar o voluntário. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. TCLE

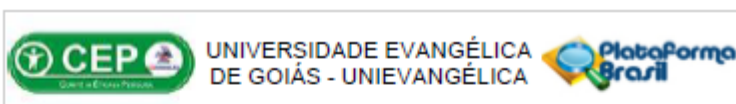
a. Padronizar o objetivo do projeto com o apresentando no TCLE. ANÁLISE: Objetivo padronizado com o redigido no texto. PENDÊNCIA ATENDIDA.

b. Esse documento trata-se de um convite à participação no estudo, portanto todo o texto deverá ser redigido numa linguagem direta ao participante (o Senhor ou Você está sendo convidado ...). Padronizar a forma de tratamento ao participante da pesquisa em todo o texto. Ora o participante é tratado em segunda pessoa ("você") ora em terceira pessoa. Adequar. ANÁLISE: Padronização da forma de tratamento afim de deixar o texto em uma linguagem mais compreensível o termo você foi usado para se referir ao participante da pesquisa. PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Substituir os termos técnicos por palavras compreensíveis aos participantes. ANÁLISE: Os termos formais foram adequados para uma linguagem mais informal, para melhor entendimento a leitura do documento pelo voluntário a pesquisa PENDÊNCIA ATENDIDA.

d. TODOS os procedimentos da pesquisa devem ser descritos de forma clara, simples, sem os termos técnicos, Informando o local de coleta dos dados e o tempo gasto em cada uma delas. TODAS as etapas. Sugestão: colocar fotos para deixar mais claro. ANÁLISE: Os procedimentos foram explicados de forma correta e de fácil entendimento, durante a leitura do documento os voluntários poderão questionar sobre os demais métodos caso tenham alguma dúvida. Foram???

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer 5.051.115

Que documento?? TODOS os procedimentos deverão estar presente no TCLE para o participante decidir ou não em participar do estudo. Todos os procedimentos de acordo com o objetivo: Analisar respostas agudas e crônicas sobre aplicação de terapia de LED sobre os desfechos de performance, recuperação muscular, alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, bem como, parâmetros fisiológicos. devem constar no TCLE. De acordo com o pesquisador o documento está se referindo ao próprio TCLE, durante a leitura o participante tem livre acesso para questionar o pesquisador sobre os procedimentos, seguindo as orientações do CEP adicionamos os objetivos secundários no documento TCLE, e os equipamentos utilizados, ultrassom, led e os exercícios. PENDÊNCIA ATENDIDA.

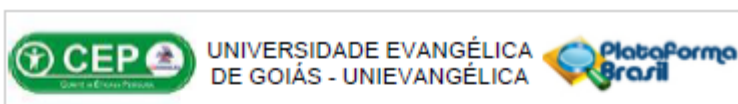
e. Informar nos telefones de contatos com os pesquisadores como realizar ligações a cobrar (ou sem ônus aos participantes). ANÁLISE: Telefone para contato e ligações sem ônus foi devidamente informando na página 2/3 no TCLE, além das ligações a cobrar o número de contato possui whats up, facilitando ainda mais o contato entre pesquisador e voluntário. PENDÊNCIA ATENDIDA.

f. No TCLE lê-se: O convite da sua participação se deve ao interesse dos pesquisadores em investigar os efeitos agudos e crônicos de um programa de exercícios baseado em laser led e seus efeitos sobre desfechos de recuperação muscular {...}. Será laser?? Ou será led?? Quais os parâmetros que serão utilizados? Aquecer no projeto e no TCLE. ANÁLISE: O pesquisador esclarece que: A intervenção utilizada será LED ((LIGHT EMITTING DIODE), devidamente ajustado conforme sugerido, os parâmetros utilizados serão os indicados pelos fabricantes. Devidamente adequado no projeto e no TCLE. Ainda consta no projeto o laser? Adequar. NOVA ANÁLISE: A intervenção utilizada será LED ((LIGHT EMITTING DIODE), devidamente ajustado conforme sugerido, retiramos o termo laser do TCLE, no documento brochura, na parte de introdução achamos prudente deixar a nomenclatura laser led, pois esta é a forma descrita para a construção bibliográfica da introdução, artigos que constam nas referências usam essa terminologia, de fato talvez exista um hiato sobre qual a nomenclatura adequada, mas para o presente estudo adotamos a abreviação de LED. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Declaração coparticipante - Termo de anuência

a. Apresentar todos os riscos e como minimizar para ficar em consonância com o apresentando no projeto. ANÁLISE: Foi retirado o documento. ESCLARECER. NOVA ANÁLISE: A pendência foi ajustada e foi anexada na declaração sobre os possíveis riscos que seguem consonância com o que está

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

descrito no projeto Brochura. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador responsável o envio do RELATÓRIO FINAL a este CEP, via Plataforma Brasil, conforme cronograma de execução apresentado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2189350.pdf	24/12/2023 17:04:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PJ_LED_BROCHURA_24.docx	24/12/2023 17:04:03	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_Unievange.pdf	24/12/2023 17:02:59	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	cep.pdf	24/12/2023 17:01:11	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_led_24.docx	24/12/2023 16:59:03	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_do_pesquisador_led_assinado.pdf	23/10/2023 16:47:49	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoled.pdf	06/08/2023 10:24:40	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Orçamento	RECURSOS_FINANCEIROS_led.docx	02/08/2023 15:24:12	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DO_PROJETO_LED.docx	02/08/2023 15:22:05	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito

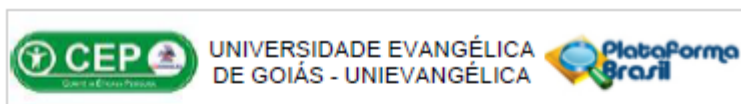
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.061.115

ANAPOLIS, 15 de Fevereiro de 2024

Assinado por:
Constanza Thaise Xavier Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
UF: GO Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br

Página 08 de 08

Anexo III. Artigo Publicado

Analyzing the correlation between body composition variables and cellular phase angle via computerized bioelectrical impedance analysis (BIA)

Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins^{1,4}, Andria C. Quilici², Gabriela M. Gomes³, Paulo Ricardo França², Pablo Miguel de J. Pereira², Nicolle B. Souza², Osvaldo S. de Araújo Junior², Larissa Gomes², Pedro S. L. Lopes-Martins², Maria Eduarda N. Silva³, Patrícia Sardinha Leonardo²

¹ Laboratory of Biophotonics and Experimental Therapeutics (LABITEX), Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

² Laboratory of Health Technologies (LATES), Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

³ Scientific Initiation Program of the Medicine Course, Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

⁴ Post-graduate Program in Bioengineering, Brazil University, Itaquera - São Paulo (SP), Brazil.

Abstract:

Background: Various diseases and pathological conditions, as well as inflammatory processes, either in isolation or in combination with advanced age, can lead to significant alterations in body composition. This study investigates the correlation between various body composition metrics and the cellular Phase Angle (PhA) through Computerized Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) in a diverse age group of individuals ranging from 18 to 80 years. **Objective:** Our aim was to explore the interplay between body composition variables such as Body Mass Index, Lean Body Mass, Skeletal Muscle Mass, and their potential influence on the cellular integrity as indicated by PhA. **Methods:** Utilizing a dataset of 199 participants, we employed both linear and advanced machine learning models, including Random Forest regression, to analyze the predictive relationships and variable importance within our body composition metrics. **Results:** Initial analyses revealed strong correlations between mass-related measures and suggested complex relationships with the PhA, an indicator of cellular health and membrane integrity. The Random Forest model significantly outperformed simple linear regression in predicting PhA, emphasizing the nonlinear nature of these relationships and the importance of a comprehensive approach in body composition assessment. **Conclusion:** Our findings highlight the nuanced interactions between body composition variables and their collective impact on cellular health as measured by PhA. This study underscores the potential of utilizing PhA alongside traditional metrics for a more nuanced understanding of body composition and its implications for health. Future research should continue to leverage advanced statistical and machine learning techniques to further elucidate these complex relationships, with implications for nutritional, sports medicine, and biomedical fields.

Keywords: Body composition; cellular phase angle; bioelectrical impedance analysis; body mass index.

Corresponding author: Rodrigo Alvaro Brandão Lopes-Martins

E-mail: ralopecmartins@gmail.com

Received: 03 Apr, 2024.

Accepted: 10 May, 2024.

Published: XX XXX, 2024.

Copyright © 2023. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.



BACKGROUND

Various diseases and pathological conditions, as well as inflammatory processes, either in isolation or in combination with advanced age, can lead to significant alterations in body composition⁽¹⁾. Often, these alterations manifest as weight loss and reduced muscle mass, along with imbalances in fluid volume. These challenging characteristics need to be explored in order to reduce the risk of worse functional and clinical

outcomes^{12,20}. However, a key focus of therapeutic interventions should be on restoring/preserving muscle mass and function, not merely body weight¹⁸, as muscle mass reduction - regardless of age and body weight - can influence the onset, progression, treatment response, and health outcomes¹⁶.

As first-line screening tools, weight loss and body mass index (BMI) lack sensitivity for detecting muscle mass loss and can even lead to misleading conclusions about patients' nutritional status and physical composition, as well as being uninformative for distinguishing between body water compartments and their distribution^{13,21}. This issue becomes especially pronounced in elderly patients, due to conditions like sarcopenia and frailty, which are difficult to diagnose.

In humans, muscle mass remains relatively stable during early life, but after the age of 30, a natural process of muscle mass reduction begins at a rate of 0.5 to 1.0% per year. With aging, the impaired balance between protein synthesis and proteolysis in skeletal muscle results in a progressive decline in mass, strength, and function of the skeletal muscle, defined as sarcopenia²⁰. In terms of human health, sarcopenia is associated with an increase in adverse outcomes, including falls, functional decline, frailty, and mortality.

In this context, the bioelectrical impedance analysis (BIA) method has become extremely popular for assessing body composition because it is an easy-to-use, portable, quick, relatively inexpensive, and non-invasive technology. Consequently, BIA is widely used in hospitals, clinics, and other healthcare facilities. However, BIA does not directly measure body fat and lean mass but measures the whole-body impedance, i.e., the body's opposition to an alternating current. Impedance consists of two components, resistance (R) and reactance (Xc)²². The R is derived from the amount of intracellular and extracellular water (ECW), while Xc depends on the integrity of cell membranes. Body fat and lean body mass are calculated using R and Xc in a regression equation created from a reference method, such as isotope dilution or dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), used to measure body composition in healthy individuals without fluid imbalance, body shape abnormalities, or apparent disease^{23,24}. Therefore, BIA can provide reliable information on body composition in healthy individuals but may not be accurate in patients with diseases, as they may have altered levels of intracellular or ECW, abnormal body weight, or other dysfunctions²⁵. Consequently, body composition assessed by BIA in patients with acute or chronic disease, systemic edema, malnutrition, or pathological obesity should be evaluated with caution.

Specifically, the Phase Angle (PhA) is a useful indicator of cell membrane integrity, the distribution of water between intracellular and extracellular spaces, and the prediction of body cell mass, as they are described by the components of electrical impedance (Z), R, (function of the volume of intracellular and extracellular fluid) and Xc (function of the dielectric material of tissue cells). The PhA is geometrically calculated from R and Xc measured at 50 kHz.

The PhA can be simply calculated as an arctangent using the raw data of R and Xc at a frequency of 50 kHz, as follows: $(Xc/R) \times 180^\circ/\pi$. Thus, the PhA is obtained directly from the BIA without using a regression equation²⁶. Previous studies have shown that PhA can be an indicator of cellular health and that a higher value reflects greater cellularity, integrity of cell membranes, and better cellular function^{27,28,29}.

In healthy adults, the main determinants of the phase angle appear to be age, gender, and BMI⁽¹²⁾. According to some studies, the phase angle decreases with increasing age due to a reduction in X_c because of muscle mass loss. Additionally, men have a higher PhA than women due to their greater body muscle mass. The PhA increases with an increase in BMI due to the change in the amount of muscle mass and fat. A recent systematic review showed that PhA is associated with total body protein, muscle mass, and grip strength and suggested that PhA is a useful marker of muscle mass and function⁽¹³⁾.

Evidence indicates that malnutrition, inflammation, and oxidative stress impair the electrical tissue properties, leading to a lower PhA⁽¹⁴⁾. PhA has a prognostic impact in various disease scenarios. Compared to healthy individuals, a low PhA has been shown to be predictive of decreased survival in various chronic diseases and acute stress conditions. Furthermore, as muscle strength is related to intracellular water (ICW) and ICW with PhA, it has been found that PhA is directly associated with muscle strength from childhood to old age and in various conditions^(14,15).

The objectives of the present study were to assess the body composition of individuals aged 18 to 80 years through BIA and to characterize the studied population, according to different age groups. Additionally, we aimed to evaluate the degree of correlation between the variables analyzed by BIA, identify determinant variables of body composition that may influence or determine the behavior of others using complex statistical methods, and identify possible correlations among the analyzed variables, and identify one or more that may influence the cellular PhA.

METHODS

A total of 199 body composition records obtained through BIA (Tera Science, SJCampos - SP, Brazil) from September to December 2023 were analyzed. The study adhered to Resolution 466/2012 of the National Health Council and was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 63398622.8.0000.5076; Nº. 5.736.112). All participants were recruited through a public call in an extension project currently underway at the university and were provided with a consent form detailing the experimental procedures, potential risks, and discomforts involved in the study. This information was also thoroughly explained verbally. After selection, acceptance, and understanding of the physical exercise's inherent risks, all participants signed the consent form.

This study aimed to explore the complex relationships between various body composition metrics, including but not limited to BMI, PhA, Lean Body Mass, and skeletal muscle mass. Initial exploratory data analysis involved calculating Pearson correlation coefficients to identify linear relationships between variables. Subsequently, recognizing the limitations of linear models in capturing the nuanced interactions among the studied variables, we employed more sophisticated machine learning techniques, specifically Random Forest regression, to delve deeper into the predictive relationships and variable importance.

Data Preparation

The dataset comprised measurements of body composition metrics from a cohort of individuals. Each entry included demographic information (age and height), alongside specific body composition measurements such as BMI, PhA, lean body mass, skeletal muscle mass, among others. Preliminary data cleaning involved handling missing values by imputing them with the mean of their respective variables to maintain the integrity and distribution of the dataset.

Exploratory Data Analysis

The exploratory data analysis (EDA) phase began with calculating Pearson's correlation coefficients between all pairs of variables, visualized through a heat map. This step aimed to identify initial linear relationships and guide the subsequent modeling efforts.

Linear Regression Analysis

A simple linear regression model was first employed to understand the predictive power of the selected independent variables on the PhA, considered a crucial indicator of cellular health and nutritional status. The dataset was split into training (80%) and testing (20%) subsets to validate the model's predictive performance. However, the linear model's limited capability to capture complex relationships was evident through low R-squared values, indicating a poor fit.

Random Forest Regression

Given the limitations observed with linear regression, we advanced to a Random Forest regression model. Random Forest, an ensemble learning method that utilizes multiple decision trees to improve prediction accuracy and control over-fitting, was deemed suitable for our data's complexity. The model was trained on the same training subset, with hyperparameters tuned to optimize performance based on cross-validation scores within the training data. The Random Forest model's performance was evaluated through the R-squared metric on the testing subset, demonstrating a significant improvement in predictive accuracy compared to the linear model. Furthermore, the feature importance generated by the Random Forest model provided insights into which variables most significantly influenced the PhA, offering a deeper understanding of the underlying relationships within the body composition data.

Cross-Validation

To ensure the robustness and generalizability of our Random Forest model, we employed k-fold cross-validation with k set to 5. This method further validated the model's effectiveness across different subsets of the data, providing a comprehensive view of its predictive stability and accuracy. The methodology employed in this study illustrates the importance of utilizing advanced statistical and machine learning techniques to uncover the intricate relationships in body composition data. While initial linear analysis offered foundational insights, the application of Random Forest regression unveiled deeper predictive relationships and variable importance, contributing valuable knowledge towards the understanding of body composition metrics and their impact on health.

RESULTS

In this study, we studied the variables of 199 participants in the research project. Figure 01 shows the histogram of age frequencies of the subjects assessed at the Health Technologies Laboratory.

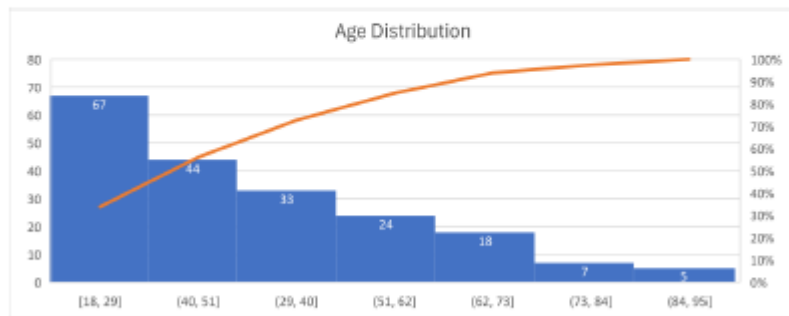


Figure 01. Age distribution of the 199 subjects.

Note: The numbers inside the columns indicate the number of participants for each age interval

1st Phase Analysis

The body composition data sheet contains various measurements and indexes crucial for understanding an individual's physical and health condition. Table 01 displays the utilized data, which includes the following analyzed variables and linear correlations one to one of all data.

Linear Regression demonstrated that there is a strong positive correlation between measures related to mass (such as Lean Mass, Skeletal Muscle Mass, ICW, Total Body Water), indicating that, as expected, individuals with more lean mass tend to have a higher volume of body water and greater skeletal muscle mass. Figure 02 demonstrate the strong positive correlation between Muscle mass (Kg) and the contents of ICW, with a $R^2 = 0.9317$.

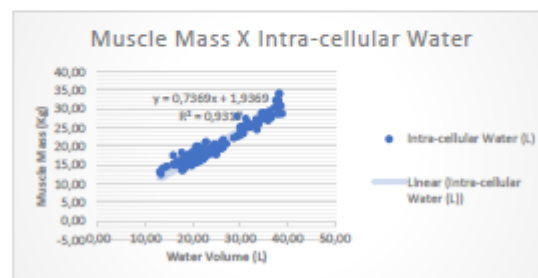


Figure 02. Linear Regression of Muscle mass and Intra-cellular Water of 199 subjects

Table 01. Correlation of all data

	Age	Height	BMI	Phase Angle	Lean Mass	Muscle Mass	Muscle Mass Index	Extra-celular Water	Intra-celular Water	Total Water	Water in Lean mass	Fat weight	%fat	Basal Metabolic Index	muscle/fat ratio
Age	1	-0,3	0,3	-0,48	-0,07	-0,29	-0,26	0,04	-0,09	-0,04	0,17	0,25	0,27	-0,03	-0,28
Height	-0,3	1	-0,18	0,37	0,77	0,78	0,49	0,6	0,74	0,72	0,04	-0,23	-0,56	0,72	0,54
BMI	0,3	-0,18	1	0,06	0,36	0,15	0,32	0,58	0,24	0,39	0,55	0,9	0,68	0,47	-0,45
Phase Angle	-0,48	0,37	0,06	1	0,49	0,6	0,62	0,33	0,57	0,5	0,38	-0,11	-0,3	0,46	0,34
Lean Mass	-0,07	0,77	0,36	0,49	1	0,95	0,85	0,93	0,98	1	0,56	0,11	-0,34	0,99	0,42
Muscle Mass	-0,29	0,78	0,15	0,6	0,95	1	0,92	0,81	0,97	0,94	0,54	-0,12	-0,54	0,91	0,6
Muscle Mass Index	-0,26	0,49	0,32	0,62	0,85	0,92	1	0,77	0,89	0,88	0,73	-0,03	-0,41	0,83	0,5
Extra-celular Water	0,04	0,6	0,58	0,33	0,93	0,81	0,77	1	0,85	0,94	0,66	0,41	-0,24	0,95	0,2
Intra-celular Water	-0,09	0,74	0,24	0,57	0,98	0,97	0,89	0,85	1	0,98	0,58	0,01	-0,54	0,95	0,51
Total Water	-0,04	0,72	0,39	0,5	1	0,94	0,88	0,94	0,98	1	0,63	0,12	-0,33	0,99	0,41
Water in Lean mass	0,17	0,04	0,55	0,38	0,56	0,54	0,73	0,66	0,58	0,63	1	0,22	-0,04	0,58	0,14
Fat weight	0,25	-0,23	0,9	-0,11	0,11	-0,12	-0,03	0,41	0,01	0,12	0,22	1	0,65	0,24	-0,68
%fat	0,27	-0,56	0,68	-0,3	-0,34	-0,54	-0,41	-0,24	-0,54	-0,33	-0,04	0,65	1	-0,22	-0,87
Basal Metabolic Index	-0,03	0,72	0,47	0,46	0,99	0,91	0,83	0,95	0,95	0,99	0,58	0,24	-0,22	1	0,32
muscle/fat ratio	-0,28	0,54	-0,45	0,34	0,42	0,6	0,5	0,2	0,51	0,41	0,14	-0,68	-0,88	0,32	1

Note: Different colors indicate the values from weak to strong correlations, positive or negative. All data combinations, one to one, are demonstrated in the table

The PhA shows varied correlations with other metrics, suggesting that this measure has a complex relationship with body composition that may not be directly linear or varies significantly between individuals. The Basal Metabolic Rate also shows interesting correlations, especially with mass measures, which makes sense since larger bodies require more energy to maintain basic functions as demonstrated in Figure 03.

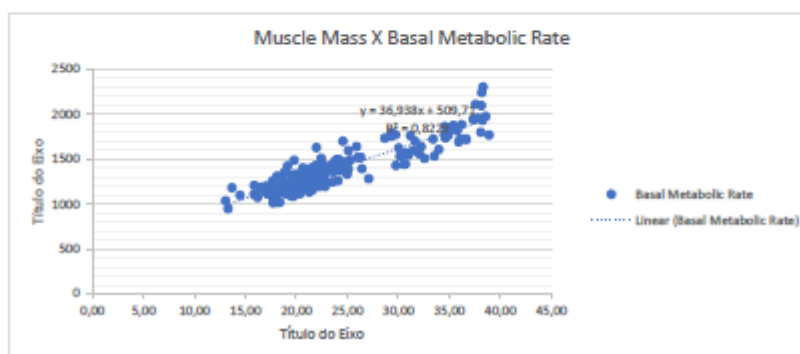


Figure 03. Linear Regression of Muscle mass and Basal Metabolic Rate of 199 subjects

The BMI has some correlations with fat and mass measures, but not as strong as one might expect, highlighting BMI's limitation in differentiating between fat mass and lean mass. These correlations can help understand how different aspects of body composition are interconnected and how changes in one area (like lean mass gain) can affect others (such as an increase in total body water). However, it is important to remember that correlations do not imply causality, and individuals can vary significantly.

2nd Phase Analysis

The Random Forest model demonstrated a significantly better ability to predict the PhA compared to simple linear models, with an R^2 of 0.52 on the test set. Cross-validation reinforced the model's robustness, indicating consistent performance across different data partitions. The use of the Random Forest model proved to be an effective approach to analyze the complex relationship between the PhA and body composition variables, highlighting its utility in contexts where non-linear relationships and complex interactions are present.

The coefficient of determination (R^2) for the test set improved to 0.52, indicating that the model can now explain approximately 52% of the variance in the PhA based on the provided variables. This is a significant improvement compared to the poor fit observed with the linear model. Cross-validation, which helps to assess the model's ability to generalize to new data, resulted in an average R^2 of 0.41 with a standard deviation of 0.14. This suggests that the model performs reasonably consistently across different subsets of the data.

DISCUSSION

In a brief, our analysis highlights the complexity of the relationships between different body composition variables and the value of using advanced models to understand these relationships. This may have significant practical implications for nutrition, sports medicine, and biomedical research, offering insights into how different components of body composition interact and affect overall health.

The data evaluation indicate that the Random Forest model is significantly more effective at capturing the complex relationships between the PhA and other body composition variables than the simple linear regression model. This demonstrates the importance of choosing the correct model for the nature of the data and the type of problem being solved. From this analysis using a Random Forest model (Random Forest Regressor), we can conclude several important things about the relationship between the Phase Angle and other body composition variables:

Complexity of Relationships

The relationships between the PhA and other body composition variables are complex and non-linear. The simple linear regression model was not able to adequately capture these relationships, as evidenced by the poor fit. However, the Random Forest model, which can capture non-linear relationships and interactions between variables, performed significantly better.

Importance of Variables

Although the Random Forest model does not provide simple regression coefficients like a linear model, it allows for the evaluation of variable importance. This means that some variables, such as Total Body Water, % Fat, Lean Mass, and others, likely have a significant impact on the PhA. These variables reflect important aspects of body composition that are associated with cellular integrity and nutritional status, which is consistent with what the PhA represents.

Predictive Capacity

The Random Forest model demonstrated a reasonable ability to predict the PhA based on the provided variables, with an R^2 of approximately 0.52 for the test set. This indicates that, while there is still a significant amount of unexplained variance, the model manages to capture a substantial portion of the relationship between the PhA and body composition variables.

Generalization

Cross-validation showed that the model has a reasonably good ability to generalize to new data, with an average R^2 of 0.41 and a standard deviation of 0.14. This suggests that the model, while not perfect, is robust across different data subsets. This analysis had practical implications that reinforce the importance of considering multiple aspects of body composition when assessing nutritional status and health. The PhA, being influenced by various dimensions of body composition, can serve as a useful indicator of overall health and cellular integrity.

Limitations

The main limitation of this study is convenience sampling. In this case, the age frequency histogram shows that around 50% of the individuals analyzed were aged between 18 and 40, including students and university staff. However, this is the first study to carry out a complex analysis involving BIA (Tera Science, SJCampos - SP, Brazil), and to establish possible correlations between variables that could explain or indicate a relationship with the cell phase angle.

CONCLUSION

Based on the analysis provided, several key conclusions can be drawn regarding the relationships between the PhA and other body composition variables. Our findings underscore the intricate and non-linear nature of the relationships between the PhA and other body composition variables. Traditional linear regression models proved insufficient in capturing these complexities, highlighting the necessity of employing advanced modeling techniques such as Random Forest. While the Random Forest model does not yield straightforward regression coefficients, it emphasizes the significance of variables such as Total Body Water, % Fat, Lean Mass, among others, in influencing the Phase Angle. These variables reflect crucial aspects of body composition associated with cellular integrity and nutritional status, aligning with the physiological significance of the PhA. Despite the presence of unexplained variance, the Random Forest model demonstrates reasonable predictive capability for the PhA, as evidenced by an R^2 of approximately 0.52 for the test set. This suggests the model's effectiveness in capturing a substantial portion of the relationship between the PhA and body composition variables.

These findings underscore the importance of comprehensive body composition assessment in nutritional and health evaluations. By incorporating various dimensions of body composition, including the PhA, practitioners can gain valuable insights into overall health and cellular integrity, thereby informing targeted interventions and monitoring strategies.

It's important to acknowledge the study's limitations, notably the convenience sampling method employed. The predominance of individuals aged between 18 and 40, including students and university staff, may introduce bias and limit the generalizability of the findings. However, this study represents a pioneering effort in employing advanced bioimpedance analysis techniques to elucidate complex relationships between body composition variables, laying the groundwork for future research in this area. In summary, this analysis underscores the importance of employing advanced modeling techniques to unravel the complexities of body composition relationships, offering valuable insights with significant implications for nutrition, sports medicine, and biomedical research.

Author Contributions: A.C.Q., G.M.G., P.R.F., P.M.J.P., N.B.S., O.S.A.J., L.G., P.S.L.L.M., M.E.N.S., participate in data collection; R.A.B.L.M. was responsible for data analysis; and P.S.L. was responsible for study coordination.

Financial Support: The authors thank TheraScience for supporting this study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interests for this manuscript.

REFERENCES

- 1- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64.
- 2- Lukaski HC, Vega Diaz N, Talluri A, Nescolarde L. Classification of Hydration in Clinical Conditions: Indirect and Direct Approaches Using Bioimpedance. *Nutrients.* 2019;11(4):809.
- 3- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1–9.
- 4- Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med.* 2018;50(8):675–93.
- 5- Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab.* 2017;2017:7307618.
- 6- Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF (1988) Bioelectrical impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 48: 16–23.
- 7- Dey DK, Bosaeus I (2003) Comparison of bioelectrical impedance prediction equations for fat-free mass in a population-based sample of 75 y olds: the NORA study. *Nutrition* 19: 858–864.
- 8- Genton L, Karsegard VL, Kyle UG, Hans DB, Michel JP, et al. (2001) Comparison of four bioelectrical impedance analysis formulas in healthy elderly subjects. *Gerontology* 47: 315–323.
- 9- Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A (2012) Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 31: 854–861.
- 10- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, et al. (2004) Bioelectrical impedance analysis— part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226–1243.
- 11- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, et al. (2006) Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 30: 309–316.
- 12- Dittmar M (2003) Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effect of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol* 122: 361–370.
- 13- Martins PC, de Lima TR, Silva AM, Silva DAS (2022) Association of phase angle with muscle strength and aerobic fitness in different populations: a systematic review. *Nutrition* 93: 111489.
- 14- Carlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry JS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(4):495–508.
- 15- Custódio Martins P, de Lima TR, Silva AM, Santos Silva DA. Association of phase angle with muscle strength and aerobic fitness in different populations: A systematic review. *Nutrition.* 2022;93:111489.

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA - ILIB – SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS: UM ESTUDO PRELIMINAR ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Aprovada em 05 de julho de 2024.

Linha de Pesquisa: __Fotobiomodulação e parâmetros
cardiovasculares_____

Banca examinadora

Documento assinado digitalmente



PATRICIA SARDINHA LEONARDO LOPES MARTINS
Data: 13/11/2024 14:18:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins

Documento assinado digitalmente



CARLY DE FARIA COELHO ALMEIDA
Data: 13/11/2024 17:26:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Carly de Faria

Documento assinado digitalmente



CLAUDIO SILVA TEIXEIRA
Data: 22/11/2024 08:05:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Cláudio Silva Teixeira

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO – PPGMHR

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB –
SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS:
UM ESTUDO PRELIMINAR

ANDRIA CASTRO QUIULI

Anápolis, GO
2024

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO – PPGMHR

AVALIAR O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB – SOBRE
OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS SADIOS: UM
ESTUDO PRELIMINAR

ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Movimento Humano e
Reabilitação (PPGMHR) da
Universidade Evangélica de
Goiás
(UniEVANGÉLICA), como
requisito para a obtenção do título
de Mestre.

Orientadora: Prof^a. PhD. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes
Martins
Coorientador: Prof. PhD. Rodrigo Alvaro Brandão Lopes
Martins

Anápolis, GO
2024

Ficha Catalográfica

(FAZER A SOLICITAÇÃO À
BIBLIOTECA)

Quiuli, Andria Castro

Avaliação do Efeito da Fotobiomodulação Sistêmica – Ilib – Sobre os Parâmetros Cardiovasculares de Indivíduos Sadios: Um Estudo Preliminar. Andria Castro Quiuli. Anápolis, 2024

Dissertação de Mestrado. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás – Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Prof^a PhD. Patrícia Sardinha Leonardo
Lopes Martins

Coorientador: Prof. PhD. Rodrigo Alvaro Brandão
Lopes Martins

1. Fotobiomodulação 2. ILIB 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca 4. Terapia a Laser 5. Modulação Autonômica

BC-UNIEVANGELICA/XX-XX

TERMO DE APROVAÇÃO

Anápolis, 05 de Julho de
2024

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA – ILIB –
SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS
SADIOS: UM ESTUDO PRELIMINAR**

ANDRIA CASTRO QUIULI

Dissertação apresentada à Universidade Evangélica de Goiás -
UniEVANGÉLICA para obtenção do título de Mestre em Movimento Humano
e Reabilitação.

Banca Examinadora

Presidente: Prof^a PhD. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins – Orientadora
UniEVANGÉLICA

Membro interno: Profa. Dra. Caly de Faria Coelho – UniEVANGÉLICA

Membro Externo: Prof. Dr. Cláudio Silva Teixeira – UniRV

Membro Suplente Interno: Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira –

UniEVANGÉLICA

Membro Suplente Externo: Prof. Dr. Flávio Aimbire Soares de Carvalho -

UNIFESP

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação de mestrado. Primeiramente, agradeço a Deus, cuja graça e orientação tornaram possível a concretização deste sonho. Sua presença constante me deu força e esperança para superar cada desafio ao longo desta jornada.

Agradeço profundamente à minha família, pelo amor incondicional e pelo apoio constante. Vocês foram minha base, oferecendo-me incentivo e conforto nos momentos difíceis. Seu suporte foi essencial para que eu pudesse alcançar este objetivo.

Aos meus amigos especiais, Ana Cleides, Camila e Luiz Alexandre, meu sincero agradecimento. A amizade de vocês foi um pilar de força e inspiração, proporcionando momentos de alegria e alívio nas horas de dificuldade. Obrigada por estarem ao meu lado e por me motivarem a continuar.

Um agradecimento especial aos meus orientadores, Patricia e Rodrigo. Sua orientação, paciência e sabedoria foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço pelas discussões enriquecedoras, pelo apoio contínuo e pelos valiosos conselhos. Sem a dedicação e a expertise de vocês, esta dissertação não teria sido possível.

A todos vocês, minha profunda gratidão e reconhecimento por cada gesto de apoio e incentivo ao longo desta jornada. Obrigada por acreditarem em meu potencial e por contribuírem significativamente para a realização deste sonho.

RESUMO

Este estudo preliminar investigou os efeitos da fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado sobre os parâmetros cardiovasculares de indivíduos saudáveis. Foram analisados a frequência cardíaca (FC) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) antes e durante a aplicação do ILIB. Observou-se uma redução significativa na FC após a aplicação do ILIB, com os valores médios diminuindo de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 ($p = 0.0024$) e de 72.3 ± 12.3 para 68.6 ± 12 ($p = 0.0004$). O número de intervalos RR também diminuiu significativamente, reforçando a redução da FC. A análise do SDNN, uma medida global da VFC, indicou uma redução significativa ($p = 0.0127$), enquanto o PNN50, que mede a variabilidade de curto prazo, aumentou significativamente ($p = 0.0055$). O Índice Triangular também mostrou um aumento significativo ($p = 0.0138$), sugerindo uma maior variabilidade da frequência cardíaca. No domínio da frequência, os valores de HF, que refletem a atividade parassimpática, aumentaram significativamente ($p = 0.0275$), enquanto a razão LF/HF diminuiu significativamente ($p = 0.0268$), indicando um favorecimento da atividade parassimpática em relação à simpática. Estes achados são consistentes com estudos anteriores que demonstraram efeitos benéficos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardiovasculares. No entanto, a modulação autonômica observada sugere que o ILIB deve ser utilizado com cautela em pacientes com arritmias cardíacas ou marcapassos, até que mais estudos confirmem sua segurança nessas populações. Concluímos que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado pode ser uma intervenção promissora para a modulação autonômica e melhoria da saúde cardiovascular, mas estudos adicionais são necessários para avaliar sua eficácia e segurança em diferentes populações clínicas.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; ILIB; Variabilidade da Frequência Cardíaca; Terapia a Laser; Modulação Autonômica.

ABSTRACT

This preliminary study investigated the effects of systemic photobiomodulation with modified ILIB on cardiovascular parameters in healthy individuals. Heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) were analyzed before and during ILIB application. A significant reduction in HR was observed after ILIB application, with mean values decreasing from 74.2 ± 12 to 71.3 ± 12 ($p = 0.0024$) and from 72.3 ± 12.3 to 68.6 ± 12 ($p = 0.0004$). The number of RR intervals also significantly decreased, reinforcing the reduction in HR. SDNN analysis, a global measure of HRV, indicated a significant reduction ($p = 0.0127$), while PNN50, which measures short-term variability, significantly increased ($p = 0.0055$). The Triangular Index also showed a significant increase ($p = 0.0138$), suggesting greater heart rate variability. In the frequency domain, HF values, reflecting parasympathetic activity, significantly increased ($p = 0.0275$), while the LF/HF ratio significantly decreased ($p = 0.0268$), indicating a favoring of parasympathetic over sympathetic activity. These findings are consistent with previous studies demonstrating the beneficial effects of photobiomodulation on cardiovascular parameters. However, the observed autonomic modulation suggests that ILIB should be used cautiously in patients with cardiac arrhythmias or pacemakers until further studies confirm its safety in these populations. We conclude that systemic photobiomodulation with modified ILIB may be a promising intervention for autonomic modulation and cardiovascular health improvement, but additional studies are needed to evaluate its efficacy and safety in different clinical populations.

Keywords: Photobiomodulation; ILIB; Heart Rate Variability; Laser Therapy; Autonomic Modulation.

Sumário

1. Introdução	11
1.1 Histórico.....	12
Figura 01: Prof. Robert Furchgott em seu laboratório.	14
1.2 Técnica ILIB	14
1.3 Osistema Cardiovascular	17
Figura 03: Representação esquemática do eixo cérebro-corpo, sob controle do Sistema Nervoso Autônomo.	18
1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca – Variabilidade RR (VFC)..	19
1.5 Eletrocardiograma.....	22
1.6 O Sistema Nervoso Autônomo.....	24
1.7 Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca	25
1.8 Análise no Domínio do Tempo.....	26
Figura 7 - SDNN = desvio-padrão de todos os intervalos R-R, expresso em milissegundos (ms).....	27
Figura 8 - SDANN desvio-padrão das médias dos intervalos R-R, calculados em intervalos de cinco minutos, expressa em ms.	27
Figura 9 - SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos R-R de cinco minutos, expressa em milissegundos.	27
Figura 10 - PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças de duração acima de 50 ms.	27
Figura 11: Equação 1 – RMSSD = raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes, expressa em ms.....	28
1.9 Índices no Domínio do Tempo na VFC.....	28
1.10 Poder Espectral – Domínio da Frequência.....	29
1.11 Métodos do Domínio de Frequência	29
Figura 12: esquema ilustrativo da análise do sinal no domínio da frequência.	30
Figura 13: Avaliação da VFC nos domínios do tempo de da frequência.	31
2. Objetivos	32
2.1 Objetivo geral	32
2.2 Objetivos específicos.....	32
3. Material e métodos.....	33
3.1 Recrutamento e seleção dos voluntários.....	33
3.2 Desenho do estudo	33
Figura 14: Diagrama de Representação explicativa do protocolo experimental realizado	34
3.3 Aleatorização	34
3.4 Equipamento de Aplicação de ILIB Modificado	35
Tabela 01: Parâmetros do Laser	35

3.5 Análise Estatística.....	35
3.6 Aspectos Éticos	36
4. Resultados.....	38
4.1 Avaliação da Frequência Cardíaca	38
4.2 Número de Intervalos RR.....	40
4.3 SDNN	42
4.4 PNN50.....	44
4.5 Índice Triangular	46
4.6 Análises do Domínio da Frequência: Sinal de Frequência Muito Baixa VLF – <i>Very Low Frequency</i>	48
4.7 Sinal de Baixa Frequência: LF – <i>Low Frequency</i>	50
4.8 Sinal de Alta Frequência: HF - <i>High Frequency</i>	52
4.9 Razão LF/HF.....	54
5. Discussão	56
6. Conclusões	60
Referências bibliográficas.....	61
Anexos	68
Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	72
Anexo III. Artigo Publicado	8080

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FBM	Fotobiomodulação
LEDs	Diodos emissores de luz
ATP	Adenosina trifosfato
ILIB	Irradiação intravascular de sangue com laser
DM	Diabetes Mellitus
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
FC	Frequência cardíaca
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
NAC	Neuropatia autonômica cardíaca
SM	Síndrome Metabólica
NO	Óxido Nítrico
ECG	Eletrocardiograma
nm	Nanômetro
CRM	Revascularização do miocárdio
BIA	Análise de bioimpedância elétrica

1. Introdução

A fotobiomodulação sistêmica (ILIB) tem ganhado atenção por seu potencial terapêutico em diversas áreas da saúde. Evidências Clínicas e alguns artigos em modelos animais tem demonstrado efeitos da irradiação sistêmica sobre parâmetros cardiovasculares, incluindo a pressão arterial. Em 2014, Tomimura e Colaboradores [1] analisaram a ação do laser de baixa intensidade na modulação hemodinâmica de ratos espontaneamente hipertensos, a longo prazo. Os animais que receberam três irradiações semanais de LLLT durante sete semanas, contabilizando 21 aplicações, apresentaram níveis reduzidos de pressão arterial média quando comparados ao grupo sham, revelando uma diminuição de 13 e 14 mmHg. Além disso, verificou-se concomitantemente uma importante diminuição da frequência cardíaca (312 ± 14 bpm vs. 361 ± 13 bpm do Grupo Sham).

Já em 2019, De Moraes e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de analisar o efeito da fotobiomodulação com um laser de 660 nm (vermelho) com diferentes energias, sobre a pressão arterial num modelo de ratos hipertensos [2]. Interessantemente, os autores observaram redução da pressão arterial, não somente diastólica, mas também na pressão arterial sistólica. Além disso, houve alterações significativas também na frequência cardíaca dos animais tratados com fotobiomodulação. A partir destes estudos, começou-se a questionar os possíveis efeitos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardíacos, tendo em vista que pressão arterial sistólica e frequência cardíaca são parâmetros inerentes à função do coração em si. Sendo assim, a irradiação sistêmica, especialmente o ILIB passou a apresentar, por motivos de segurança, uma restrição relativa para pacientes com marcapasso e arritmias cardíacas. Os referidos trabalhos não utilizaram a terapia ILIB propriamente dita, mas os autores consideraram e citam os tratamentos empregados como “fotobiomodulação sistêmica” [1,2].

Efeitos específicos da fotobiomodulação sobre os parâmetros cardiovasculares ainda não são totalmente compreendidos, sendo quase restritos a efeitos vasculares. Nesse cenário desafiador a necessidade de estabelecer um conhecimento científico sobre a influência da fotobiomodulação sistêmica sobre

fatores cardiovasculares críticos, especialmente àqueles inerentes ao próprio coração se fazem altamente necessários. Este conhecimento é crucial para determinarmos a viabilidade e a segurança do uso da ILIB em populações clínicas no futuro, além de fornecer um entendimento mais profundo dos mecanismos biológicos subjacentes à fotobiomodulação e suas possíveis aplicações preventivas e terapêuticas.

Este estudo preliminar objetivou avaliar especificamente o impacto dessa técnica sobre os parâmetros cardiovasculares de indivíduos saudáveis. A importância desta pesquisa reside na necessidade de compreender como a ILIB-modificado pode influenciar fatores críticos cardíacos, a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca. Identificar mudanças nesses parâmetros é essencial para estabelecer a segurança e a eficácia do ILIB-modificado como uma intervenção terapêutica potencial em cardiologia, além de fornecer insights sobre seus mecanismos de ação e possíveis benefícios para a saúde cardiovascular. Ao testar em indivíduos saudáveis, os pesquisadores podem determinar segurança antes de expor pacientes doentes, que já estão vulneráveis devido às suas condições de saúde. Esse estágio preliminar é fundamental para garantir que as intervenções sejam seguras e eficazes antes de serem aplicadas em populações que podem se beneficiar diretamente delas.

1.1 Histórico

Muito antes de Endre Mester ter documentado os efeitos reparadores dos tecidos com terapia laser, um investigador americano chamado Robert Furchgott já tinha descrito em termos claros e convincentes os efeitos da luz nos vasos sanguíneos arteriais. Furchgott caracterizou um fenômeno a que chamou fotorrelaxamento arterial, demonstrando, através de um modelo experimental que utilizava a aorta isolada de coelho num "banho de órgão isolado", como o relaxamento vascular podia ser induzido pela luz. As suas descobertas iniciais datam de 1955, 15 anos antes dos relatos de Mester sobre o impacto do laser na reparação dos tecidos [3]. Em 1961, Robert Furchgott publicou um artigo seminal onde, utilizando um monocromador, efetuou uma análise de diferentes comprimentos de onda da luz e descreveu em

pormenores o efeito de fotorrelaxamento arterial induzido pela luz [4]. Nesse ano, Furchgott, que mais tarde viria a ganhar o Prémio Nobel da Medicina pelas suas descobertas sobre o fator de relaxamento derivado do endotélio, mais tarde identificado como óxido nítrico [5], demonstrou que segmentos de músculo liso vascular da aorta de coelho, colocados em contração tônica por um fármaco estimulante da vasoconstrição, relaxavam durante a exposição à luz. O relaxamento observado era reversível e a extensão do relaxamento de uma exposição padrão dependia do nível de pré-contracção do tecido, mas não da natureza do fármaco estimulante utilizado. Os autores referem que a cinética do processo de relaxamento durante a irradiação e a recuperação após a mesma são consistentes com a hipótese de que o material fotoativado inicia uma reação ou reações que conduzem a um produto que inibe algum processo envolvido na contração ativa [4].

Em 1980, Furchgott & Zawadski publicaram um trabalho de grande relevância, demonstrando o papel do endotélio vascular na vasodilatação arterial induzida pela acetilcolina. Este estudo elucidou o papel do endotélio vascular na produção de um mediador fisiológico solúvel capaz de causar relaxamento arterial, conhecido como EDRF (Endothelium-derived relaxing factor). Posteriormente, o EDRF foi caracterizado e identificado como óxido nítrico, um potente vasodilatador fisiológico produzido no endotélio vascular a partir do aminoácido L-arginina [7], que é atualmente um dos mecanismos de ação propostos para o ILIB.

A Figura 01 mostra o Prof. Fruchgott em seu laboratório, trabalhando em um sistema de banho de órgãos isolados, onde os segmentos de artérias aorta isoladas de coelho eram submetidas a experimentos fisio-farmacológicos. Devemos atentar para as janelas do laboratório que era cobertas para evitar a entrada de luz, e os experimentos eram realizados com luzes apagadas.



Figura 01: Prof. Robert Furchgott em seu laboratório.
Fonte: Nature 288:27, 1980.

1.2 Técnica ILIB

Em 1978, cientistas russos, anteriormente da União Soviética, introduziram um cateter associado a uma fibra ótica em um vaso sanguíneo de um animal e irradiaram diretamente o sangue com um laser vermelho durante 20 a 30 minutos, criando assim a técnica hoje conhecida pela sigla ILIB, para tratar de um problema cardiovascular. Observaram não só uma melhoria na área tratada, mas também uma melhoria sistêmica de parâmetros não somente cardiovasculares [8].

Na sequência do sucesso destas experiências com animais, no final dos anos 80, os russos começaram a aplicar a ILIB para tratar uma vasta gama de condições patológicas humanas. Atualmente, esta terapia é amplamente utilizada na Rússia e noutros países [6].

A figura 02 mostra a aplicação do ILIB original, realizado de forma intravascular.

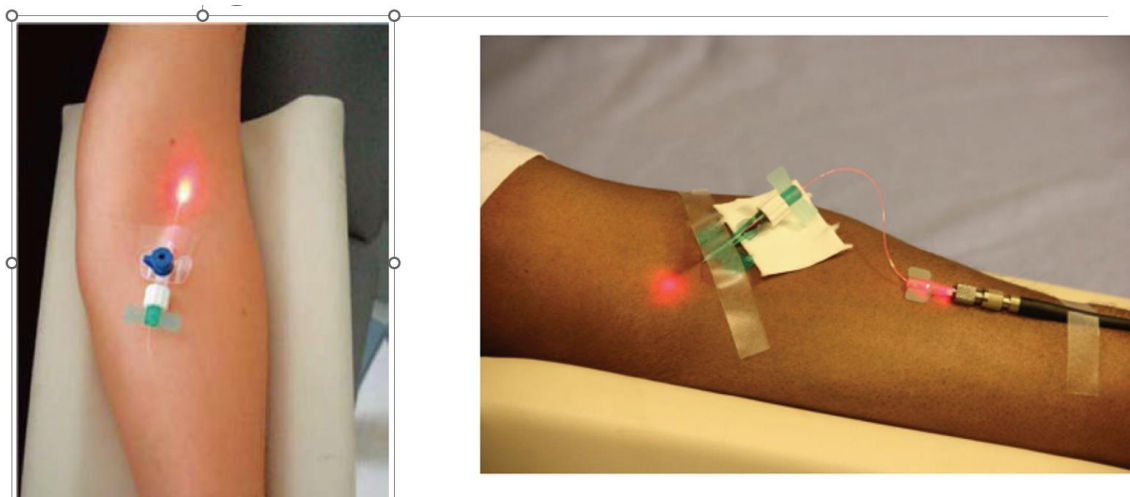


Figura 02: Imagens de aplicação do ILIB original

O ILIB é conhecido por induzir um efeito generalizado em quase todos os sistemas do corpo humano, e é por isso que essa terapia tem sido empregada para tratar várias doenças [7]. Embora o ILIB tenha sido usado para uma variedade de doenças e não seja um produto farmacológico, ele tem certas contra-indicações, ainda discutíveis, que devem ser consideradas da mesma forma que para qualquer terapia a laser [10].

Estudos recentes exploraram os efeitos da fotobiomodulação na saúde cardiovascular, incluindo reduções da pressão arterial, melhoria da função vascular e proteção contra lesões isquêmicas do coração. Estes resultados sugerem um papel potencial para a fotobiomodulação como tratamento adjuvante para doenças cardiovasculares; no entanto, estes estudos utilizaram metodologias diferentes da irradiação vascular sistêmica.

Em relação aos efeitos bem documentados que o NO tem sobre a vasculatura, Baik et al. [9] destacaram que a fotobiomodulação aumenta o fluxo cerebral (especialmente nas áreas frontais, e também occipital) e o desempenho nas funções executivas e cognitivas e na memória ao irradiar a topografia das artérias vertebrais e carótidas internas.

Relativamente à pressão arterial, nomeadamente para realçar a segurança desta técnica em doentes hipertensos, uma vez que o estudo incluiu doentes com pressão basal elevada, Lizarelli et al [10] mostraram a tendência geral para manter os níveis de pressão, quando realizada de forma transcutânea ou sublingual. A irradiação sublingual tem sido testada como uma

nova forma de aplicação para evitar pontos de acupuntura localizados na região do punho. Houve casos anômalos, que também registaram aumentos e sobretudo diminuições da pressão arterial nos dias de seguimento. Este estudo também avaliou o efeito positivo da fotobiomodulação nos níveis de glicose e lipídios.

Recentemente, De Moraes et al. [2] demonstraram que a irradiação de energia do laser vermelho de 7,2 a 55,8 J foi uma janela terapêutica eficaz para reduzir os parâmetros cardiovasculares. A hipertensão renovascular foi induzida em ratos usando o modelo de dois rins e um clipe (2K-1C). Os animais receberam uma irradiação aguda de luz laser (660 nm) na região abdominal, utilizando diferentes níveis de energia, e a pressão arterial direta foi medida por canulação femoral, tendo sido obtidas a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e o tempo de efeito. Curiosamente irradiação de vários pontos em região abdominal de ratos foi capaz de induzir efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos. O Efeito cardíaco da fotobiomodulação nos levou a perguntas de como uma irradiação corporal sistêmica, ou talvez mesmo a irradiação transcutânea do sangue circulante, poderia afetar parâmetros não somente vasculares, mas também cardíacos.

Existem vários tipos de dispositivos de fotobiomodulação (FBM), de modo que os utilizados na técnica de ILIB variam conforme a aplicação e o tipo de luz emitida, os principais aparelhos de FBM incluem os lasers de baixa potência e os diodos emissores de luz (LEDs)[11].

No Brasil, ao contrário da técnica original de Irradiação Intravascular de Sangue com Laser (ILIB), utilizamos técnicas adaptadas não invasivas para a realização da irradiação do sangue circulante, normalmente denominada ILIB-modificado. Não existe ainda consenso sobre a nova denominação podendo também ser encontrada como irradiação transcutânea do sangue ou fotobiomodulação vascular dentre outras.

O ILIB-modificado, de forma mais correta poderia ser chamado de TLIB, já que é mais comumente aplicado de forma transcutânea, tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversas condições, incluindo doenças pulmonares, cardiovasculares, fibromialgia e diabetes mellitus (DM) com melhorias nos resultados funcionais e na qualidade de vida [12].

A técnica de ILIB-modificado demonstrou efeitos positivos em doenças sistêmicas, incluindo condições cardiovasculares, como doenças coronarianas e insuficiência cardíaca. Estudos demonstraram que o ILIB-modificado pode melhorar a função hemodinâmica e a pressão arterial, sugerindo uma possível contribuição, em última análise, para aumentar as taxas de sobrevivência [13,14].

1.3 Osistema Cardiovascular

O coração, como órgão vital do sistema cardiovascular, é caracterizado por sua capacidade intrínseca de ritmicidade, atribuída às células especializadas capazes de gerar potenciais de ação. Esses potenciais são fundamentais para estabelecer a frequência cardíaca, um dos parâmetros-chave da função cardíaca [15].

Para a complexa regulação da frequência cardíaca, são envolvidos uma interação de diversos sistemas fisiológicos, sendo o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) um dos principais atores nesse processo. O SNA exerce um controle significativo sobre a atividade cardíaca, influenciando diretamente a frequência e o ritmo dos batimentos. Este sistema é composto por duas divisões principais: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático [15,16].

O sistema nervoso simpático, frequentemente referido como o sistema de “luta ou fuga”, é ativado em resposta a estresse ou ameaças, preparando o corpo para uma ação imediata. Esse sistema induz um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, dilata as pupilas, reduz a atividade digestiva, e promove a liberação de adrenalina e outras catecolaminas, que são essenciais para a mobilização rápida de energia. Especial atenção é dada à influência e controle que o Sistema Nervoso Autônomo exerce sobre as funções cardíacas. Apesar da automaticidade cardíaca ser responsável pelo disparo dos potenciais de condução elétrica no músculo cardíaco, o controle efetivo do inotropismo e do cronotropismo cardíacos determina como o organismo reage e se adapta à diferentes situações do dia a dia, e de situações adversas ou de atividade física. Este controle é exercido pelo sistema nervoso, e o mais interessante é que esse controle é tido como “treinável”.

Essas adaptações fisiológicas são cruciais para capacitar o corpo a enfrentar desafios físicos ou psicológicos emergenciais [17], sendo também denominado como “Eixo Cérebro-Corpo, como ilustrado na Figura 03.

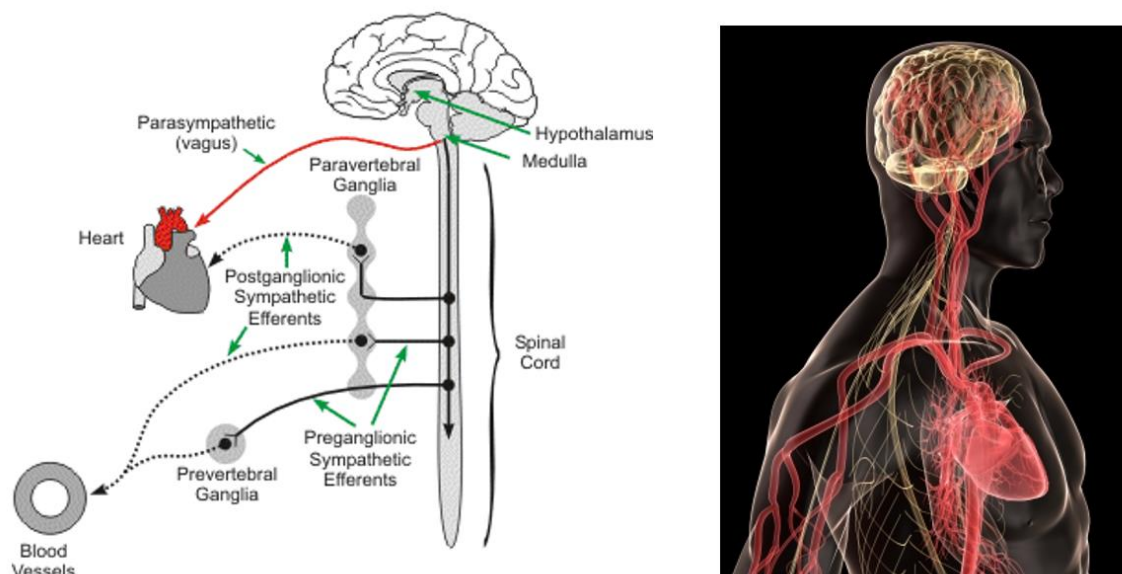


Figura 03: Representação esquemática do eixo cérebro-corpo, sob controle do Sistema Nervoso Autônomo.

Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático é conhecido como o sistema de “repouso e digestão”. Ele atua conservando energia, auxiliando em funções corporais quando está em repouso. Suas principais funções incluem a diminuição da frequência cardíaca, aumento da atividade digestiva com aumento do peristaltismo intestinal, promovendo a digestão e absorção de alimentos, redução da pressão arterial, estimulação de processos de recuperação e regeneração. O parassimpático ajuda a manter o equilíbrio do corpo após períodos de atividade intensa e durante estados de calma [18], mas também atua ativamente no controle dinâmico do ritmo e variabilidade cardíacas em todas as situações de vida diária e também de estresse ou atividade física. A atividade parassimpática vagal é capaz de reduzir força e frequência cardíacas (efeitos inotrópico e cronotrópico negativos), além de inibir a atividade simpática.

Assim, o controle da frequência cardíaca é alcançado através da interação dinâmica entre esses dois sistemas autonômicos, adaptando-se às

demandas fisiológicas do organismo. Essa regulação autonômica da frequência cardíaca desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase cardiovascular e na resposta do coração a estímulos internos e externos[19].

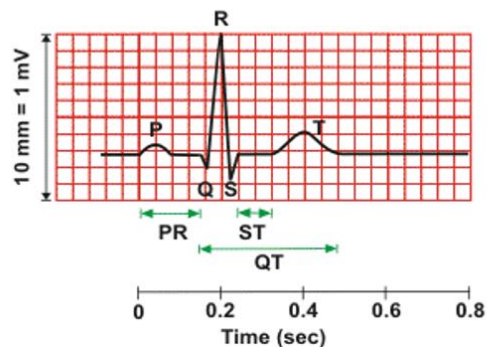
1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca – Variabilidade RR (VFC)

A modulação autonômica cardíaca é um aspecto fundamental na regulação do sistema cardiovascular e desempenha um papel crucial na saúde humana. Diversas metodologias têm sido desenvolvidas para avaliar essa modulação, destacando-se a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Reconhecida por sua simplicidade e não invasividade, o que a torna uma ferramenta valiosa na avaliação do sistema nervoso autonômico [20].

Baseado na análise das oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, conhecidos como intervalos R-R, essas oscilações refletem a influência dos sistemas simpático e parassimpático na regulação do coração. Portanto, a VFC fornece insights importantes sobre o funcionamento autonômico do coração e sua resposta a diferentes estímulos fisiológicos e ambientais [17]. Por essa ferramenta, é possível obter a compreensão significativa sobre o funcionamento autonômico do coração, oferecendo uma compreensão mais aprofundada de sua resposta a diversos estímulos. Essa análise torna-se crucial não apenas na identificação de padrões normais de variabilidade, mas também na detecção de alterações que possam indicar disfunções autonômicas cardíacas [21].

A figura 04 ilustra alguns dos parâmetros utilizados nos estudos da Variabilidade da frequência cardíaca, os quais detalharemos mais adiante.

- Onda P
 - Potencial de Ação (despolarização)
- Complexo QRS
 - Repolarização dos ventrículos
- Segmento R-S
 - Indicados de disfunção immune
- R-R
 - Tempo (ms) entre o pico R e o R subsequente (Variabilidade de Frequência Cardíaca – VFC) ou do inglês - HRV



P wave (0.08 - 0.10 s) QRS (0.06 - 0.10 s)
 P-R interval (0.12 - 0.20 s) Q-T_c interval (≤ 0.44 s)*

$$*QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Figura 04: Parâmetros utilizados em estudos de Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC ou HRV).

A capacidade da VFC em refletir a influência dos sistemas nervosos simpático e parassimpático a torna uma ferramenta valiosa em estudos clínicos e de pesquisa, permitindo a avaliação da resposta autonômica do coração em condições normais e patológicas. Além disso, a VFC oferece uma abordagem não invasiva e de fácil aplicação, tornando-se uma técnica acessível e confiável na prática clínica e experimental [22,23]. Portanto, a análise da VFC emerge como um componente fundamental na investigação da modulação autonômica cardíaca, proporcionando uma compreensão mais abrangente do funcionamento do sistema nervoso autônomo e sua relação com a saúde cardiovascular [24].

Um desequilíbrio favorável à atividade simpática em detrimento da atividade parassimpática é indicativo de uma diminuição na VFC, o que pode ser interpretado como um relevante fator de risco para ocorrências cardiovasculares. Sendo assim, é indicativa de alterações desfavoráveis na regulação autonômica podendo levar ao desenvolvimento de Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC). Estudos comparando parâmetros de VFC em indivíduos com síndrome metabólica (SM) e controles saudáveis mostraram reduções significativas na VFC destacando a disfunção autonômica cardíaca[25,26].

A identificação da relação entre o sistema nervoso autônomo e a

mortalidade associada a doenças cardiovasculares tem gerado a necessidade de realizar pesquisas que investiguem o aumento da atividade simpática e a diminuição da atividade parassimpática, fenômeno observado em diversas condições patológicas do sistema cardiovascular. Isso, por sua vez, tem estimulado o desenvolvimento de marcadores quantitativos para avaliar a atividade autonômica cardíaca, com destaque para a VFC como o marcador mais promissor [27].

Em suma, VFC é uma ferramenta essencial para avaliar a atividade do sistema nervoso autônomo no coração, tanto em contextos clínicos quanto de pesquisa. A VFC mede as variações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos, refletindo o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático que regulam a função cardíaca, oferecendo insights valiosos sobre as disfunções subjacentes às doenças cardiovasculares e é fundamental para o desenvolvimento de abordagens de tratamento mais direcionadas e eficazes. Essa metodologia não só aprofunda nosso entendimento das complexidades fisiopatológicas das condições cardíacas, mas também abre caminhos para aprimorar estratégias preventivas e terapêuticas no manejo de doenças cardiovasculares [27]. A Figura 05 ilustra especificamente o que chamamos de “intervalo RR” e a figura 06 ilustra a variabilidade RR.

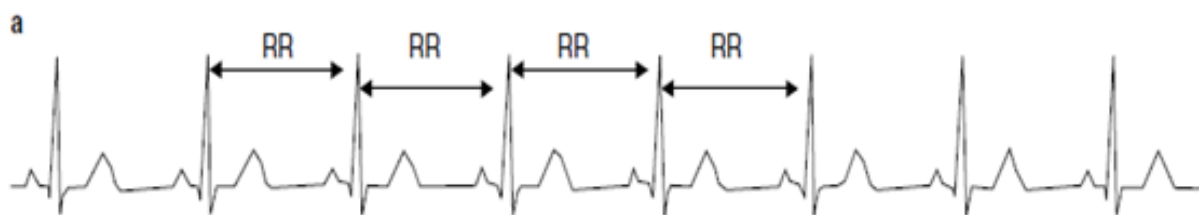


Figura 05 – Esquema ilustrativo do Intervalo RR

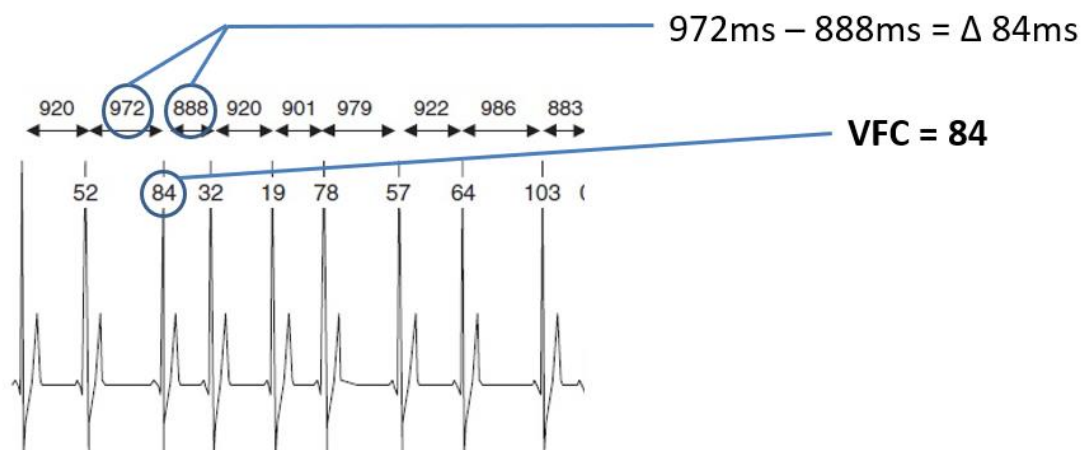


Figura 06 – esquema ilustrativo da Variabilidade de Frequência Cardíaca

O monitoramento da VFC oferece inúmeros benefícios na avaliação da função cardíaca e da saúde geral, servindo como biomarcador independente para avaliação de risco cardiovascular, auxiliando no rastreamento de doenças cardíacas agudas e crônicas além de fornecer informações valiosas sobre a funcionalidade do sistema nervoso autônomo, o estado psicológico e os níveis de dor em tempo real durante procedimentos cirúrgicos, beneficiando pacientes com doenças crônicas, como doenças cardiovasculares [29,30].

Importante ressaltar ainda que, a integração da monitorização da VFC em sistemas de telemedicina utilizando tecnologias de sensores vestíveis e aplicações baseadas na nuvem e que permite a monitorização em tempo real, o alerta precoce e a vigilância remota da saúde, melhorando a segurança dos pacientes e prevenindo circunstâncias potencialmente fatais [31, 32].

1.5 Eletrocardiograma

O Eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta valiosa na avaliação da atividade elétrica do coração, oferecendo informações cruciais sobre sua função e ritmo. A captura do ECG envolve a colocação estratégica de eletrodos em determinadas posições no corpo do paciente, permitindo o registro preciso da atividade elétrica cardíaca [33].

Os eletrodos utilizados para capturar o ECG são dispositivos condutores que detectam as variações de potencial elétrico geradas pelo coração durante

seu ciclo elétrico. Esses dispositivos são colocados em pontos específicos do corpo, seguindo um padrão bem estabelecido, a fim de garantir uma representação abrangente da atividade elétrica cardíaca [34].

A análise da VFC baseada em sinais eletrocardiográficos é crucial para monitorar a função do SNA e a saúde geral. Os sinais de ECG fornecem informações valiosas sobre a VFC, permitindo a extração de parâmetros lineares e não lineares. Estudos recentes demonstraram que mesmo registros ultracurtos de ECG de 10 segundos podem capturar efetivamente a VFC mediada por vagal, tornando-a uma abordagem viável para estudos epidemiológicos [35,36].

Além disso, os avanços no processamento de sinais e nas técnicas de aprendizado de máquina aprimoraram a análise da VFC a partir de sinais de ECG, permitindo a detecção de diversas condições de saúde, como estresse, morbidade e sonolência. No geral, a análise da VFC baseada no ECG desempenha um papel significativo na compreensão da desregulação do SNA e na identificação de fatores de risco para problemas de saúde física e mental [37,38].

A diferença de potencial elétrico em cada ponto do coração, registrada pelos eletrodos, é fundamental para a interpretação do ECG. Essa representação gráfica da atividade elétrica do coração fornece informações sobre a condução do impulso elétrico através das câmaras cardíacas, bem como sobre a integridade e o funcionamento do sistema de condução cardíaca. Portanto, a colocação cuidadosa dos eletrodos e a correta interpretação do ECG são essenciais para uma avaliação precisa da função cardíaca, e continua sendo uma ferramenta indispensável na prática clínica, auxiliando no diagnóstico e monitoramento de uma ampla gama de condições cardíacas, desde arritmias simples até doenças cardíacas complexas [39].

Nos pacientes hipertensos, a VFC é utilizada para avaliar diferentes categorias de risco, incluindo pré-hipertensão, hipertensão controlada, hipertensão resistente e refratária, e hipertensão acompanhada de doença renal crônica. Adicionalmente, em pacientes asmáticos, alterações na ritmicidade circadiana da VFC revelam um aumento do tônus parassimpático nas primeiras horas da manhã, o que pode constituir uma base fisiopatológica para a exacerbação dos sintomas asmáticos e aumentar o risco de

complicações cardiovasculares futuras [40,41].

No geral, a VFC desempenha um papel crítico na avaliação da modulação cardíaca autonômica e seu impacto na saúde cardiovascular sob diversas condições fisiológicas e patológicas.

1.6 O Sistema Nervoso Autônomo

Segundo Kandel et al. e Guyton e Hall [42,43], a parte do sistema nervoso que controla as funções viscerais do corpo é chamada de sistema nervoso autonômico ou autônomo (SNA). O termo "autônomo" significa a capacidade de auto-regulação. Além disso, os ajustes autonômicos não são normalmente acessíveis à consciência, razão pela qual esse sistema é frequentemente denominado sistema motor involuntário ou neurovegetativo, em contraste com o sistema motor voluntário ou sistema nervoso somático, que inerva as fibras musculares estriadas dos músculos esqueléticos, cujas contrações são conscientemente controladas.

O SNA é ativado principalmente por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo, embora porções do córtex cerebral também possam transmitir impulsos para os centros inferiores, influenciando seu controle. O sistema autonômico possui duas divisões principais: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático [42,43].

Os componentes periféricos eferentes das divisões simpática e parassimpática do SNA são complexos, constituídos por axônios pré-ganglionares (envoltos pela bainha de mielina e bainha de neurilema), gânglios autonômicos e neurônios pós-ganglionares (com axônios envoltos apenas pela bainha de neurilema). Os axônios pré-ganglionares simpáticos saem da medula espinhal e fazem sinapses com neurônios pós-sinápticos situados nos gânglios paravertebrais. Os axônios desses neurônios pós-ganglionares inervam os diferentes órgãos a serem controlados. Os axônios pré-ganglionares da divisão parassimpática surgem dos nervos cranianos e da parte sacral da medula espinhal, e fazem sinapses com neurônios pós-ganglionares situados nos gânglios parassimpáticos, localizados próximos ou dentro de cada órgão inervado. Para realizar suas funções, as fibras simpáticas e parassimpáticas

secretam principalmente uma das duas substâncias neurotransmissoras: acetilcolina ou noradrenalina. Todos os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos (secretam acetilcolina) em ambas as divisões do SNA. Quanto aos neurônios pós-ganglionares, quase todos os neurônios do sistema parassimpático são colinérgicos, enquanto a maioria dos neurônios simpáticos são adrenérgicos (secretam noradrenalina), com exceção das fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas, músculos piloerectores dos pelos e alguns vasos sanguíneos, que são colinérgicas [42,43].

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente a pressão arterial, resistência periférica e débito cardíaco. A liberação de noradrenalina e acetilcolina no coração modifica o débito cardíaco ao alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. A liberação de noradrenalina na parede dos vasos de resistência da circulação sistêmica modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica [42,43].

O sistema simpático participa da resposta do corpo ao estresse, enquanto o sistema parassimpático atua para conservar os recursos do corpo e restaurar o equilíbrio do estado de repouso, funcionando como um verdadeiro sistema modulador das respostas simpáticas. Uma das características mais notáveis do sistema nervoso autonômico é a rapidez e a intensidade com que pode alterar as funções viscerais [42,43].

1.7 Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os estudos da VFC analisam a variação entre os batimentos sinusiais sucessivos. Devido à baixa amplitude da onda P e à dificuldade técnica em sua identificação, utiliza-se o pico da onda R como referência, justificando o termo "variabilidade do intervalo RR". O estudo da VFC permite analisar as oscilações que ocorrem durante gravações eletrocardiográficas de curta duração (2, 5, 15 minutos) [44,45] ou de longa duração (Holter 24 horas) [46]. Entretanto, vários aspectos metodológicos ainda carecem de padronização.

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse no

desenvolvimento de métodos que descrevam o comportamento das oscilações cardiovasculares, classificados como não-lineares e lineares. Métodos não lineares incluem a Dimensão Fractal, Entropia, Exponentes de Lyapunov e Mapa de Retorno Tridimensional, baseados na Teoria do Caos (fenômeno irregular e complexo, mas não aleatório). O interesse pelo comportamento de sistemas dinâmicos não-lineares em diversas áreas da ciência começou a influenciar também o estudo da regulação cardiovascular. A não-linearidade presente em todos os sistemas vivos produz comportamentos irregulares não identificados corretamente por técnicas estatísticas convencionais, ainda em investigação.

Os métodos lineares utilizam a construção de uma série temporal, analisando os dados no domínio do tempo (métodos estatísticos ou geométricos) e no domínio da frequência (análise espectral). Essas são as formas mais utilizadas na prática clínica e requerem, como regra, que o sinal seja estacionário devido à limitação do algoritmo utilizado [48].

Uma outra classe de métodos de estimação espectral diz respeito às distribuições Tempo-Frequência ("Time-Frequency Distribution" - TFD). Esses métodos são particularmente adaptados à análise de sinais não estacionários, pois descrevem as modificações do conteúdo de frequências do sinal com o tempo, mapeando uma função unidimensional do tempo para uma função bidimensional de tempo e frequência. Exemplos incluem sinais de ECG obtidos durante testes de esforço físico máximo ou sinais de fluxo sanguíneo (sinal Doppler), onde a velocidade do sangue varia com o tempo, provocando a não-estacionaridade do sinal [48].

1.8 Análise no Domínio do Tempo

Uma forma de avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares é calcular a dispersão em torno da média da frequência cardíaca por um período prolongado. Por considerarem o fator tempo, e não o fator frequência, como na análise espectral, os índices derivados desse tipo de abordagem são conhecidos como índices no domínio do tempo. Apesar de traduzirem de forma simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular, esses índices fornecem informações relevantes. Os índices utilizados até o momento,

com suas abreviações conhecidas internacionalmente estão representados nas figuras a seguir.

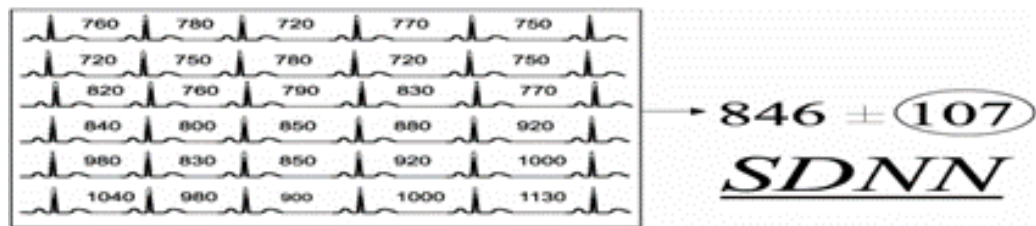


Figura 7 - SDNN = desvio-padrão de todos os intervalos R-R, expresso em milissegundos (ms).



Figura 8 - SDANN desvio-padrão das médias dos intervalos R-R, calculados em intervalos de cinco minutos, expressa em ms.

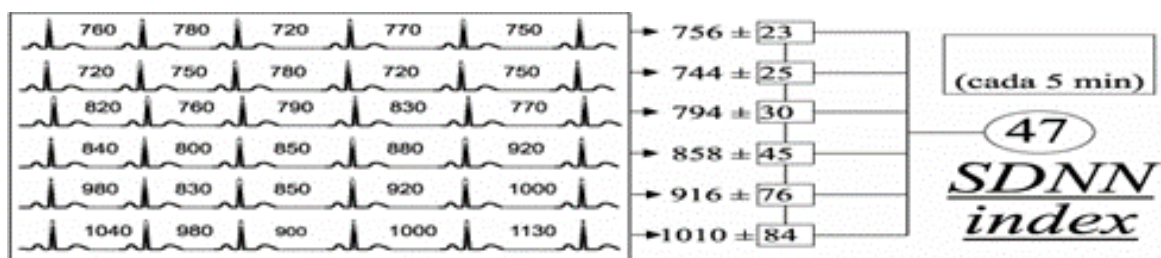


Figura 9 - SDNNi = média dos desvios-padrão dos intervalos R-R calculados em intervalos R-R de cinco minutos, expressa em milissegundos.

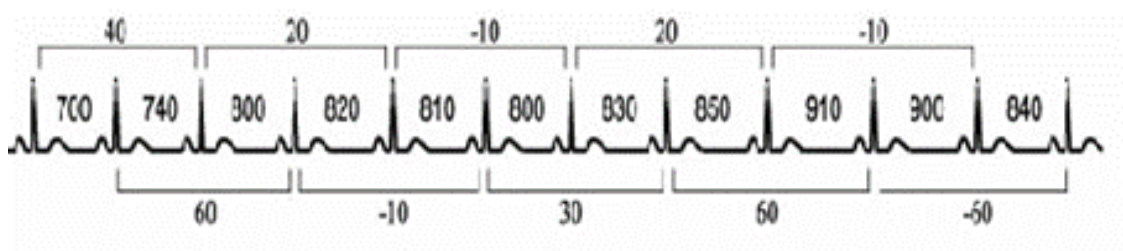


Figura 10 - PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam

diferenças de duração acima de 50 ms.

Neste exemplo equivale a 20 %, ou seja dos 10 intervalos RR adjacentes, apenas dois (o 2º e o 8º) apresentam diferenças de duração superior a (+)50 ms.

$$\sqrt{\frac{(40^2) + (60^2) + (20^2) + (-10^2) + (-10^2) + (30^2) + (20^2) + (60^2) + (-10^2) + (-60^2)}{10}} = \sqrt{1440} = 37,94$$

Figura 11: Equação 1 – RMSSD = raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes, expressa em ms.

Neste exemplo simplificado é calculado por meio da equação acima.

1.9 Índices no Domínio do Tempo na VFC

O índice no domínio do tempo mais amplamente usado é a frequência cardíaca (FC) comum. Este índice é fácil de calcular ao longo de um período satisfatório de tempo. Outro parâmetro frequentemente utilizado é o SDNN (desvio padrão dos intervalos NN normais, que é tipicamente usado em monitoramento Holter de 24 horas. Considera-se que essas variáveis refletem as influências parassimpáticas e simpáticas na VFC [49]. Em um estudo de Kleiger e colaboradores [49], valores de SDNN < 50 ms foram associados como preditores de mortalidade, quando comparados a pacientes com VFC preservada (SDNN > 100 ms).

O significado fisiológico desses índices, quando calculados por períodos longos, tem sido estudado principalmente através da correlação com achados da análise espectral [47]. De forma geral, todos eles se correlacionam com os componentes de alta frequência, mas não permitem distinguir quando as alterações da variabilidade da frequência cardíaca são devidas a um aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Entre eles, RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) e PNN50 (percentual de intervalos NN adjacentes que diferem por mais de 50 ms) são os que apresentam melhor correlação com os componentes entre 0,15 e 0,4 Hz do espectro de frequência,

traduzindo melhor a modulação vagal [47,49].

1.10 Poder Espectral – Domínio da Frequência

A análise do poder espectral permite a caracterização quantitativa e qualitativa, individualizada e simultânea, em termos absolutos e relativos, das atividades simpática e parassimpática cardíacas, por meio das frequências das ondas e suas respectivas origens fisiológicas:

a) VLF: componente de muito baixa frequência – (VLF, very low frequency) – (0,015 a 0,04Hz) – mediado pela termorregulação e o sistema renina-angiotensina-aldosterona;

b) LF: componente de baixa frequência – (LF, low frequency) – (0,04 a 0,15Hz) – mediado pelo reflexo barorreceptor, com influências mistas do simpático e parassimpático);

c) HF: componente de alta frequência – (HF, high frequency) – (0,15 a 0,40Hz) – indicadora de tônus vagal, expressa a influência parassimpática sobre o nó sinusal e frequência respiratória.

1.11 Métodos do Domínio de Frequência

Vários métodos espectrais [23] para a análise do tacograma têm sido aplicados desde o final da década de 1960. A análise de densidade espectral de potência (PSD) fornece as informações básicas de como a potência (ou seja, variância) se distribui em função da frequência. Independentemente do método empregado, apenas uma estimativa da verdadeira PSD dos sinais pode ser obtida por algoritmos matemáticos apropriados.

Os métodos para o cálculo do PSD podem ser geralmente classificados como não paramétricos e paramétricos. Na maioria dos casos, ambos os métodos fornecem resultados comparáveis. As vantagens dos métodos não paramétricos são:

(a) a simplicidade do algoritmo empregado (Fast Fourier Transform—

FFT — na maioria dos casos) e

(b) a alta velocidade de processamento.

As vantagens dos métodos paramétricos são:

(a) componentes espectrais mais suaves que podem ser distinguidos independentemente das bandas de frequência pré-selecionadas;

(b) fácil pós-processamento do espectro com cálculo automático de componentes de potência de baixa e alta frequência e fácil identificação da frequência central de cada componente;

(c) uma estimativa precisa de PSD mesmo em um pequeno número de amostras nas quais o sinal deve manter a estacionaridade. A desvantagem básica dos métodos paramétricos é a necessidade de verificar a adequação do modelo escolhido e sua complexidade (ou seja, a ordem do modelo).

A análise da atividade autonômica é baseada na avaliação de mudanças na frequência cardíaca evocadas pela estimulação de reflexos cardiovasculares.

A figura 10 ilustra a análise do sinal no domínio da Frequência.

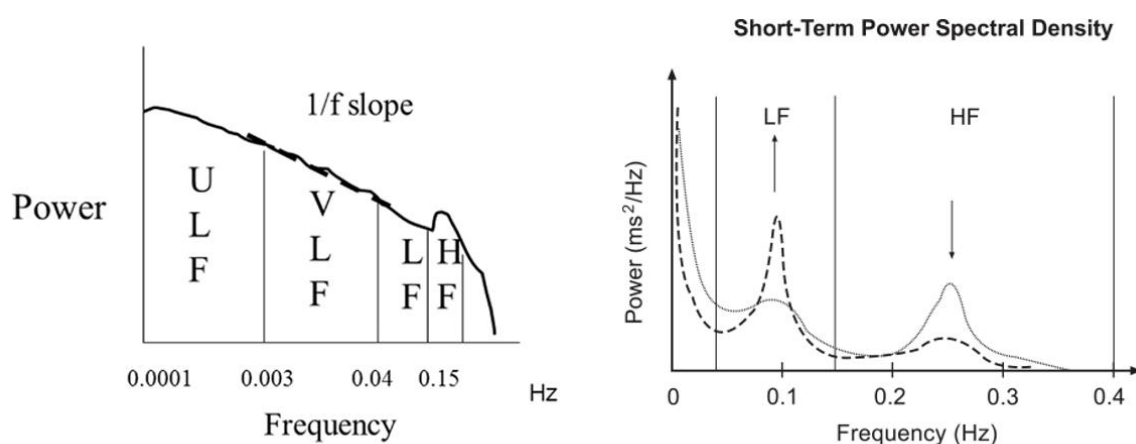


Figura 12: esquema ilustrativo da análise do sinal no domínio da frequência.

A Figura 13 ilustra a análise obtida com o software TEB no módulo de Variabilidade, utilizado neste trabalho.

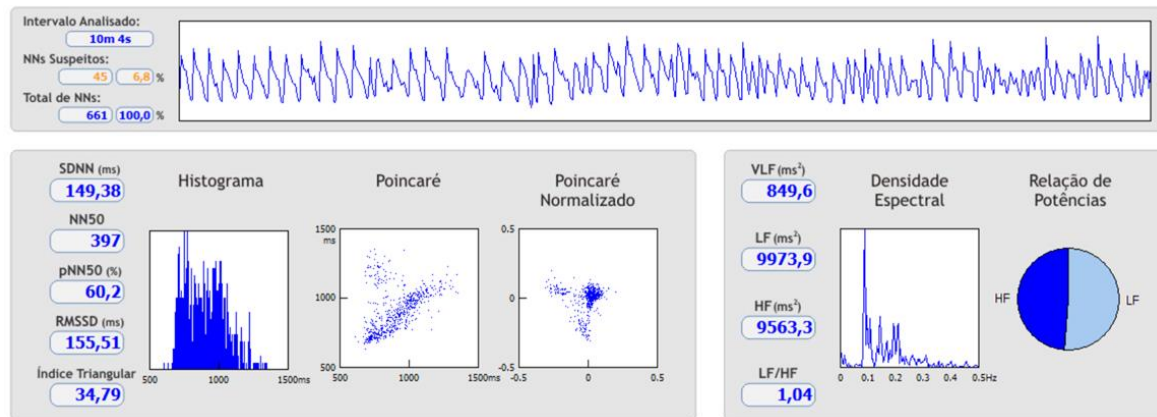


Figura 13: Avaliação da VFC nos domínios do tempo de da frequência.
 Fonte: Profa. Dra. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins – arquivo pessoal.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos do ILIB aplicado de forma transcutânea sobre frequência cardíaca e variabilidade RR em adultos saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a Variabilidade RR as possíveis alterações de frequência cardíaca após aplicação do ILIB transcutâneo.

Analisar o balanço autonômico, através das análises nos domínios do Tempo e da Frequência antes e durante a aplicação do ILIB transcutâneo

3. Material e métodos

3.1 Recrutamento e seleção dos voluntários

Os voluntários foram recrutados através das redes sociais e de divulgação nos Campus da Universidade Evangelica de Goiás do município de Anápolis-GO. Foram recrutados indivíduos de ambos os sexos, fisicamente ativos, com baixo risco segundo critérios de estratificação de risco proposto pelo ACSM e não-fumantes.

Os participantes foram divididos e alocados nas diferentes fases do estudo. Como critérios de exclusão, foram excluídos os participantes que fizessem uso de substâncias que alteram o sistema cardiovascular, ou substâncias que promovam a melhora da força. Todos concordaram com os procedimentos de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde para pesquisas com seres humanos.

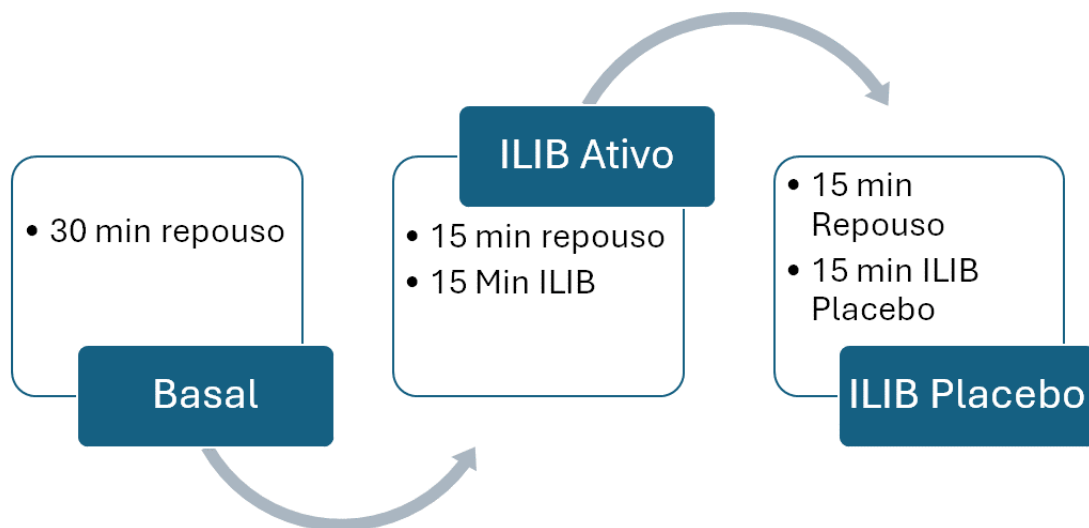
3.2 Desenho do estudo

O *baseline* foi estabelecido da: realizado avaliação clínica com verificação dos sinais vitais, bem como a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido. O estudo propriamente foi composto por diferentes etapas semanais, portanto, foram realizados um total de 3 visitas ao laboratório.

Os participantes foram convidados a participar das análises eletrocardiográficas em repouso, com objetivo de analisar as alterações de variabilidade da frequência cardíaca e comportamento da frequência cardíaca. A primeira visita foi composta da análise de bioimpedância corporal, bem como, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Posteriormente, os sujeitos foram aleatoriamente divididos entre a aplicação por fotobiomodulação – ILIB-modificado ou Placebo. Além disso, os participantes obtiveram as medidas de pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca monitorada através de ECG gravadas antes da intervenção (Ver Diagrama 01).

Figura 14: Diagrama de Representação explicativa do protocolo experimental realizado



1a Coleta – Basal - Cada participante permaneceu no laboratório com monitorização completa eletrocardiográfica digital pelo período de 30 min. O registro foi realizado em ambiente com pouca iluminação e com máscara facial que cobria os olhos do participante. Essa coleta teve o objetivo de registrar possíveis alterações dos sinais em momento de relaxamento e até possível adormecimento dos participantes.

2ª e 3ª coletas – O participante é posicionado nas mesmas condições anteriormente descritas, e foi realizada um período de 15 minutos de registro basal, seguido de mais 15 minutos onde é realizada a aplicação do ILIB-modificado ativo ou placebo. O comportamento da frequência cardíaca é monitorado durante ambos os procedimentos. Após ambas as sessões, novas medidas de pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca foram registradas (Pré e Pós-intervenção experimental).

3.3 Aleatorização

Para a 2ª e 3ª coletas, foi realizado sorteio simples para aplicação de ILIB-modificado ativo ou placebo. O estudo foi considerado duplo-cego, pois o

participante não tinha conhecimento se receberia o ILIB-modificado ativo ou placebo. Além disso, o exame era coletado de forma codificada e um terceiro analisador realizava as análises de variabilidade RR nos domínios do tempo e da frequência.

3.4 Equipamento de Aplicação de ILIB Modificado

A intervenção de iluminação foi realizada com Laser de baixa potência Therapy ILIB (**DMC Equipamentos** – São Carlos;), com potência de 100 mW e comprimento de onda na região do vermelho (650 nm), por um período de 15 minutos.

Tabela 01: Parâmetros do Laser

Parâmetro	
Área do Spot	0.028 Cm ²
Potência	0.1 W (100 mW)
Tempo de Irradiação	900 segundos
Densidade de Potência	3.57 W/Cm ²
Energia Entregue por Minuto	6 Joules/min

3.5 Análise Estatística

Após análise de pressupostos, os dados foram apresentados por média e desvio padrão. O teste T-pareado foi utilizado para cada dia de análise, onde os valores das variáveis analisadas foram comparados no período inicial de 15 min, considerado basal, com o período subsequente de cada dia onde no 1º dia foi realizado apenas um período controle, de relaxamento. No segundo dia, de forma aleatória e duplo cego, foi realizada na segunda fase de 15 minutos, a aplicação do ILIB transcutâneo ativo ou placebo. Cada indivíduo foi comparado com ele mesmo na coleta do dia. Os valores de p menores ou iguais a 0.05 foram considerados significativos.

3.6 Aspectos Éticos

Todos participantes obtiveram um momento de diálogo com os pesquisadores envolvidos para entender como seria desenvolvido todos os procedimentos da pesquisa, seus benefícios e riscos, os mesmos concordaram com a participação, por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE), o participante ou pesquisador desenvolveu a leitura do termo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa, então deverão estar seguros que entenderam como será a sua participação e esclareceram todas as dúvidas com o pesquisador responsável podendo ele se sentir á vontade para recusar a participação no estudo.

No caso de aceite foi assinado o TCLE (APÊNDICE), onde declararam ter ciência do procedimento ao qual se submeteram. Os participantes foram orientados que o projeto de pesquisa e seu responsável garante a ele, o custeamento do transporte e demais despesas que possam surgir em decorrência da sua participação no estudo, mais especificamente o custeamento do seu deslocamento ao laboratório de análise de movimento do Centro Universitário de Anápolis de acordo com a Resolução CNS N° 466/2012 prevê que os estudos envolvendo seres humanos devem garantir a inexistência de ônus econômico- financeiro adicional ao participante.

Fica esclarecido que o participante obteve acesso a todas as informações e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano se assim o desejar. Além disso, foi garantido sigilo absoluto a identificação dos indivíduos, baseado nos princípios éticos de confidencialidade e privacidade.

Não sendo invasivos os procedimentos de avaliações, as medidas protetivas adotadas na minimização dos riscos decorrem de favorecer aos participantes um momento de contato e reconhecimento com o laboratório e profissionais que o atenderam no sentido de familiarização com o ambiente. Foi utilizado óculos de proteção e máscara de dormir em todo o procedimento.

O benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de exercícios, com equipamentos de última geração no campo da reabilitação funcional e poderão utilizar no auxílio intervenções mais eficazes. O benefício

indireto é que a partir destas avaliações teremos embasamento científico para o desenvolvimento de estudos futuros verificando efeitos de intervenções mais específicas apropriadas ao desenvolvimento de novas perspectivas para potencializar os resultados obtidos através do treinamento e suas complexidades.

4. Resultados

4.1 Avaliação da Frequência Cardíaca

Foi realizada a coleta basal durante 30 minutos, sem aplicação de nenhuma terapia. A Figura 01A mostra os resultados de variação da Frequência Cardíaca no 1º intervalo de 0 a 15 minutos e no 2º intervalo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve diferença significativa entre os períodos analisados no período de relaxamento analisado ($p = 0.016$). Os valores basais médios foram de 67.4 ± 13.18 para 65.6 ± 12.2 .

O Gráfico 01B que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou redução significativa da frequência cardíaca quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0024, considerado significativo.

O Gráfico 01C que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou redução significativa da frequência cardíaca quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 72.3 ± 12.3 para 68.6 ± 12 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0004, considerado significativo.

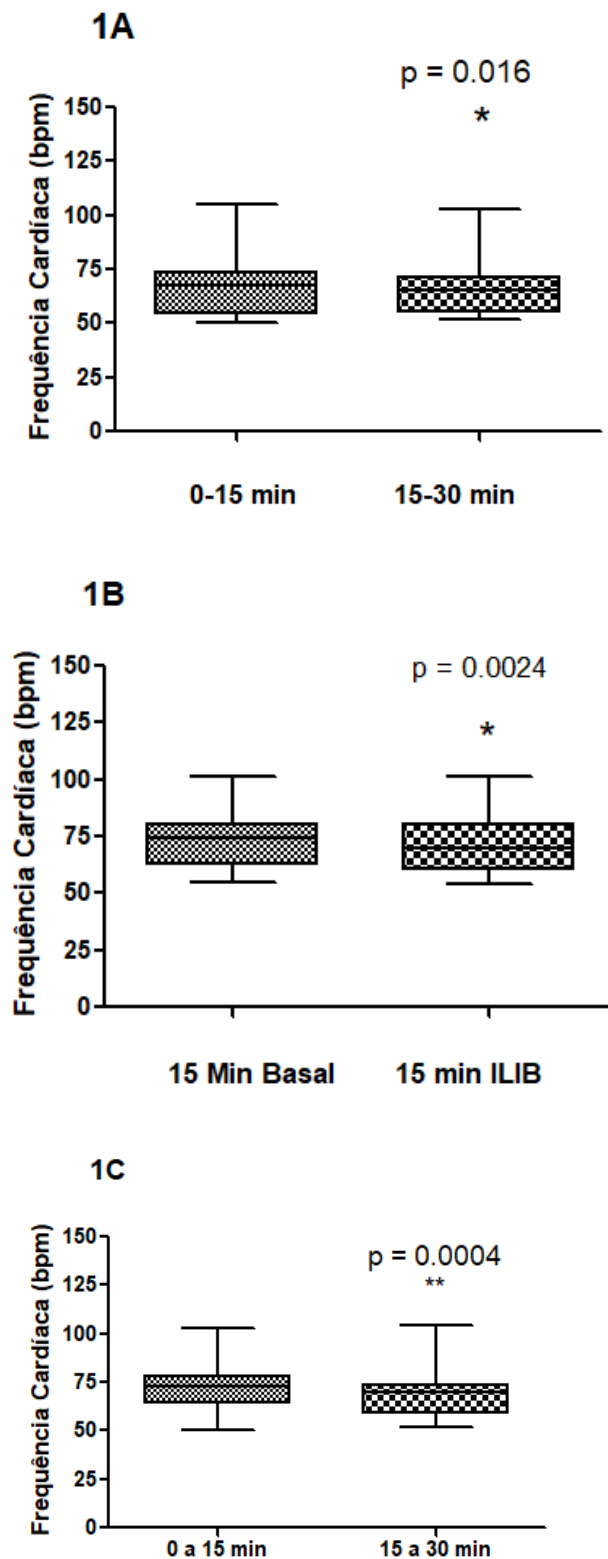


Figura 01: Valores de frequência cardíaca de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.2 Número de Intervalos RR

A figura 02A mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1014 ± 197 para 994 ± 183 considerado significativo com $p = 0.0307$.

A figura 02B mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do ILIB transcutâneo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1090 ± 209 para 1084 ± 213 considerado significativo com $p = 0.0047$.

A figura 02C mostra o número de intervalos RR registrados durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do Placebo de ILIB transcutâneo, de 15 a 30 minutos. Podemos observar que houve uma redução do número de intervalos RR registrados, relacionados à própria redução de frequência cardíaca. Os valores basais do número de intervalos RR passaram de 1087 ± 184 para 1038 ± 192 considerado significativo com $p = 0.0041$.

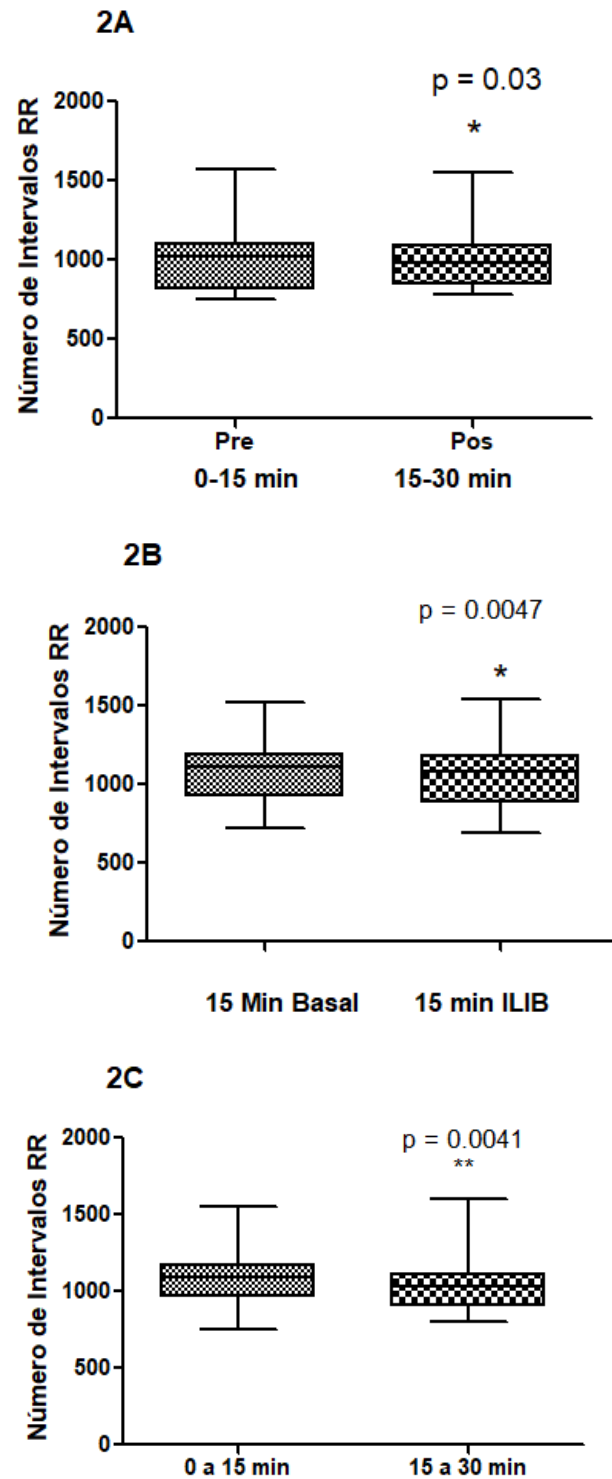


Figura 02: Número de intervalos RR de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.3 SDNN

A figura 03A mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.7 ± 28 para 80.7 ± 29 considerado não significativo.

A figura 03B mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do ILIB modificado de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.2 ± 12 para 71.3 ± 12 considerado significativo cpm $p = 0.0127$.

A figura 03C mostra o SDNN registrado durante os primeiros 15 minutos e no período de aplicação do Placebo de ILIB modificado de 15 a 30 minutos. Podemos observar não houve diferenças significativas de SDNN. Os valores basais de SDNN passaram de 74.7 ± 25 para 76.1 ± 28.5 considerado não significativocpm $p = 0.48$.

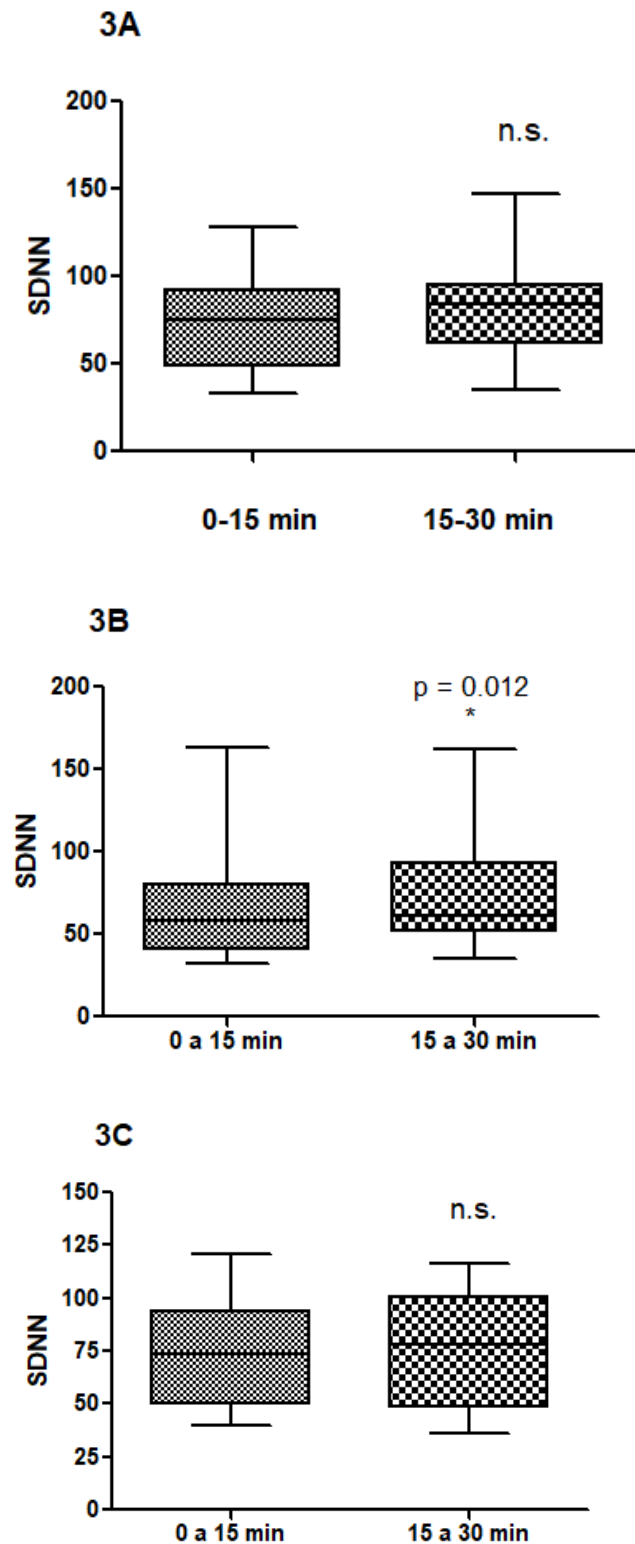


Figura 03: Valor de SDNN50 de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.4 PNN50

O Gráfico 04A mostra os valores calculados de PNN50 = percentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças de duração acima de 50 ms no grupo que realizou apenas o relaxamento de 30 min. Como podemos observar, não houve diferenças significativas de PNN50, indicando também não haver aumento de variabilidade nos períodos analisados da 1ª fase, ou seja, o simples relaxamento no tempo analisado não altera significativamente a variável analisada. Os valores basais médios foram de 37.25 ± 23 para 40.3 ± 21 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.08, considerado não significativo.

O Gráfico 04B que analisou a aplicação da terapia ILIB transcutânea apresentou aumento significativo do PNN50 quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 28.9 ± 21 para 34.4 ± 20.7 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0055, considerado significativo.

O Gráfico 04C analisou a aplicação Placebo da terapia ILIB. Como podemos observar, a aplicação placebo foi capaz de induzir alterações significativas de PNN50 quando comparado o período basal de 15 min e o período de aplicação nos 15 min subsequentes. Os valores basais médios foram de 29.94 ± 21.17 para 36.2 ± 22.84 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.036, considerado significativo.

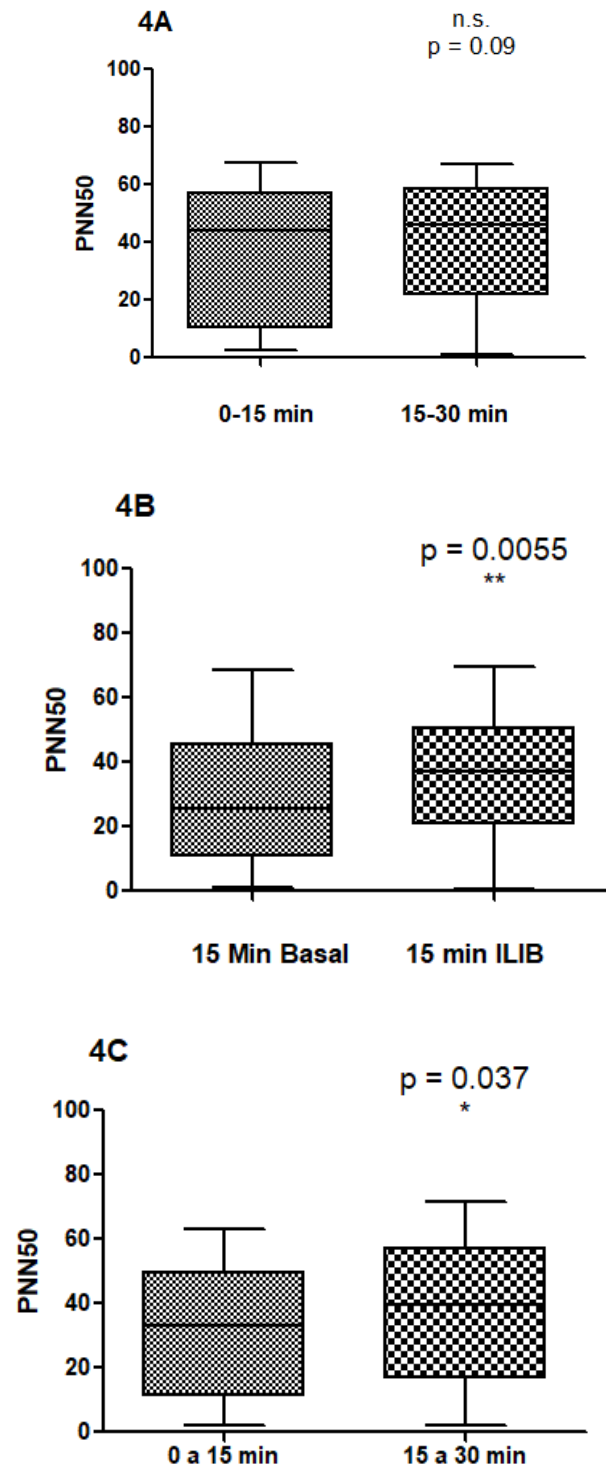


Figura 04: Valor de PNN50 de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30.

4.5 Índice Triangular

O Gráfico 05A mostra os valores do Índice Triangular. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 17.97 ± 5.8 para 19.2 ± 6.3 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.276, considerado não significativo.

O Gráfico 05B mostra os valores do Índice Triangular na aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 16.3 ± 5.9 para 18.5 ± 6.9 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0138, considerado significativo.

O Gráfico 05C mostra os valores do Índice Triangular na aplicação Placebo da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do Índice Triangular. Os valores basais médios foram de 16.5 ± 4.7 para 18 ± 6.3 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.312, considerado significativo.

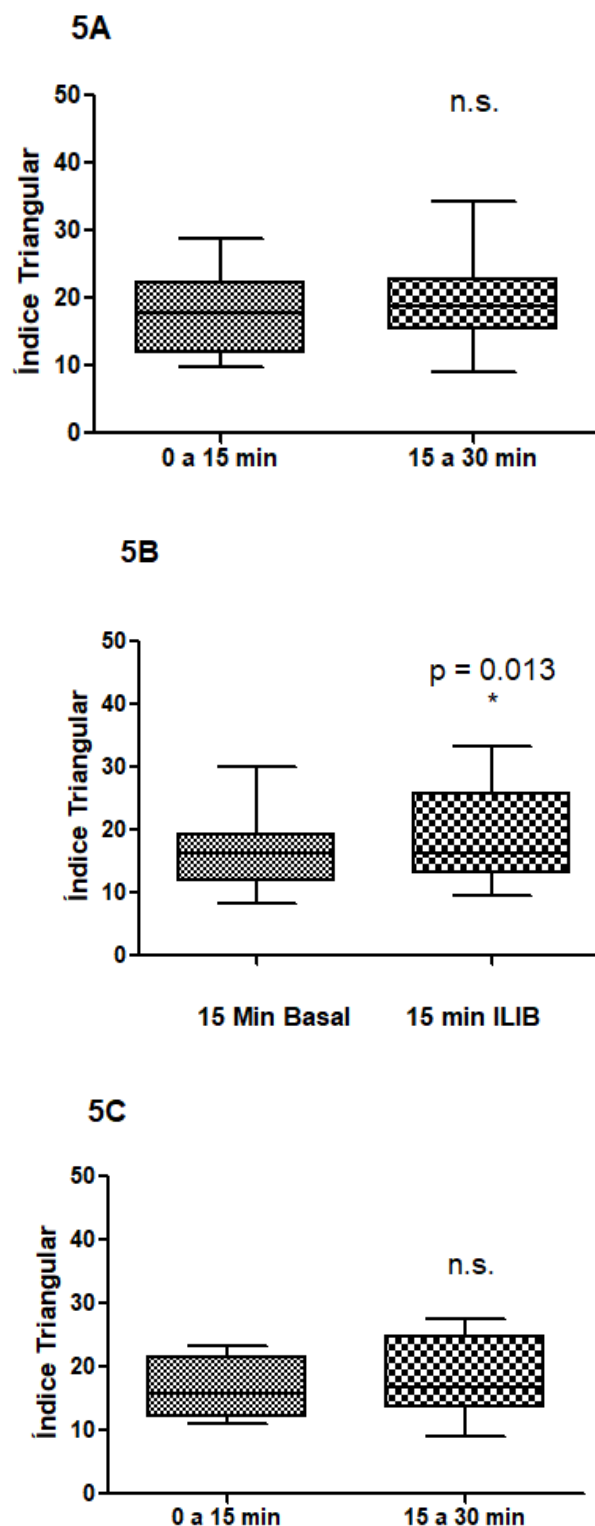


Figura 05: Valores do Índice Triangular de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.6 Análises do Domínio da Frequência: Sinal de Frequência Muito Baixa VLF – *Very Low Frequency*

O Gráfico 06A mostra os valores do sinal VLF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 970 ± 569 para 1114 ± 874 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.3131, considerado não significativo.

O Gráfico 06B mostra os valores do sinal VLF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 911 ± 916 para 1012 ± 1011 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.4184, considerado não significativo.

O Gráfico 06C mostra os valores do sinal VLF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 1002 ± 699 para 1089 ± 682 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.674, considerado não significativo.

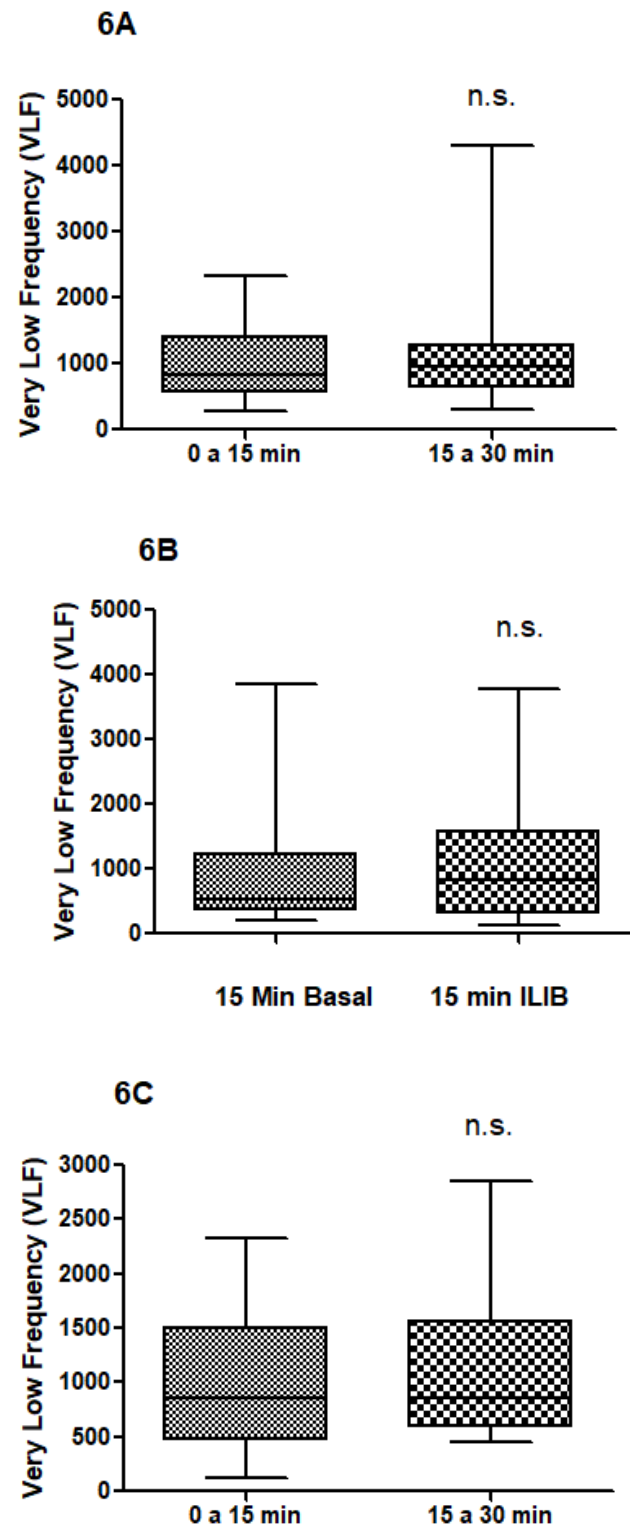


Figura 06: Valores do sinal de Muito Baixa Frequência - VLF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.7 Sinal de Baixa Frequência: LF – *Low Frequency*

O Gráfico 07A mostra os valores do sinal LF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 1878 ± 2151 para 2339 ± 2787 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1288, considerado não significativo.

O Gráfico 07B mostra os valores do sinal LF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 2096 ± 3524 para 1853 ± 2274 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.5407, considerado não significativo.

O Gráfico 07C mostra os valores do sinal LF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do VLF no período. Os valores basais médios foram de 1736 ± 1694 para 1633 ± 1142 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.8210, considerado não significativo.

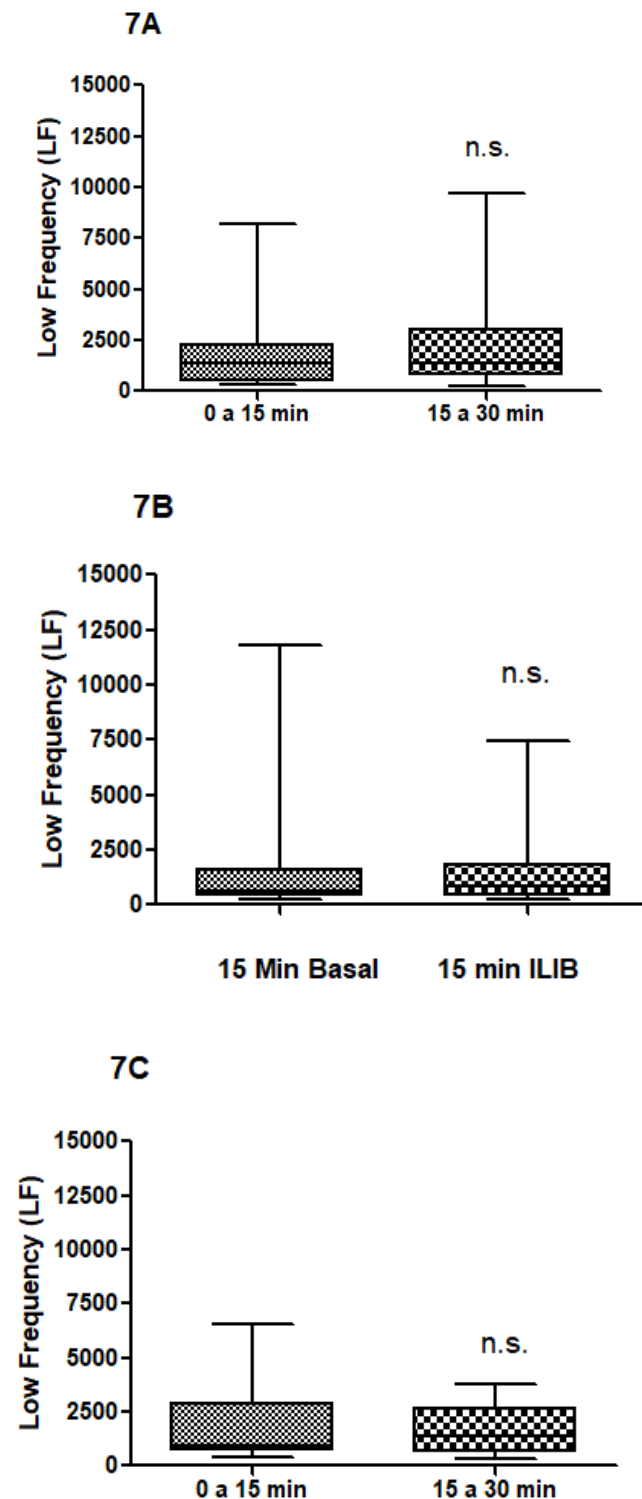


Figura 07: Valores do sinal de Baixa Frequência - LF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.8 Sinal de Alta Frequência: HF - *High Frequency*

O Gráfico 08A mostra os valores do sinal HF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de 2320 ± 2051 para 2579 ± 2013 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1285, considerado não significativo.

O Gráfico 08B mostra os valores do sinal HF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de 1769 ± 2225 para 2450 ± 3055 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0275, considerado significativo.

O Gráfico 08C mostra os valores do sinal HF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de 2071 ± 2136 para 2496 ± 2930 . Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.4727, considerado não significativo.

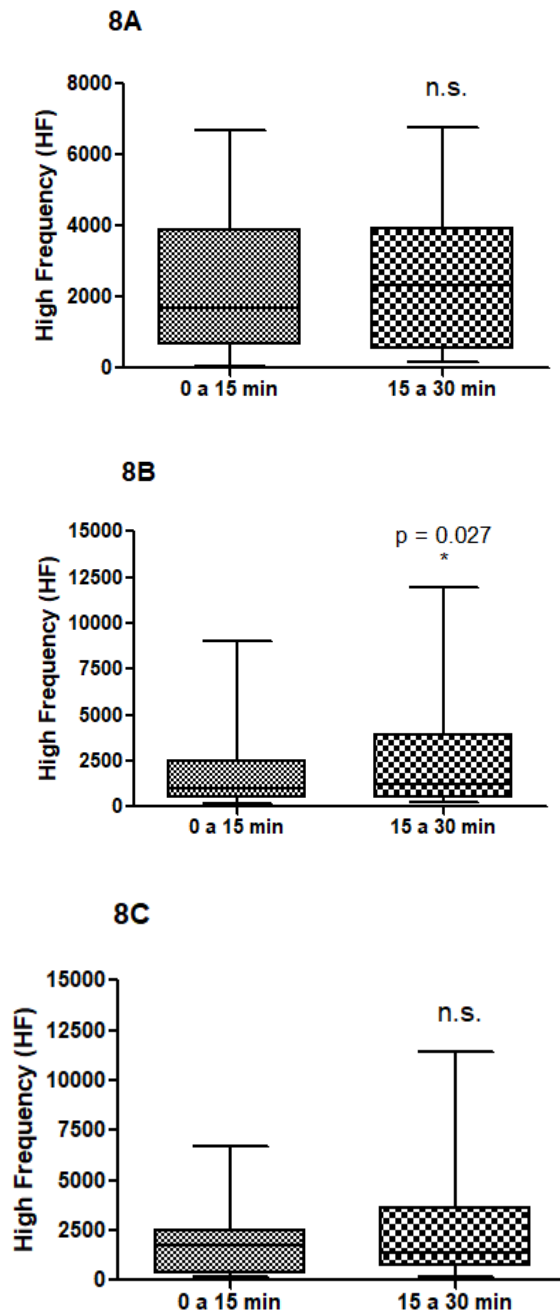


Figura 08: Valores do sinal de Alta Frequência - HF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

4.9 Razão LF/HF

O Gráfico 09A mostra os valores da razão entre os sinais LF e HF. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do valor da razão LF/HF no período controle, onde não foi aplicada nenhuma terapia. Os valores basais médios foram de $1,196 \pm 1,248$ para $1,329 \pm 1,585$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.3928, considerado não significativo.

O Gráfico 09B mostra os valores da razão LF/HF no período de aplicação da terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, houve diferenças significativas da razão no período. Os valores basais médios foram de $1,179 \pm 0,8559$ para $0,8380 \pm 0,4305$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.0268, considerado significativo. Este resultado mostra a redução da razão, especialmente devido ao aumento do sinal HF observado no item anterior.

O Gráfico 09C mostra os valores da razão LF/HF no período de aplicação do Placebo de terapia ILIB transcutânea. Como podemos observar, não houve diferenças significativas do HF no período. Os valores basais médios foram de $1,229 \pm 1,100$ para $0,9650 \pm 0,5508$. Foi utilizado o Teste t-pareado para a comparação dos valores e o p foi igual a 0.1978, considerado não significativo.

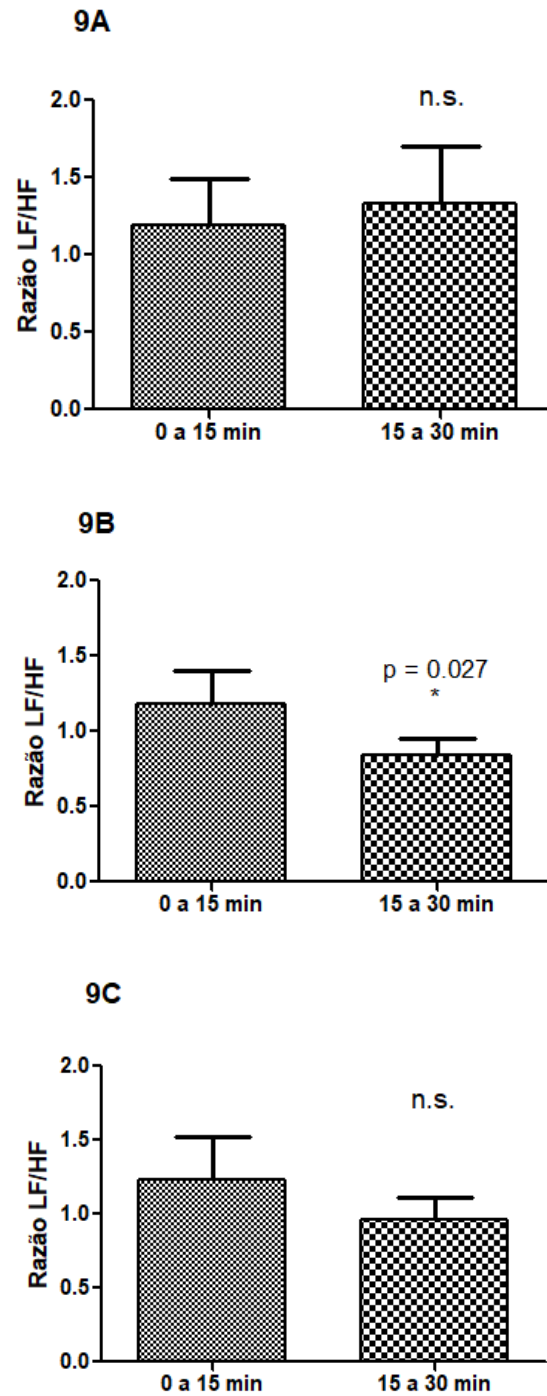


Figura 09: Valores da razão LF/HF de 18 indivíduos analisados durante 30 minutos em repouso, sem aplicação de qualquer terapia. O painel A mostra a coleta controle onde não foi aplicado qualquer tratamento. O Painel B mostra a coleta onde foi aplicado o ILIB transcutâneo no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos. O Painel C mostra a coleta onde foi aplicado o Placebo de ILIB no período de 15 a 30 minutos com 15 indivíduos.

5. Discussão

Os resultados deste estudo demonstram que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado tem um impacto significativo na variabilidade da frequência cardíaca (FC) induzindo aumento de variabilidade e sugerindo também o aumento de estimulação parassimpática em indivíduos saudáveis.

A análise da variabilidade de frequência cardíaca constitui uma ferramenta mais completa de análise da funcionalidade neurocardíaca, sendo possível realizar diagnósticos mais precisos e precoces quando comparado a utilização de valores pontuais de frequência cardíaca.

Nossos achados corroboram os achados de Tomimura et al. (2014), que relataram uma redução significativa na pressão arterial média e na FC em ratos hipertensos tratados com laser de baixa intensidade. De maneira similar, De Moraes et al. (2019) observaram reduções na pressão arterial sistólica e diastólica, bem como na frequência cardíaca, após a fotobiomodulação com laser vermelho em modelos animais.

Esses achados sugerem que a fotobiomodulação pode exercer um efeito cronotrópico negativo, possivelmente mediado pela modulação do sistema nervoso autonômico, mas além disso, induzir o aumento da variabilidade. O aumento da variabilidade da frequência cardíaca pode ser benéfica para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em populações suscetíveis.

Os intervalos RR são os períodos entre batimentos cardíacos consecutivos, e seu número em um período fixo reflete a frequência cardíaca. No nosso estudo, o número de intervalos RR diminuiu significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado, passando de 1090 ± 209 para 1084 ± 213 ($p = 0.0047$) e de 1087 ± 184 para 1038 ± 192 ($p = 0.0041$). Este resultado é consistente com a redução observada na FC, pois uma menor FC resulta em menos intervalos RR dentro de um período fixo de tempo. Este achado reforça a ideia de que o ILIB pode influenciar a atividade autonômica, promovendo uma redução na frequência cardíaca.

O SDNN é uma medida global da variabilidade da frequência cardíaca que reflete a variação total dos intervalos RR ao longo do período de gravação. Observamos uma redução significativa no SDNN durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0127$). Embora possa parecer paradoxal que a variabilidade total diminua, isso pode ser explicado pelo fato de que o ILIB induz um estado

de relaxamento profundo, resultando em menor variabilidade global, mas com uma maior estabilidade do ritmo cardíaco.

O PNN50 é uma medida da variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo, indicando a porcentagem de intervalos RR que diferem em mais de 50 ms entre si. Este índice é um indicador de modulação vagal e atividade parassimpática. Os valores de PNN50 aumentaram significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0055$). Este aumento indica uma maior variabilidade da frequência cardíaca de curto prazo, associada a uma maior atividade parassimpática. Esse achado está alinhado com estudos que mostram que a fotobiomodulação pode aumentar a modulação vagal, contribuindo para uma maior estabilidade do ritmo cardíaco (Baik et al., 2021).

O Índice Triangular é uma medida geométrica da variabilidade da frequência cardíaca, calculada a partir do histograma dos intervalos RR. Os valores do Índice Triangular aumentaram significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado ($p = 0.0138$), indicando uma maior variabilidade da frequência cardíaca. Este resultado sugere que a fotobiomodulação pode promover um estado de relaxamento e recuperação, possivelmente devido ao aumento da atividade parassimpática.

O VLF representa componentes de frequência muito baixa na variabilidade da frequência cardíaca, geralmente associados à regulação termorregulatória e ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. No presente estudo, não observamos diferenças significativas nos valores de VLF durante a aplicação do ILIB-modificado. Os valores basais médios passaram de 911 ± 916 para 1012 ± 1011 ($p = 0.4184$). Isso sugere que a fotobiomodulação não afeta significativamente esses sistemas no contexto do nosso estudo.

O LF representa componentes de frequência baixa e é mediado por reflexos barorreceptores com influências mistas do sistema simpático e parassimpático. Os valores de LF não mostraram mudanças significativas durante a aplicação do ILIB-modificado, passando de 2096 ± 3524 para 1853 ± 2274 ($p = 0.5407$). Este achado pode indicar que a fotobiomodulação não tem um efeito significativo sobre os reflexos barorreceptores ou que a duração da aplicação não foi suficiente para provocar mudanças detectáveis.

O HF representa componentes de alta frequência na VFC, que refletem a atividade parassimpática. Os valores de HF aumentaram significativamente

durante a aplicação do ILIB-modificado, de 1769 ± 2225 para 2450 ± 3055 ($p = 0.0275$). Este achado é importante, pois sugere que a fotobiomodulação promove a atividade parassimpática, um estado associado a uma melhor saúde cardiovascular e menor risco de eventos adversos (Farah, 2020).

A razão LF/HF é um indicador do balanço autonômico simpato-vagal. A razão LF/HF diminuiu significativamente durante a aplicação do ILIB-modificado, de 1179 ± 08559 para 08380 ± 04305 ($p = 0.0268$). Este resultado reforça a ideia de que a fotobiomodulação favorece a atividade parassimpática em relação à atividade simpática, promovendo um estado de relaxamento e recuperação.

A capacidade de aumentar o tônus parassimpático de forma não farmacológica até o momento se restringia a poucos fatores como exercício físico regular e técnicas de respiração controlada, como medido pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos demonstram que programas de treinamento aeróbico e de resistência melhoram significativamente a VFC, refletindo uma maior atividade parassimpática. O exercício promove adaptações autonômicas que aumentam a capacidade do sistema parassimpático de moderar a resposta cardíaca, resultando em uma melhor recuperação do ritmo cardíaco pós-exercício e aumento dos índices de VF. Por outro lado, práticas de respiração profunda e controlada, como a respiração diafragmática e a respiração ritmada, parecem ser eficazes em aumentar o tônus parassimpático. Essas técnicas promovem a ativação do nervo vago, que desempenha um papel crucial na modulação da atividade parassimpática. Estudos mostraram que a respiração lenta, em particular, pode sincronizar os reflexos barorreceptores e aumentar a variabilidade de alta frequência (HF) na VFC, um indicador direto de maior atividade parassimpática. Em nosso estudo, o período de relaxamento simples não foi capaz de alterar os parâmetros de variabilidade analisados, sendo somente eficientes para a redução da frequência cardíaca [50].

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com as observações de Tomimura et al. [1] e De Moraes et al. [2], que relataram reduções na frequência cardíaca e na pressão arterial em modelos animais após a aplicação de fotobiomodulação. Esses estudos fornecem um suporte importante para a ideia de que a fotobiomodulação pode modular parâmetros

cardiovasculares de forma significativa.

No entanto, considerando os efeitos observados sobre a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca, é razoável questionar a segurança do ILIB em pacientes com marcapassos ou arritmias cardíacas. A modulação autonômica induzida pelo ILIB pode interferir com a função de dispositivos cardíacos implantáveis ou exacerbar condições de arritmia. A literatura existente, incluindo os trabalhos de Tomimura et al. e De Moraes et al., sugere uma modulação significativa dos parâmetros cardíacos, o que implica que pacientes com condições cardíacas específicas podem necessitar de avaliações cuidadosas antes de serem submetidos a terapias de fotobiomodulação.

Portanto, com base nos resultados deste estudo e na literatura existente, faz sentido considerar o ILIB como potencialmente contraindicado para pacientes com marcapassos e arritmias cardíacas até que estudos adicionais sejam realizados para avaliar sua segurança e eficácia nessas populações específicas.

6. Conclusões

Nossos resultados indicam que a fotobiomodulação sistêmica com ILIB-modificado pode aumentar a variabilidade de frequência cardíaca através do aumento da potência do sinal parassimpático. Este efeito é consistente com estudos anteriores que mostraram efeitos benéficos da fotobiomodulação sobre parâmetros cardiovasculares.

Comparando com os estudos de Tomimura et al. e De Moraes et al., que demonstraram reduções na pressão arterial e frequência cardíaca em modelos animais após a fotobiomodulação, nossos achados reforçam a hipótese de que essa intervenção pode ser útil na modulação autonômica e na melhoria da saúde cardiovascular. Entretanto, os efeitos autonômicos observados sugerem que o ILIB deve ser utilizado com cautela em pacientes com condições específicas, especialmente em pacientes portadores de marcapassos, até que estudos adicionais possam confirmar sua segurança nessa população.

Estudos futuros devem focar na avaliação dos efeitos do ILIB em populações clínicas específicas e na investigação dos mecanismos biológicos subjacentes às suas ações, a fim de esclarecer seu potencial terapêutico e garantir sua segurança em diferentes contextos de saúde.

Referências bibliográficas

- 1- Furchgott, R. F., Sleator, W., Jr., Mcca~Aan, M. W., And Elchlepp, J., Relaxation of arterial strips by light, and the influence of drugs on this photodynamic effect, J. Pharnacol. and Exp. Therap., 1955, 113, 29.
- 2- Furchgott Rf, Ehrreich Sj, Greenblatt E. The photoactivated relaxation of smooth muscle of rabbit aorta. J Gen Physiol. 1961 Jan;44(3):499-519. doi: 10.1085/jgp.44.3.499. PMID: 13702637; PMCID: PMC2195116.
- 3- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 Nov 27;288(5789):373-6. doi: 10.1038/288373a0. PMID: 6253831.
- 4- Mikhailov V. Development and Clinical Applications of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILIB). Laser Therapy. 2009;18(2):69-83. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/islsm/18/2/18_2_69/_article/-char/ja/.
- 5- KazemiKhoo N, Ansari F. Blue or red: which intravascular laser light has more effects in diabetic patients? Lasers in Medical Science [Internet]. 2015 Jan 1;30(1):363-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304768/>.
- 6- Meneguzzo DT, Ferreira LS, de Carvalho EM, Nakashima CF. Handbook of Low-Level Laser Therapy [Internet]. Penthouse Level, Suntec Tower 3, 8 Temasek Boulevard, Singapore 038988: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2016. Chapter 46 Intravascular Laser Irradiation of Blood; p. 933-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781315364827-47>.
- 7- Baik JS, Lee TY, Kim NG, Pak K, Ko SH, Min JH, et al. Effects of Photobiomodulation on Changes in Cognitive Function and Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Uncontrolled Trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2021 Oct 12;83(4):1513-9.
- 8- Lizarelli R de FZ, Grecco C, Regalo SCH, Esteban Florez FL, Bagnato VS. A pilot study on the effects of transcutaneous and transmucosal laser irradiation on blood pressure, glucose and cholesterol in women. Heliyon.

2021 May;7(5):e07110.

- 9- De Moraes TF, Filho JCC, Oishi JC, Almeida-Lopes L, Parizotto NA, Rodrigues GJ. Energy-dependent effect trial of photobiomodulation on blood pressure in hypertensive rats. *Lasers Med Sci.* 2020 Jul;35(5):1041-1046. doi: 10.1007/s10103-019-02883-5. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31664552.

- 10- da Silva AL, Lopes-Martins RAB, Dos Santos AO, França PDL, Pereira MFF, Lima MO, & Lima FPS. (2023). Effect of photobiomodulation associated with strengthening pelvic floor muscles in volunteers with urinary incontinence: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Lasers in medical science*, 38(1), 278. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03919-7>

- 11- Gonçalves, SR, Tim, CR, Parizotto, NA, Martignago, CCS, Silva, MCP da, Anaruma, CA, ... Assis, L. (2023). Avaliação comparativa dos efeitos da terapia de fotobiomodulação com laser infravermelho e vermelho na atrofia muscular esquelética em modelo de imobilização em ratos. *ABCS Ciências da Saúde*, 48, e023232. <https://doi.org/10.7322/abcshs.2021248.1964>

- 12- Tran, VV, Chae, M., Moon, J. e Lee, Y. Light emitting diodes technology-based photobiomodulation therapy (PBMT) for dermatology and aesthetics: Recent applications, challenges, and perspectives. *Optics and Laser Technology*, (2021). doi: 10.1016/J.OPTLASTEC.2020.106698

- 13- Tomé RFF, Silva DFB, Dos Santos CAO, Neves GV, Rolim AKA, Gomes DQC. (2020). ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases-an integrative literature review. *Lasers in medical science*, 35(9), 1899–1907. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03100-4>

- 14- Carletti L, Araújo IZ, Neves LN dos S., Gasparini Neto VH, & Leite RD (2023). Limiar glicêmico: validade com limiar de lactato e concordância com a variabilidade da frequência cardíaca. *Revista Brasileira de Fisiologia Do Exercício*, 21 (6), 329–339. <https://doi.org/10.33233/rbfex.v21i6.5409>

- 15- Araújo, LM de, Carvalho, CMS de, Amaral, MM, & Santos, L. dos. (2020).

- Variabilidade da Frequência Cardíaca como biomarcador do estresse: revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (12), e34991211125. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11125>
- 16- Lopes PFF, Oliveira MIB de, André SM de S, Nascimento DLA do, Silva CS de S, Rebouças GM, Felipe TR, Albuquerque Filho NJB de, Medeiros HJ de. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Rev Neurocienc [Internet]*. 31º de dezembro de 2013 [citado 29º de abril de 2024];21(4):600-3. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8171>
- 17- Castro P, Lima T de P, Costa RMR, Cunha FA da & Vigário P dos S. (2021). Utilização de cardiofrequencímetros para mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca no repouso: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(11), e575101120026. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.20026>
- 18- Gonçalves CS, Lemos NBAG, Lima GJX de, Silva LW de L, Landim JM, Carvalho AB, Lemos F de A. (2020). Oito semanas de intervenção coordenativa é capaz de modular a variabilidade da frequência cardíaca em idosos? *Journal of Physical Education*, 31(1). <https://doi.org/10.4025/jphyseduc.v31i1.3135>
- 19- Benjamim CJR, Coelho JLG, Feitosa RA, & Santana WJ de. (2021). Ação da Cafeína no Sistema Nervoso Central e na Variabilidade da Frequência Cardíaca / Cafeína Ação no Sistema Nervoso Central e na Variabilidade da Frequência Cardíaca. ID on-line. *Revista de Psicologia*, 15 (54), 405–409. <https://doi.org/10.14295/online.v15i54.2985>
- 20- Farah BQ. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2020Jul;115(1):59–60. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200444>
- 21- Santos PU dos, & Bock E. (2022). Análise computacional da variabilidade da frequência cardíaca a partir de sinais eletrocardiográficos. *O Jornal da Sociedade Acadêmica*, 38–44. <https://doi.org/10.32640/tasj.2022.1.38>
- 22- Maia DTL, Costa DR, Dantas EP de V, Maciel T Dos S, & Osório RAL (2020). Análise da variabilidade da frequência cardíaca em crianças

- submetidas a jogos eletrônicos. *Scientia Medica*, 30(1), e35785. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2020.1.35785>
- 23- Tiwari R, Kumar R, Malik, S, Raj T. e Kumar P. (2021). Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current Cardiology Reviews*, 17 (5). <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201231203854>
- 24- Grégoire JM, Gilon C, Carlier S, Bersini H. Avaliação do sistema nervoso autônomo usando variabilidade da frequência cardíaca. *Acta Cardiológica [Internet]*. 2023;78(6):648–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2023.2177371>
- 25- Corrêa Neto VG, Monteiro ER, & Palma A. (2021). Associação entre os polimorfismos da enzima conversora da angiotensina e o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(6), e53810616100. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16100>
- 26- Apykhtin K, Drozdovska S, Hurenko O, Nahorna A, Pisaruk A, Panchenko Y., & Andrieieva O. (2023). Variabilidade da frequência cardíaca em pessoas com síndrome metabólica. *Envelhecimento e Longevidade*, (1 2023), 1–7. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2023-1-1>
- 27- Ferreira LL, Souza NM de, Bernardo AFB, Vitor ALR, Valenti VE, & Vanderlei LCM. (2013). Variabilidade da frequência cardíaca como recurso em fisioterapia: análise de periódicos nacionais. *Fisioterapia Em Movimento*, 26(1). <https://doi.org/10.1590/s0103-51502013000100003>
- 28- de Souza PVN, Ribeiro AL de A, Trevizan L, Ribeiro DBG, & Bezerra RF de A. (2023). INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA RESPOSTA CARDIORRESPIRATÓRIA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO. *REVISTA FOCO*, 16(10). <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v16n10-182>
- 29- Turcu AM, Ilie AC, Ștefăniu R, Țăranu SM, Sandu IA, Alexa-Stratulat T, Pîslaru AI, & Alexa I. D. (2023). The Impact of Heart Rate Variability Monitoring on Preventing Severe Cardiovascular Events. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(14), 2382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142382>

- 30- Heart Rate Variability Monitoring with Savvy ECG Sensor During Dental Surgery. (2023). doi: 10.23919/mipro57284.2023.10159941
- 31- Lundstrom CJ, Foreman NA, & Biltz G. (2023). Practices and Applications of Heart Rate Variability Monitoring in Endurance Athletes. *International journal of sports medicine*, 44(1), 9–19. <https://doi.org/10.1055/a-1864-9726>
- 32- Rocha, J. de L., Salles, EOT, & Andreão, RV (2023). Detecção de Apneia Obstrutiva do Sono Através da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Revista de Informática em Saúde*, 15 (Especial). <https://doi.org/10.59681/2175-4411.v15.iespecial.2023.1084>
- 33- Santos PU dos, & Bock E. (2022). Análise computacional da variabilidade da frequência cardíaca a partir de sinais eletrocardiográficos. *The Academic Society Journal*. <https://doi.org/10.32640/tasj.2022.1.38>
- 34- Tran NM, Pham NG, Tran TV. Monitoramento da variabilidade da frequência cardíaca com base na etiqueta do sensor de ECG com alimentação própria. *j do elétron & inf syst* [Internet]. 2022;4(2):10–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.30564/jeis.v4i2.5225>
- 35- Milena Č, Romano C, De Tommasi F, Carassiti M, Formica D, Schena E, et al. Linear and non-linear heart rate variability indexes from heart-induced mechanical signals recorded with a skin-interfaced IMU. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2023;23(3):1615. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/s23031615>
- 36- Krause E, Vollmer M, Wittfeld K, Weihs A, Frenzel S, Dörr M, Kaderali L, Felix S B, Stubbe B, Ewert R, Völzke H, & Grabe HJ. (2023). Evaluating heart rate variability with 10 second multichannel electrocardiograms in a large population-based sample. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1144191. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144191>
- 37- Li X, Hu C, Meng A, Guo Y, Chen Y, & Dang R. (2022). Heart rate variability and heart rate monitoring of nurses using PPG and ECG signals during working condition: A pilot study. *Health science reports*, 5(1), e477. <https://doi.org/10.1002/hsr2.477>
- 38- Ferrari F, Silveira ADD, & Stein R. (2023). Comments Regarding the

- Athlete's Electrocardiogram in the Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - 2022Reply. Comentários Sobre o Eletrocardiograma do Atleta nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. Arquivos brasileiros de cardiologia, 120(1), e20220670. <https://doi.org/10.36660/abc.20220670>
- 39- Sinha M, Behera AK, Sinha R, Parganiha A, Pande B, Sharma R, et al. Ritmicidade circadiana da variabilidade da frequência cardíaca e seu impacto na modulação autonômica cardíaca na asma. *Cronobiol Int* [Internet]. 2021;38(11):1631–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2021.1938595>
- 40- Lima e Silva L, Vale RGDS, Mello DB, Ferreira LDS, Silva ML, & Moreira Nunes RA. (2022). Análise do Estresse Cognitivo por Termografia, Marcadores Salivares, Pressão Arterial e Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Pan American Journal of Medical Thermology*, 9. <https://doi.org/10.18073/pajmt.2022.9.003>
- 41- KANDEL, ERIC. R. et al. Fundamentos da neurociência e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara koogan/prentice-hall do Brasil, 2000. 591P.
- 42- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973p.
- 43- Jambassi Filho, JC, Cyrino, ES, Gurjão, ALD, Braz, IA, Gonçalves, R., & Gobbi, S. (2010). Estimativa da composição corporal e análise de concordância entre analisadores de impedância bioelétrica bipolar e tetrapolar. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 16 (1), 13–17. <https://doi.org/10.1590/s1517-86922010000100002>
- 44- PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation. Res.* v.59, n.2, p.178-193, 1986.
- 45- Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17–32
- 46- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing

techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060–74.

- 47- MARPLE Jr L, **Digital Spectral Analysis with Applications**. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1987. 48 - MYERS, G.A.; MARTIN, G.J.; MAGGID, N.M. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. **IEEE Trans Bio Eng.**, v.65, p.1149-1156, 1986.
- 49- KLEIGER, R.E. et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. **Am J Cardiol**, v.68, p.626-663, 1992.
- 50- Tomimura S, Silva BP, Sanches IC, Canal M, Consolim-Colombo F, Conti FF, De Angelis K, Chavantes MC (2014) Hemodynamic effect of laser therapy in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol* 103(2):161–164.

Anexos

Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE). Prezado participante, _____,

você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa:

“POTENCIALIZAÇÃO DO DESEMPENHO ESPORTIVO A PARTIR DA TERAPIA DE LED (LIGHT EMITTING DIODE): UMA PERSPECTIVA ANALÍTICA RANDOMIZADA E CONTROLADA”.

Desenvolvida por Doutor Alberto Souza de Sá Filho docente de Programa de Pós-graduação Stricto Sensu Mestrado e Doutorado em Movimento Humano e Reabilitação, - Unievangelica. O objetivo central do estudo é: Identificar os efeitos agudos e crônicos de protocolos baseados na terapia de Led no desempenho esportivo assim como suas respostas a níveis hemodinâmicos e fisiológicas.

O convite da sua participação se deve ao interesse dos pesquisadores em investigar os efeitos agudos e crônicos de um programa de exercícios baseado em laser led e seus efeitos sobre desfechos de recuperação muscular, dano muscular e variabilidade de frequência cardíaca; por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde irão declarar ter ciência de que o procedimento ao qual vão se submeter é voluntário, gratuito e experimental. Os participantes poderão levar este documento para sua casa, ler e discutir com alguém de sua confiança, para depois assinar e devolver ao pesquisador.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma.

Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas, todos os dados obtidos referentes à avaliação ficarão sobre responsabilidade dos pesquisadores responsáveis e colaboradores destinados, restritamente ao uso acadêmico, qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, o presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizadas na resolução 466 em 2012, no Brasil. O estudo será desenvolvido na Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, com a aprovação do comitê de ética em pesquisa.

Será esclarecido que o participante terá acesso a todas as informações e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano, se assim o desejar.

A sua participação consistirá em responder a um questionário sociodemográfico e participação nas avaliações (procedimento de análise de composição corporal e exercícios). Os participantes deverão estar com roupa de academia apropriada para realizar atividades, tais como short ou leg e camiseta de malha, para realizar todas as etapas no qual terão duração de aproximadamente 30 minutos e acontecerá na UniEVANGÉLICA. O projeto será desenvolvido na Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, o qual possui infraestrutura e pessoal acadêmico-profissional necessário para

realização do mesmo com sala apropriada e todos os equipamentos no Laboratório Integrado de Neurociência e Condicionamento Físico - LINC. A Universidade possui capacidade técnica e de infraestrutura, assim como apoio institucional suficiente para garantir a realização do projeto e os pesquisadores irão custar passagem de ônibus para os participantes.

Rubrica de Ciência do Participante:

1/3

Rubrica do Pesquisados

Essa pesquisa não oferece risco maior do que o participante já está acostumado na sua rotina diária de exercícios, considerando que todos são ativos e não estarão fazendo nada distantes da sua rotina de exercícios, caso haja desconfortos comprovados como consequência de sua participação na pesquisa, os participantes serão acolhidos com a condução dos pesquisadores, que cuidarão de tais eventos.

Para este projeto será utilizado na instituição o Laboratório Integrado de Neurociência e Condicionamento Físico - LINC para análise aguda e dos desfechos crônicos do treinamento baseado em novas tecnologias de LED. Os dados serão armazenados no computador do laboratório, mas somente terão acesso a pesquisadora e seu orientador. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/UniEVANGÉLICA.

O benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de treinamento. O benefício indireto é que a partir destas avaliações teremos embasamento científico para o desenvolvimento de estudos futuros verificando efeitos de intervenções mais específicas apropriadas ao desenvolvimento de novas perspectivas tecnológicas para o treinamento e suas complexidades. Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na dissertação / tese.

Contato com o(a) pesquisador(a) responsável: Pedro Augusto Querido Inacio – (62) 995087557 Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária-Anápolis/GO CEP: 75083-580

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA

Eu, _____ RG nº _____, abaixo assinado, concordo voluntariamente em participar do estudo acima descrito, como participante. Declaro ter sido devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha participação. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e recebi telefones para entrar em contato, a cobrar, caso tenha dúvidas. Fui orientado para entrar em contato com o CEP - UniEVANGÉLICA (telefone 3310-6736), caso me sinta lesado ou prejudicado. Foi-me garantido que não sou obrigado a participar da pesquisa e posso desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Recebi uma via deste

documento.

Anápolis, ____ de _____ de 20__,

Assinatura do participante da pesquisa
Responsável

Assinatura do Pesquisador

Rubrica de Ciência do Participante:

2/3

Rubrica do Pesquisados

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

Tel e Fax - (055) 62- 33106736.
cep@unievangelica.edu.br

E-Mail:

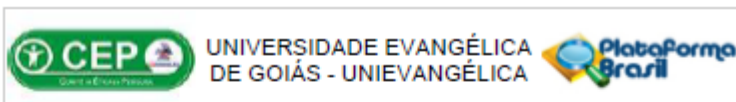
Rubrica de Ciência do Participante:

3/3

Rubrica do Pesquisador:

Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: POTENCIALIZAÇÃO DO DESEMPENHO ESPORTIVO A PARTIR DA TERAPIA DE LED (LIGHT EMITTING DIODE): UMA PERSPECTIVA ANALÍTICA RANDOMIZADA E CONTROLADA.		
Pesquisador: Alberto Souza de Sá Filho		
Área Temática:		
Versão: 4		
CAAE: 72880823.0.0000.5076		
Instituição Proponente: Universidade Evangélica de Goiás		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 6.651.115		
Apresentação do Projeto:		
Em conformidade como o número do parecer: 6.444.264		
Objetivo da Pesquisa:		
Objetivo geral		
Analisar respostas agudas e crônicas sobre aplicação de terapia de LED sobre os desfechos de performance, recuperação muscular, alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, bem como, parâmetros fisiológicos.		
Objetivos Específicos		
a) Estabelecer o efeito agudo de alteração do diâmetro carotídeo diante da aplicação de LED, bem como, alterações cognitivas (atenção, velocidade de reação e controle inibitório) e de ativação cortical via EEG.;		
b) Analisar as alterações hemodinâmicas (pressão arterial) e cardiovasculares (débito cardíaco, variabilidade da frequência cardíaca e comportamento da frequência cardíaca) diante da biofotomodulação por LED (Light Emitting Diode);		
c) Determinar os efeitos da terapia de LED aplicada a região carotídea sobre um o desempenho humano em teste esforço progressivo máximo de cicloergômetro;		
d) Analisar os efeitos da aplicação de LED em membros inferiores durante e após um protocolo até		
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515 UF: GO Município: ANÁPOLIS Telefone: (62)3310-6738 Fax: (62)3310-6836 E-mail: cep@unievangelica.edu.br		



Continuação do Parecer: 6.081.115

a exaustão de força para determinar o nível de recuperação muscular comparado a condição controle;
e) Analisar os efeitos da aplicação de LED em membros inferiores durante e após um protocolo até a exaustão de sprints máximos em cicloergômetro para determinar o nível de recuperação muscular comparado a condição controle;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em conformidade com o número do parecer: 6.444.264

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de pós-graduação Mestrado de Movimento Humano e Reabilitação, da Universidade Evangélica de Goiás - UNIEVANGÉLICA sob orientação do Prof. Dr. Alberto Souza de Sá Filho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com as recomendações previstas pela RESOLUÇÃO CNS No. 466/2012 e demais complementares o protocolo permitiu a realização da análise ética. Todos os documentos foram analisados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

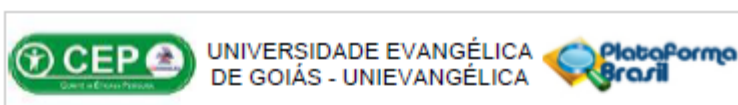
Lista de pendências

1. Projeto de pesquisa

a. No item metodologia lê-se: Estes serão convidados e incluídos a participar do estudo via chamadas e propagandas realizadas durante o primeiro semestre de 2023 até 2025. Apresentar a chamada pública e propaganda que estará disponível para o participante de pesquisa para análise ética. ANÁLISE: No item metodologia as chamadas públicas, serão realizadas através de postagens em redes sociais do pesquisador responsável e folder espalhados pelos murais da universidade seguem em anexo o modelo de divulgação. O qual foi anexado também no documento. PENDÊNCIA ATENDIDA.

b. Apresentar o instrumento de coleta de dados. ANÁLISE: De acordo com o pesquisador lê-se: Os instrumentos de coletas de dados serão diversos e estão de acordo com os objetivos do estudo. Entendemos que os instrumentos se encontram descritos devidamente na sessão procedimentos, onde apresentamos o passo a passo de cada uso. Por exemplo, será utilizado um aparelho de laser

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5	CEP: 75.083-515
Bairro: Cidade Universitária	
UF: GO	Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-6736	Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



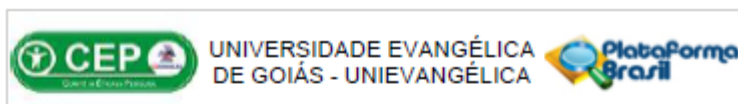
Continuação do Parecer: 6.051.115

led portátil, este será nosso instrumento padrão. Quando observamos na brochura principal na sessão procedimentos, subseção "medidas de ultrassom", observamos: "A ultrassonografia Mindray modo-B modelo M6 irá ser usada para determinar a espessura do reto femoral (RF) usando uma sonda linear com frequência de 6-14 mega-hertz (MHz) modelo L14-6Ns". Em outra subseção "Escala de Medida Subjetivas" apresentamos que: Todas as escalas serão aplicadas antes e após a sessão de exercício. As escalas são descritas detalhadamente abaixo. Escala de Ativação Corporal (Felt Arousal Scale). O nível de excitação foi analisado de forma autopercebida durante as condições experimentais: pré e pós-exercício físico realizado. Essa escala varia linearmente de 1 = pouco ativado, até 6 = muito ativado, com seus valores intermediários. Escala de Sensações (Feeling Scale). As dimensões das respostas afetivas são determinadas pelo nível de sensação positiva, neutra, ou ruim, proporcionada pelo exercício aeróbico, sendo distribuídos em uma escala ordinal bipolar, variando de zero (0) como uma posição neutra; +1 = razoavelmente bom a +5 = muito bom; -1 = razoavelmente ruim, até o -5 = muito ruim. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço (PSE). Foi utilizada a escala linear de PSE adaptada (0 a 10) conforme produzida e descrita por Borg, onde "0" se refere a percepção de esforço 'extremamente leve', chegando até a "fadiga total". Os modelos das escalas foram devidamente anexados no documento brochura na parte anexos. PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Esclarecer de que forma os convidados serão abordados para participar da pesquisa, em que local e quem será o responsável por essa abordagem. Quem estará na sala durante a realização dos movimentos (privacidade/ confidencialidade)? ANÁLISE: Os participantes que entrarem em contato através da divulgação pelo campus da universidade, em contato direto com o pesquisador responsável, todas as informações serão compartilhadas ao participante pelo pesquisador ou qual irá ocorrer dentro das dependências do laboratório LINC, ou se o voluntário optar via whatsapp, tendo um contato exclusivo entre o participante e o pesquisador, afim de evitar qualquer constrangimento ou divulgação de dados do participante. PENDÊNCIA ATENDIDA.

d. Apresentar a faixa etária do estudo. Qual será a modalidade de atletas de alta performance??? ANÁLISE: Os participantes da pesquisa aptos a participar devem contemplar uma faixa etária de 18-35 anos de idade para ambos os sexos masculino e feminino. De alta performance na corrida, sendo atletas que já correm e sejam federados, no caso de levantadores de peso atletas que já competiram em alguma competição federada, e para as demais modalidades esportivas os atletas que participaram ou participam de campeonatos em

Endereço: Av. Universitária, Km 9,5
Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
UF: GO Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-8738 Fax: (62)3310-8836 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

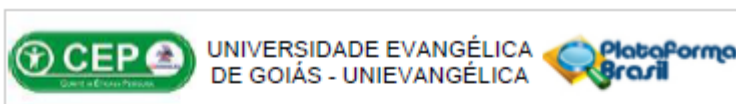
suas respectivas áreas e que sejam federados em seus respectivos comitês, pendência ajustada no documento. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

e. No item metodologia lê-se: Esta etapa consistirá na realização de um protocolo de exercício de força até a exaustão. Os participantes serão recrutados a partir de chamada pública. Um processo de randomização será realizado para distribuição dos sujeitos em 2 grupos: a) grupo LED; b) grupo placebo. Como se trata de um ensaio clínico randomizado e controlado o pesquisador deverá assegurar caso os efeitos do grupo experimental forem comprovados, o grupo controle terá direito a intervenção depois? Qual será a intervenção no grupo controle? A resolução 466/12 assegura a assistência dos participantes do grupo controle nos itens III.3.d e IV.4b. **ANÁLISE:** Por ser tratar de um estudo randomizado o grupo controle não poderá receber a intervenção com led, eles apenas passaram pela intervenção de treinamento, caso comprovado a eficácia do protocolo após a finalização dos experimentos e divulgação dos resultados, caso os participantes se interessem, nosso laboratório se compromete a estar apto para que o grupo placebo possa passar por um a sessão experimental com o equipamento se assim este desejar. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

f. No item benefícios lê-se: o benefício direto será o feedback, em forma de um relatório, que os participantes receberão após a pesquisa das avaliações completas de exercícios. Quanto ao benefício direto foi estabelecido a entrega de um relatório. Este relatório será autoexplicativo? Contará todos os resultados? **Esclarecer.** **ANÁLISE:** O benefício através do feedback após a coleta de dados será compartilhado em um relatório auto explicativo, explicando de forma clara os resultados deixando evidente para os participantes se as intervenções com o led para a perspectiva do exercício é positiva ou não, além do documento, os participantes poderão entrar em contato direto com o pesquisador responsável para entender melhor os resultados e suas possíveis implicações, sejam os resultados encontrados positivos ou negativos. Esse documento não pode ser anexado no presente momento da submissão deste projeto pois só será plausível redigir tal após os resultados encontrados. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

g. **Esclarecer** de que maneira será feita a randomização dos participantes da pesquisa. **ANÁLISE:** A aleatorização para os grupos será feita através de sortelo simples, onde cada participante irá escolher um número 0 ou 1 onde o grupo zero contempla a intervenção e o grupo 1 contempla a intervenção mais placebo. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANÁPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

h. Incluir os riscos e como minimizar relacionados ao procedimento da análise de composição corporal (constrangimento). O pesquisador não mencionou o item de proteção para o participante que deverá disponibilizar o óculo escuro de proteção. ANÁLISE: Para a análise de composição corporal será utilizado um equipamento de bioimpedância, que faz parte dos materiais de avaliação do laboratório, para este tipo de análise não se faz necessário a retirada de qualquer vestimenta a não ser o tênis e meia, dessa forma o constrangimento que o participante possa vir a sentir já é minimizado pela metodologia do próprio equipamento, é para aplicação do led tanto o pesquisador como o participante receberam óculos de proteção. Assim como a aplicação será feita dentro do laboratório, no qual durante apenas o pesquisador e o participante estarão presentes afim de evitar qualquer possível danos a terceiros que queiram acompanhar o voluntário. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. TCLE

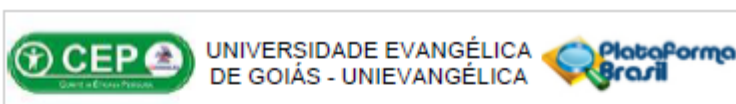
a. Padronizar o objetivo do projeto com o apresentando no TCLE. ANÁLISE: Objetivo padronizado com o redigido no texto. PENDÊNCIA ATENDIDA.

b. Esse documento trata-se de um convite à participação no estudo, portanto todo o texto deverá ser redigido numa linguagem direta ao participante (o Senhor ou Você está sendo convidado ...). Padronizar a forma de tratamento ao participante da pesquisa em todo o texto. Ora o participante é tratado em segunda pessoa ("você") ora em terceira pessoa. Adequar. ANÁLISE: Padronização da forma de tratamento afim de deixar o texto em uma linguagem mais compreensível o termo você foi usado para se referir ao participante da pesquisa. PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. Substituir os termos técnicos por palavras compreensíveis aos participantes. ANÁLISE: Os termos formais foram adequados para uma linguagem mais informal, para melhor entendimento a leitura do documento pelo voluntário a pesquisa PENDÊNCIA ATENDIDA.

d. TODOS os procedimentos da pesquisa devem ser descritos de forma clara, simples, sem os termos técnicos, informando o local de coleta dos dados e o tempo gasto em cada uma delas. TODAS as etapas. Sugestão: colocar fotos para deixar mais claro. ANÁLISE: Os procedimentos foram explicados de forma correta e de fácil entendimento, durante a leitura do documento os voluntários poderão questionar sobre os demais métodos caso tenham alguma dúvida. Foram???

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer 5.051.115

Que documento?? TODOS os procedimentos deverão estar presente no TCLE para o participante decidir ou não em participar do estudo. Todos os procedimentos de acordo com o objetivo: Analisar respostas agudas e crônicas sobre aplicação de terapia de LED sobre os desfechos de performance, recuperação muscular, alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, bem como, parâmetros fisiológicos. devem constar no TCLE. De acordo com o pesquisador o documento está se referindo ao próprio TCLE, durante a leitura o participante tem livre acesso para questionar o pesquisador sobre os procedimentos, seguindo as orientações do CEP adicionamos os objetivos secundários no documento TCLE, e os equipamentos utilizados, ultrassom, led e os exercícios. PENDÊNCIA ATENDIDA.

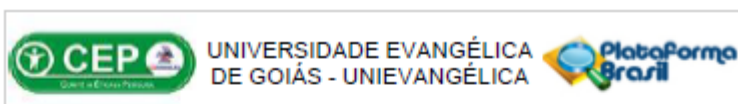
e. Informar nos telefones de contatos com os pesquisadores como realizar ligações a cobrar (ou sem ônus aos participantes). ANÁLISE: Telefone para contato e ligações sem ônus foi devidamente informando na página 2/3 no TCLE, além das ligações a cobrar o número de contato possui whats up, facilitando ainda mais o contato entre pesquisador e voluntário. PENDÊNCIA ATENDIDA.

f. No TCLE lê-se: O convite da sua participação se deve ao interesse dos pesquisadores em investigar os efeitos agudos e crônicos de um programa de exercícios baseado em laser led e seus efeitos sobre desfechos de recuperação muscular {...}. Será laser?? Ou será led?? Quais os parâmetros que serão utilizados? Aquecer no projeto e no TCLE. ANÁLISE: O pesquisador esclarece que: A intervenção utilizada será LED ((LIGHT EMITTING DIODE)), devidamente ajustado conforme sugerido, os parâmetros utilizados serão os indicados pelos fabricantes. Devidamente adequado no projeto e no TCLE. Ainda consta no projeto o laser? Adequar. NOVA ANÁLISE: A intervenção utilizada será LED ((LIGHT EMITTING DIODE)), devidamente ajustado conforme sugerido, retiramos o termo laser do TCLE, no documento brochura, na parte de introdução achamos prudente deixar a nomenclatura laser led, pois esta é a forma descrita para a construção bibliográfica da introdução, artigos que constam nas referências usam essa terminologia, de fato talvez exista um hiato sobre qual a nomenclatura adequada, mas para o presente estudo adotamos a abreviação de LED. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Declaração coparticipante - Termo de anuência

a. Apresentar todos os riscos e como minimizar para ficar em consonância com o apresentando no projeto. ANÁLISE: Foi retirado o documento. ESCLARECER. NOVA ANÁLISE: A pendência foi ajustada e foi anexada na declaração sobre os possíveis riscos que seguem consonância com o que está

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.051.115

descrito no projeto Brochura. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador responsável o envio do RELATÓRIO FINAL a este CEP, via Plataforma Brasil, conforme cronograma de execução apresentado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2189350.pdf	24/12/2023 17:04:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PJ_LED_BROCHURA_24.docx	24/12/2023 17:04:03	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_Unievange.pdf	24/12/2023 17:02:59	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	cep.pdf	24/12/2023 17:01:11	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_led_24.docx	24/12/2023 16:59:03	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_do_pesquisador_led_assinado.pdf	23/10/2023 16:47:49	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoled.pdf	06/08/2023 10:24:40	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Orçamento	RECURSOS_FINANCEIROS_led.docx	02/08/2023 15:24:12	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DO_PROJETO_LED.docx	02/08/2023 15:22:05	Alberto Souza de Sa Filho	Aceito

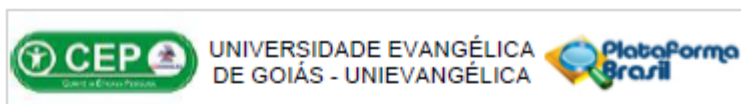
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 6.061.115

ANAPOLIS, 15 de Fevereiro de 2024

Assinado por:
Constanza Thaise Xavier Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
UF: GO Município: ANAPOLIS
Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br

Página 08 de 08

Anexo III. Artigo Publicado

Analyzing the correlation between body composition variables and cellular phase angle via computerized bioelectrical impedance analysis (BIA)

Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins^{1,4}, Andria C. Quilici², Gabriela M. Gomes³, Paulo Ricardo França², Pablo Miguel de J. Pereira², Nicolle B. Souza², Osvaldo S. de Araújo Junior², Larissa Gomes², Pedro S. L. Lopes-Martins², Maria Eduarda N. Silva³, Patrícia Sardinha Leonardo²

¹ Laboratory of Biophotonics and Experimental Therapeutics (LABITEX), Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

² Laboratory of Health Technologies (LATES), Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

³ Scientific Initiation Program of the Medicine Course, Evangelical University of Goiás (UnivEvangelica), Anápolis (GO), Brazil.

⁴ Post-graduate Program in Bioengineering, Brazil University, Itaquera - São Paulo (SP), Brazil.

Abstract:

Background: Various diseases and pathological conditions, as well as inflammatory processes, either in isolation or in combination with advanced age, can lead to significant alterations in body composition. This study investigates the correlation between various body composition metrics and the cellular Phase Angle (PhA) through Computerized Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) in a diverse age group of individuals ranging from 18 to 80 years. **Objective:** Our aim was to explore the interplay between body composition variables such as Body Mass Index, Lean Body Mass, Skeletal Muscle Mass, and their potential influence on the cellular integrity as indicated by PhA. **Methods:** Utilizing a dataset of 199 participants, we employed both linear and advanced machine learning models, including Random Forest regression, to analyze the predictive relationships and variable importance within our body composition metrics. **Results:** Initial analyses revealed strong correlations between mass-related measures and suggested complex relationships with the PhA, an indicator of cellular health and membrane integrity. The Random Forest model significantly outperformed simple linear regression in predicting PhA, emphasizing the nonlinear nature of these relationships and the importance of a comprehensive approach in body composition assessment. **Conclusion:** Our findings highlight the nuanced interactions between body composition variables and their collective impact on cellular health as measured by PhA. This study underscores the potential of utilizing PhA alongside traditional metrics for a more nuanced understanding of body composition and its implications for health. Future research should continue to leverage advanced statistical and machine learning techniques to further elucidate these complex relationships, with implications for nutritional, sports medicine, and biomedical fields.

Keywords: Body composition; cellular phase angle; bioelectrical impedance analysis; body mass index.

Corresponding author: Rodrigo Alvaro Brandão Lopes-Martins

E-mail: ralopecmartins@gmail.com

Received: 03 Apr, 2024.

Accepted: 10 May, 2024.

Published: XX XXX, 2024.

Copyright © 2023. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.



BACKGROUND

Various diseases and pathological conditions, as well as inflammatory processes, either in isolation or in combination with advanced age, can lead to significant alterations in body composition⁽¹⁾. Often, these alterations manifest as weight loss and reduced muscle mass, along with imbalances in fluid volume. These challenging characteristics need to be explored in order to reduce the risk of worse functional and clinical

outcomes^{12,20}. However, a key focus of therapeutic interventions should be on restoring/preserving muscle mass and function, not merely body weight¹⁸, as muscle mass reduction - regardless of age and body weight - can influence the onset, progression, treatment response, and health outcomes¹⁶.

As first-line screening tools, weight loss and body mass index (BMI) lack sensitivity for detecting muscle mass loss and can even lead to misleading conclusions about patients' nutritional status and physical composition, as well as being uninformative for distinguishing between body water compartments and their distribution^{12,21}. This issue becomes especially pronounced in elderly patients, due to conditions like sarcopenia and frailty, which are difficult to diagnose.

In humans, muscle mass remains relatively stable during early life, but after the age of 30, a natural process of muscle mass reduction begins at a rate of 0.5 to 1.0% per year. With aging, the impaired balance between protein synthesis and proteolysis in skeletal muscle results in a progressive decline in mass, strength, and function of the skeletal muscle, defined as sarcopenia²⁰. In terms of human health, sarcopenia is associated with an increase in adverse outcomes, including falls, functional decline, frailty, and mortality.

In this context, the bioelectrical impedance analysis (BIA) method has become extremely popular for assessing body composition because it is an easy-to-use, portable, quick, relatively inexpensive, and non-invasive technology. Consequently, BIA is widely used in hospitals, clinics, and other healthcare facilities. However, BIA does not directly measure body fat and lean mass but measures the whole-body impedance, i.e., the body's opposition to an alternating current. Impedance consists of two components, resistance (R) and reactance (Xc)²². The R is derived from the amount of intracellular and extracellular water (ECW), while Xc depends on the integrity of cell membranes. Body fat and lean body mass are calculated using R and Xc in a regression equation created from a reference method, such as isotope dilution or dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), used to measure body composition in healthy individuals without fluid imbalance, body shape abnormalities, or apparent disease^{23,24}. Therefore, BIA can provide reliable information on body composition in healthy individuals but may not be accurate in patients with diseases, as they may have altered levels of intracellular or ECW, abnormal body weight, or other dysfunctions²⁵. Consequently, body composition assessed by BIA in patients with acute or chronic disease, systemic edema, malnutrition, or pathological obesity should be evaluated with caution.

Specifically, the Phase Angle (PhA) is a useful indicator of cell membrane integrity, the distribution of water between intracellular and extracellular spaces, and the prediction of body cell mass, as they are described by the components of electrical impedance (Z), R, (function of the volume of intracellular and extracellular fluid) and Xc (function of the dielectric material of tissue cells). The PhA is geometrically calculated from R and Xc measured at 50 kHz.

The PhA can be simply calculated as an arctangent using the raw data of R and Xc at a frequency of 50 kHz, as follows: $(Xc/R) \times 180^\circ/\pi$. Thus, the PhA is obtained directly from the BIA without using a regression equation²⁶. Previous studies have shown that PhA can be an indicator of cellular health and that a higher value reflects greater cellularity, integrity of cell membranes, and better cellular function^{27,28,29}.

In healthy adults, the main determinants of the phase angle appear to be age, gender, and BMI⁽¹²⁾. According to some studies, the phase angle decreases with increasing age due to a reduction in X_c because of muscle mass loss. Additionally, men have a higher PhA than women due to their greater body muscle mass. The PhA increases with an increase in BMI due to the change in the amount of muscle mass and fat. A recent systematic review showed that PhA is associated with total body protein, muscle mass, and grip strength and suggested that PhA is a useful marker of muscle mass and function⁽¹³⁾.

Evidence indicates that malnutrition, inflammation, and oxidative stress impair the electrical tissue properties, leading to a lower PhA⁽¹⁴⁾. PhA has a prognostic impact in various disease scenarios. Compared to healthy individuals, a low PhA has been shown to be predictive of decreased survival in various chronic diseases and acute stress conditions. Furthermore, as muscle strength is related to intracellular water (ICW) and ICW with PhA, it has been found that PhA is directly associated with muscle strength from childhood to old age and in various conditions^(14,15).

The objectives of the present study were to assess the body composition of individuals aged 18 to 80 years through BIA and to characterize the studied population, according to different age groups. Additionally, we aimed to evaluate the degree of correlation between the variables analyzed by BIA, identify determinant variables of body composition that may influence or determine the behavior of others using complex statistical methods, and identify possible correlations among the analyzed variables, and identify one or more that may influence the cellular PhA.

METHODS

A total of 199 body composition records obtained through BIA (Tera Science, S/Campos - SP, Brazil) from September to December 2023 were analyzed. The study adhered to Resolution 466/2012 of the National Health Council and was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 63398622.8.0000.5076; Nº. 5.736.112). All participants were recruited through a public call in an extension project currently underway at the university and were provided with a consent form detailing the experimental procedures, potential risks, and discomforts involved in the study. This information was also thoroughly explained verbally. After selection, acceptance, and understanding of the physical exercise's inherent risks, all participants signed the consent form.

This study aimed to explore the complex relationships between various body composition metrics, including but not limited to BMI, PhA, Lean Body Mass, and skeletal muscle mass. Initial exploratory data analysis involved calculating Pearson correlation coefficients to identify linear relationships between variables. Subsequently, recognizing the limitations of linear models in capturing the nuanced interactions among the studied variables, we employed more sophisticated machine learning techniques, specifically Random Forest regression, to delve deeper into the predictive relationships and variable importance.

Data Preparation

The dataset comprised measurements of body composition metrics from a cohort of individuals. Each entry included demographic information (age and height), alongside specific body composition measurements such as BMI, PhA, lean body mass, skeletal muscle mass, among others. Preliminary data cleaning involved handling missing values by imputing them with the mean of their respective variables to maintain the integrity and distribution of the dataset.

Exploratory Data Analysis

The exploratory data analysis (EDA) phase began with calculating Pearson's correlation coefficients between all pairs of variables, visualized through a heat map. This step aimed to identify initial linear relationships and guide the subsequent modeling efforts.

Linear Regression Analysis

A simple linear regression model was first employed to understand the predictive power of the selected independent variables on the PhA, considered a crucial indicator of cellular health and nutritional status. The dataset was split into training (80%) and testing (20%) subsets to validate the model's predictive performance. However, the linear model's limited capability to capture complex relationships was evident through low R-squared values, indicating a poor fit.

Random Forest Regression

Given the limitations observed with linear regression, we advanced to a Random Forest regression model. Random Forest, an ensemble learning method that utilizes multiple decision trees to improve prediction accuracy and control over-fitting, was deemed suitable for our data's complexity. The model was trained on the same training subset, with hyperparameters tuned to optimize performance based on cross-validation scores within the training data. The Random Forest model's performance was evaluated through the R-squared metric on the testing subset, demonstrating a significant improvement in predictive accuracy compared to the linear model. Furthermore, the feature importance generated by the Random Forest model provided insights into which variables most significantly influenced the PhA, offering a deeper understanding of the underlying relationships within the body composition data.

Cross-Validation

To ensure the robustness and generalizability of our Random Forest model, we employed k-fold cross-validation with k set to 5. This method further validated the model's effectiveness across different subsets of the data, providing a comprehensive view of its predictive stability and accuracy. The methodology employed in this study illustrates the importance of utilizing advanced statistical and machine learning techniques to uncover the intricate relationships in body composition data. While initial linear analysis offered foundational insights, the application of Random Forest regression unveiled deeper predictive relationships and variable importance, contributing valuable knowledge towards the understanding of body composition metrics and their impact on health.

RESULTS

In this study, we studied the variables of 199 participants in the research project. Figure 01 shows the histogram of age frequencies of the subjects assessed at the Health Technologies Laboratory.

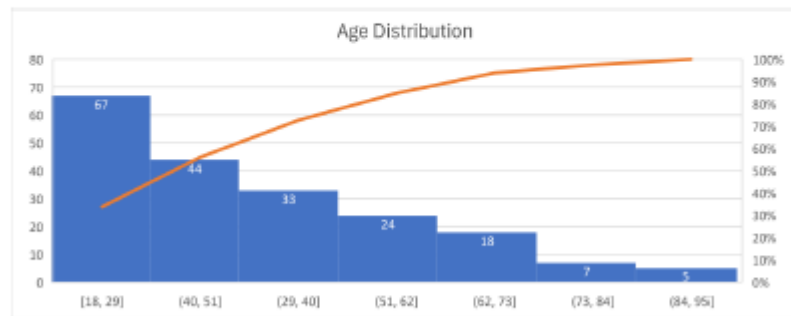


Figure 01. Age distribution of the 199 subjects.

Note: The numbers inside the columns indicate the number of participants for each age interval

1st Phase Analysis

The body composition data sheet contains various measurements and indexes crucial for understanding an individual's physical and health condition. Table 01 displays the utilized data, which includes the following analyzed variables and linear correlations one to one of all data.

Linear Regression demonstrated that there is a strong positive correlation between measures related to mass (such as Lean Mass, Skeletal Muscle Mass, ICW, Total Body Water), indicating that, as expected, individuals with more lean mass tend to have a higher volume of body water and greater skeletal muscle mass. Figure 02 demonstrate the strong positive correlation between Muscle mass (Kg) and the contents of ICW, with a $R^2 = 0.9317$.

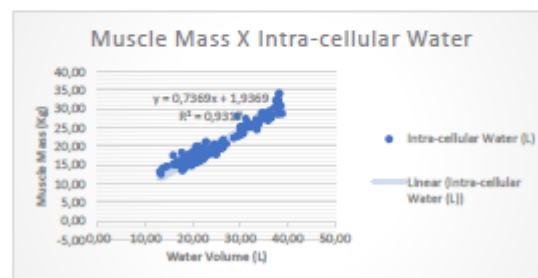


Figure 02. Linear Regression of Muscle mass and Intra-cellular Water of 199 subjects

Table 01. Correlation of all data

	Age	Height	BMI	Phase Angle	Lean Mass	Muscle Mass	Muscle Mass Index	Extra-celular Water	Intra-celular Water	Total Water	Water in Lean mass	Fat weight	%fat	Basal Metabolic Index	muscle/fat ratio
Age	1	-0,3	0,3	-0,48	-0,07	-0,29	-0,26	0,04	-0,09	-0,04	0,17	0,25	0,27	-0,03	-0,28
Height	-0,3	1	-0,18	0,37	0,77	0,78	0,49	0,6	0,74	0,72	0,04	-0,23	-0,56	0,72	0,54
BMI	0,3	-0,18	1	0,06	0,36	0,15	0,32	0,58	0,24	0,39	0,55	0,9	0,68	0,47	-0,45
Phase Angle	-0,48	0,37	0,06	1	0,49	0,6	0,62	0,33	0,57	0,5	0,38	-0,11	-0,3	0,46	0,34
Lean Mass	-0,07	0,77	0,36	0,49	1	0,95	0,85	0,93	0,98	1	0,56	0,11	-0,34	0,99	0,42
Muscle Mass	-0,29	0,78	0,15	0,6	0,95	1	0,92	0,81	0,97	0,94	0,54	-0,12	-0,54	0,91	0,6
Muscle Mass Index	-0,26	0,49	0,32	0,62	0,85	0,92	1	0,77	0,89	0,88	0,73	-0,03	-0,41	0,83	0,5
Extra-celular Water	0,04	0,6	0,58	0,33	0,93	0,81	0,77	1	0,85	0,94	0,66	0,41	-0,24	0,95	0,2
Intra-celular Water	-0,09	0,74	0,24	0,57	0,98	0,97	0,89	0,85	1	0,98	0,58	0,01	-0,54	0,95	0,51
Total Water	-0,04	0,72	0,39	0,5	1	0,94	0,88	0,94	0,98	1	0,63	0,12	-0,33	0,99	0,41
Water in Lean mass	0,17	0,04	0,55	0,38	0,56	0,54	0,73	0,66	0,58	0,63	1	0,22	-0,04	0,58	0,14
Fat weight	0,25	-0,23	0,9	-0,11	0,11	-0,12	-0,03	0,41	0,01	0,12	0,22	1	0,65	0,24	-0,68
%fat	0,27	-0,56	0,68	-0,3	-0,34	-0,54	-0,41	-0,24	-0,54	-0,33	-0,04	0,65	1	-0,22	-0,87
Basal Metabolic Index	-0,03	0,72	0,47	0,46	0,99	0,91	0,83	0,95	0,95	0,99	0,58	0,24	-0,22	1	0,32
muscle/fat ratio	-0,28	0,54	-0,45	0,34	0,42	0,6	0,5	0,2	0,51	0,41	0,14	-0,68	-0,88	0,32	1

Note: Different colors indicate the values from weak to strong correlations, positive or negative. All data combinations, one to one, are demonstrated in the table

The PhA shows varied correlations with other metrics, suggesting that this measure has a complex relationship with body composition that may not be directly linear or varies significantly between individuals. The Basal Metabolic Rate also shows interesting correlations, especially with mass measures, which makes sense since larger bodies require more energy to maintain basic functions as demonstrated in Figure 03.

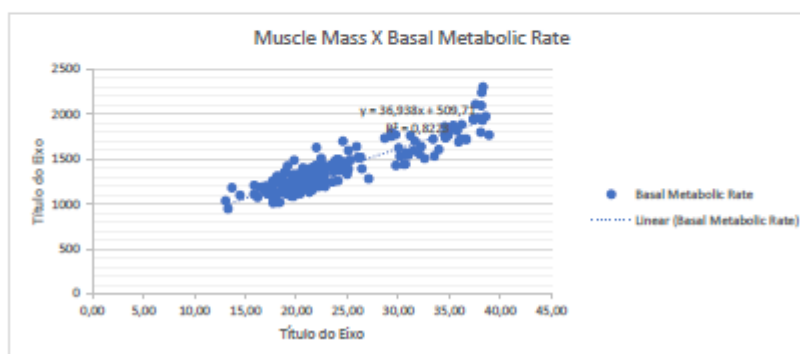


Figure 03. Linear Regression of Muscle mass and Basal Metabolic Rate of 199 subjects

The BMI has some correlations with fat and mass measures, but not as strong as one might expect, highlighting BMI's limitation in differentiating between fat mass and lean mass. These correlations can help understand how different aspects of body composition are interconnected and how changes in one area (like lean mass gain) can affect others (such as an increase in total body water). However, it is important to remember that correlations do not imply causality, and individuals can vary significantly.

2nd Phase Analysis

The Random Forest model demonstrated a significantly better ability to predict the PhA compared to simple linear models, with an R^2 of 0.52 on the test set. Cross-validation reinforced the model's robustness, indicating consistent performance across different data partitions. The use of the Random Forest model proved to be an effective approach to analyze the complex relationship between the PhA and body composition variables, highlighting its utility in contexts where non-linear relationships and complex interactions are present.

The coefficient of determination (R^2) for the test set improved to 0.52, indicating that the model can now explain approximately 52% of the variance in the PhA based on the provided variables. This is a significant improvement compared to the poor fit observed with the linear model. Cross-validation, which helps to assess the model's ability to generalize to new data, resulted in an average R^2 of 0.41 with a standard deviation of 0.14. This suggests that the model performs reasonably consistently across different subsets of the data.

DISCUSSION

In a brief, our analysis highlights the complexity of the relationships between different body composition variables and the value of using advanced models to understand these relationships. This may have significant practical implications for nutrition, sports medicine, and biomedical research, offering insights into how different components of body composition interact and affect overall health.

The data evaluation indicate that the Random Forest model is significantly more effective at capturing the complex relationships between the PhA and other body composition variables than the simple linear regression model. This demonstrates the importance of choosing the correct model for the nature of the data and the type of problem being solved. From this analysis using a Random Forest model (Random Forest Regressor), we can conclude several important things about the relationship between the Phase Angle and other body composition variables:

Complexity of Relationships

The relationships between the PhA and other body composition variables are complex and non-linear. The simple linear regression model was not able to adequately capture these relationships, as evidenced by the poor fit. However, the Random Forest model, which can capture non-linear relationships and interactions between variables, performed significantly better.

Importance of Variables

Although the Random Forest model does not provide simple regression coefficients like a linear model, it allows for the evaluation of variable importance. This means that some variables, such as Total Body Water, % Fat, Lean Mass, and others, likely have a significant impact on the PhA. These variables reflect important aspects of body composition that are associated with cellular integrity and nutritional status, which is consistent with what the PhA represents.

Predictive Capacity

The Random Forest model demonstrated a reasonable ability to predict the PhA based on the provided variables, with an R^2 of approximately 0.52 for the test set. This indicates that, while there is still a significant amount of unexplained variance, the model manages to capture a substantial portion of the relationship between the PhA and body composition variables.

Generalization

Cross-validation showed that the model has a reasonably good ability to generalize to new data, with an average R^2 of 0.41 and a standard deviation of 0.14. This suggests that the model, while not perfect, is robust across different data subsets. This analysis had practical implications that reinforce the importance of considering multiple aspects of body composition when assessing nutritional status and health. The PhA, being influenced by various dimensions of body composition, can serve as a useful indicator of overall health and cellular integrity.

Limitations

The main limitation of this study is convenience sampling. In this case, the age frequency histogram shows that around 50% of the individuals analyzed were aged between 18 and 40, including students and university staff. However, this is the first study to carry out a complex analysis involving BIA (Tera Science, SJCampos - SP, Brazil), and to establish possible correlations between variables that could explain or indicate a relationship with the cell phase angle.

CONCLUSION

Based on the analysis provided, several key conclusions can be drawn regarding the relationships between the PhA and other body composition variables. Our findings underscore the intricate and non-linear nature of the relationships between the PhA and other body composition variables. Traditional linear regression models proved insufficient in capturing these complexities, highlighting the necessity of employing advanced modeling techniques such as Random Forest. While the Random Forest model does not yield straightforward regression coefficients, it emphasizes the significance of variables such as Total Body Water, % Fat, Lean Mass, among others, in influencing the Phase Angle. These variables reflect crucial aspects of body composition associated with cellular integrity and nutritional status, aligning with the physiological significance of the PhA. Despite the presence of unexplained variance, the Random Forest model demonstrates reasonable predictive capability for the PhA, as evidenced by an R^2 of approximately 0.52 for the test set. This suggests the model's effectiveness in capturing a substantial portion of the relationship between the PhA and body composition variables.

These findings underscore the importance of comprehensive body composition assessment in nutritional and health evaluations. By incorporating various dimensions of body composition, including the PhA, practitioners can gain valuable insights into overall health and cellular integrity, thereby informing targeted interventions and monitoring strategies.

It's important to acknowledge the study's limitations, notably the convenience sampling method employed. The predominance of individuals aged between 18 and 40, including students and university staff, may introduce bias and limit the generalizability of the findings. However, this study represents a pioneering effort in employing advanced bioimpedance analysis techniques to elucidate complex relationships between body composition variables, laying the groundwork for future research in this area. In summary, this analysis underscores the importance of employing advanced modeling techniques to unravel the complexities of body composition relationships, offering valuable insights with significant implications for nutrition, sports medicine, and biomedical research.

Author Contributions: A.C.Q., G.M.G., P.R.F., P.M.J.P., N.B.S., O.S.A.J., L.G., P.S.L.L.M., M.E.N.S., participate in data collection; R.A.B.L.M. was responsible for data analysis; and P.S.L. was responsible for study coordination.

Financial Support: The authors thank TheraScience for supporting this study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interests for this manuscript.

REFERENCES

- 1- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64.
- 2- Lukaski HC, Vega Diaz N, Talluri A, Nescolarde L. Classification of Hydration in Clinical Conditions: Indirect and Direct Approaches Using Bioimpedance. *Nutrients.* 2019;11(4):809.
- 3- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1–9.
- 4- Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med.* 2018;50(8):675–93.
- 5- Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab.* 2017;2017:7307618.
- 6- Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF (1988) Bioelectrical impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 48: 16–23.
- 7- Dey DK, Bosaeus I (2003) Comparison of bioelectrical impedance prediction equations for fat-free mass in a population-based sample of 75 y olds: the NORA study. *Nutrition* 19: 858–864.
- 8- Genton L, Karsegard VL, Kyle UG, Hans DB, Michel JP, et al. (2001) Comparison of four bioelectrical impedance analysis formulas in healthy elderly subjects. *Gerontology* 47: 315–323.
- 9- Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A (2012) Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 31: 854–861.
- 10- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Ellä M, et al. (2004) Bioelectrical impedance analysis— part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226–1243.
- 11- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, et al. (2006) Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 30: 309–316.
- 12- Dittmar M (2003) Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effect of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol* 122: 361–370.
- 13- Martins PC, de Lima TR, Silva AM, Silva DAS (2022) Association of phase angle with muscle strength and aerobic fitness in different populations: a systematic review. *Nutrition* 93: 111489.
- 14- Carlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry JS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(4):495–508.
- 15- Custódio Martins P, de Lima TR, Silva AM, Santos Silva DA. Association of phase angle with muscle strength and aerobic fitness in different populations: A systematic review. *Nutrition.* 2022;93:111489.