

**UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA
INSTITUTO DE PESQUISA & DESENVOLVIMENTO**

ALINE TRAVAIOLI

**“ESTUDO PILOTO SOBRE O TRATAMENTO ADJUVANTE À
TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) EM PACIENTES PORTADORES
DE CARCINOMA DE VIAS AÉREAS”**

São José dos Campos, SP
2005

ALINE TRAVAIOLI

**“ ESTUDO PILOTO SOBRE O TRATAMENTO ADJUVANTE À
TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) EM PACIENTES PORTADORES
DE CARCINOMA EM VIAS AÉREAS ”**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
programa de Pós-graduação em Engenharia
Biomédica, como complementação dos
créditos necessários para a obtenção do
título de mestre em Engenharia Biomédica.**

Orientadora: Profª Drª Maria Cristina Chavantes

**São José dos Campos, SP
2005**

T227a

Travaoli, Aline

Estudo piloto sobre o tratamento adjuvante à terapia fotodinâmica (PDT) em pacientes portadores de carcinoma em vias aéreas/ Aline Travaoli. São José dos Campos:

Univap, 2005

111 f.: il; 2005.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2005.

I. Fotoquimioterapia 3. Carcinoma I. Chavantes, Maria Cristina, Orient. II. Título

CDU:615.831

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processo fotocopiadores ou transmissão eletrônica.

Aluna:



Data: 16/03/2006

ALINE TRAVAIOLI


“ ESTUDO PILOTO SOBRE O TRATAMENTO ADJUVANTE À
TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) EM PACIENTES PORTADORES DE
CARCINOMA EM VIAS AÉREAS ”

Banca Examinadora:

Prof. Dr. ANTONIO G. J. BALBIN VILLAYERDE (UNIVAP)

Profa. Dra. MARIA CRISTINA CHAVANTES (UNIVAP)

Prof. Dr. MIGUEL LIA TEDDE (HC/FUMUSP)


Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco
Diretor do IP&D - UniVap
São José dos Campos, 09 de setembro de 2005.

Dedicatórias

Dedico este trabalho aos meus pais Ernesto e Fátima pelo apoio, dedicação e amor incondicional que têm por mim.

A minha orientadora Profª Drª Maria Cristina Chavantes que com total dedicação, paciência e amizade me transmitiu seus valiosos conhecimentos.

Ao meu grande amor Cassius.....com quem pude contar em todos os momentos.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me conceder inteligência, capacidade e serenidade, principalmente nos momentos mais difíceis desta caminhada....por ser o meu Pai e meu verdadeiro Amigo sempre.

A minha orientadora Prof^ª Dr^ª Maria Cristina Chavantes, que me deixou inúmeras lições, entre elas, o real sentido de ser professor: a multiplicação do conhecimento para o bem do próximo.

A Suely Tomimura, pela ajuda e incentivo durante a realização deste trabalho.

A Rosemeire Dutra e a Gisele pelas palavras amigas.

Aos professores Wanderlei Bagnato e ao Dr. Guilherme Antônio Cestari Filho, pela colaboração neste trabalho.

A bibliotecária Rosângela Taranger pela ajuda prestada na organização deste trabalho.

Aos pacientes e familiares, que gentilmente se propuseram a participarem deste estudo.

Aos meus pais.... “companheiros de viagem”, a quem admiro e agradeço por me ensinarem os reais valores da vida.

Ao Cassiuspor ser fundamental em minha vida!

A Vera e ao Dony, pela amizade sincera, pelo incentivo e por compreenderem minha ausência nesta etapa da minha vida.

A todos os colegas que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

“Tudo Posso Naquele que me Fortalece”

Filipense 4:13

Resumo

O câncer é considerado um dos maiores problemas de saúde pública nos Estados Unidos, países desenvolvidos, bem como em nosso país. Não obstante este vem crescendo assustadoramente em países do terceiro mundo. Atualmente no Brasil, o carcinoma broncogênico ocupa o primeiro e segundo lugar de *causa mortis* dentre todas as neoplasias em homens e mulheres, respectivamente. Este trabalho visa estudar a resposta da PDT, bem como analisar a morbidade e sobrevida dos pacientes tanto com neoplasia de palato quanto carcinoma broncogênico. Realizamos um estudo piloto, através da aplicação da PDT em carcinoma de via aérea superior e inferior, sendo o carcinoma de palato em via aérea superior (VAS) e epidermóide da via aérea inferior (VAI), este apresentando 90 % de obstrução do lúmen traqueal. Foi utilizado o agente fotossensibilizante Photogen (1mg/Kg/peso – e.v.), seguido por radiação Laser de Diodo ($\lambda = 630$ nm), com dosimetria específica. Nossos resultados após a PDT demonstraram que as biópsias sucessivas em ambos os casos evidenciaram somente tecido granulomatoso com ausência de células neoplásicas que, por sua vez sinalizam que o processo citotóxico ocorreu tanto em neoplasia de palato quanto no carcinoma epidermóide da árvore traqueobrônquica. Nossos resultados também revelam ausência de complicações. A resposta ideal sempre será em tumores pequenos ou mesmo em estágios iniciais, contudo, nossos pacientes apresentavam tumores extensos, porém não obstrutivos de VAI, sendo que este mostrou uma sobrevida de 18 meses. No caso de paciente com lesão de palato conseguimos evitar uma mutilação, com uma resposta extremamente eficiente, com remissão do tecido neoplásico após 36 meses. Podemos inferir que, a PDT denota ser uma nova arma terapêutica, sendo que em ambas as situações os pacientes apresentaram uma qualidade de vida bem satisfatória através de uma terapia segura, menos invasiva e eficaz.

Palavras Chaves: Laser, PDT, carcinoma broncogênico (epidermóide), carcinoma de palato, derivado de hematoporfirina (HpD).

Abstract

The cancer is considered one of the biggest problems of public health in the USA, developed countries and in our country as well. This disease has been terribly increasing in the third world countries. Nowadays in Brazil, the broncogenic carcinoma occupies the first and second rank as the causing of death among of the other kinds of cancers in men and women, respectively. We made a pilot study, applying PDT in superior and inferior airways (SAB/IAB), in cancer of palate and squamous cells carcinoma, in the last case, presenting 90% of obstruction of the trachea lumen. In this work, it was used the photosensitizer Photogen (1mg/Kg/weight – i.v), following by Laser Dye radiation ($\lambda = 630 \text{ nm}$), with specific dosimetry. This work intends to study the response to PDT, analyzing the morbidity and survival rate of patients with cancer of palate e squamous cell carcinoma of lung. After the application of PDT, it was showed through successive biopsies for both cases the presence of granulous tissue, without cancer cells, showing that cytotoxic process occurred in cancer of palate and scammous cells carcinoma of tracheobronchial tree. Our results haven't revealed complications. The best response occurs for small cancers or at their initial stage, however, our patients presented extend tumors; but, without obstruction of (ABI), presenting a survival time of 18 months. In the case of the lesion of palate's cancer, we could avoid a mutilation with extremely efficient response with remission of neoplastic tissue after 36 months. We can infer that PDT is a new therapeutic technique, since in the two situations the patients had a satisfactory quality of life, through a secure, less invasive and more efficient therapy.

Key Words: Laser, PDT, broncogenic carcinoma (squamous), cancer of the palate, derivate of Hematophorphirin (HpD)

Lista de Figuras

Figura 1 – Corte sagital ilustrando as Vias aéreas superiores (VAS).....	06
Figura 2 – Vista frontal de parte das Vias aéreas inferiores (VAI).....	11
Figura 3 – Curva de Oldham.....	12
Figura 4 – Curva de Ogawa.....	26
Figura 5 – Visualização do espectro eletromagnético.....	30
Figura 6 – Diagrama de Arndt –Schultz.....	40
Figura 7 – Estrutura química da Hematoporfirina.....	44
Figura 8 – Estrutura química da Ftalocianina.....	46
Figura 9 – Estrutura química da Porfirina.....	47
Figura 10 – Mecanismo de ação da PDT.....	49
Figura 11 – RNM revelando obstrução de terço inferior da traquéia.....	60
Figura 12 – TC revelando presença de tumor obstrutivo (90%), em terço inferior da traquéia.....	60
Figura 13 – Visão endoscópica pré-laser (LAP), indicando a localização do tumor.....	61
Figura 14 – CT de tórax não revela tumor na traquéia.....	62
Figura 15 – Colocação de prótese endotraqueal - Fluoroscopia.....	62
Figura 16 – Prótese endotraqueal por fluoroscopia.....	63
Figura 17 – Stent mista.....	63
Figura 18 – Prótese pós- fluoroscopia.....	64
Figura 19 – RNM exibindo extensão da lesão.....	65
Figura 20 – Laser utilizado no trabalho.....	66
Figura 21 – Fibra difusora para PDT.....	66
Figura 22 – Fotossensibilizante Photogen utilizado no trabalho.....	67
Figura 23 – Irradiação com laser específico para PDT.....	68
Figura 24 – Visualização do adenocístico carcinoma, 4 dias pós PDT.....	70
Figura 25 – Visualização do adenocístico carcinoma, 22 dias pós PDT.....	70
Figura 26 – Fotos comparativas pós PDT, 1 semana pós PDT e 18 meses pós PDT.....	71

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Sobrevida dos pacientes com IRA na era pré e pós laser.....	28
Tabela 2 – Comparação entre os pacientes 1 e 2.....	69

Lista de Abreviaturas e Siglas

A – Amplitude

ATP – Adenosina Trifosfato

ALA – Ácido 5 – aminolevulínico

AsGa – Arseneto de Gálio

BPD – Derivado de Benzoporfirina

BPD – MA – Derivado Monoácido de Benzoporfirina

BFD/E – Brônquio Fonte Direito/Esquerdo

cGy - Centigray

Cs 132 – Césio

CO₂ – Dióxido de Carbono

cm - Centímetro

cm² – Centímetro Quadrado

CW – Ondas Contínuas

° C – Grau Celsius

CT – Tomografia Computadorizada

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DP – Densidade de Potência

DE – Densidade de Energia

DHE – Dihematoporfirina

E – Energia

Er – Érbio

HeNe – Hélio Neônio

Hz – Hertz

Hgb – Hemoglobina

HC/FMUSP – Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ho – Hólmio

HpD – Derivado de Hematoporfirina

I 125 – Iodo

Ir 192 – Iridium
IL – Interleucina
InCor - Instituto do Coração
IOT – Intubação Orotraqueal
IRA – Insuficiência Respiratória Aguda
J – Joules
Laser – Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LLLT – Low Level Laser Therapy
LBP – Laser de Baixa Potência
mg/Kg – Miligrama/ Peso
mm – Milímetro
nm – Nanômetro
Nd :YAG – Neodímio – Ítrio Alumínio Granada
Npe6 – mono – aspartilclorina
OMS – Organização Mundial da Saúde
P – Potência
PC – Ftalocianina
PDT – Terapia Fotodinâmica
PPIX – Protoporfirina IX
RSP – Ondas Pulsadas
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
RT ext. – Radioterapia Externa
SCMLI – Serviço da Central Médica de Laser InCor
TNF – Fator de Necrose Tumoral
TPPS – Sulfonato de tetrasodium – mesotetrafenil – porfirina
USP – Universidade de São Paulo
VAS – Vias Aéreas Superiores
VAI – Vias Aéreas Inferiores
W - Watts

Lista de Símbolos

λ - Comprimento de onda

Sumário

1 – Introdução.....	1
1.1 - Relevância.....	1
1.1.1 – Anátomo-Fisiologia.....	2
1.1.2 – Anatomia do sistema respiratório.....	2
1.1.2.1 – Vias aéreas superiores.....	2
1.1.2.2 – Vias aéreas inferiores.....	6
1.2 – Etiopatogenia.....	11
1.2.1 – Adenocístico carcinoma (Cilindroma).....	12
1.2.2 – Carcinoma de células escamosas (Carcinoma Epidermóide).....	14
1.2.3 – Adenocarcinoma.....	15
1.2.4 – Carcinoma de pequenas células.....	15
1.2.5 – Carcinoma de grandes células.....	16
1.3 – Incidência.....	16
1.4 – Fatores causais.....	18
1.5 – Localização.....	23
1.6 – Efeitos metastáticos.....	23
1.7 – Sinais e sintomas.....	23
1.8 – Métodos diagnósticos.....	24
1.9 – Modalidades terapêuticas.....	26
2 – Laser.....	28
2.1 – Conceito e histórico.....	28
2.2 – Características do laser.....	29
2.3 – Parâmetros do laser.....	30
2.4 – Interação laser com o tecido biológico.....	31
2.5 – Classificação dos lasers segundo seus efeitos.....	33
2.6 – Lasers de alta potência (Cirúrgicos).....	33
2.6.1 – Efeito fototérmico.....	33
2.6.2 – Efeito fotoeletromecânico.....	34
2.6.3 – Efeito fotoionizante.....	34

2.7 – Laser de baixa potência.....	35
2.7.1 – Laser de baixa potência - Diagnóstico.....	37
2.8 – Laser de baixa potência –Terapêutico (Laserterapia).....	38
2.8.1 – Biomodulação.....	38
2.8.1.1 – Bioinibição.....	39
2.8.1.2 – Bioestimulação.....	40
2.8.2 – Terapia Fotodinâmica (PDT).....	41
2.8.2.1 – Conceito e histórico.....	41
2.8.2.2 – Fotossensibilizantes.....	42
2.8.2.3 – Mecanismo de ação.....	48
2.8.2.4 – Distribuição, seletividade e retenção.....	50
2.8.2.5 – Dosimetria.....	51
2.8.2.6 – Cálculo de dosimetria.....	51
2.8.2.7 – Necrose celular pós PDT a nível de organelas.....	51
2.8.2.8 – Aplicações clínicas.....	52
2.8.2.9 – Indicações.....	52
2.8.2.10 – Efeitos colaterais.....	55
2.8.2.11 – Novos avanços em PDT.....	55
3 – Objetivos.....	56
4 – Casuística	57
4.1 – Caracterização dos pacientes.....	58
4.2 – Materiais.....	65
4.3 – Metodologia.....	67
5 – Resultados.....	69
5.1 – Evolução dos pacientes.....	69
6 – Discussão.....	73
7 – Conclusão.....	79
8 – Considerações finais.....	80
Referências bibliográficas.....	81
Anexo A.....	92
Anexo B.....	95

1 – INTRODUÇÃO

1.1 Relevância

A incidência no Brasil de câncer relacionado com o tabagismo, tanto nas vias aéreas superiores, quanto e particularmente do carcinoma broncogênico de vias aéreas inferiores tem se mostrado muito elevada, por isto a busca por novas terapias se faz necessário, a fim de tentar reduzir a mortalidade ocasionada por esta doença (OMS, 2000).

Tendo em vista a eficácia deste tipo de tratamento em neoplasia pulmonar por meio da aplicação da PDT (Terapia Fotodinâmica), realizado com sucesso em países desenvolvidos, busca-se avaliar a eficácia desta terapia pioneira no Brasil, empregada com êxito há mais de 30 anos em centros internacionais, bem como poder analisar a resposta com PDT, para pacientes que devido as condições cardíco-pulmonares insuficientes, não podem ser submetidos a tratamentos cirúrgicos e radioterapêuticos (KATO et al., 1997)

A PDT tem sido utilizada com sucesso em carcinomas endobrônquicos, principalmente em estágios precoces e que acometam brônquios fontes, utilizando para isto um broncofibroscópio que levará a luz ao tecido previamente fotossensibilizado (KATO et al., 2003; OKUNAKA et al, 2004).

Através de estudo realizado, concluiu-se que a PDT, é uma promessa de cura no tratamento de carcinoma brônquico periférico e localizado, atingindo principalmente lesões menores que 1 cm em pacientes que estão incapacitados para tratamento cirúrgico ou com radioterapia (OKUNAKA et al, 2004).

A eficiência do tratamento clínico com a PDT em câncer de pulmão, foi observada pela primeira vez na Tokyo Medical University em 1980. Em trabalho realizado, obteve-se a remissão total do carcinoma brônquico em estágio precoce, em 86,3% (139) dos casos, dos 161 estudados (KATO et al., 1997; OKUNAKA et al, 2004).

Por se tratar de uma terapia menos invasiva, devido ao fato de ser um procedimento menos traumático e mais rápido, esta modalidade terapêutica tem como resultado uma significativa redução do período de internação (aproximadamente 48 h), proporcionando bem-estar para o paciente e redução de custos tanto para instituição quanto para paciente.

1.1.1 Anátomo - Fisiologia

O pulmão é responsável pela respiração que consiste essencialmente na absorção de oxigênio e eliminação de gás carbônico pelo organismo, através das vias aéreas (CHAVANTES, no prelo).

As funções do sistema respiratório são: prover o oxigênio necessário ao metabolismo das células e remover um dos materiais desse metabolismo, que é o gás carbônico (GUYTON; HALL, 1998).

A via aérea é constituída de traquéia e brônquios que vão se ramificando até chegar aos brônquios e alvéolos onde ocorre o processo de trocas gasosas (a respiração). Desta forma, se houver uma obstrução das vias aéreas, o indivíduo não será capaz de respirar normalmente, apresentando sintomas como: dispnéia, tosse, expectoração e outros. A dificuldade para respirar pode ser devido a tumores, estenoses ou presenças de corpos estranhos nos condutos respiratórios (CHAVANTES, no prelo).

1.1.2 Anatomia do sistema respiratório.

O sistema respiratório do ser humano pode ser definido, de modo geral e sucinto, como um sistema de vias aéreas (superiores e inferiores), unido a um par de pulmões (principal órgão da respiração), os quais são revestidos pela pleura pulmonar e estão contidos na caixa torácica (COSTA, 1999).

1.1.2.1 Vias aéreas superiores.

As vias aéreas superiores são constituídas pelas cavidades nasal e oral, faringe e laringe.

Narinas

O nariz externo é formado pelo processo frontal da maxila, dois ossos nasais, cartilagem e tecido conjuntivo gorduroso. Existem duas aberturas dilatadas denominadas asas. As asas contêm um espaço em cada lado denominado vestíbulo, responsável por captar o ar da atmosfera. Com o objetivo de preparar o ar inalado, as

narinas contêm estruturas vibráteis em forma de pêlos, denominadas vibrissas (COSTA, 1999; SCANLAN et al, 2000).

As vibrissas movimentam-se quando, no ar inspirado, estão presentes partículas sólidas de poeira grossa e pequenos insetos ou fragmentos. Desta forma, as vibrissas agem como um filtro, evitando que tais substâncias ganhem trajeto mais inferior e se alojem na árvore brônquica (COSTA, 1999).

Cavidade nasal

A cavidade nasal inicia-se nas narinas, abre-se no nariz interno e prolonga-se posteriormente até as coanas. Este segmento é separado centralmente pelo septo nasal, constituído por cartilagem e freqüentemente apresentando desvio lateral, além de conter nas duas porções laterais, certas reentrâncias e saliências denominadas respectivamente, conchas nasais e meatos nasais. Todas estas estruturas são compostas por tecido ósseo e cartilagem, sendo revestidas por uma extensa camada de mucosa, ricamente vascularizada.

Em toda a cavidade nasal, a mucosa através das células caliciformes, produz constantemente o muco, que é capaz de envolver as partículas sólidas finas, não filtradas até então, além de umidificar o ar inspirado, agindo pois, como “filtro” mais fino no processo de filtração do ar. É também neste segmento que o ar é aquecido, já que a rede vascular nesta região é rica e está bem próxima da superfície (COSTA, 1999; DÂNGELO ; FATTINI, 2000).

A cavidade nasal é portanto a principal responsável pela purificação (filtração, umidificação e aquecimento) do ar inalado, preparando-o definitivamente para ganhar um trajeto inferior da árvore brônquica (COSTA, 1999).

Coanas

As coanas são pequenas aberturas posteriores à cavidade nasal, com a função de direcionar para a laringe o fluxo aéreo inspirado e auxiliar como válvula de retenção deste fluxo no momento em que ocorre a passagem de alimento da boca para a faringe (COSTA, 1999).

Seios paranasais

Os seios paranasais consistem em espaços pareados simetricamente adjacentes à cavidade nasal. São eles: seios paranasais frontais, maxilares, etmoidais e esfenoidais posteriores. As funções destas estruturas não são claras, porém, acredita-se que elas possam produzir o isolamento da temperatura, reforçar o cérebro sem peso adicional ou elevar a ressonância da voz (SCANLAN et al., 2000).

Cavidade oral

A cavidade oral refere-se a vários propósitos. Está envolvida na digestão, assim como na fala e na respiração, sendo considerada uma passagem respiratória acessória, principalmente durante a fala e o exercício vigoroso, além de ser utilizada em casos de obstrução nasal, devido a infecções do trato respiratório superior ou por materiais estranhos (SCANLAN et al., 2000).

O palato forma o teto da cavidade bucal e a separa da cavidade nasal. Os dois terços anteriores do palato possuem um esqueleto ósseo e são denominados de palato duro. O terço posterior do palato não possui suporte e é denominado de palato mole. A úvula se estende da linha média do palato médio no fundo da boca. A úvula e as paredes circunvizinhas controlam o fluxo durante a alimentação, a ingestão de líquidos, o espirro, a tosse e o vômito (DÂNGELO; FATTINI, 2000).

A língua está envolvida na digestão mecânica, no paladar e na fonação. A superfície posterior da língua é suprida de várias terminações nervosas sensoriais. Estes nervos produzem um reflexo vagal de vômito quando estimulados, o qual protege os pulmões da aspiração. As denominadas tonsilas linguais estão localizadas na base da língua (SCANLAN et al., 2000).

As superfícies mucosas da cavidade oral também produzem umidificação e aquecimento do ar inspirado, ainda que em menor grau se comparado ao nariz. A saliva é produzida por glândulas salivares maiores e menores e age sobretudo como agente umidificador e digestivo para os alimentos, mas produz alguma umidificação do gás inspirado. A cavidade oral termina numa membrana dupla de cada lado denominada pregas palatinas. As amígdalas palatinas estão localizadas em cada lado destas pregas (SCANLAN et al., 2000).

Faringe

É um tubo muscular associado a dois sistemas: respiratório e digestório, situando-se posteriormente à cavidade nasal, bucal e à laringe. É dividida em três seções: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. A faringe inteira é revestida por epitélio escamoso estratificado (DÂNGELO ; FATTINI, 2000; SCANLAN et al., 2000).

A nasofaringe está localizada posteriormente às cavidades nasais. Os músculos do palato ocluem a nasofaringe durante a deglutição e a tosse.

As tubas de Eustáquio se abrem na lateral da nasofaringe e são responsáveis pela conexão da nasofaringe com o ouvido médio e com os seios mastóides.

As tonsilas adenóides estão localizadas na parede posterior da nasofaringe.

No fundo da cavidade oral se encontra a orofaringe. Ela se estende da úvula até a epiglote e a base da língua.

A porção inferior da faringe entre a epiglote e a laringe é denominada hipofaringe. Imediatamente abaixo dela, os tratos digestivo e respiratório se separam. A hipofaringe muda drasticamente de forma durante a deglutição e fala (SCANLAN et al., 2000).

Laringe

Para muitos autores, a laringe é considerada o primeiro segmento das vias aéreas inferiores, já para outros, o último segmento das vias aéreas superiores. A laringe ao mesmo tempo que compõe parte das vias aéreas, é classificada como um órgão de fonação, pois é nela que se localizam as cordas ou pregas vocais, segmento indispensável para a fala (COSTA, 1999).

A laringe é um órgão tubular, situado no plano mediano e anterior do pescoço, coloca-se anteriormente à faringe e é continuada diretamente pela traquéia e encontra-se “pendurada” no osso hióide, na base da língua. Ela pode ser palpada na cartilagem tireóide vulgarmente conhecida como “pomo de Adão”. A laringe é composta por nove cartilagens e vários ligamentos e músculos, sendo o principal deles o tireoaritenóideo (a própria corda vocal). Estas estruturas combinam para proteger as vias aéreas inferiores durante a respiração e a deglutição. A sua principal função é a produção de som (COSTA, 1999; DÂNGELO ; FATTINI, 2000; SCANLAN et al., 2000).

Esta estrutura é revestida internamente por epitélio cilíndrico ciliado vibrátil (exceto nas cordas vocais). Na sua porção mais superior, situa-se a cartilagem epiglote, que atua como uma válvula, ora vedando, ora permitindo a passagem do ar pela laringe. Além das três cartilagens ímpares: tireóide, epiglote e cricóide, há mais três pares: aritenóides, corniculadas (de Santorini) e cuneiformes (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000).

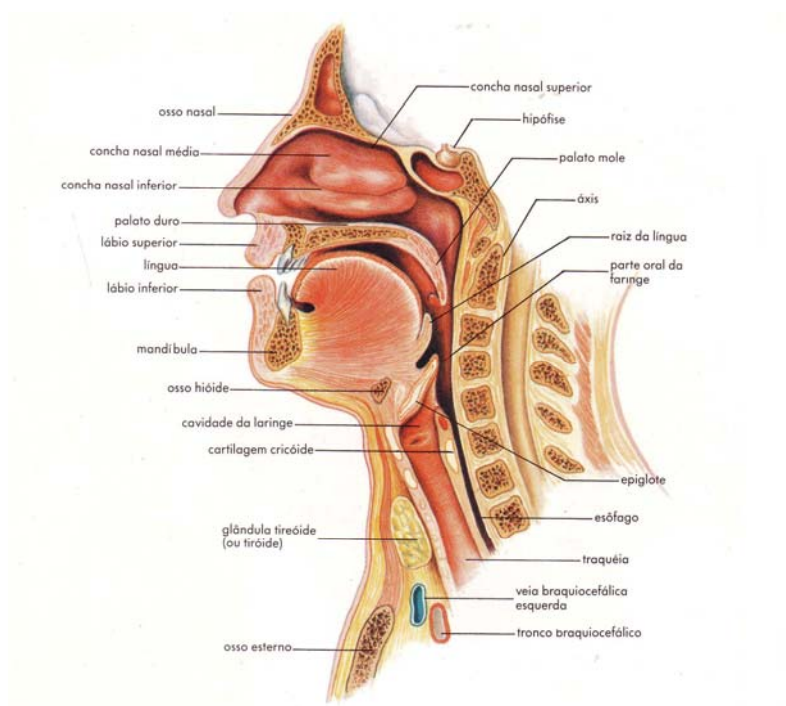


Figura 1: Corte sagital ilustrando as Vias aéreas superiores (VAS).

1.1.2.2 Vias aéreas inferiores

As vias aéreas inferiores são constituídas por um sistema tubular denominado árvore brônquica, que tem início na traquéia, seguindo pelos brônquios e bronquíolos e terminando nos alvéolos. A partir dos segmentos bronquiais, as vias aéreas inferiores penetram nos pulmões, passando, portanto a fazer parte deste órgão (COSTA, 1999).

Traquéia

A traquéia marca o início do sistema condutor, freqüentemente denominado de árvore traqueobrônquica. Apresenta-se sob a forma de uma estrutura tubular que tem início na cartilagem cricóide e prossegue através do pescoço até o mediastino, se estende até a articulação entre o manúbrio e o corpo do esterno (ângulo de Louis) e termina na bifurcação brônquica denominada carina, dando origem aos brônquios principais direito e esquerdo (SCANLAN et al., 2000).

Este conduto aéreo é revestido internamente por epitélio pseudoestratificado ciliado, no qual se encontra grande quantidade de receptores da tosse. Assim, a presença de partículas sólidas no ar inspirado e o acúmulo de muco ou de substâncias tóxicas nesta região estimulam a tosse. Os anéis cartilaginosos que formam a traquéia são semicirculares (em forma de “C”), com abertura na porção posterior. Devido a este aspecto, a formação anatômica da traquéia possibilita a aproximação ao esôfago, que está localizado em posição imediatamente posterior a ela (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000;).

Brônquios

Os brônquios emergem da carina em número de dois. Passam então a sofrer divisões, chegando a aproximadamente 18 “gerações”, prosseguindo com os bronquíolos e terminando nos alvéolos. À medida que se distanciam da carina, os brônquios se dividem por dicotomia, tendo conseqüentemente sua luz diminuída e sua parede mais adelgada (COSTA, 1999).

Acompanhando esta mudança estrutural, ocorrem também mudanças teciduais, pois quanto mais os brônquios se distanciam da traquéia, menor é a sua quantidade de cartilagem e maior a de músculo liso. Esta característica de afunilamento dos condutos aéreos da árvore brônquica possibilita, por um lado, melhor distribuição aérea nos pulmões e, por outro, um fluxo menos laminar e mais turbulento na região da bifurcação. Em condições normais, o ar ao passar pela traquéia, adquire velocidade bem maior do que quando passa pelos bronquíolos ou pelos brônquios de fino calibre (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000).

Refere-se ao primeiro par de brônquios como brônquios primários; o brônquio esquerdo é mais perpendicular à traquéia e o direito segue como se fosse uma

continuação da traquéia. Este aspecto confere aos brônquios e ao pulmão direito maior tendência de alojar objetos inalados, o que ocorre principalmente em crianças. Nas paredes bronquiais, existem numerosas glândulas mucosas que produzem e lançam constantemente o muco na luz bronquial. Desta região o muco é conduzido pelo “rolo mucociliar” (formado pelas extremidades das células ciliadas) até as extremidades mais altas das vias aéreas inferiores, e em seguida é expectorado, sendo eliminado pela boca ou deglutido (COSTA, 1999; DÂNGELO ; FATTINI, 2000).

Bronquíolos terminais

Os bronquíolos terminais são estruturas das vias aéreas inferiores, apresentando menor espessura e conseqüentemente menor luz (aproximadamente 0,5 mm de diâmetro). Cada pequeno brônquio dá origem à aproximadamente 20 bronquíolos terminais. Estas estruturas não apresentam cartilagem nem glândulas mucosas. São constituídos basicamente de tecido muscular liso e contêm em sua luz, como os brônquios, epitélio pseudoestratificado ciliado. O broncoespasmo (contrações espasmódicas da musculatura lisa dos brônquios e bronquíolos) ocorre em grande parte nos bronquíolos terminais (COSTA, 1999).

Desde a traquéia até os bronquíolos terminais, essa rede de condutos aéreos envolve o chamado “espaço morto anatómico”, de grande importância na função pulmonar (COSTA, 1999).

Bronquíolos respiratórios

Os bronquíolos respiratórios situam-se entre os bronquíolos terminais e os alvéolos. Sua parede não apresenta mais músculos lisos e em sua constituição encontra-se uma camada de epitélio cúbico não ciliado. Devido à fina parede e à rica rede capilar que existe nesse local, em algumas regiões já começa a surgir uma interação do ar com o sangue (troca gasosa). Sua morfologia assemelha-se à dos alvéolos. Esse segmento já não é considerado como via de condução, mas em companhia dos alvéolos, constitui a área ou zona de troca gasosa (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000).

Alvéolos

Os alvéolos são estruturas de formato sacular que se assemelham a um cacho de uva. Sua parede é extremamente delgada e seu diâmetro é de aproximadamente 0,25 mm durante a desinsuflação. Em cada pulmão, há cerca de 300 milhões de alvéolos, que formam uma grande área de troca gasosa. Esta quantidade de alvéolos quando distendida, perfaz uma área de aproximadamente 80 m², o equivalente a um campo de futebol (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000).

A parede alveolar se funde com a dos capilares e dá origem à membrana alveolocapilar, formada por um conjunto de tecidos: uma membrana basal de tecido colágeno, elástico e reticulina, acrescida de uma camada de células endoteliais capilares, do lado dos capilares e endoteliais alveolares, do lado dos alvéolos (COSTA, 1999).

No interior dos alvéolos, existe um líquido denominado surfactante, responsável por manter uma tensão suficiente para que não ocorra colapamento nem hiperdistensão destas estruturas. Essa substância é produzida por células especializadas localizadas na parede alveolar, denominadas pneumócito tipo II. Entre os alvéolos, podem existir pequenas comunicações, denominadas poros de Khon. Estes poros possibilitam a ventilação colateral dos alvéolos (SCANLAN et al., 2000).

Pulmões

Os pulmões direito e esquerdo ocupam a maior parte do tórax, e tem entre si o coração. Apresentam um formato piramidal, sendo o ápice a porção superior, e a base, a inferior. Os pulmões são compostos essencialmente por tecido elástico que apresenta característica de uma esponja e denomina-se parênquima pulmonar (DANGELO e FATTINI, 2000).

O coração e o mediastino protuem para o lado esquerdo. Como resultado, o pulmão esquerdo é um pouco mais estreito do que o direito. O fígado eleva o hemidiafragma direito, tornando o pulmão direito menor do que o esquerdo (SCANLAN et al., 2000).

A superfície dos pulmões e o interior da parede torácica são revestidos por uma camada fina de tecido denominada pleura. O tecido que reveste os pulmões é denominado pleural visceral. A pleura que reveste a superfície interna da parede torácica e o mediastino é denominada de pleura parietal. Estas duas membranas permanecem em contato íntimo, exceto na porção mais medial dos pulmões onde se situa o hilo pulmonar, por onde entram e saem vasos, brônquios e nervos. Entre a pleura visceral e parietal encontra-se a cavidade pleural. Esta “cavidade” na realidade é um espaço potencial, ocupado por uma fina camada de líquido seroso. Este líquido forma uma película de espessura uniforme que une as superfícies da pleura visceral e parietal. O líquido permite que uma pleura deslize facilmente sobre a outra. Ele também permite que as forças da parede torácica sejam transmitidas aos pulmões (COSTA, 1999; SCANLAN et al., 2000).

Os pulmões dividem-se em lobos. O lobo direito contém três lobos (superior, médio e inferior) e o esquerdo, apenas dois (superior e inferior). Cada lobo apresenta áreas distintas, de acordo com o suprimento de brônquios, vasos e nervos e conforme a direção de cada um. Entre os lobos pulmonares, há uma invaginação da pleura visceral, denominada fissura pulmonar. Esta fissura, confere a independência funcional e estrutural entre os lobos pulmonares (COSTA, 1999).

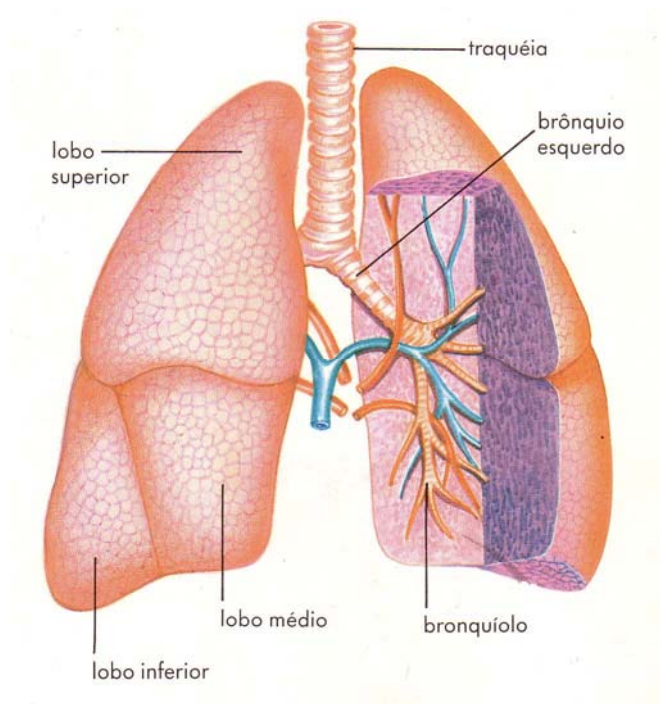


Figura 2: Vista frontal de parte das Vias aéreas inferiores (VAI).

1.2 Etiopatogenia

No século XIX, o câncer de pulmão era uma doença rara e praticamente desconhecida. Ao longo do século XX, a incidência deste câncer elevou-se em homens, enquanto que a elevação, em mulheres, ocorreu mais tardiamente, na metade do século (DI PIETRO, 1999).

Tumores brônquicos malignos são os cânceres que crescem desordenadamente sem qualquer controle e obstruem as vias aéreas, acarretando tosse, sangramento, dispnéia e dor torácica persistente (CHAVANTES, no prelo).

O câncer é um crescimento celular anormal, incontrolado, que invade os tecidos vizinhos e à distância. Ele é conhecido há vários séculos (UEHARA et al, 1998).

O crescimento celular devido a um tumor maligno, depende não só do tipo histológico como também do “doubling time” celular, conforme pode ser observado na Curva de Oldham (figura 3).

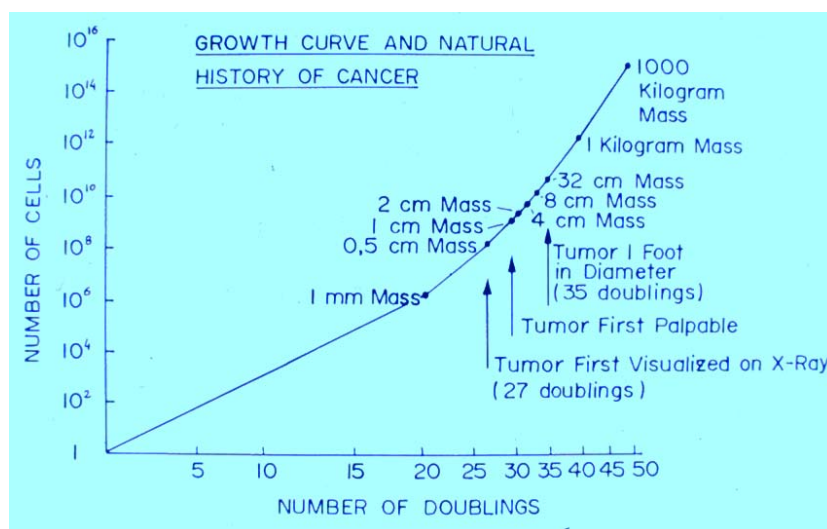


Figura 3 : Curva de Oldham

As designações carcinoma brônquico, câncer brônquico e câncer de pulmão têm sido comumente empregadas com o mesmo sentido para definir a neoplasia epitelial maligna primária no pulmão. O termo broncogênico refere-se à origem desses tumores no epitélio brônquico (TARANTINO, 1997; ROBBINS et al., 2000).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), foram classificados seis tipos de carcinoma brônquico de acordo com o sistema de classificação histológica: Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células pequenas, outros tipos de combinações histológicas (carcinoma de células grandes e tipos combinados) e carcinoma broncogênico (não especificado) (TAMMEMAGI et al, 2004).

Tipo histológico de carcinoma da via aérea superior

1.2.1 Adenocístico carcinoma (Cilindroma)

O carcinoma adenóide cístico (adenocístico carcinoma) é um dos mais comuns e reconhecidos tumores malignos, da região bucal, especialmente das glândulas salivares.

Devido as suas características histopatológicas distintas, foi originalmente chamado de cilindroma, termo ainda usado como sinônimo para esta neoplasia (NEVILLE, 1995).

Este tipo de carcinoma pode ocorrer em qualquer glândula salivar, mas cerca de 50% desenvolvem-se nas glândulas salivares menores. O palato é o sítio mais comum para os tumores desta glândula (RAPOPORT et al, 1988; YIH WY et al, 2005).

O adenocístico carcinoma é composto por uma mistura de células ductais e mioepiteliais, que podem ter um arranjo variável. São reconhecidos três padrões maiores: Cribiforme, tubular e sólido. Usualmente, ocorre uma combinação destes padrões, e o tumor é classificado com base no padrão reconhecido (NEVILLE, 1995).

De acordo com De Vita et al. (1985) e Neville (1995), a lesão é mais comum em indivíduos de meia idade e está associada ao álcool e tabagismo.

Em estudo realizado no Instituto do Câncer em Londrina, no período de 1972 a 2001, observou-se 496 tumores (epitelial e mesenquimal) nas glândulas salivares maiores e menores. Dentro do grupo das menores, o carcinoma de palato apareceu com maior frequência (67%), afetando mais comumente pacientes adultos com pico de incidência entre 40 e 50 anos de idade com maior predominância no sexo masculino (ITO et al., 2005).

Segundo Rapoport et al. (1988), a sua evolução é lenta, estendendo-se por muitos meses e anos, e manifestando-se como abaulamento submucoso, o qual eventualmente se ulcera. Apresenta ocasionalmente sintomatologia dolorosa, em função do volume tumoral. Algumas vezes ocorrem áreas de parestesias na região sublingual.

De acordo com Liu et al. (2004), o estágio da doença, presença de invasão tumoral no tecido ósseo, extensão do tumor, recorrência local e presença de metástases, são fatores significantes para o prognóstico da doença.

A evolução deste tipo de neoplasia é lenta, podendo o paciente sobreviver por anos, apesar de existir a possibilidade de disseminação metastática ou recidiva local ao longo dos trajetos nervosos (DIAMANT, 1982).

Segundo Conley e Dingman (1974), a metástase é uma manifestação natural desta neoplasia, lenta no aparecimento e imprevisível no crescimento, ocorrendo em cerca de 50% dos casos (pulmão, cérebro, ossos, linfonodos). Este tipo de comportamento, permite afirmar que no adenocístico carcinoma impõe-se uma terapêutica mais agressiva, com ressecção ampla da lesão primária, associada à

mandibulectomia segmentar (inclusão obrigatória do periósteo interno da mandíbula) ou seccional (na dependência da extensão do comprometimento), e extensão cervical (RAPOPORT et al., 1988).

Tipos histológicos de carcinomas da via aérea inferior

1.2.2 Carcinoma de células escamosas (Carcinoma Epidermóide)

Por muitas décadas, este tipo de carcinoma foi a forma mais comum de carcinoma brônquico. No entanto, observou-se que entre 1970 a 1990, houve um declínio drástico neste tipo de neoplasia. Atualmente, o carcinoma epidermóide apresenta novamente maior incidência (MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

Epidemiologicamente, observa-se forte associação deste tipo de carcinoma com o tabagismo. Este fato explica a ocorrência de metaplasia escamosa e displasia epitelial além de focos de carcinoma *in situ* no epitélio brônquico adjacente a massa tumoral, aspecto associado em consequência de exposição crônica ao tabaco (MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

A região do tumor é delimitada por fibroblastos, linfócitos, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos e células epitelióides gigantes. Em algumas situações, podem apresentar-se embebidas em colágeno. Quando o tumor alcança a pleura, pontes de adesão podem crescer entre o tumor e a parede torácica e estruturas do mediastino (FISHMAN, 1988).

Queratinização e pontes intercelulares proeminentes na forma bem diferenciada estão presentes neste tipo de carcinoma. Porém, há ocorrência de tumores pouco diferenciados, semelhantes ao padrão de células grandes indiferenciadas (FISHMAN, 1988; MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

Este tipo de carcinoma surge nos brônquios mais centrais e maiores e tende a disseminar-se localmente, provavelmente devido a resposta inflamatória, que ocasiona forte coesão celular, disseminando o tumor no interior do tórax.

O óbito nos pacientes geralmente ocorre devido a complicações locais e recorrência do tumor (FISHMAN, 1988).

1.2.3 Adenocarcinoma

Neste tipo de carcinoma, a mucina é a principal substância encontrada (cerca de 80% contém mucina). Em tumores bem diferenciados, túbulos de formato irregular e estruturas acinar e papilar projetam-se nos espaços entre as linhas de células tumorais (FISHMAN, 1988; MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

Quando as estruturas glandulares são formadas, as células são de aspecto cubóide e colunar, apresentando núcleo basilar (FISHMAN, 1988).

Em geral, este tipo de carcinoma tende a originar-se em região periférica e podem possuir glândulas mucinas (intracelular) características, como parte de diferenciação acinar-glandular (MURRAY, 1994).

Segundo a OMS, o adenocarcinoma é subclassificado em 4 categorias: acinar, papilar, sólido com mucina e bronquioloalveolar. Os dois primeiros tipos são mistos, e portanto reconhecidos pelo modelo predominante. O tipo sólido é reconhecido por apresentar elevada quantidade de mucina. E finalmente o carcinoma bronquioloalveolar, é reconhecido por originar-se nos bronquíolos terminais e alvéolos, apresentar projeções papilares, ausência de invasão de estroma pelas células tumorais e identificação das células originadas na periferia e alvéolos, como por exemplo: células claras ou pneumócitos tipo II, ou ainda a combinação destes (FISHMAN, 1988).

Os adenocarcinomas não possuem forte associação com história de tabagismo.

1.2.4 Carcinomas de pequenas células (Small Cell Lung Cancer)

Este tipo de tumor é altamente maligno e apresenta características celular e molecular específicas. Em geral, as células epiteliais são pequenas, possuem pouco citoplasma e são arredondadas ou ovais e em certas ocasiões semelhantes a linfócitos. Esta é a clássica *oat cell* (célula em grão de aveia) (FISHMAN, 1988; MURRAY, 1994).

Algumas características como: a presença de marcadores celulares neuroendócrinos, a ocorrência de grânulos neurosecretores e a capacidade de alguns destes tumores de secretar hormônios polipeptídeos, sugerem que o carcinoma de pequenas células, origine-se de células neuroendócrinas do epitélio brônquico de

revestimento. As células neuroendócrinas são as chamadas células endócrinas presentes sob a forma compacta ou coleções difusas localizadas em tecidos diversos (FISHMAN, 1988; MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

Este tipo de carcinoma ocorre com frequência em brônquios principais e segmentares, porém pode apresentar-se em qualquer local do pulmão, e região subpleural (FISHMAN, 1988). Clinicamente é caracterizado por rápida taxa de divisão celular e disseminação metastática no diagnóstico inicial (MURRAY, 1994).

Apresentam-se relativamente sensíveis a citotoxicidade da quimioterapia e radioterapia. Os carcinomas de pequenas células apresentam forte relação com o tabagismo e constituem os tumores pulmonares mais agressivos (FISHMAN, 1988; ROBBINS et al., 2000).

1.2.5 Carcinomas de grandes células (Large Cell Carcinoma)

Estes tipos de carcinomas apresentam-se muito indiferenciados. Provavelmente representam os adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas que são tão indiferenciados, que já não podem mais ser reconhecidos (FISHMAN, 1988; MURRAY, 1994; ROBBINS et al., 2000).

Alguns desses carcinomas de grandes células contém mucina intracelular, outros exibem quantidade mais elevada de células multinucleadas (carcinomas de células gigantes), outros possuem células claras e são denominados carcinomas de células claras e outros ainda, exibem um aspecto histológico nitidamente fusiforme (carcinoma de células fusiformes) (FISHMAN, 1988; ROBBINS et al., 2000).

Este tipo de carcinoma apresenta comportamento similar ao adenocarcinoma em se tratando de sua ação biológica. Tende a ser uma neoplasia que se localiza preferencialmente na periferia e apresenta cerca de 50% de índice de metástase para o cérebro (FISHMAN, 1988).

1.3 Incidência

De modo geral, o câncer é considerado um dos maiores problemas de saúde pública nos Estados Unidos e países desenvolvidos. Também é considerado o maior

causador de mortes se comparado a todas as outras doenças malignas nos países industrializados do mundo. Tem-se observado que, um em quatro óbitos nos Estados Unidos é devido ao câncer (BEZJAK, 2003; JEMAL ; TIWARI, 2004; OKUNAKA et al, 2004).

A incidência e mortalidade do câncer varia consideravelmente entre diferentes raças e etnias. Os negros americanos, apresentam taxas superiores a 25% e 43% de incidência e mortalidade respectivamente, se comparado aos homens brancos americanos. Em se tratando de mulheres negras americanas, a incidência e mortalidade também são superiores quando comparada a mulheres brancas americanas, exceto para câncer de mama (maior incidência) e carcinoma brônquico (mortalidade) (JEMAL; TIWARI, 2004).

Segundo a OMS, em 2000 foram relacionados cerca de 10 milhões de cânceres de todas as naturezas em todo o mundo. Em 2020, estima-se que este número alcance a marca de 15 milhões.

Segundo estudo realizado por Jemal e Tiwari (2004), nos Estados Unidos o câncer de próstata ocupa o primeiro lugar em incidência no sexo masculino, com 33%, seguido por câncer de pulmão e brônquios com 13% e câncer de colo e reto com 11%. Já no sexo feminino, o câncer de mama apresenta maior incidência com 32%, seguido por câncer de pulmão e brônquios com 12% e colo e reto com 11%.

O câncer é a principal causa de morte em mulheres com idade de 40 à 79 anos de idade e homens entre 60 e 79 anos (JEMAL; TIWARI, 2004).

Conforme Jemal e Tiwari (2004), a probabilidade de desenvolvimento de câncer é maior para homens (45%) que para mulheres (38%). Contudo, devido ao câncer de mama, as mulheres apresentam um ligeiro aumento da probabilidade para o desenvolvimento deste câncer antes da última década de vida.

De acordo com Murad (2002) , Jemal e Tiwari (2004), a incidência de câncer brônquico tem decrescido em indivíduos do sexo masculino e aumentado embora lentamente, no sexo feminino, onde a cada 3 homens, 1 mulher vem apresentando a doença.

1.4 Fatores causais

De acordo com Uehara et al (1998) e Tarantino (1997), a incidência do carcinoma broncogênico tem sido atribuída a diversas causas, as quais podem ser resumidas em quatro grupos principais: tabagismo, exposição ocupacional, predisposição genética e dieta. Os indivíduos mais suscetíveis, uma vez cronicamente expostos a um ou mais desses agentes nocivos, possuem maior chance de desenvolver a neoplasia. A maior suscetibilidade também pode certamente dever-se à progressiva diminuição da vigilância imunológica que sobrevém à medida que o indivíduo vai se tornando mais idoso.

Tabagismo

Dentre os fatores causais citados, o tabagismo é o fator que merece maior atenção. Com mais de mil e duzentos agentes carcinógenos presentes na fumaça, o tabagismo é responsável por 85% dos cânceres de pulmão que ocorrem em indivíduos fumantes e este fato está diretamente relacionado à duração do hábito de fumar, ao número e tipo de cigarro fumado por dia. O risco de câncer de pulmão na população de fumantes é dezessete vezes maior em homem e onze vezes maior em mulheres, quando comparado com não-fumantes (UEHARA et al, 1998; ROBBINS et al., 2000; MURAD, 2002).

O hábito de fumar está associado a diversos fatores que levam a contribuir para uma baixa expectativa de vida de pacientes portadores de câncer, como: baixo status socioeconômico, deficiência nutricional, comorbidade, função imunológica prejudicada, carga aumentada de mutação, que pode acarretar em carcinogênese acelerada e progressiva, além de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada (SUTDEJA, 1996; TAMMEMAGI et al, 2004). O risco de não fumantes expostos a fumaça de cigarros, para câncer de pulmão é de 1,2 a 1,5 vezes maior que o do não exposto ao fumo dos seus pais ou cônjuges (UEHARA et al, 1998).

O hábito de fumar tem sido associado com a redução de expectativa de vida, após o diagnóstico de diversos tipos de cânceres, tais como: cabeça e pescoço, rim, próstata, colorretal, bexiga, leucemia e até mesmo o pulmão. Estudos têm demonstrado

que em casos de carcinoma brônquico, o hábito de fumar é associado com a especificidade do câncer, recorrência e causas de mortalidade, assim como forte prognóstico de sobrevivência, como por exemplo devido a perda de apetite (TAMMEMAGI et al, 2004). Tem sido demonstrado que a associação do tabagismo ao etilismo, aumenta as chances do indivíduo em adquirir algum tipo de câncer bucal.

Continuar a fumar após o diagnóstico de carcinoma, aumenta o risco de morte em aproximadamente um terço, se comparado ao indivíduo não-fumante e ex-fumante. Esse efeito foi observado tanto em indivíduos de diferentes idades, quanto a raça/etnia diversas e tipo histológico do carcinoma.

Pacientes fumantes portadores de neoplasia pulmonar apresentam maior número de agravantes para o prognóstico da doença. Outros fatores negativos, como baixo nível socioeconômico, exposição a agentes causais (poluição, contato direto com agentes tóxicos (berílio, asbesto e outros), comorbidade, clinicopatológica, são fatores que podem reduzir o tempo de sobrevida destes enfermos. Também, tem-se observado que o tabagismo aumenta o risco de recorrência ou incrementa as chances da presença de tumor secundário, reduz a eficácia do tratamento, além de exacerbar e prolongar o período deste tratamento e que poderá induzir complicações, tais como: mucosites, sensação de boca seca, redução do paladar e voz, da capacidade de curar feridas (processo de cicatrização mais lento) e da função pulmonar além de contribuir fortemente na progressão do câncer, ocasionando possivelmente efeitos de mutação, associado ao dano oxidativo tecidual, ou mesmo devido ao efeito de imunossupressão principalmente no avanço do câncer (TAMMEMAGI et al, 2004).

Cerca de 23 a 35 % de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, bem como entre 13 a 20 % de indivíduos com carcinoma brônquico, continuam a fumar após receberem o diagnóstico. O fato da incidência ser maior em indivíduos portadores de câncer de cabeça e pescoço, se dá pela idéia que, somente o câncer de pulmão está relacionado com o tabagismo, podendo “piorar” com o hábito de fumar. Observa-se também que, pacientes com cânceres de cabeça e pescoço aderem menos ao hábito de parar de fumar se comparado com pacientes com cânceres de pulmão (SCHNOLL et al, 2003).

Em 1920 havia pouco menos de 1000 casos de neoplasia pulmonar diagnosticados no Brasil. Em 2003, observou-se aproximadamente 170000 casos. Cerca

de 90% destas neoplasias são induzidas pelo tabagismo. Mesmo que fosse abolido o tabagismo hoje, ainda teria que lidar com a doença por cerca de 30 anos, uma vez que as pessoas que fumam hoje, ainda permaneceriam sob o risco nas próximas décadas (CAPONEIRO et al, 2003).

No Brasil, 23% da população é tabagista, sendo mais de 30 milhões de fumantes expostos a diversas doenças cardíacas e pulmonares, além do carcinoma brônquico. Aproximadamente 3 milhões destes são compostos por crianças e adolescentes. Estima-se que 80% de todas as mortes por carcinoma brônquico e 75% das mortes entre as mulheres sejam atribuídas diretamente ao hábito de fumar (ANTUNES, 2001; SAMPAIO, 2001).

Apesar do constante esforço em diminuir o uso de cigarros entre os brasileiros através de campanhas de conscientização dos malefícios do tabagismo, tem-se observado um aumento substancial neste hábito deletério entre adolescentes e adultos jovens (CHAVANTES, no prelo).

Exposição ocupacional

Segundo Murray (1994) e Robbins et al. (2000), certas exposições industriais aumentam o risco de desenvolvimento do carcinoma brônquico.

Asbesto

O carcinoma brônquico constitui a neoplasia mais freqüente em indivíduos expostos ao asbesto, que se tornou um carcinógeno universalmente reconhecido, sobretudo quando associado ao tabagismo. A inalação das fibras do asbesto pode causar neoplasias pulmonares e pleurais e este fato está associado com uma relação dose-resposta entre a exposição cumulativa ao asbesto e o desenvolvimento do carcinoma brônquico (SCANLAN et al., 2000). Segundo Fishman (1998), os carcinomas relacionados a exposição ao asbesto, têm preferência pelos lobos inferiores e periferia pulmonar.

Segundo Scanlan et al. (2000) e Robbins et al. (2000), a exposição ao asbesto aumenta a incidência do carcinoma broncogênico 3 a 5 vezes em indivíduos não tabagistas, mas nos tabagistas este risco pode aumentar 50 a 90 vezes.

Arsênico

A exposição ocupacional ao arsênico, pode elevar em 2-14 vezes o risco de neoplasia pulmonar e associado ao hábito de fumar este número pode ser multiplicado (SCANLAN et al., 2000).

As neoplasias pulmonares relacionadas a exposição ao arsênico, não apresentam um tipo celular especial, porém sua localização é mais freqüente nos lobos superiores (FISHMAN, 1988).

Radônio

O radônio é o produto da desintegração do urânio na terra e há muitos anos é reconhecido como carcinógeno. Os mineiros não-tabagistas expostos a substâncias radioativas derivadas do radônio apresentam um risco de 10 a 15 vezes maior de neoplasia pulmonar. A interação entre a exposição ao radônio e o tabagismo é sinérgica. Estima-se que a exposição interna e externa ao radônio em conjunção com o tabagismo no passado e atual pode explicar entre 5000 a 15000 carcinomas brônquicos por ano ou aproximadamente 5% a 10% dos novos casos da doença (SCANLAN et al., 2000).

Assim como as substâncias citadas acima, existem outras que, quando o indivíduo permanece exposto, contribuem para o aparecimento de neoplasia pulmonar, tais como: Berílio, Cádmio, Crômio e outras.

Poluição do ar

Com o crescimento e desenvolvimento das grandes cidades, tem sido observado que os poluentes atmosféricos podem desempenhar algum papel no aumento da incidência do carcinoma broncogênico.

Pode-se dizer que cinco substâncias são responsáveis por 98% da poluição do ar: monóxido de carbono (52%), óxido sulfúrico (18%), hidrocarbonos (12%), e óxido nítrico (6%) (SCANLAN et al., 2000).

Predisposição genética

Segundo Scanlan et al (2000), tem sido estimado um aumento de 50 a 80% de probabilidade de um indivíduo da família de um portador de carcinoma brônquico também ser portador deste ou outro tipo de neoplasia. Em se tratando de predisposição genética, o risco pessoal para câncer de pulmão é aumentado mais de cinco vezes, se pelo menos um dos pais morreu em decorrência de neoplasia pulmonar (UEHARA et al., 1998).

Dieta

Em se tratando de dieta, estudos tem sido realizados, onde observa-se que alguns nutrientes como vitaminas A, C, E e Selênio atuam como protetores para o não surgimento de neoplasias. Em contrapartida, dietas ricas em colesterol e gordura animal podem aumentar os riscos para o desenvolvimento da doença (TARANTINO, 1997).

Álcool

O consumo de álcool, constitui um dos fatores mais importantes para o surgimento do câncer bucal, entre eles o adenocístico carcinoma (câncer de palato).

Em estudo realizado por Adewole (2002), observou-se que o câncer bucal surge com mais freqüência no sexo masculino entre 65 – 70 anos de idade e no sexo feminino entre 50 – 60 anos de idade e que grande número dos indivíduos portadores de algum tipo de patologia bucal residiam na zona rural, apresentavam higiene oral precária, algum tipo de infecção oral (sepsi oral) e arcada dentária incompleta.

Conclui-se que o consumo de álcool constitui o fator mais agravante para o surgimento do câncer bucal se comparado ao tabaco, especialmente em pacientes que apresentem alto índice de incidência para o câncer de palato, língua e mucosa oral.

1.5 Localização

Os carcinomas broncogênicos surgem com mais frequência no hilo pulmonar ou ao seu redor. Cerca de três quartos das lesões originam-se dos brônquios de primeira, segunda e terceira ordens (ROBBINS et al., 2000).

1.6 Efeitos metastáticos

Metástases pulmonares geralmente ocorrem bilateralmente e na periferia, localizado em espaço subpleural e terço externo do pulmão (ANDERSON; DOUGHERTY, 2003).

Segundo Uehara et al. (1998) e Bezjak (2003), os efeitos metastáticos para câncer de pulmão ocorrem mais frequentemente para o fígado, supra-renais, ossos e cérebro. Foram observados alguns efeitos, dentre eles, derrame pleural, Síndrome da Veia Cava Superior, síndromes hematológicas (alteração da coagulação, aumentando a incidência de tromboembolismo), paralisia do diafragma (presente em um terço dos casos que teve o câncer de pulmão como causa), entre outros. A ressecção cirúrgica ainda provê maior chance de cura, contudo é viável em apenas 15% dos casos. Em cerca de 85% dos pacientes portadores de carcinoma brônquico, o diagnóstico é realizado com o tumor localmente já avançado e/ou com metástase.

1.7 Sinais e sintomas

Segundo Bezjak (2003), pacientes com neoplasia pulmonar apresentam múltiplos sintomas, como resultado da localização na região intratorácica ou devido a metástase tumoral.

Obstrução tumoral localizada em brônquios principais, ocasiona significativa morbidade ao indivíduo, como: dispnéia, tosse, hemoptise e patologias associadas, como a pneumonia, além de apresentarem função pulmonar comprometida e riscos de desenvolver tumores secundários (SUTEDJA, 1999).

Os sintomas comumente observados nesta patologia, de acordo com o estudo realizado são: psicológicos (preocupação, ansiedade), sinais clínicos (fadiga), perda do

apetite) e sintomas respiratórios (dispnéia, tosse, sangramento). Vale ressaltar que o item dor, não é o mais citado no estudo (BEZJAK, 2003).

1.8 Métodos diagnósticos

A detecção do carcinoma em estágio precoce pode proporcionar maior tempo de sobrevida ao paciente. A ressecção cirúrgica é efetiva, porém, pode ser realizada somente em alguns pacientes e em casos específicos. Em poucos pacientes afetados, o carcinoma é detectado num estágio onde o tratamento intraluminal é uma opção.

As técnicas para diagnóstico têm evoluído no campo da medicina, especialmente na área oncológica. Dentre eles podem ser citados:

Diagnóstico histológico

Os métodos diagnósticos histológicos para a detecção do carcinoma broncogênico, incluem a citologia de escarro, a broncofibroscopia, a aspiração transtorácica e a toracotomia (SCANLAN et al., 2000).

Tomografia computadorizada (TC)

O tomógrafo computadorizado consiste basicamente de uma fonte de raios X e de um detetor de radiação que se deslocam simultaneamente de um lado e de outro da região a ser examinada, de tal modo que as medidas do detetor de radiação constituem um verdadeiro perfil da absorção radiológica da região examinada (corte tomográfico). Após as leituras serem processadas pelo computador, os valores numéricos, que variam de -1000 a 1000 (unidades Housfield), são transmitidos a um monitor onde as imagens são vistas e analisadas. (CARVALHO et al, 1997).

De acordo com o coeficiente de atenuação obtido, consegue-se estabelecer os componentes de cada área de interesse (ar, gordura, água, partes moles e cálcio/metal). Após a injeção venosa de contraste iodado, consegue-se um estudo dos vasos e da vascularização de tecidos. É útil no estadiamento de tumores primários e na pesquisa de metástases.

Este método apresenta algumas vantagens, tais como: execução rápida, boa análise morfológica dos órgãos analisados; não apresenta limitações em pacientes distendidos ou com curativos; não depende de quem executa; permite uma boa documentação evolutiva e serve de guia em punções e biópsia.

Desvantagens: radiação ionizante; permite a realização de cortes em apenas um plano; necessita da colaboração do paciente ou sedação, limitação do uso em caso de alergia ao contraste iodado; não é transportável e apresenta custo elevado. (CARVALHO et al, 1997; MATSUMOTO et al, 1997).

Ressonância Nuclear Magnética (RNM)

A imagem da RNM depende da interação entre ondas de radiofrequência e núcleos de alguns elementos na presença de um forte campo magnético. Neste método, um pixel (unidade de leitura) reflete a quantidade de núcleos móveis modificados pelos períodos de relaxamento das seqüências utilizadas, denominados T_1 e T_2 . Como o átomo de hidrogênio, constituído de um próton único no seu núcleo é o elemento mais abundante no corpo e também devido ao seu momento magnético importante ele é o núcleo mais utilizado nos exames diagnósticos (CARVALHO et al, 1997; MATSUMOTO et al, 1997).

Vantagens: detalhes anatômicos precisos das estruturas, principalmente na neuro-radiologia e no sistema músculo-esquelético, detecção precoce de processos inflamatórios cerebrais, estabelece o tempo de degradação da hemoglobina decorrente de hemorragias e o tempo do sangramento, o contraste paramagnético que pode vir a ser utilizado apresenta baixa probabilidade de reação alérgica e não depende do observador.

Desvantagens: tempo longo de exame, requer colaboração ou sedação do paciente, alto custo, não pode ser realizado na presença de cliques metálicos (de cirurgias pregressas, principalmente de aneurismas) e não é móvel.

Imunohistoquímica

Atualmente, marcadores biomoleculares, vêm sendo pesquisados, afim de facilitar o diagnóstico de câncer, antes que sejam detectadas as evidências morfológicas.

Esses marcadores podem ser adequados para identificação em pacientes de alto risco, os quais poderão se beneficiar com um tratamento endoscópico menos agressivo. Uma vez detectada e localizada, estas lesões podem ser potencialmente tratadas com a Terapia Fotodinâmica (PDT) (CORTESE; EDELL, 1997).

1.9 Modalidades terapêuticas

Tratamento cirúrgico

Este tipo de tratamento é o procedimento preferencial nos primeiros estágios desta patologia, tanto para carcinoma de vias aéreas superiores quanto de vias aéreas inferiores (DE VITA, 1985). Entretanto, em grande parte das vezes se faz necessário o emprego de outras modalidades terapêuticas, afim de combater o novo crescimento das células neoplásicas, caso nada seja implementado. Fato este observado na Curva de Ogawa (figura 4).

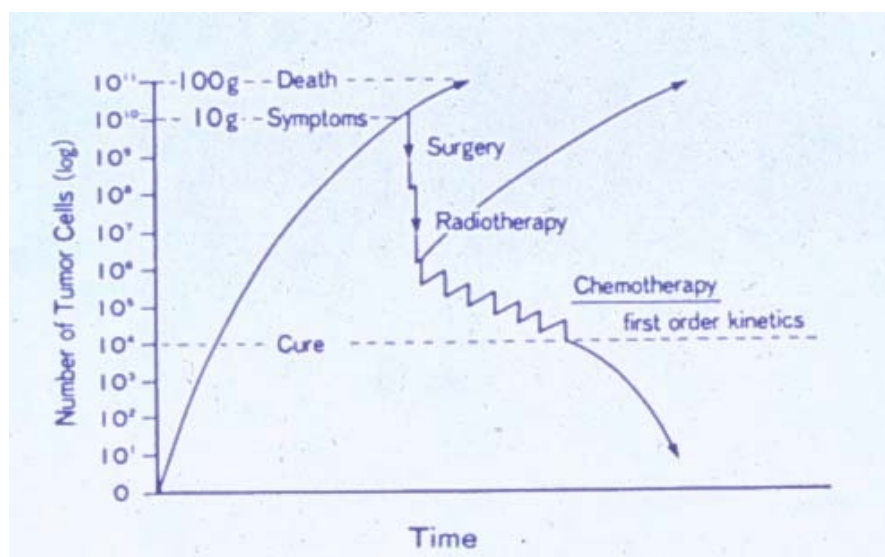


Figura 4: Curva de Ogawa

Quimioterapia

Este tipo de terapia, baseia-se no uso de diversos produtos químicos injetados no paciente, buscando interferir no metabolismo das células tumorais, causando sua destruição (CASTRO ; SILVA; BAGNATO, 2002).

Radioterapia

A radioterapia é um método capaz de destruir as células tumorais, empregando feixe de radiações altamente ionizantes, procurando interromper seu metabolismo e, conseqüentemente ocasionando sua destruição. Por se tratar de um método de tratamento local e/ou regional, pode ser indicada de forma exclusiva ou associada a outros métodos terapêuticos (CASTRO; SILVA, 2002; FERREIRA et al., 2002).

O uso de radiação ionizante para tratamento de tumores é uma modalidade terapêutica muito utilizada (PEREZ; BRADY, 1987). A eficiência e seletividade dos protocolos de radioterapia pode ser elevada por meio de adição de componentes químicos específicos, que otimizam a resposta do tumor (FERREIRA et al., 2002).

Braquiterapia

Braqui= do grego Breve, a fonte está junto ao tumor. Braquiterapia significa que a fonte radioativa está posicionada em contato ou dentro do tecido alvo/tumor, empregando-se baixas doses (1 a 2 cGy/min). Os isótopos utilizados na braquiterapia são: Ir192, Cs137, I125, que apresentam características físicas, precisas e distintas entre si, tais como: meia-vida, energia, atividade, tamanho e, obviamente, penetração bem diferentes nos diversos tecidos (SPEIZER; SPRATLING, 1989).

A diferença encontrada entre a radiação óptica do Laser e radiação ionizante, da braquiterapia, é que a primeira possui a colimação e a segunda (radiação ionizante), a energia se espalha em todas as direções, volumetricamente, ou seja, de forma tridimensional.

Em estudo realizado pela American Cancer Society, the NCI, the North American Association of Central Cancer Registries, and the Centers for Disease Control

and Prevention, obteve-se dados, onde mostrou-se que as taxas de mortalidade ocasionadas pelo câncer, têm decrescido nos Estados Unidos desde 1993. Esta tendência é devido a diversos fatores, dentre eles, o avanço das terapias para o câncer.

A necessidade de novas terapias, para reduzir a mortalidade ocasionada pelo câncer, e também dos novos métodos de prevenção, para diminuir sua incidência, nunca foi tão urgente como nos dias atuais (CHAVANTES, 2002; UNGER et al, 2003).

A seguir a tabela 2 exibe a sobrevida dos pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda (IRA), geralmente presente nos pacientes portadores de carcinoma brônquico, na Era Pré e Pós Laser.

Tabela 1: Sobrevida dos pacientes com IRA na era pré e pós laser.

Sobrevida – IRA			
	4 meses	6 meses	2 meses
Era Pré – Laser	31 %	0%	0%
Era Pós - Laser	87%	64%	22%

2 - LASER

2.1 Conceito e histórico

A palavra LASER é um acrônimo a expressão inglesa: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, que significa “Amplificação da Luz por meio da Emissão Estimulada de Radiação Óptica” (CHAVANTES; JATENE, 1990).

Albert Einstein, em 1916 descreveu o postulado da Emissão Estimulada de Radiação, no entanto, Theodore Maiman, em 1960, na Califórnia – EUA, operou o

primeiro dispositivo laser, o Laser de Rubi. Nesse sistema, um cristal de rubi era estimulado por microondas para gerar raio de luz vermelha com comprimento de onda de 694 nm. Ainda na década de 60, observou-se uma rápida sequência de criação de outros lasers, como: o Laser de Hélio-Neônio (HeNe) e CO₂, criados por Patel, o Laser de Argônio por Bridges e o Laser de Nd-YAG criado por Geusic, Marcos e Van Uitert, em 1964 (MAIMAN, 1960; SANKAR, 1987, WHEELAND, 1995).

Em 1967, era grande o interesse nas implicações médicas utilizando a luz laser. Os primeiros estudos começaram a surgir, apresentando os efeitos de doses relativamente baixas do Laser de Rubi em tecido animal (TUNÉR et al, 1999). A partir disto, avanços tecnológicos rapidamente levaram ao desenvolvimento de múltiplos outros dispositivos a laser (WHEELAND, 1995).

O laser foi uma das principais descobertas do século XX no campo das ciências médicas, envolvendo novas perspectivas nas pesquisas biológicas e aplicação na prática médica (MESTER et al, 1985).

A cada dia a utilização do laser vem sendo difundida e empregada em diversas áreas de conhecimento, como medicina (oftalmologia, dermatologia, cirurgia e outros), odontologia, biologia e fisioterapia através da prática clínica e do crescente número de trabalhos realizados comprovando seus efeitos e sua eficácia.

O laser já faz parte da vida moderna sob muitas formas, sendo considerada na ciência, tecnologia e medicina um dos maiores desenvolvimentos do século. Na área da saúde é a sua condição menos invasiva, que o torna um instrumento imprescindível no campo terapêutico da era moderna (CHAVANTES; JATENE, 1990).

Lasers são instrumentos capazes de levar energia aos tecidos biológicos com grande precisão, sendo uma forma de radiação óptica não ionizante, altamente concentrada. Quando em contato com os diferentes tecidos, de acordo com o comprimento de onda de cada laser, resultam efeitos diversos como: fototérmico, fotoquímico, fotoablativo e fotoionizante (CHAVANTES; JATENE, 1990).

2.2 Características do laser

As características do laser são: monocromaticidade, coerência, colimação, que são específicas da luz laser (NICOLA et al, 1994).

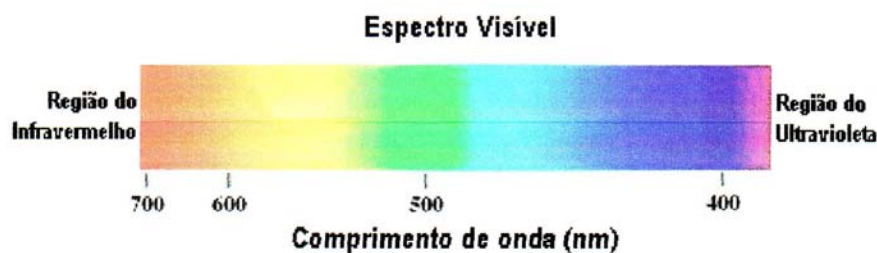


Figura 5: Visualização do espectro eletromagnético.

2.3 Parâmetros do laser

Comprimento de onda (λ): Determina a profundidade de penetração da luz no tecido irradiado. Para um mesmo tecido, tem-se a possibilidade de que com diferentes comprimentos de ondas, obtém-se diferentes coeficientes de absorção (BOURGELAISE, 1983; FULLER, 1983; JACQUES, 1995).

Frequência (f): Refere-se ao número de ciclos num determinado período de tempo. $f = c/\lambda$, onde c é a velocidade da luz no vácuo. Sua unidade de medida é o Hertz (Hz).

Potência (P): Indica a potência do aparelho ao alcançar o tecido. É medida em Watts (W).

Energia (E): Corresponde a potência aplicada em um determinado período de tempo (T). É expressa em Joules (J).

$$E = P \times T$$

Densidade de Potência (DP) ou Irradiância: É definida como a potência óptica do laser na amostra, em Watts, dividida pela área irradiada em cm^2 .

$$DP = P/A$$

É expressa em W/cm^2 .

Densidade de Energia (DE) ou Fluência: É obtida através da energia total transmitida por um feixe laser (J) sobre o tamanho da área do feixe (cm^2). Este é considerado o parâmetro mais importante na terapia com laser, apresentando limites mínimos e máximos, que acarretará em Bioestimulação ou Bioinibição (RIGAU, 1998).

$$\text{DE} = E/A$$

É expressa em J/cm^2 .

2.4 Interação laser com o tecido biológico

Os elementos teciduais que apresentam um alto coeficiente de absorção óptica para determinados comprimentos de onda são denominados de cromóforos. Os principais cromóforos em tecidos biológicos são a hemoglobina (Hgb), a melanina e a água. Na verdade, toda matéria possui esta propriedade de absorção específica, que controla como ela irá reagir à radiação incidente (BUSANELLO, 2003).

Os diferentes tipos de lasers, apresentam efeitos específicos nos tecidos. Estas variações se devem a diferentes comprimentos de onda, e dos próprios tecidos, que são constituídos basicamente por água, sendo que o comprimento de onda (λ) é que determina a sua absorção.

Ao atingir o tecido biológico, a radiação luminosa apresenta as seguintes propriedades: reflexão, transmissão, absorção ou espalhamento (scattering).

Reflexão: Este fenômeno ocorre quando a radiação atinge a superfície do tecido, fazendo com que parte desta radiação retorne na direção da fonte de excitação, sem interagir com o tecido.

Transmissão: A radiação transmitida é definida como sendo aquela que atravessa o tecido, Para determinação da radiação transmitida, a amostra deve ser

posicionada entre o detetor e a fonte da radiação. O detetor deve ser posicionado à distância da amostra, de forma a evitar a coleta da radiação espalhada.

Absorção: Este fenômeno constitui o principal parâmetro na interação Laser-tecido biológico, pois dela depende a quantidade de energia entregue ao tecido e por sua vez o efeito provocado neste. Este parâmetro depende fundamentalmente do comprimento de onda da radiação incidente e da seção eficaz de absorção do tecido biológico para este comprimento de onda. Dependendo da energia do fóton, a radiação pode ser transferida à molécula através de processos rotacionais, vibracionais ou eletrônicos, provocando no tecido alguns efeitos característicos (discutidos posteriormente). Ao comprimento de onda, está associado a energia (E) do fóton, cuja unidade é o elétron-Volt, sendo a energia expressa pela equação abaixo:

$$E = h \cdot \nu$$

Onde h corresponde à constante de Planck ($6,63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$) e ν à frequência da radiação emitida.

A lei de Beer-Lambert, permite calcular a atenuação que uma radiação sofre ao atravessar um meio. Se x é a espessura ou caminho óptico de uma amostra que é atravessada por um feixe luminoso; I_0 é a intensidade do feixe incidente na amostra e $I(x)$ é a intensidade do feixe após atravessar a distância x , temos que:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu_a x}$$

Onde μ_a é o coeficiente de absorção da amostra. É definido como a distância para a qual a intensidade se reduz a $1/e$ do seu valor inicial.

Espalhamento (Scattering): O fenômeno de espalhamento apresenta uma relação direta entre o comprimento de onda da radiação (λ) incidente e o tamanho do centro espalhador (partícula). O espalhamento em tecidos biológicos é máximo, quando o tamanho da partícula é da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda da radiação incidente.

2.5 Classificação dos lasers segundo seus efeitos

Os lasers podem ser classificados em dois grupos:

I - Lasers de alta potência ou lasers cirúrgicos;

Efeito fototérmico (vaporização, corte e coagulação);

Efeito fotoeletromecânico (plasmólise);

Efeito fotoionizante (quebra quaternária de DNA).

II - Lasers de baixa potência ou Laser terapêuticos.

Diagnóstico;

Tratamento – Efeito fotofísicoquímico:

Biomodulação (fotoceptores endógenos) – Bioestimulação,
Bionibição.

PDT (fotoceptores exógenos).

2.6 Lasers de alta potência (Cirúrgicos)

Este tipo de laser é caracterizado por apresentar potência superior a 1W e possibilidade de obter-se eventos diversos no tecido biológico, dependendo do seu coeficiente de absorção. Dentro deste grupo pode-se observar a ocorrência de três efeitos distintos:

- Efeito fototérmico (vaporização, corte, coagulação) – Nd: YAG cw;
- Efeito fotoeletromecânico -Heart Laser;
- Efeito fotoionizante - Excimer

2.6.1 Efeito fototérmico

Os efeitos térmicos do laser tem sido amplamente utilizados na medicina e são obtidos através da desnaturação de proteínas (<60°C), coagulação (65 a 80°C), carbonização (100°C), vaporização (400°C) e disrupção (<20000°C). Este efeito do laser tem sido muito utilizado em procedimentos cirúrgicos (CHAVANTES; JATENE, 1990).

2.6.2 Efeito fotoeletromecânico

As interações fotomecânicas incluem a fotodissociação e a fotoplasmolise, que é o resultado da remoção tecidual pela formação de íons e partículas carregadas eletricamente e que existem em um estado semi-gasoso de alta energia (BRUGNERA; PINHEIRO, 1998). Este efeito tem sido empregado na revascularização transmiocárdica, conhecido como Heart Laser (CHAVANTES et al, 1999).

2.6.3 Efeito fotoionizante

A fotoablação é a manifestação clínica do efeito de fotodisrupção, também conhecida como efeito ionizante, só que em tempo muitíssimo curto que traduz a quebra estrutural (ligações quartenárias da célula – DNA) do tecido pela luz laser e também os efeitos fotoacústicos, que envolvem a remoção tecidual com a geração de ondas de choque. O processo se caracteriza pela remoção do tecido por formação de plasma e quebra do tecido alvo.

Tipos de lasers de alta potência

Laser de Dióxido de Carbono (CO₂): Este laser apresenta comprimento de onda de 10600 nm, sendo fortemente absorvido pela água com mínimo grau de espalhamento. O laser de CO₂ é absorvido em aproximadamente 200 micrômetros da superfície tecidual. Esta absorção tão eficiente causa uma produção de calor rápida e localizada, resultando em uma vaporização da água celular e uma abrasão do tecido (SANKAR, 1987; BRUGNERA Jr.; PINHEIRO, 1998).

O laser de CO₂ é muito utilizado em cirurgias. Como já citado anteriormente, o alto coeficiente de absorção por líquidos e sua capacidade de corte, tornando-o um instrumento capaz de produzir uma incisão precisa com mínima necrose nos tecidos adjacentes (SANKAR, 1987).

Laser Nd:YAG : Os lasers Nd:YAG possuem como meio ativo um cristal transparente de ítrio-alumínio conhecido como Garnet ($Y_3Al_5O_{12}$), dopado com íons Neodímio (Nd), com $\lambda = 1064$ nm.

Este tipo de laser tem provado grande sucesso na desobstrução endobrônquica como uma forma paliativa de tratar carcinoma broncogênico. Empregado também para fotoresecção de estenose benigna de traquéia (CHAVANTES, no prelo).

A contribuição, sobretudo dos investigadores franceses, Personne e Toty (1979) e Dumon et al. (1982), foram responsáveis pelo desenvolvimento da técnica que permite a broncoscopia com Nd:YAG laser, bem como o seu aprimoramento tanto tecnicamente quanto clinicamente. O pioneirismo destes grupos possibilitaram que mais de cinco mil pacientes tivessem sido tratados antes do final da última década na França, assim como Cavaliere na Itália, Beams e Unger nos EUA contribuíram para reverter os quadros de IRA, levando assim outros investigadores a desenvolverem técnicas mais seguras na aplicação do laser (CHAVANTES et al., 1998).

Observa-se que para estes tipos de lasers a água intracelular não permite boa absorção, porém a penetração é maior, se comparada ao laser de CO_2 .

Laser de Diodo: Os diodos possuem comprimentos de onda no espectro vermelho e infravermelho (620 a 1500 nm), os quais são determinados pelo tipo de material semiconductor utilizado (BRUGNERA; PINHEIRO, 1998). Este laser é utilizado com eficácia no tratamento de estenose traqueal, bem como de tumores de vias aéreas inferiores (CHAVANTES, no prelo).

2.7 Laser de baixa potência

Segundo Rigau (1996), Laser de Baixa Potência é todo laser com potência inferior a 1W e que não provoque aumento de temperatura no tecido alvo (não ultrapassando a $0,5^\circ C$), ocasionando portanto efeitos não térmicos.

Na década de 60, o grupo do professor Endre Mester, de Budapeste (Hungria), apresentou os primeiros trabalhos sobre o laser de baixa potência, indicando o potencial da radiação por lasers de intensidade relativamente baixa aplicada diretamente aos tecidos, para a modulação de certos processos biológicos – em particular a

fotobioestimulação do processo de cicatrização / reparação dos tecidos em úlceras crônicas em membros inferiores, utilizando lasers de Rubi e Argônio. Muitos estudos experimentais e clínicos foram realizados pelo grupo conduzido pelo professor Endre Mester, tendo como tema central a utilização do laser He-Ne (MESTER et al, 1985).

Com base no trabalho de Mester realizado em animais e pacientes, a década subsequente testemunhou a promoção da radiação por laser He-Ne como tratamento de escolha para uma série de distúrbios, em especial na antiga União Soviética e no Extremo Oriente, em particular na China (BAXTER et al, 1991).

Pode-se observar a ocorrência de dois efeitos distintos no uso de lasers de baixa potência:

Efeito fotoquímico: Neste efeito, observa-se a ocorrência de ativação direta da indução de sínteses de enzimas, e o laser tem como primeiros alvos os lisossomos e as mitocôndrias das células (KARU et al., 1995). Segundo Karu (1999), a absorção da luz é realizada pelos componentes (fotoreceptores) da cadeia respiratória, tais como as flavinas e os citocromos, resultando em uma aceleração da transferência de elétrons em partes da cadeia respiratória, ocorrendo assim a produção de ATP. A absorção de fótons por essas biomoléculas intracelulares produz estimulação ou inibição das atividades enzimáticas e de reações químicas. Estas ações determinarão mudanças com conotações terapêuticas.

Efeito fotofísico: No efeito fotofísico ocorre o que se denomina de Biomodulação, que se subdivide em Bioestimulação e Bioinibição. Este termo tem sido utilizado, uma vez que não existe apenas a terapia por estimulação, mas também, a ação na supressão no processo biológico (TÚNER et al, 1999).

Os lasers de baixa potência podem ser divididos em lasers para diagnóstico e lasers terapêuticos:

O primeiro refere-se a fluorescência tecidual, que é usada como um método diagnóstico para detecção da composição dos tecidos. Já o segundo, consiste em biomodulação tecidual, empregando os fotoceptores endógenos (Nad, Fad) e também o processo pelo qual o uso terapêutico do Laser, induz reações tissulares utilizando os

fotoaceptores exógenos (Hematoporfirinas) para o tratamento de condições patológicas, que denomina-se Terapia Fotodinâmica (PDT).

2.7.1 Laser de baixa potência – Diagnóstico

Speckles;
Espectroscopia Raman;
Espectroscopia de Fluorescência.

Speckles: Speckle pode ser definido como o grau de atividade da amostra do tecido vivo, ou ainda um granulado óptico formado na presença de luz coerente (Laser). Esta técnica pode exibir informação sobre o padrão de movimento espacial e temporal de um espécime, permitindo um padrão de análise quantitativa detalhada da atividade biológica através do fenômeno de Bio-speckle (TEARUEY; BOUMA, 2002).

Espectroscopia Raman: O espectro Raman é como uma impressão digital da molécula, fornecendo informação bioquímica específica do tecido, não encontrada em outras técnicas ópticas (MANOHARAN et al., 1996; ZÂNGARO et al, 1996; BARR et al., 1998).

Por meio da espectroscopia, é possível se obter informações detalhadas a respeito da composição dos materiais, como por exemplo a avaliação dos tecidos *in vivo* e em tempo real dos pacientes submetidos a espectroscopia. No entanto, a aplicação clínica da espectroscopia Raman, tem sido limitada por alguns fatores, tais como: dificuldade de se capturar o sinal e principalmente, a velocidade relativamente baixa da aquisição do espectro (MCLEAN; HAMZAVI, 2001).

A espectroscopia Raman vem sendo utilizada como método de identificação de alterações bioquímicas em diversas doenças humanas, oferecendo possibilidades de diagnóstico clínico e facilitando à ação terapêutica (MANOHAN et al., 1996; BARR et al., 1998; SILVEIRA, JR. et al., 2002).

A tecnologia óptica moderna tem contribuído muito para o campo do diagnóstico médico, como exemplo pode-se destacar a espectroscopia de tecido coronariano, realizada através de análises bioquímicas e de processamento avançadas, que vem sendo amplamente pesquisada em laboratório e levada para a prática clínica

(CHAVANTES et al, 1997). Atualmente, estas têm sido vistas como sistemas efetivos de diagnósticos clínicos (CHAVANTES et al, 1997; COHN, 2001).

Espectroscopia de Fluorescência: A Espectroscopia de Fluorescência Induzida por Laser (ZÂNGARO et al, 1996), também conhecida como biópsia óptica (THOMSEN, 1998), é uma técnica que permite o diagnóstico de determinadas patologias como: aterosclerose, displasias de cólon, câncer no esôfago, alguns tipos de carcinomas brônquicos e bexiga, por meio da emissão de fluorescência de tecidos biológicos (CHAVANTES et al, 1997). Por esse motivo vem sendo utilizada em diversas modalidades das ciências biomédicas, devido principalmente, às margens que lhe são conferidas no que diz respeito à não invasividade (DENISOV; GRIFFIN, 1998; JÖNSSON et al, 1998; KATZ et al, 1998; ABUGO et al., 1999; ANDERSSON-ENGELS et al, 2000), alta sensibilidade e obtenção dos dados em tempo real (JOHANSSON et al, 1997; CAMPOLAT; MOURANT, 2000; POWELL, 2000) produzindo ótimos resultados clínicos e científicos.

A utilização desta técnica para a caracterização do material *in vivo* e *in vitro* baseia-se na interação laser-tecido, possibilitando que parte da irradiação absorvida pelas moléculas do corante seja reemitida na forma de luz (fluorescência), evidenciando a localização destas moléculas fluorescentes (fluoróforos) presentes nos tecidos ou estruturas celulares (DUARTE, 2002).

2.8 Laser de baixa potência – Terapêutico (Laserterapia)

2.8.1 Biomodulação

O termo Biomodulação tem sido utilizado, uma vez que não existe apenas a terapia por estimulação, mas também, a ação da supressão no processo biológico ou Bioinibição (TUNÉR et al, 1999).

A Biomodulação ou reações laser catalisadas referem-se à aplicação de energia eletromagnética pelo Laser de baixa potência aos tecidos do corpo, o qual pode influenciar as funções celulares, tais como: estimulação ou inibição de atividades bioquímicas, fisiológicas e proliferativas. A magnitude do efeito é referida sendo

dependente do comprimento de onda, das doses e da dose-intensidade do laser (CRAIG et al., 1999, BABOVIC et al., 2001).

Segundo Karu et al. (1995), o laser é um biomodulador, que possui dentro da modulação, a estimulação. O laser vermelho atua na biorregulação das organelas, enquanto o infravermelho atua na biorregulação da membrana citoplasmática.

Pesquisas têm demonstrado que as radiações de Laser de Baixa Potência (diodo, HeNe), possuem efeito antiinflamatório, analgésico, estimulante celular e modulador do tecido conjuntivo na regeneração e na cicatrização de diferentes tecidos (STAINKI et al, 1998).

A irradiação do laser de baixa potência produz ainda, efeitos indiretos, como o estímulo da microcirculação produzindo uma vasodilatação que beneficia a troficidade local pelo aumento do aporte de oxigênio e eliminação de catabólitos, além de favorecer o aporte de elementos defensivos, daí deduz-se sua capacidade antiinflamatória (COLLS, 1981).

2.8.1.1 Bioinibição

Como já citado anteriormente, o laser tem o potencial de ocasionar inibição dos processos celulares, mesmo nas intensidades terapêuticas, através de inibição da dor ou do crescimento exagerado de tecidos, como no caso de granuloma endotraqueal (estenose benigna de traquéia).

Este fato pode ser melhor compreendido através da curva de Arndt-Schultz.

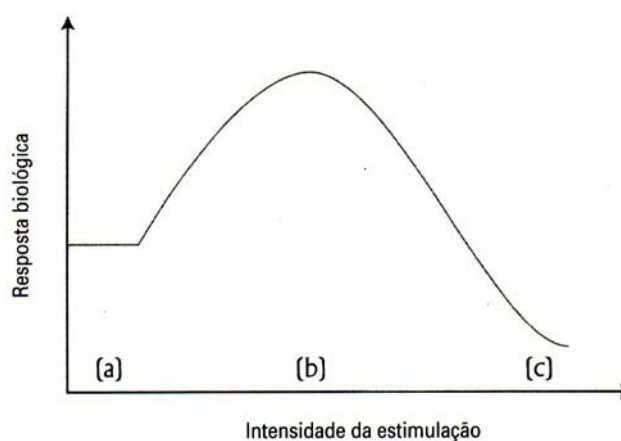


Figura 6: Diagrama de Arndt-Schultz

- a) Pré-limiar: sem ativação biológica (em repouso);
- b) Bioestimulação: ativação dos processos biológicos;
- c) Bioinibição: inibição dos processos biológicos.

2.8.1.2 Bioestimulação

Dentro do grupo dos efeitos fotoquímicos, inclui-se a Bioestimulação, que é o efeito da luz laser sobre processos moleculares e bioquímicos que normalmente ocorrem nos tecidos, como por exemplo, na cicatrização e reparo de feridas (RIGAU, 1998).

A célula possui um limiar de sobrevivência que depende do tecido onde ela está localizada e do seu estado fisiológico. Quando é oferecida uma baixa intensidade de energia, esta será utilizada pela célula de maneira a estimular a membrana ou as mitocôndrias, ocorrendo a Bioestimulação (KARU, 1999). Assim, a Bioestimulação é a ação da luz de baixa potência sobre processos bioquímicos e moleculares que normalmente ocorrem nos tecidos, como por exemplo alterando as reações que ocorrem na cadeia respiratória levando a uma maior síntese de ATP (RIGAU, 1996).

Segundo Karu et al. (1995), investigando os mecanismos de bioestimulação produzida pela luz laser sobre os processos moleculares e bioquímicos, observa-se *in vitro*, aumento no nível de ATP celular.

2.8.2 Terapia Fotodinâmica (PDT)

2.8.2.1 Conceito e histórico

A Terapia Fotodinâmica (PDT), teve origem no início do século XX em Munich, quando Oscar Raab, um estudante de Medicina orientado pelo Professor Herman Von Tappeiner observou os efeitos decorrentes da fotossensibilização em paramécio. O interesse principal de Von Tappeiner foi o de identificar o processo através do qual a droga quinina era eficaz contra a malária enquanto outros agentes como a acridina (derivado de coaltar) eram tóxicos contra protozoários *in vitro* e não *in vivo*. Porém, Raab, que conduzia o experimento, observou que o paramécio morria entre 60 e 100 minutos após a acridina, em concentração de 1/20000, ter sido adicionada ao meio. Em outro experimento, o paramécio sobrevivia por 800 a 1000 minutos com a mesma concentração de acridina. A única diferença entre a realização dos dois estudos foi a ocorrência de uma grande tempestade, acarretando condições adversas de luminosidade ambiente e, assim, os pesquisadores passaram a indagar se a luz tinha influência nos resultados.

Em 1903, Von Tappeiner e Jesionek realizaram o primeiro estudo oncológico com PDT. Observaram as respostas clínicas ao emprego da eosina como fotossensibilizante no tratamento do câncer de pele, lúpus vulgar e *condylomata lata*.

No ano seguinte, comprovaram que a presença de oxigênio era fundamental para o processo de fotossensibilização. Procederam ao tratamento com solução de eosina em aplicação tópica e intralesional de três pacientes com tumores cutâneos, associando a irradiação solar ou de lâmpada de arco por várias semanas. Outros seis pacientes foram tratados com eosina tópica em várias concentrações, em mistura com outros corantes. Em ambos os experimentos os resultados foram favoráveis (DANIELL; HILL, 1991; KALKA et al, 2000; MAKARON, 2000).

Em 1907, Von Tappeiner coletou os dados de todos os experimentos anteriormente descritos e os publicou em um livro utilizando, pela primeira vez, o termo Terapia Fotodinâmica, que foi definido como “o processo de fotossensibilização dependente do oxigênio” (DANIELL; HILL, 1991; TOREZAN, 2000).

A PDT consiste em um tratamento de neoplasias, através da interação entre um agente fotossensibilizante, que acumula-se preferencialmente nas células neoplásicas,

seguido por exposição a luz, com comprimento de onda adequado ao agente fotossensibilizante. Esta interação, ocasionará reações fotoquímicas, que resultarão em produção de radicais livres, causando morte celular do tecido cancerígeno (DOUGHERTY et al., 1979).

A PDT tem sido desenvolvida rapidamente há mais de 20 anos e tem demonstrado alta eficácia em modelos animais (estudos experimentais) e aplicações clínicas (LAI; TAO, 2001).

2.8.2.2 Fotossensibilizantes.

Fotossensibilizantes são compostos químicos que quando expostos a luz natural ou artificial, têm a capacidade de absorverem fótons de luz e sofrerem transformações eletroquímicas, transferindo energia para a pele e mucosas com as quais entram em contato. A partir de então produzem alterações bioquímicas que resultam em sinais clínicos de fotossensibilidade (BAGNATO et al, 2002). É importante que o composto fotossensibilizante apresente absorção de luz em um determinado comprimento de onda, onde o tecido biológico normal adjacente seja relativamente transparente. Além disso, o agente deve apresentar uma banda de absorção bastante estreita, com baixa absorção para outros comprimentos de onda do espectro solar, diminuindo assim os efeitos locais causados pela fotossensibilidade cutânea (STERNBERG et al., 1998).

Os agentes fotossensibilizantes são classificados em: primeira, segunda e terceira gerações.

Os fotossensibilizantes de primeira geração são porfirinas de uso sistêmico e os mais estudados são: o derivado de hematoporfirina (HpD), seu componente purificado éter de dihematoporfirina (DHE) e o componente ativo purificado do DHE, *porfimer sodium* (Photofrin) e Photogen (BAGNATO et al., 2002). As porfirinas apresentam afinidade seletiva para tecidos neoplásicos devido a alta taxa mitótica desses tumores (REDDI et al, 1997).

As principais classes de fotossensibilizantes de segunda geração incluem clorinas, ftalocianinas e porfíricenas (porphycenes). As clorinas são derivadas das porfirinas modificadas ou da clorofila e dão origem as porpurinas e aos derivados de

benzoporfirina. As ftalocianinas, porfíricas e porfíras são porfirinas sintéticas e foram sintetizadas especificamente para PDT (FISHER et al, 1995; FRITCH et al, 1998).

Os fotossensibilizantes de segunda geração incluem principalmente: ácido 5-amino-levulínico (ALA), derivado monoácido de benzoporfirina (BPD-MA), mono-aspartilclorina (Npe6). Também estão incluídos nesta categoria os chamados sensibilizantes catiônicos (rodamina), de estrutura eletroquímica diferente dos anteriores (aniônicos) (ROSENTHAL et al., 1992; RICHTER et al, 1993; FISCHER et al, 1995).

Os compostos de terceira geração são representados por fotossensibilizantes conjugados a anticorpos monoclonais específicos com alta afinidade por receptores de superfície nas células tumorais, permitindo atividade citotóxica maior (LUI; ANDERSON, 1993).

Hematoporfirina (HpD)

A hematoporfirina (HP), porfirina derivada do heme, foi preparada por SCHERER em 1841, a partir da adição de ácido sulfúrico e sangue desidratado, seguida de lavagem do precipitado livre de ferro e tratamento com álcool. O preparado apresentou cor avermelhada, demonstrando que o ferro não era essencial para a coloração vermelha do sangue. O espectro de absorção a luz e a fluorescência da hematoporfirina foram descritos por Thudichum em 1867 (WILSON; PATTERSON, 1986).

As drogas (fotossensibilizantes) utilizadas no tratamento de carcinoma brônquico, incluem principalmente:

Derivado de hematoporfirina (HpD): que é excitado por luz violeta em 405 nm, emitindo fluorescência e também emitindo luz vermelha em dois picos, com $\lambda = 630$ nm (predominantemente) e 690 nm, produzindo intenso efeito citotóxico quando acumulado em células neoplásicas. A aplicação da PDT, com a utilização de HpD, proporciona o que se entende por janela terapêutica, apresentando boa absorção na região do vermelho até o infra vermelho (600 a 1000 nm), com máxima concentração no tecido alvo, rápida eliminação e menor morbidade (DOUGHERTY et al., 1979).

Dihematoporfirina (DHe): desenvolvidos por Dougherty, no Roswell Park, observando-se importantes sinais de toxicidade, partindo assim em busca de drogas menos tóxicas.

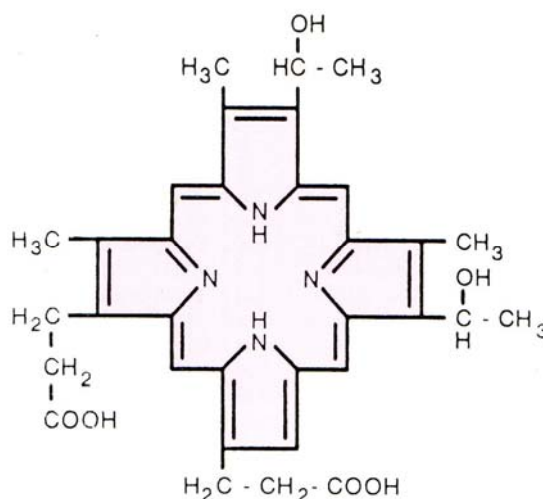


Figura 7: Estrutura química da Hematoporfirina

Porfimer Sodium (Photofrin e Photogen)

O porfimer sodium é um agente purificado, derivado do HpD, que contém anéis pirólicos constituídos de éter de dihematoporfirina como seu principal componente ativo. A substância é administrada via endovenosa, em geral na dose de 1 a 2 mg/Kg de peso, retido por vários tecidos normais, além do tumoral (GOMER; DOUGHERTY, 1979).

Photogen, é um derivado de hematoporfirina produzido na Rússia e que tem sido utilizado no Brasil na Terapia Fotodinâmica (MENEZES et al, 2005). Esta droga apresenta sua maior absorção na faixa de 400 a 420 nm. Em geral, quanto maior o comprimento de onda de luz do espectro visível, maior será a profundidade de penetração no tecido. Embora em 630 nm ocorra o menor pico de absorção, é exatamente essa faixa de luz que apresenta maior utilização na prática, pois a luz vermelha possui maior profundidade de penetração quando comparada à luz violeta ou verde (TOREZAN, 2000).

A PDT em combinação com o agente fotossensibilizante Photofrin no tecido alvo, resulta em intensa resposta inflamatória e involução do tumor dentro de 24 horas. A resposta inflamatória é considerada um importante evento para o desenvolvimento de imunidade antitumoral específica associada ao PDT- Photofrin (DOUGHERTY et al, 1998).

A indução da resposta inflamatória, resultante da interação Photofrin-PDT, é caracterizada pelo aumento da expressão do número de citocinas próinflamatórias, incluindo, interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-6 (DOUGHERTY et al, 1998).

Li et al. (2003), consideram a utilização do Photofrin na PDT, como efetiva e segura no tratamento de tumores avançados, podendo reduzir a obstrução brônquica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados.

Segundo estudo realizado por Dougerthy et al (1998), a incidência de reação cutânea fototóxica induzida por Photofrin (0,5 – 2,0 mg/kg, ev), observada em 180 pacientes, foi que 20–40 % da população demonstrou algum tipo de reação (resposta fototóxica)(KATO et al, 2003).

A involução do tumor ocorre após um prolongado período de 48-96 horas, em oposição aos efeitos agudos decorrentes da interação Photofrin-PDT, que ocorre em algumas horas (GOLLNICK et al, 2003).

Ftalocianinas (PC)

As ftalocianinas têm maior capacidade de produzir morte celular (cerca de seis vezes mais em relação ao Photofrin), induzem menor fotossensibilidade vascular e provocam morte celular imediata. São corantes que absorvem a luz dentro da “janela terapêutica” de máxima penetração tecidual (λ =650 a 700 nm) (KREIMER-BIRNBAUM, 1989; KALKA et al., 2000; LUNARDI et al., 2000). Estas constituem uma larga classe de componentes com alto coeficiente de excitação espectral do vermelho (630-800 nm), apresentando grande eficiência e excelentes propriedades para localização de tumor (BEM-HUR, 1992).

Zaidi et al (1993), observaram maior regressão de tumores em animais, quando a PC foi utilizada pelas vias tópica e intralesional, em comparação com o uso do *porfimer sodium*.

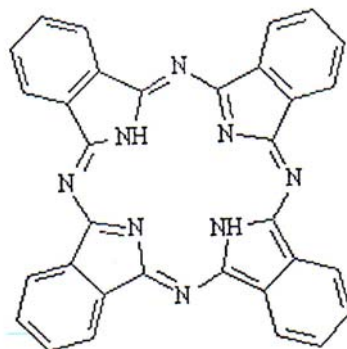


Figura 8: Estrutura química da Ftalocianina.

Derivado de Benzoporfirina (BPD)

O derivado de Benzoporfirina (BPD) é um agente fotossensibilizante de segunda geração, quimicamente puro e bem definido, sintetizado a partir da protoporfirina.

O BPD apresenta pico de absorção em 690 nm, onde a penetração da luz é maior do que em comprimentos mais curtos como 630 nm (como no “*porfimer sodium*”) (TOREZAN, 2000).

Porfirinas

O sulfonato de tetrasodium-mesotetrafenil-porfirina ou porfina (TPPS) é um composto lipofílico que se revelou excelente como localizador tumoral (KESSEL et al, 1987) e eficaz para uso tópico em PDT em casos de carcinomas basocelulares superficiais (SANTORO et al, 1990). A concentração máxima dessa droga é alcançada nos tecidos em torno de três horas após a injeção endovenosa (RICHTER et al, 1993).

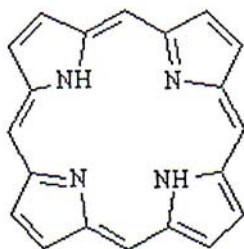


Figura 9: Estrutura química da Porfirina

Ácido 5-Aminolevulínico (ALA)

O ácido 5-aminolevulínico (ALA) tem se tornado um promissor agente para PDT uma vez que ele pode ser administrado tópicamente e oralmente, causando uma fotossensibilidade somente por curto período de tempo (MIKVY et al, 1995; CHARLESWORTH; TRUSCOTT, 2002). O ALA é um precursor na biossíntese de pigmentos heme, citocromo, clorofila, bile e outras porfirinas. Ele é convertido intracelularmente a uma protoporfirina IX (PpIX) monomérica que apresenta uma alta fluorescência e forte capacidade fotossensibilizante (SCHNECKENBURGER et al, 1993).

A PpIX é o intermediário porfirínico com atividade fotodinâmica e, quando ativado por luz, emite fluorescência vermelha intensa. Em contraste, o grupo heme não fluoresce quando exposto à luz e não possui atividade fotodinâmica. Enquanto anormalidades metabólicas na via de biossíntese do heme originam um grupo de doenças denominadas Porfírias, o acúmulo induzido de PpIX a partir do ALA exógeno pode ser utilizado com finalidade terapêutica na PDT (TORREZAN, 2000).

Estudos *in vitro* utilizando culturas de células (CPAE e PTK2) e células miocárdicas têm demonstrado que nas duas primeiras ocorre uma concentração seletiva de protoporfirina IX na região perinuclear do citoplasma, enquanto na terceira o sensibilizador encontra-se ligado seletivamente à mitocôndria (LIANG et al, 1998). Entretanto, alguma fluorescência difusa em outras regiões do citoplasma e outras organelas, ou ligações não específicas não devem ser excluídas.

2.8.2.3 Mecanismo de ação

A PDT envolve a interação dos chamados agentes fotossensibilizantes, luz e oxigênio (Fotooxigenação) e para melhor entendimento pode ser dividida em duas etapas:

1ª Etapa: O agente fotossensibilizante acumula-se nas células, preferencialmente nas células tumorais, após administração endovenosa ou tópica (24 horas antes da exposição a luz laser).

2ª Etapa: O tumor fotossensibilizado é irradiado com laser de $\lambda = 630$ nm, que coincide com o espectro de absorção do agente fotossensibilizante.

Em sumo, após o acúmulo de fotossensibilizantes nas células neoplásicas, ocorre a iluminação do tecido tumoral (BAGNATO, 2002). Esses agentes são capazes de absorver fótons de comprimento de onda específico e tornar-se excitados num estado tripleto. O fóton é transferido para um estado basal de oxigênio tripleto produzindo a excitação do oxigênio singleto e hidroxilas. Um outro tipo de processo foto-oxidativo consiste no fato de que o agente fotossensibilizante excitado, inicia uma reação em cadeia com a produção de radicais livres. Nos dois tipos de reações, observa-se a necrose tumoral, por meio da iluminação da região neoplásica. Um fato importante, é que a aplicação da PDT, induz a redução de fluxo sanguíneo, causando o impedimento aos vasos localizados no tecido tumoral, ocasionando hipóxia, que por sua vez, reduz a tensão do oxigênio (MAIER et al, 2000; TOMASELLI, 2001).

A figura 10 ilustra o mecanismo de ação da PDT



Figura 10: Mecanismo de ação da PDT

Lai e Tao (2001), observaram em estudos realizados a nível subcelular, que primariamente a PDT alcança as organelas intracelulares, tais como mitocôndrias e lisossomos, provavelmente por meio da ação citotóxica do oxigênio singlete nesta zona. Outro argumento para a necrose celular tumoral é o dano aos vasos intratumorais, resultando em isquemia neoplásica. Contudo, tem sido aceita a hipótese que a morte celular pode ocorrer por meio da apoptose ou através de necrose. Recentes estudos tem demonstrado que a aceleração da apoptose celular pode incorrer em morte das células tumorais durante o tratamento com a PDT (KATO et al., 2003).

A inflamação induzida pelo uso de PDT é acompanhada por infiltração de leucócitos no interior da área tratada (GOLLNICK et al, 2003).

O efeito citotóxico produzido pela PDT é obtido por necrose isquêmica por meio de interrupção da neovascularização, parcialmente mediado por liberação de tromboxano A_2 (efeito antiangiogênico) (MAZIAK et al, 2004).

O efeito biológico com o tratamento com a PDT, é preferencialmente fotoquímico. Embora grande parcela tecidual possa ser necrotizada, existe um pequeno efeito de reparação dos tecidos conectivos, como por exemplo o colágeno. Portanto a integridade mecânica básica é mantida (OKUNAKA et al, 2004).

2.8.2.4 Distribuição, seletividade e retenção

De acordo com Oleinick e Evans (1998), a cinética e a localização do agente fotossensibilizante no interior da célula são dependentes de alguns fatores, tais como: lipofilicidade e carga elétrica (aniônico e catiônico) e se a entrada deste agente na célula ocorre por difusão ou endocitose.

A seletividade do tumor durante o tratamento, ocorre por meio da combinação da retenção seletiva do fotossensibilizante, entrega seletiva da luz e dosagem da droga e luz, preservando desta maneira o tecido normal.

O tumor é irradiado cerca de 24 horas após o agente fotossensibilizante ter sido administrado. Acredita-se que este é o tempo ótimo, devido a significativa diferença na concentração do agente fotossensibilizante entre o tecido tumoral e normal.

A retenção mais prolongada do fotossensibilizante nas neoplasias malignas deve-se ao aumento da biossíntese de porfirinas em células tumorais (PENG et al, 1987), assim como a presença de espaços intersticiais maiores e drenagem linfática precária, que facilitam a difusão de macromoléculas no interstício. Além disso, tecidos neoplásicos apresentam rede vascular eferente irregular com maior número de vasos, os quais apresentam aumento da permeabilidade. A menor pressão vascular e o retardo no extravasamento de células e moléculas induzem ao fluxo mais lento do fotossensibilizante, especialmente em neoplasias de maior volume (EVENSEN et al., 1985; JAIN, 1987).

O impacto da iluminação tem sido observado principalmente na região vascular do tumor, especialmente na zona endotelial da parede capilar do tumor irradiado.

A efetividade da PDT é relativamente limitada, pelo fato de que a profundidade máxima terapêutica de penetração da luz não ultrapasse a 2 cm. No entanto, a aplicação da PDT, tem demonstrado completa remissão nos casos de carcinoma *in situ* ou carcinoma epidermóide com invasão precoce (KATO et al, 2003).

Em grande parte dos estudos realizados com PDT tem sido utilizadas porfirinas e derivados, uma vez que são substâncias endógenas, eficazes e presumidamente atóxicas (FRAZIER, 1996).

2.8.2.5 Dosimetria

A PDT é conceituada como o número mínimo de fótons que precisam ser absorvidos pelos fotossensibilizantes por unidade de volume do tumor alvo, a fim de produzir necrose tecidual por meio de uma reação em cadeia, que só para ao alcançar o tecido adjacente normal sem afetá-lo (BAGNATO, 2002). A dose terapêutica não deve ultrapassar 360 J/cm^2 , pois desta forma passa a apresentar não mais um efeito fotofísicoquímico, mas sim um efeito fototérmico não desejado.

2.8.2.6 Cálculo de dosimetria

Alguns parâmetros são necessários para aplicação da PDT, tais como: comprimento de onda; dimensões e propriedade óptica do tumor; tipo de droga fotossensibilizante; tempo e modo de entrega da luz laser; oxigenação tecidual e fotossensibilidade tumoral.

2.8.2.7 Necrose celular pós PDT a nível de organelas

Alguns fatores contribuem para a necrose celular pós PDT, tais como:

Inibição do transporte de membrana celular, quebra de zona protéica da membrana, inibição da resposta celular, dilatação do retículo endoplasmático rugoso, amontoamento dos ribossomas, dano da membrana nuclear, quebra do braço do DNA e desequilíbrio osmótico e morte celular (DOUGHERTY, 1987).

Lipídios insaturados, cortisol, proteínas, ácido nucléicos, além de uma variedade de outras biomoléculas, incluindo ácido ascórbico, NAD, FAD, ácido hialurônico, etc, são rapidamente foto-oxidados por porfirinas como sensibilizadores. Lipídios insaturados e colesterol são convertidos em hidroperóxidos.

Ácidos nucléicos são também foto-oxidados pelas porfirinas pelo ataque preferencial dos resíduos de guanina, quebrando tanto a hélice simples e dupla do DNA. A foto-oxidação das proteínas resulta em perda da atividade enzimática e humoral, alteração nas propriedades mecânicas, mudança em anti-genicidade, etc. A membrana

lisossomal pode ser danificada, resultando de vazamento de hidrolase para o citoplasma (DOUGHERTY, 1987).

2.8.2.8 Aplicações clínicas

Diversas áreas da medicina tem utilizado a PDT como forma de tratamento para neoplasias, destacando: carcinomas brônquicos, neoplasias de reto, bexiga, estômago, esôfago, palato, laringe, pálpebra, pele e outros. No entanto, alguns dados como: comprimento de onda, dimensões e propriedades ópticas do tumor, tipo da droga fotossensibilizante, tempo e modo de entrega da luz do laser e oxigenação tecidual são dados importantes para aplicações clínicas mais seguras e eficazes.

A PDT pode erradicar rapidamente e de forma efetiva tumores locais, como forma paliativa de tumores avançados ou cura de tumores em estágios iniciais (DOUGHERTY et al, 1998).

A PDT tem sido utilizada com sucesso em carcinomas endobrônquicos, principalmente em estágios precoces e que acometam brônquios fontes, utilizando-se para isso um broncofibroscópio que levará a luz ao tecido previamente fotossensibilizado (OKUNAKA et al, 2004).

2.8.2.9 Indicações

A PDT pode ser considerada como uma opção de tratamento para pacientes não aptos a intervenção cirúrgica convencional e que o local a ser tratado seja acessível por um broncofibroscópio. Segundo Cortese da Mayo Clinic, esta terapia é mais eficaz para lesões pequenas; lesões em vias aéreas de até 2 cm de diâmetro; ideal para tratamento de carcinoma *in situ* e epidermóide. Contudo, o tumor não deve ser obstrutivo e sim extenso (tipo epidermóide), obtendo-se assim o melhor resultado, além de ausência de evidência que o tumor esteja erodindo a parede brônquica e/ou envolvendo os grandes vasos. A PDT pode reduzir a obstrução brônquica em proporções significativas, em pacientes que apresentam os sintomas decorrentes do carcinoma endobrônquico (BEZJAK, 2003).

A luz laser utilizada pode ser aplicada utilizando-se uma fibra flexível, a fim de que seja transmitida (em um comprimento de onda apropriado) para ativar o fotossensibilizante no tecido tumoral (HAYATA et al., 1982).

Segundo Maziak et al. (2004), a PDT pode ser utilizada como opção de tratamento, principalmente em alguns casos como lesões resistentes a tratamentos convencionais, como por exemplo a radioterapia.

A PDT é uma forma de tratamento para neoplasias, oferecendo uma forma paliativa de terapia em cânceres avançados, tumores obstrutivos, com mínima possibilidade de cura nas doenças invasivas, e sobretudo nos primeiros estágios da doença (KATO et al, 2003).

De acordo com Cortese e Edell (1997), lesões menores que 2cm², aproximadamente, ao exame broncoscópico, possuem maiores chances de obterem sucesso frente a resposta a PDT. A resposta frente ao tratamento é considerada como completa se o tumor não for visível a radiografia de tórax; não for evidenciado no exame broncoscópico; obtiver resultado normal de biópsia broncoscópica e lavado brônquico do local tratado e ausência de células malignas, comprovado pelo exame citológico.

Um número considerável de pacientes com neoplasia pulmonar em estágio I, não estão aptes a ressecção cirúrgica, devido a condições físicas inadequadas. Cerca de 80 – 90% dos pacientes são fumantes contínuos e sofrem de outras patologias relacionadas ao tabagismo (DPOC, por exemplo), além de idade avançada e obstrução ao fluxo aéreo. Estes fatores correspondem a um aumento significativo do risco de desenvolver carcinoma brônquico (OKUNAKA et al, 2004).

Toaleta brônquica sempre deve ser realizada após a aplicação da PDT, para remoção do muco e fragmentos (debris) celulares, a fim de reduzir o risco de obstrução brônquica, que ocorre devido a necrose tumoral. O risco de presença de hemoptise também deve ser considerado antes da terapia e monitorado pós-procedimento. Isto é muito importante para se evitar complicações, como infecções e insuficiência respiratória (LAM, 1994; MAZIAK et al, 2004).

Em estudo realizado por Balchum et al (1984), foram tratados com PDT 22 pacientes portadores de carcinoma endobrônquico. O fotossensibilizante utilizado foi o HpD (3 mg/ Kg) via endovenosa, 72 horas antes da incidência da luz laser ($\lambda = 630$ nm)

via endoscópica. Como resultado, 20 pacientes obtiveram total remissão do carcinoma após a PDT, sendo que 19 destes apresentavam grande obstrução endobrônquica devido ao tumor, 1 paciente apresentou resposta parcial frente ao tratamento e outro não apresentou resposta, porém, por meio de biópsia broncoscópica comprovou-se que se tratava de uma massa de tecido fibroso e não tumoral.

Em estudo realizado pela Mayo Clinic, foram observados, 58 pacientes portadores de neoplasia pulmonar em estágio precoce, porém sem indicação cirúrgica. Observou-se que 84% obtiveram resposta completa (total remissão do carcinoma), após o primeiro tratamento com PDT e 39% destes pacientes, apresentaram recorrência, sendo necessária uma segunda aplicação. O tempo médio de recorrência do tumor após a primeira aplicação foi de 4,1 anos. O percentual total de remissões do carcinoma brônquico foi de 66% (MATHUR et al, 2003).

Há dados que sugerem boa resposta ao tratamento com PDT, especialmente em se tratando em neoplasia pulmonar em estágio precoce, e particularmente pequenos (MAZIAK et al, 2004).

De acordo com Mathur et al (2003), a PDT é efetiva no tratamento de carcinoma epidermóide ou de pequenas células (“small cell”). Dados mundiais relatam que pacientes com carcinoma brônquico em estágio precoce que foram tratados com PDT, obtiveram resposta completa em aproximadamente 75% dos casos, com uma taxa de recorrência de aproximadamente 30%, sendo que lesões menores que 1 cm de diâmetro e superficiais obtiveram melhores resultados (KATO et al., 2003).

A aplicação da PDT permite o tratamento na superfície pleural com penetração microscópica acima de 10 mm de profundidade. Além disso, quando aplicado na região do interstício, pode alcançar lesões localizadas próximas ao hilo, tipo este que sugere uma lobectomia. Deste modo, o parênquima pulmonar é preservado (GOLLNICK et al, 2003).

De acordo com Balchum et al (1985), a aplicação da PDT em carcinoma brônquico primário ou metastático resulta na desobstrução parcial ou total dos brônquios e considera a terapia como segura, eficiente e efetiva. Para maior segurança, deve ser realizada toaleta brônquica para que seja removida o “debris tumoral” e seja evitada a ocorrência de pneumonia ou outras afecções pós terapia (MC CAUGHAN, 1997).

Segundo Maziak et al (2004), em quatro de cinco estudos não controlados, relataram redução de dispnéia, hemoptise, tosse e obstrução brônquica pós aplicação de PDT. O efeito paliativo da PDT em carcinoma brônquico em estágios avançados para desobstrução do lúmen é promissor, contudo é essencial que sejam realizados novos estudos que provem a eficiência desta técnica em comparação com tratamentos convencionais.

2.8.2.10 Efeitos colaterais

Alguns efeitos podem ser observados após a aplicação da PDT, segundo Hayata et al. (1982), tais como:

- Hiperfotossensibilidade cutânea por dias ou semanas;
- Pneumonias obstrutivas por excesso de debris ou angústia respiratória;
- Fístula, pneumotórax, hemorragia (invasão de grandes vasos), ou até mesmo óbito.

2.8.2.11 Novos avanços em PDT

PDT sugere ser uma técnica terapêutica com baixa toxicidade. Os agentes fotossensibilizantes, como o Porfimer Sodium foi aprovado pela Food and Drug Administration e Agência Européia para o tratamento com a PDT para o carcinoma brônquico em estágios precoce e tardio da doença (SIBILOT; BAMBRILLA, 2003).

Novos fotossensibilizantes tem sido testados na fotodeteção de câncer brônquico em estágio precoce e lesão brônquica pré-invasiva. Em alguns estudos, observa-se autofluorescência natural de mucosa brônquica normal. A broncoscopia por fluorescência após a injeção de Porfimer Sodium, pode revelar a presença de lesão brônquica, com fluorescência de cor vermelha, permitindo melhor visualização da margem e iluminação do centro do tumor (SIBILOT; BAMBRILLA, 2003).

3 – OBJETIVOS

O presente trabalho visa analisar a resposta ao tratamento de carcinoma de Via Aérea Superior e Inferior, frente a aplicação da PDT.

Na busca de uma terapia mais eficiente e menos invasiva, pretendemos verificar a sobrevida, morbidade e qualidade de vida destes pacientes.

4 – CASUÍSTICA

Critérios de seleção de pacientes

O estudo realizado foi um estudo piloto em pacientes portadores de carcinoma broncogênico endoluminal do tipo histológico epidermóide moderado e carcinoma adenocístico de palato diferenciado.

Os pacientes que participaram deste estudo, foram selecionados no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Este estudo foi conduzido pelo Serviço da Central Médica de Laser do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC/FMUSP) em parceria com o Instituto de Física (USP – São Carlos).

Este trabalho foi previamente submetido a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (HC/FMUSP), recebendo aprovação sem qualquer restrição, por meio do protocolo de pesquisa SDC 2741/05/161.

Os pacientes participantes deste estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando com os procedimentos a serem realizados, podendo deixar de participar da pesquisa a qualquer momento se assim desejassem.

Este trabalho foi conduzido por um período de três anos no Instituto do Coração - InCor – HC/FMUSP.

Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos, portadores de carcinoma de palato e carcinoma broncogênico das vias aéreas inferiores, que possam ter sido submetidos a tratamentos convencionais ou não (devido a condições cardiopulmonares insuficientes, não estavam aptos a tratamentos cirúrgicos e radioterapêuticos) e apresentavam os seguintes requerimentos:

Requerimento para Vias aéreas superiores (VAS):

Todos os tipos de carcinomas, menores que 2,5 cm;

Não acometimento de artérias e/ou vasos de grande calibre.

Requerimento para Vias aéreas inferiores (VAI):

A neoplasia deveria ser visualizada na luz das vias aéreas;

Tumor menor que 2 cm de diâmetro;

Ausência de evidências que o tumor estivesse atingindo a parede brônquica e/ou envolvendo os vasos pulmonares de maior calibre.

Exames laboratoriais, imagens, provas de função pulmonar e broncoscopia avaliativa foram realizados para contribuir na seleção dos pacientes para a participação neste estudo.

Critérios de exclusão

Pacientes que apresentavam as seguintes patologias: discrasia sanguínea, infecções; insuficiência hepática e renal, ou que fossem imunodeprimidos não poderiam participar deste estudo.

4.1 Caracterização dos pacientes

Este foi um estudo piloto, realizado com dois pacientes, do sexo masculino, com idade superior a 40 anos, portadores de carcinoma de VAS e VAI, respectivamente.

Os pacientes foram classificados através de uma ficha de avaliação (Anexo), contendo:

Dados pessoais;

Antecedentes pessoais;

Exames de imagens.

Paciente 1

Paciente R.S, sexo masculino, 43 anos, caucasiano, hipertenso, ex-tabagista (período superior a 28 anos; fumava cerca de 5 cigarros/dia), etilista social. Portador de carcinoma adenocístico de VAS localizado em região de palato mole à esquerda. Foi submetido a exames laboratoriais e de imagem (TC, RNM e PET), a fim de se observar a extensão do tumor e se este estava invadindo o tecido ósseo (maxilar) e/ou grandes vasos.

Foi proposto tratamento cirúrgico (ressecção parcial do palato e região maxilar esquerda), tendo sido recusado pelo paciente. Quando então procurou o SCMLI, paciente relatava a presença, por um período de 2 anos, de uma lesão nodular de aproximadamente 2,5 cm, indolor, na região do palato.

Foi submetido a aplicação de Terapia Fotodinâmica nas Vias aéreas superiores.

Paciente 2

Paciente G. A. B., sexo masculino, 47 anos, ex- tabagista (período superior a 15 anos/ fumava cerca de 1 maço de cigarros/dia), etilista social, previamente sem antecedentes de problemas pulmonares. Apresentava dispnéia e tosse, durante o período de 18 meses, fez tratamentos para sinusite e atopia respiratória, incorrendo em agravamento do quadro respiratório.

Ao ser encaminhado ao SCMLI, paciente relatava hemoptise, dispnéia progressiva e tosse constante. Foi identificado carcinoma epidermóide obstrutivo da traquéia, sendo considerado inoperável devido ao quadro de Insuficiência Respiratória Aguda (IRA), conforme pode ser observado nas figuras 12 e 13.



Figura 11: RNM revelando obstrução de terço inferior da traquéia

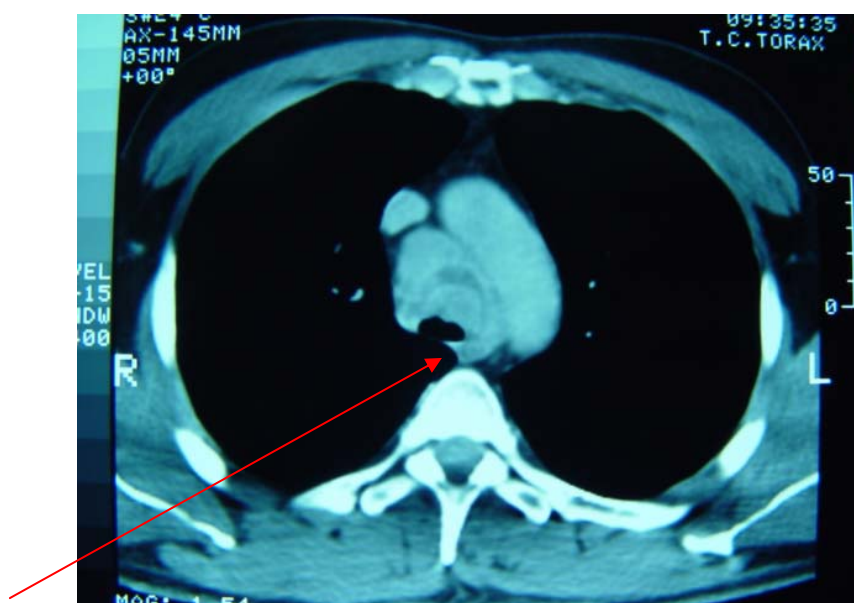


Figura 12: TC revelando presença de tumor obstrutivo (90%), em terço inferior da traquéia.

Foi submetido a exames laboratoriais, de imagens e avaliação broncoscópica pré tratamento. Na broncofibroscopia evidenciou-se tumor altamente vascularizado que

obstruía cerca de 90% do lúmen do terço inferior da traquéia, com extensão de cerca de 3,8 cm. O paciente foi tratado inicialmente com laser de Nd-YAG ($P= 25\text{--}30\text{ W}$, com pulsos de repetição de 0,15 s) de forma não contato, a fim de desobstruir a traquéia, sendo capaz de aliviar os sintomas de IRA, com sucesso, conforme pode ser observado nas figuras 14 e 15.

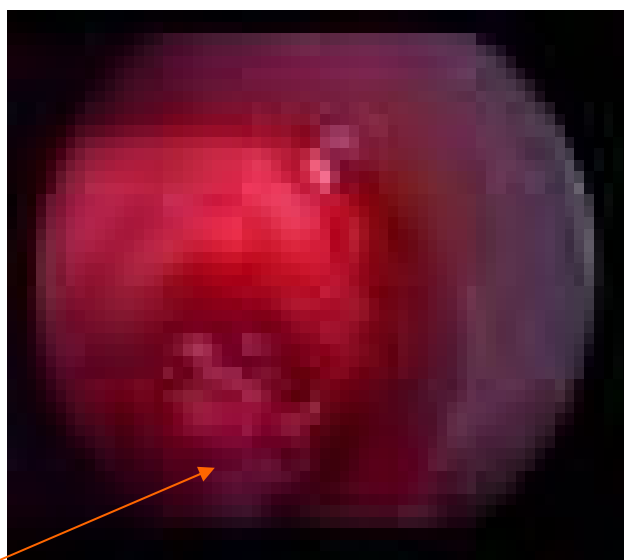


Figura 13: Visão endoscópica pré-laser (LAP), indicando a localização do tumor.

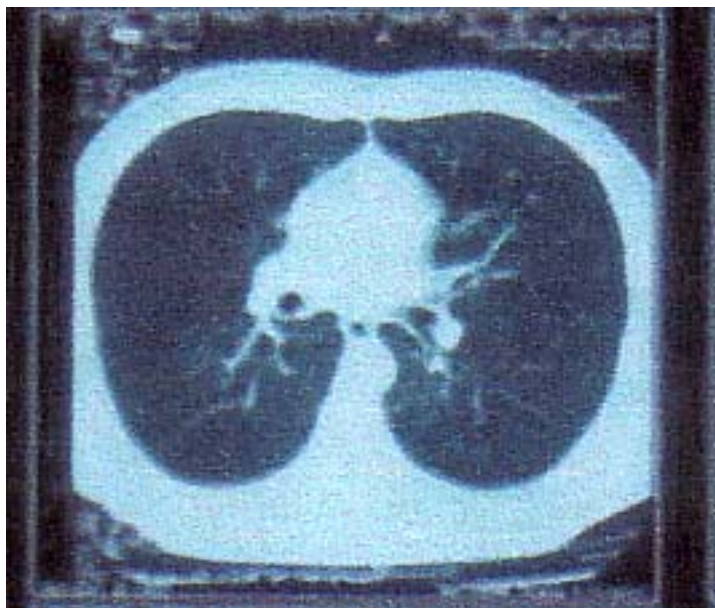


Figura 14: CT de tórax não revela tumor na traquéia

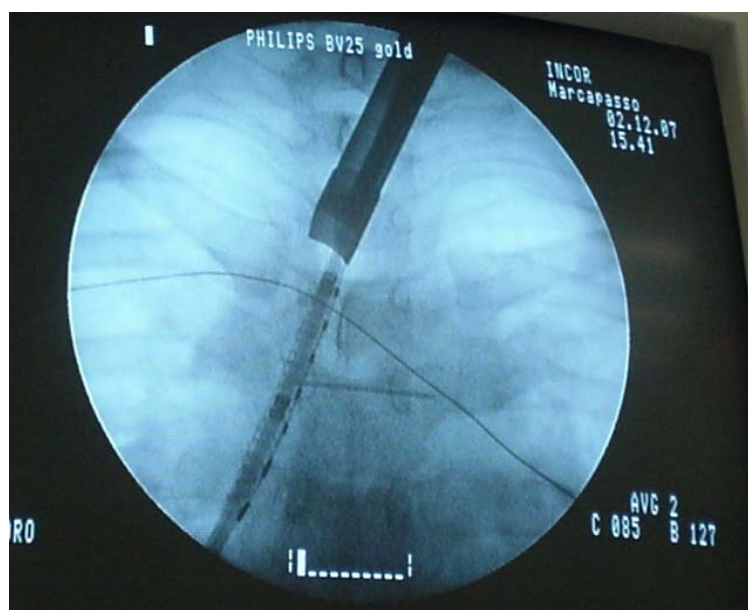


Figura 15: Colocação de prótese endotraqueal - Fluoroscopia

Posteriormente, o paciente foi submetido a Braquiterapia e a Radioterapia externa (RT) na região previamente tratada com LAP. Seis meses após o tratamento pós radiação ionizante, evoluiu com traqueomalácia, protusão e quebra de três anéis traqueais. Foi submetido a nova traqueoplastia, através da fotorressecção broncoscópica com laser de Nd:YAG (mantidos os parâmetros anteriores), da necrose pós RT, e através de fluoroscopia (figuras 16 e 17) auxiliou no implante endotraqueal, com prótese metálica recoberta com silicone, (vide figura 18) no terço inferior da traquéia.

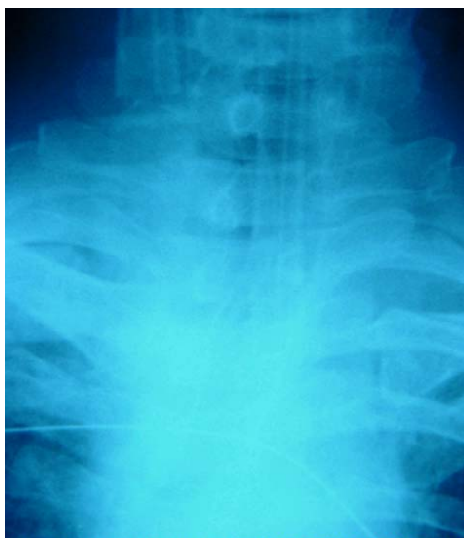


Figura 16: Prótese endotraqueal por fluoroscopia



Figura 17: Stent mista

A figura 18 mostra “stent” bem localizado, tendo o paciente permanecido totalmente assintomático nesta época.

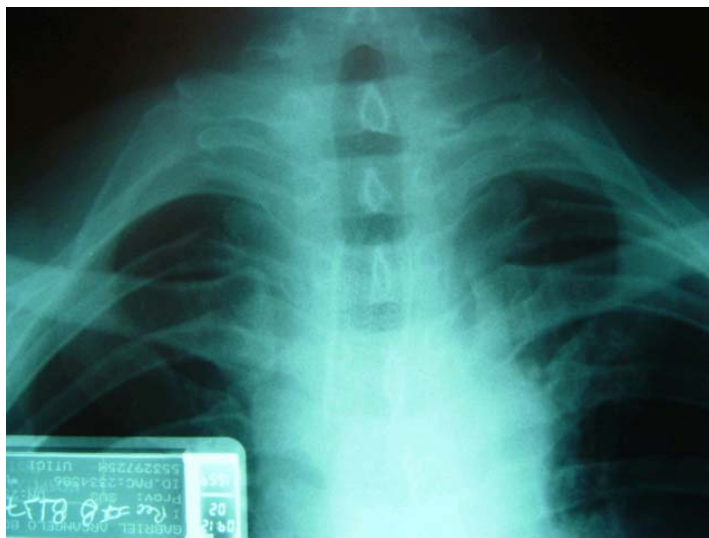


Figura 18: Prótese pós-fluoroscopia.

Após 12 meses, voltou a relatar tosse freqüente, quando foi observada obstrução ao final da traquéia (abaixo da prótese), envolvendo tanto a carina quanto a entrada do brônquio fonte direito e esquerdo (BFD/E) com uma espessura <1 cm (vide figura 11 e 19).

O paciente foi submetido a PDT em região da lesão tumoral (extensa) de traquéia e brônquios fontes D/E (extensão de aproximadamente 4 cm) (conforme figura 23), que obstruía cerca de 20% da luz endotraqueobrônquica.

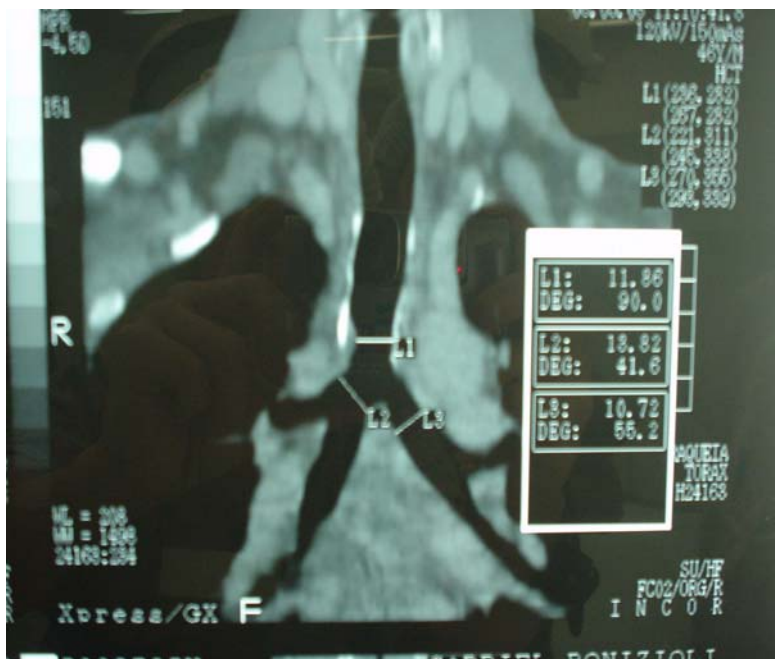


Figura 19: RNM exibindo extensão da lesão.

4.2 Materiais

Os equipamentos empregados pelo SCMLI foram os seguintes:

Fibroscópio Rígido Harrel – Dumon (Bryan, USA);

Broncofibroscópio Pentax – 18 X (Japan);

Vídeo Pentax (Japan);

Máquina Fotográfica Cybershot 3,1 pixel – Carl Zeiss (Sony, Japan).

O Instituto de Física da USP de São Carlos cedeu para a realização deste trabalho os seguintes materiais:

CeramOptec / Ceralas - Diodo Laser 630 nm (figura 20)

Dosimetria: Potência: 280 mW/cm^2 .

Fluência= 350 J/cm^2 .

Tempo de aplicação: 21 min.

Fibra difusora para PDT, cilíndrica medindo 2 cm na sua extensão (figura 21).

Fotossensibilizante Hematoporfirina (Photogen– $1 \text{ mg/Kg/peso e.v.}$ –lentamente) (figura 22).



Figura 20: Laser utilizado no trabalho.

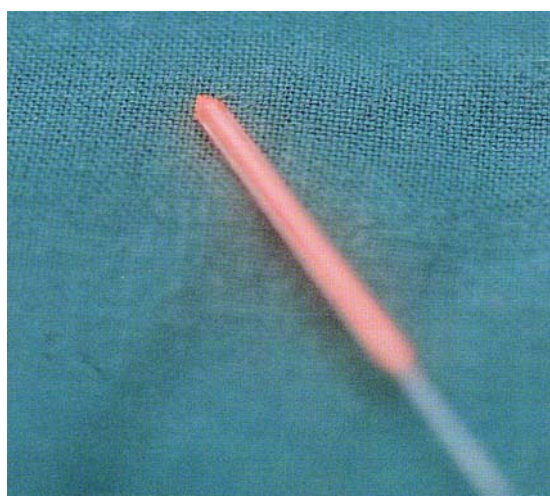


Figura 21: Fibra difusora para PDT



Figura 22: Fotossensibilizante Photogen utilizado no trabalho.

4.3 Metodologia

Após terem sido selecionados e estando estes pacientes aptos a participarem da pesquisa, os mesmos receberam instruções a respeito dos procedimentos que foram realizados, consentiram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,

Os pacientes foram internados na véspera do procedimento e receberam via endovenosa por período de 5 a 10 minutos, o agente fotossensibilizante derivado de hematoporfirina (Photogen) com dose igual a 1mg/Kg/peso, bem como iniciaram antibioticoterapia profilática com Cefuroxima (1,5 g;12/12 horas).

No dia seguinte, os pacientes foram encaminhados ao centro cirúrgico, onde foram anestesiados com Midazolan, sulfetanil e isoflurano por via inalatória, bem como relaxante muscular com brometo de pancurônio. Foram submetidos a IOT e anestesia tópica com xylocaína a 1% e subsequente PDT no qual foi empregada a irradiação com laser com comprimento de onda de 630 nm específico para PDT (vide figura 23), cuja dosimetria foi calculada dentro do sala cirúrgica pelo físico do Instituto de Física da USP de São Carlos.

A figura 23, evidencia o momento da irradiação com a fibra difusora de PDT na lesão tumoral endobrônquica através do desencadeamento do processo citotóxico somente das células malignas na via aérea inferior.



Figura 23: Irradiação com laser específico para PDT.

Os pacientes apresentaram estabilidade hemodinâmica durante os procedimentos cirúrgicos e estes transcorreram sem intercorrências.

Os mesmos foram orientados a evitar, se possível não ficar expostos a irradiação intensa (luz solar ou artificial) por um período de 28 dias, fazendo uso contínuo de protetor solar (fator superior a 60).

Vale ressaltar, que as normas de biossegurança foram cumpridas conforme protocolo.

5 - RESULTADOS

Os pacientes após terem sido submetidos a Terapia Fotodinâmica, não revelaram complicações imediatamente ou *a posteriori*, decorrente deste tratamento, salvo discreta hipersensibilidade cutânea e não apresentaram nenhuma complicação pulmonar, tais como: pneumonia, sangramento e angústia respiratória. A tabela 2 evidencia as principais características encontradas em nossos dois pacientes tratados com PDT.

Tabela 2: Comparação entre os pacientes 1 e 2.

Paciente	Local	Tipo histológico	Follow up/ biópsia	Ausência de neoplasia	Complicações a longo prazo	Tempo de sobrevida	Evolução
Paciente 1	VAS	adenocístico.	tecido granuloso.	sim.	fibrose.	maior que 36 meses	remissão total da neoplasia
Paciente 2	VAI	epidermóide.	tecido granuloso.	sim.	tecido granuloso-matoso local.	18 meses	óbito, devido a progressão da metástase

5.1 Evolução dos pacientes

Paciente 1:

Podemos notar na figura 24 que após 4 dias da aplicação da PDT evidencia-se uma lesão necrótica central com bordas bem delimitadas. A lesão tumoral continuou necrotizando, do centro para a periferia do tumor, como pode ser visto na figura 25 após 22 dias.



Figura 24: Visualização do adenocístico carcinoma, 4 dias pós-PDT.



Figura 25: Visualização do adenocístico carcinoma, 22 dias pós-PDT.

Seis meses após o tratamento foram realizadas biópsias que revelaram presença de tecido de granulação e atipia celular com bordas livres. O paciente foi encaminhado ao Dr. Guilherme Antônio Cestari Filho (cirurgião de cabeça e pescoço, do Hospital Amaral Carvalho, Jaú – SP), quando foi feita uma ressecção circunscrita da área suspeita (atipia celular) no palato mole à esquerda.

Aos 18 meses pós PDT foram realizadas biópsias que revelaram somente tecido cicatricial com ausência de tecido maligno. Conforme observamos na figura 26, encontramos somente tecido fibrótico na área tratada, com desvio da linha média e úvula para à esquerda.

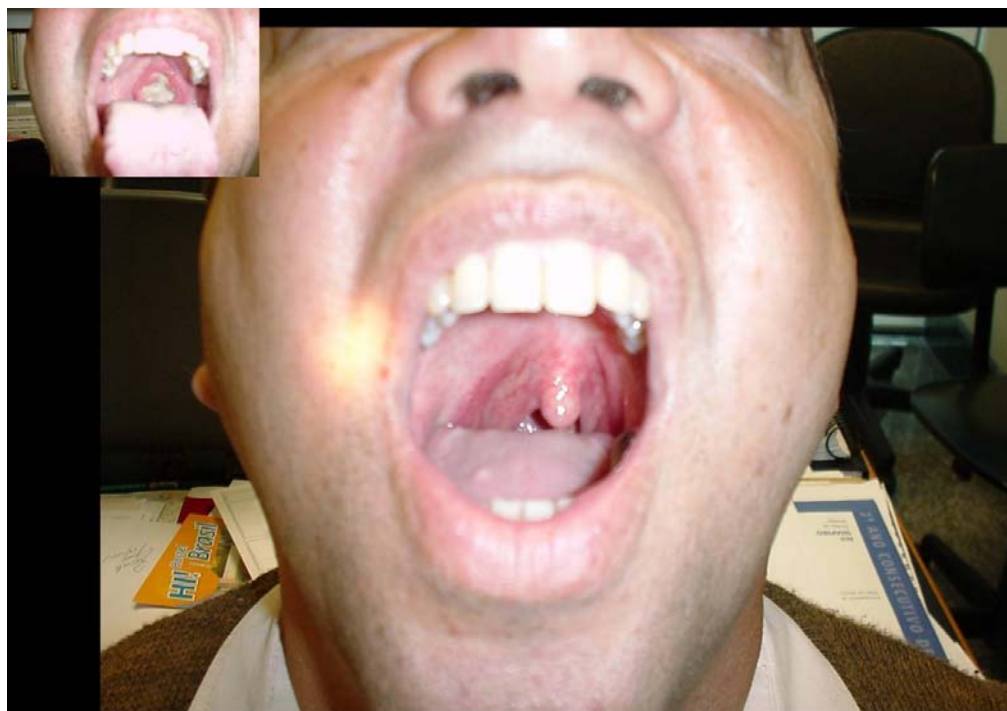


Figura 26: Fotos comparativas pós PDT, 1 semana pós PDT e 18 meses pós PDT.

Periodicamente foi realizado acompanhamento clínico e exames de imagem.

O paciente foi reavaliado, a fim de acompanhar a evolução do tratamento no 1º, 3º e 6º mês e assim, sucessivamente a cada três meses no 1º ano pós tratamento, e nos anos subsequentes a cada 6 meses até a presente data. Atualmente, 36 meses após a PDT, o paciente continua assintomático, com ausência de tecido neoplásico e presença de tecido fibroso.

Paciente 2:

O paciente não evidenciou qualquer sinal e sintoma respiratório nas primeiras 36 horas pós PDT, quando então passou a referir tosse seca.

Foi submetido a toaleta traqueobrônquica, nas primeiras 48 horas após o procedimento, a fim de remover a necrose endotraqueobrônquica, obtendo alta *a posteriori*.

Realizada reavaliação broncoscópica no 7º e 22º dias de P.O., com intuito de acompanhar a evolução, realizando a retirada de “debris tissular”, para evitarmos pneumonia obstrutiva e atelectasias. Inobstante, não apresentou qualquer intercorrência, permanecendo assintomático durante este período, retornando para nova avaliação após 1 mês. Foram realizadas novas reavaliações com 3 e 6 meses. No 6º mês, o paciente passou a relatar tosse freqüente, quando foi realizada nova biópsia, revelando somente presença de tecido de granulação e ausência de células neoplásicas. Neste período foi identificado nódulo no parênquima pulmonar em base direita no RX de tórax.

No 12º mês, possivelmente devido a disseminação linfática, observamos múltiplos nódulos parenquimatosos metastáticos tanto no pulmão direito quanto no esquerdo. A partir de então, começou a apresentar quadros de infecções respiratórias de repetição, sendo necessário o uso freqüente de antibioticoterapia. As novas reavaliações broncoscópicas só mostravam tecido de granulação na região previamente tratada com PDT, sem denotar presença de células neoplásicas, até vir a óbito, cerca de 18 meses devido a evolução do câncer de pulmão, de acordo com a história natural da doença primária.

Em relação a qualidade de vida destes pacientes podemos inferir que certamente estes apresentaram uma sobrevida longa com uma qualidade de vida satisfatória, sobretudo que ambos os pacientes quando vieram para os respectivos procedimentos com PDT, já evidenciavam grandes massas tumorais, particularmente o paciente com VAS que ainda está totalmente assintomático, com excelente qualidade de vida na presente data.

6 - DISCUSSÃO

De acordo com a literatura mundial, o carcinoma broncogênico e a neoplasia de palato, apresentam maior incidência em indivíduos do sexo masculino e idade superior a 40 anos, características estas que foram denotadas em nossos pacientes, que participaram deste estudo piloto (UEHARA et al, 1998; JEMAL; TIWARI, 2004; ITO et al., 2005). O paciente portador de carcinoma endotraqueobrônquico revelava carcinoma epidermóide, segundo o tipo histológico, conforme os freqüentes achados cito-histológicos em pacientes com carcinoma broncogênico em nosso meio (DI PIETRO, 1999).

Segundo as estatísticas mundiais a neoplasia vem crescendo assustadoramente, e poderá alcançar o número de 15 milhões em 2020, de acordo com dados da OMS (2000). Apesar da alta incidência, a curabilidade total do câncer de pulmão permanece baixa. Ainda hoje, a sobrevida total por um período de 5 anos, de acordo com Jemal (2004), varia de 10% a 13%, sendo que a sobrevida sem tratamento raramente é possível e a maioria dos pacientes não tratados vem a falecer dentro de alguns meses após o diagnóstico ser estabelecido.

Infelizmente, no Brasil não existe uma estatística nacional apurada que registre cada novo caso de câncer. Desta forma não havendo dados fidedignos da incidência desta neoplasia diagnosticados a cada ano. Contudo, estima-se que seja uma das principais *causa mortis* dentre os diferentes tumores malignos com alta prevalência entre os homens brasileiros, e galga o segundo lugar nas mulheres, perdendo somente para o câncer ginecológico (INCA, 2005).

A análise da distribuição geográfica da neoplasia pulmonar ajuda a fornecer pistas sobre os fatores que poderiam ser responsáveis. O cigarro, devido ao seu fator carcinogênico *per se*, é o principal fator de risco, que pode contribuir para o surgimento de neoplasia na árvore traqueobrônquica, sobretudo na região central do pulmão (TARANTINO, 1997).

Segundo Jemal (2004), cerca de 80% do câncer pulmonar ocorre na região proximal das vias aéreas, não obstante, a maioria desta patologia passa despercebida, e só é detectada quando já é muito tarde (sintomático e disseminado).

Sabe-se que, o tabagismo é um importante fator causal para o surgimento de carcinoma de palato e, principalmente, carcinoma broncogênico, podendo acometer os indivíduos fumantes (CAPONEIRO et al., 2003; ITO et al., 2005). O índice de Blickman (n° de cigarros fumados/tempo de tabagismo (anos) = probabilidade de o indivíduo desenvolver neoplasia pulmonar), demonstra que indivíduos os quais apresentem o índice superior a 300, possuem grande probabilidade de desenvolver a doença, conforme foi achado em um de nossos pacientes (com carcinoma de Vias aéreas inferiores).

Segundo Caponeiro et al. (2003), estima-se que no Brasil 23% da população seja tabagista, sendo que mais de 30 milhões de fumantes ficam expostos a diversas doenças cardíacas, DPOC (JARDIM, 2001), além do carcinoma brônquico. Conforme observamos os pacientes participantes deste estudo foram tabagistas por períodos distintos.

Já o carcinoma de orofaringe aparece em pacientes tabagistas e etilistas (DE VITA et al., 1985). No Brasil a incidência mais freqüente de câncer de palato é o carcinoma epidermóide de acordo com o tipo histológico (YIH WY et al., 2005). O paciente portador de carcinoma de VAS, apesar de ser etilista social e ex-tabagista (consumindo um número pífio de cigarros/dia), veio a desenvolver o adenocístico carcinoma de palato.

O carcinoma de palato é de crescimento lento e incidioso, porém, quando atinge alto grau de diferenciação o tratamento indicado é o cirúrgico (RAPOPORT et al, 1988). No entanto, este tipo de tratamento é extremamente mutilatório, levando muitas vezes o paciente a um isolamento social pela desfiguração estética que esta cirurgia provoca, ocasionando muitas vezes um verdadeiro cancro social.

Faz-se mister, novas possibilidades terapêuticas mais efetivas e menos dolorosas para solucionar este tipo de situação. O arsenal de opção de tratamento e o emprego de novas tecnologias, como por exemplo, o uso do laser, vêm auxiliando neste tipo de abordagem (CHAVANTES et al., 1998).

Os trabalhos realizados por Dumon et al. (1982), Cavaliere e Valent (1983) e Unger et al. (2003) revelam que pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores (VAI) apresentaram bons resultados após o uso do laser cirúrgico, particularmente devido a insuficiência respiratória aguda (IRA).

O laser de alta potência, especificamente o laser de CO₂, começou a ser empregado primeiramente em VAS, por Strong em 1973. Somente em 1979, o laser cirúrgico de Nd:YAG passa a ser utilizado nas VAI devido a tumores traqueobrônquicos por Personne et al (1986). Neste mesmo ano, o grupo do professor Hayata inicia a utilização da PDT em árvore traqueobrônquica, utilizando o HpD como agente fotossensibilizante, seguido por irradiação com laser de corante bombeado com Argônio (Argon-Dye laser, em $\lambda=630$ nm), obtendo excelentes resultados em “carcinoma *in situ*”.

Kato et al. (1997) também observaram em seu estudo que pacientes portadores de carcinoma brônquico, submetidos a tratamento com a PDT, apresentaram 83,7% de remissão dos carcinomas em estágio precoce e 75% de remissão nos estágios avançados da doença (tumores intraluminais mais extensos).

No mundo existem, ainda hoje no século XXI, poucos centros especializados nesta modalidade de tratamento (PDT) com uma grande experiência no manejo e indicação de PDT em carcinoma em estágios precoces com resultados extremamente eficazes. Verificamos em nosso trabalho que o paciente 2, portador de IRA e obstrução severa da luz traqueal (90%), não mais evidenciou o quadro descrito anteriormente pré procedimento com LAP.

Antes do emprego do laser, ainda na década de 70, a taxa de sobrevida em pacientes com IRA era 31% em 4 meses e 0% em 6 meses. Contudo, na era pós laser (LAP), encontramos 87% e 64% de sobrevida em 4 e 6 meses respectivamente, sendo que 22% alcançam a sobrevida de 1 ano. Não obstante, a utilização isolada deste instrumento criava necessidades constantes de aplicações de laser, a fim de restabelecer o permeio das vias aéreas, aliviando os “distress” respiratório, sempre de acordo com o característico “doubling time” (vide figura 3 – Curva de Oldham) de cada tipo histológico.

O laser cirúrgico tem provado ser eficaz na desobstrução endotraqueobrônquica, como uma forma paliativa no tratamento de carcinoma broncogênico (DUMON; DIAZ-GIMENEZ, 1991). Nosso paciente com carcinoma de VAI voltou a referir sintomas obstrutivos (20% do lúmen) cerca de 12 meses após ter sido submetido ao tratamento com o laser de alta potência, evidenciando uma boa resposta paliativa, a que conferia a

este uma qualidade de vida relativamente satisfatória, tendo sido submetido posteriormente a Terapia Fotodinâmica da árvore respiratória.

Após a aplicação da PDT, tanto em pacientes com carcinoma de via aérea superior quanto inferior, demonstraram boa resposta no “follow up”, já que as biópsias sucessivas realizadas em ambos os pacientes só denotavam tecido de granulação, com ausência de neoplasia, fato corroborado pelo trabalho de Kato et al. (1983) dentre outros autores.

Dougherty (1987), conseguiu estabelecer que a profundidade de penetração da luz vermelha com $\lambda=630$ nm associado ao HpD é suficiente para iniciar um processo em cadeia capaz de provocar necrose, como uma resposta biológica, além de 10 mm de espessura em um tecido tumoral maligno. Fato este que corrobora com a boa resposta, e ausência de células malignas, alcançada em nosso paciente portador de carcinoma broncogênico da árvore respiratória. Não obstante, o tumor neoplásico do paciente com carcinoma de via aérea superior (VAS) apresentava mais de 2,5 vezes do alcance da profundidade de penetração, fato este que faz-nos acreditar, que as células atípicas encontradas na borda da lesão tumoral estavam além da capacidade citotóxica da terapia proposta. Contudo, com a retirada cirúrgica da estreita borda com atipia celular, permitiu a remissão total da neoplasia neste paciente até a presente data (2,5 anos), evidenciando que, é relevante considerar o tamanho do tumor no tratamento através da PDT para uma resposta eficaz.

De acordo com Cortese e Edell (1997), lesões menores que 2 cm² aproximadamente, ao exame broncoscópico, possuem maiores chances de obterem sucesso frente à resposta a PDT, se obtiver resultado normal de biópsia broncoscópica e lavado brônquico do local tratado, bem como a ausência de células malignas comprovado pelo exame citológico.

O paciente tratado com PDT das vias aéreas inferiores foi submetido a um tratamento paliativo, entretanto mostrou ser eficiente, exibindo somente tecido de granulação, com ausência de células neoplásicas e vindo a óbito somente após 18 meses da aplicação de PDT. Outro fato importante mencionar é que o carcinoma era epidermóide (não obstrutivo) e acometia uma grande extensão, recobrando o final da traquéia, BFD e E, contudo este denotou uma sobrevida satisfatória. Conforme também foi reportado no estudo realizado por Moghissi e Dixon (2003), o tratamento com a

PDT era eficiente em pacientes que não apresentavam contra-indicação para a terapia, estando indicado tanto nos casos de carcinoma brônquico em estágios precoces, quanto em carcinoma epidermóide extenso, obtendo sobretudo, melhor resposta no primeiro caso.

De acordo com Cortese e Edell (1997), após um estudo prospectivo de 14 anos, inferiu que o tratamento paliativo em pacientes com doença não curativa de carcinoma broncogênico de VAI foi igual ou superior à maioria de outros regimes de tratamento historicamente reportados, especialmente quando o paciente revelava uma alta performance de status (Karnofsky) com $p < 0,0001$, como um fator estatisticamente significante. LI LB et al (2003) relatam em seu estudo que 74% dos pacientes participantes apresentaram remissão total do tumor, com a aplicação da PDT em carcinoma endobrônquico em estágio avançado de obstrução do lúmen brônquico, utilizando o agente fotossensibilizante Photofrin seguido de radiação laser com $\lambda = 630$ nm, além de redução de obstrução do lúmen brônquico de 90% para 10%, apresentando assim melhora significativa no índice de Karnofsky também pós PDT.

Em verdade, esta foi a razão principal de empregarmos a PDT no paciente 2, já que este apresentava um Karnofsky elevado. Fato este que está de acordo com a literatura, já que o paciente evidenciou uma sobrevida relativamente alta de 18 meses após o tratamento com a PDT. Sem embargo, este paciente que inicialmente deu entrada em insuficiência respiratória aguda, melhorou o prognóstico e conseguiu alcançar 36 meses de sobrevida *in toto*, com uma razoável qualidade de vida durante este período, sobretudo quando comparamos com a história natural da doença devido a carcinoma broncogênico que apresenta uma sobrevida média menor que seis meses segundo Cortese (1997).

Em patologia bucomaxilar, tratamento com PDT tem revelado resultado eficaz, caso não apresente invasão de área abaixo da mucosa ou tecido adjacente a região tratada (CASTRO et al 2002). Desta maneira a remoção da área atípica, justaposta a zona tratada com PDT, foi crucial para a remissão total do tumor no caso do paciente com tumor no palato.

Em nosso estudo podemos relatar que não tivemos complicações sérias, já que os dois pacientes revelaram somente uma discreta hiperfotossensibilidade cutânea, pois

ambos evitaram a luz solar e fizeram uso constante de protetor com fator acima de 60. Desta forma podemos inferir que a morbidade foi quase inexistente.

Acompanhando o desenvolvimento tecnológico, e implementando novas técnicas pioneiras em nosso meio, vimos buscando o emprego racional dos diferentes lasers, tanto cirúrgico quanto através do emprego do efeito fotofísicoquímico, nas distintas patologias das vias aéreas, com ínfima morbi-mortalidade há mais de uma década no SCML-InCor. Podemos assim arriscar a dizer que, a resposta ao PDT depende de vários fatores, tais como: tamanho do tumor, tipo de tumor (altamente vascularizado), grau de diferenciação tumoral, concentração e propriedade óptica de absorção da droga no tecido tumoral, concentração de oxigênio no tecido tumoral, parâmetros dependentes da luz empregada, como a intensidade, potência e fluência administrada, bem como o estado psico-imunológico de cada paciente a ser tratado.

Os trabalhos desenvolvidos pelos grupos do Tokyo Medical College, Japão e da USC, University of Southern Califórnia (USA), foram pioneiros não só no tratamento, bem como no diagnóstico precoce empregando ainda na década de 80, a fluorescência do HpD e o Krypton laser (408 nm), como meio de realizar diagnóstico de carcinoma *in situ* (BALCHUM et al., 1982; HAYATA, 1982).

Desta maneira mais de 20 anos se passaram e, infelizmente ainda não possuímos meios precisos de diagnosticar o carcinoma das vias aéreas inferiores em estágios iniciais da doença, ao contrário, o número de pacientes com esta patologia vem crescendo avassaladoramente nos últimos anos. No início deste século os recursos ainda são exíguos para o tratamento em nosso meio.

É relevante, o desenvolvimento de novas drogas e equipamentos para um melhor tratamento com PDT, bem como a fim de mitigar a hipersensibilidade cutânea nestes pacientes.

Acreditamos que, um maior número de pacientes participantes nesta pesquisa seja necessário, para que cada vez mais, possamos comprovar definitivamente a efetividade do tratamento com a PDT *per se*, através de uma terapia menos invasiva, com menor morbidade e melhor qualidade de vida para estes pacientes,

7 - CONCLUSÃO

A aplicação da PDT como forma de tratamento de vias aéreas superiores e inferiores demonstra ser altamente eficiente, haja vista que nos pacientes participantes deste estudo não foi evidenciado a presença de células neoplásicas após a terapia. Foram realizadas biópsias que revelaram tecido de granulação no local tratado e os pacientes apresentaram somente uma discreta hiperfotossensibilidade cutânea, sem qualquer morbidade pulmonar.

Faz-se mister, relatar que o paciente com carcinoma epidermóide de via aérea inferior conseguiu alcançar uma sobrevida de 18 meses com uma qualidade de vida satisfatória. É relevante mencionar, que o paciente com carcinoma de via aérea superior após 36 meses continua evidenciando remissão total da neoplasia, com excelente qualidade de vida durante todo este período. Neste caso, conseguimos evitar uma cirurgia mutilatória através de um tratamento menos invasivo, sendo extremamente eficaz.

Entendemos que o tratamento revela melhor resultado, quando se trata de um tumor extenso desde que este não seja obstrutivo (tratamento paliativo), porém o ideal é que seja realizado um diagnóstico precoce, permitindo um tratamento com maiores chances de cura, e ademais, reduzindo o custo-benefício tanto para instituição quanto para estes indivíduos.

8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O prognóstico dos casos de câncer (particularmente o pulmonar) depende de se estabelecer o diagnóstico, o mais breve possível, além de sua operabilidade, sem embargo é vital a prevenção tanto por parte da população (tabagista) quanto pelo setor governamental através da implementação de diversas medidas (citologia de escarro, políticas adequadas, etc), a fim de reduzir efetivamente esta praga de nosso tempo.

Esperamos que em um breve futuro, o sistema de saúde passe a vir implementar o uso da Terapia Fotodinâmica em indivíduos acometidos de carcinoma broncogênico das vias aéreas, como uma forma de tratamento menos invasivo, seguro e eficiente em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUGO, O. D.; GRYCZNSKI, Z.; LAKOWICZ, J.R.. Preliminary studies an the use of modulation sensing for non-invasive monitoring of drug compliance. In: **Advances in Fluorescence Sensing Technology**, 4: Proceedings. Bellingham; SPIE, 1999.v.3602, p. 297-308.

ADEWOLE, R.A. Alcohol, smoking and oral cancer. A 10-year retrospective study at Base Hospital, **Yaba. West Afr J Med**. v.21, n.2, p.142-145, 2002.

ANDERSON, T.M.; DOUGHERTY, T.J. Photodynamic Therapy for Sarcoma Pulmonary Metastases: a Preclinical Toxicity Study. **Anticancer Research**. v.23, p.3713-3718, 2003.

ANDERSSON – ENGELS, S.; et al. Preliminary evaluation of two fluorescence imaging methods for the detection and delineation of basal cell carcinomas of the skin. **Lasers in Surgery and Medicine**. v.26, p.76-82, 2000.

ANTUNES, R.C.P..Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer. **Revista Prática Hospitalar**. v.3, n. 18, nov/dez/ 2001;

BABOVIC, S.; TREVINO, M.; PETTY, P. Experimental Model for the long-term effects of laser resurfacing. **Lasers in Surgery and Medicine**. v.28, p.138-140, 2001.

BAGNATO, V.S. et al. **PDT – O Conceito de limiar dentro da Dosimetria Terapia Fotodinâmica: Complexos de Moléculas Fotoativas e suas Aplicações**. [s.l:s.ed.] 2002.

BALCHUM, O.; et al. Fluorescence Bronchoscopy for Localizing Early Bronchial Cancer and Carcinoma in situ. **Recurt Results in Cancer Research**. v. 82, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg, 1982.

BALCHUM, O. J.; et al. HpD photodynamic therapy for obstructing lung cancer. **Prog. Clin. Biol Res**. v.45, p.170-727, 1984.

BALCHUM, O. J.; et al. Photoradiation therapy of endobronquial lung cancer. Large obstructing tumors, nonobstructing tumors and early-stage bronchial cancer lesions. **Clin. Chest. Med**. v. 6, n.2, p.255-275, 1985.

BARR, H.; DIX, T; STONE, N. Optical spectroscopy for the early diagnosis for gastrointestinal malignancy. **Lasers Med. SCI**, v.13, 1998.

BAXTER, G.D.; et al. Low Level Laser Therapy: Current Clinical Practice in Northern Ireland. **Physiotherapy**. v.77, p.171-178, 1991.

BEM-HUR, E. Basic photobiology and mechanism of action of phthalocyanines. In: HENDERSON, B.W.; DOUGHERTY, T.J., ed. **Photodynamic Therapy**. New York: Marcel Dekker, 1992. p.63-77.

BEZJAK, A. Palliative Therapy for Lung Cancer. **S. Surgical Oncology**. v.21, p.138-147, 2003.

BOURGELAISE, D.B.C. The physics of lasers; In: ARNDT, K.A. **Cutaneous Laser Therapy**. New York: [s.ed.], 1983. p.13.

BRUGNERA Jr, A; PINHEIRO, A.L.B. **Laser na Odontologia Moderna**. São Paulo: Pancast, 1998.

BUSANELLO, R.Z. **Avaliação do fracionamento de dose de energia em Terapia Fotodinâmica utilizando Poli-hematoporfirina de sódio em língua normal de rato**. 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba. 2003.

CAMPOLAT, M.; MOURANT, J.R. Monitoring photosensitizer concentration by use a fiber-optic probe with a small source –detector separation. **Applied Optics**. v.39, n.34, p.6508-6514, 2000.

CAPONEIRO, R.; et al. Recentes Avanços no Tratamento do Carcinoma Não-Indiferenciado de Pequenas Células de Pulmão. **Revista Prática Hospitalar**, v.5, n.30, nov-dez/ 2003.

CARVALHO, W.B. et al. **Terapia Intensiva adulto - pediátrica/RN**. São Paulo: Sarvier, 1997.

CASTRO e SILVA, T.M.C.; BAGNATO, V.S. Novas fontes de Luz para Tratamento de Lesões para PDT: dispositivos à base de LED. In: **Terapia Fotodinâmica: Complexos de Moléculas Fotoativas e suas Aplicações**, [s.l.:s.ed.], 2002.

CASTRO, G.A. et al. Carcinoma Mucoepidermóide de Cabeça e Pescoço: estudo clínico patológico de 173 casos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**. v.68, n.5, 2002.

CAVALIERE, S.; VALENT, F. **Il Laser YAG in broncologia. Medicina Torácica.** v. 3, p. 257-266, 1983.

CHARLESWORTH, P.; TRUSCOTT, T.G. The use of 5-aminolaevulinic acid (ALA) in photodynamic therapy (PDT). **Photochem. Photobiol.** v.18, p.99-100, 2002.

CHAVANTES, M.C.; JATENE, A. Uso do Laser na Área Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.** v.54, n.1, p.63-68, 1990.

CHAVANTES, M.C.; et al. Acute Effects of Transmyocardial Revascularization on Left Ventricular Function in Intractable-Angina. **Laser Surg. Med.** v.11, p. 6-7, 1999.

CHAVANTES, M.C. **Novo Tratamento Menos Invasivo de Doenças de Vias Aéreas Inferiores** (no prelo).

CHAVANTES, M.C. et al. Can we Stage Atheromatous Previne with less Invasive Technique of Raman Spectroscopy. **Laser Surg. Medicine.** v.9, p.9-10, 1997.

CHAVANTES, M.C.; KIM, C.D.; AULER, J. Nd: YAG Laser Endoscopy for Treatment of Severe Supra and Subglottic Stenosis. **Lasers Medicine and Surgery.** v.10, p.46, 1998.

CHAVANTES, M.C. Braquiterapia. In: SILVA, A C.C; OLIVEIRA,H; XAVIER, R.; TONIEH, V (eds). **Endoscopia Respiratória.** .São Paulo: Revinter, 2002. Cap. 76, p. 343-350.

CHAVANTES, M.C.; ZÂNGARO, R.A.; SILVEIRA, L. Optical Diagnosis of Colon Displasia. **Lasers Surg. Med.** v.9, p.18, 1997.

COHN, G.E. **Clinical Diagnostic Systems and Technologies**, [s.l:s.ed.],2001.

COLLS, J.C. **La Terapia Láser.** Barcelona: Centro de Documentación Láser de Meditec. 1981. 164 p.

CONLEY, J.; DINGMAN, D.L. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). **Arch. Otolaryngol;** n.100, p.81-90, 1974.

CORTESE, D.A.; EDELL, E.S. Photodynamic Therapy for Early Squamous Cell Carcinoma of the Lung. **Mayo Cline Proc** .v.72, p.595-602, 1997.

COSTA, D. **Fisioterapia Respiratória Básica**. 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1999.

CRAIG, J.A.; BARRON, J.; et al. Lack of effect of combined low intensity Laser therapy/phototherapy (CLILT) on delayed onset muscle soreness in humans. **Lasers in Surgery and Medicine**. v. 24, p. 223-230, 1999.

DÂNGELO, J.G.; FATTINI, C.A. **Anatomia Humana Básica**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 173-176.

DANIEL, M.D.; HILL, J.S. A history of photodynamic therapy. **Aust. N. Z. J. Surg.**, v.61, p.340-348, 1991.

DENISOV, N.A; GRIFFIN, S.E. Contact fiber probes for in vivo optical spectroscopy comparative analysis. In: **Optical Biopsy**, 2: Proceedings. Bellingham: SPIE, v. 3250, p. 44-55, 1998.

DE VITA, V.T.; HELLMAN, S; ROSEMBERG, S.A. **Cancer – Principles e Practice of Oncology**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1985.

DIAMANT, H. Tumors of parotid gland. **Rev. Laryngol**. n.103, p.93-95, 1982.

DI PIETRO, D. Carcinoma Brônquico: Estadiamento Clínico ou Cirúrgico ? **Arq. Cat. Med**. v.28, n. 4, p.27-35, 1999.

DOUGERTY, T.J. et al. Photoradiation in the Treatment of Recurrent Breast Carcinoma. **J. of the Nat. Cancer Inst**. v. 62, n.2, p.231-237, 1979.

DOUGHERTY, T.J. Therapy and Detection of Malignant Tumors. **Photochem. Photobiol**. v.45, p.879,1987.

DOUGHERTY, T. J.; et al. Review: Photodynamic Therapy. **J. of the Nat. Cancer Inst**, v. 90, p.1-12, 1998.

DUARTE, J. **Comparação Qualitativa e Quantitativa da Detecção de Anticorpos Anti-Toxoplasma Gondii da Classe IgG em Soros de Gatos Domésticos através da Análise Sorológica Via ELISA e Biópsia Óptica**. 2002. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento ,Universidade do Vale do Paraíba. 2002.

DUMON, J.F.; DIAZ-GIMENEZ, J.P. **Endoscopia Respiratória Y Laser**. Barcelona: Ars Libris, 1991. p.192

DUMON, J.F.; et al. Treatment of Tracheobronchial lesions by Laser Photoresection. **Chest**. v. 81, p.278-284, 1982.

EVENSEN, J.F.; et al. Tissue distribution of 3H-hematoporphyrin derivative and its main components, 67 Ga and 131I – albumin in nude bearing Lewis lung cancer. **Progress in Clinical and Biological Research**, v. 170, p. 541-62, 1985

FERREIRA, J. et al. Efeito de Radiação Ionizante em Células Normais Fotossensibilizadas para PDT. In: **Terapia Fotodinâmica: Complexos de Moléculas Fotoativas e suas Aplicações**, [s.l.:s.ed.], 2002.

FISHER, A.M.R.; MURPHREE, A.L.; GOMER C.J. Clinical and preclinical photodynamic therapy. **Lasers in Surgery and Medicine**. v. 17, p. 2-31, 1995.

FISHMAN, A.P. **Pulmonary Diseases and Disorders**. 2. ed. New York:: Mc Graw Hill, 1988.

FRAZIER, C.C. Photodynamic therapy in dermatology. **Int. J. Dermatology**., v. 35, p. 312-316, 1996.

FRITSCH, C.; et al. Photodynamic therapy in dermatology. **Arch. Dermatol**. v. 134, p. 207-14, 1998.

FULLER, A.T. Fundamentals of Lasers in surgery and Medicine. In: DIXON, J. A (ED). **Surgical Applications of Lasers**. Chicago: Yearbook Medical Publishers, p.11, 1983.

GOLLNICK, S.O.; et al. Role of cytokines in photodynamic therapy –induced local and systemic inflammation. **British Journal of Cancer**; n. 88; p. 1772-1779, 2003.

GOMER, C.J.; DOUGHERTY, T.J. Determination of [³H] and [¹⁴C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. **Cancer Research**, v. 39, p.146-151, 1979.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1998, p. 279.

HAYATA, Y.; et al. Fiberoptic Bronchoscopic Laser Photoradiation for Tumor Localization in Lung Cancer. **Chest**. v. 82, p. 10-14, 1982.

INCA, Instituto Nacional do Câncer – Dados estatísticos. Disponível em : <http://www.inca.gov.br>. Acesso em nov. 2005.

ITO, F.A. et al. Salivary gland tumours in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 34, n. 5, p. 533-536, 2005.

JACQUES, S.L. **Absorption coefficients different wavelength**. Houston: Biology research Laboratory of University of Texas. M. D. Anderson Cancer Center, 1995.

JAIN, R.K. Transport of molecules in the tumor interstitium: A review. **Cancer Research**, v. 47, n.12, p.3039-3051, 1987.

JARDIM, J.R.B. DPOC, 2001. Disponível em: <http://www.Pneumotual.com.br/dpoc.htm>. Acesso em: mar. 2002.

JEMAL, A; TIWARI, R.C.; Cancer statistics, 2004. **Cancer J Clin**; v.54, n.1, p.8-29, 2004.

JOHANSSON, J. et al. Laser-induced fluorescence studies of normal and malignant tumour tissue of rat following intravenous injection of δ - amino levulinic acid. **Lasers in Surg. Med.** v.20, p.273-279,1997.

JÖNSSON, A. et al. Quantification of burn induced extravasation of Evan's blue albumin based on digital image analysis. **Computers in Biology and Medicine**. v. 28, p.153-167, 1998.

KALKA, K.; MERK, H.; MUKHTAR, H. Photodynamic therapy in dermatology. **J. Am. Acad. Dermatol.** v. 42, p.389-413, 2000.

KARU, T. I.; PYTIBRAT, L.; KALEDO, G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 27, p. 219-223, 1995.

KARU, T.I. Primary and secondary mechanisms of action of visible to Near – IR radiation on cells. **J. Photochem. Photobiol. B. Biol.** v. 49, p.1-17, 1999.

KATO, H. et al. Effectiveness of HpD and Radiation Therapy in Lung Cancer. In: KESSEL, J.; DOUGHERTY, T. **Phorphyrin Photosensitization**. [s.l.] Plenum Publishing Corporation, 1983.

KATO, H.; OKUNAKA, T.; KONAKA, C. Photodynamic Therapy for broncogenic carcinoma. Nippon. **Geka Gakkai Zasshi**. v. 98, n.1, p.36-40, 1997.

KATO, H.; FURUKAWA, K.; SATO, M.; OKUNAKA, T. et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. **Lung Cancer**. v. 42, n.1, p. 103-111, 2003.

KATZ, A.; et al. Fluorescence ratio mapping system for tissues diagnosis. In: **Optical Biopsy**, 2: Proceedings. Bellingham: SPIE. v. 3250, p. 64-67, 1998.

KESSEL, D.; THOMPSON, P.; SAATIO, K.; et al. Tumor localization and photosensitization by sulfonated derivatives of tetraphenylporphine. **Photochem. Photobiol.**, v. 45, p. 787-90, 1987.

KREIMER-BERNBAUM, M. Modified porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and purpurins: second-generation photosensitizers for photodynamic therapy. **Seminars in Hematology**, v.26, n.2, p.157-73, 1989.

LAI, J.; TAO, Z. Effect of Photodynamic therapy (PDT) on the Expression of Pro-Apoptotic Protein Bak in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). **Lasers in surgery and medicine**. v.29, p.27-32, 2001.

LAM, S. Photodynamic Therapy of Lung Cancer. **Seminars in Oncology**. v.21, n.6, Suppl 15, p.15-19, 1994.

LI, L.B.; LUO, R.C.; LI AU, W.J. Clinical Study of Photofrin photodynamic therapy for advanced cancers. **Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao**. v. 23, n.12, p.1341-1343, 2003.

LIANG, H. et al. Subcellular phototoxicity of 5-aminolaevulinic acid (ALA). **Lasers in Surgery and Medicine**. v.22, p.14-24, 1998.

LIU, W.S.; TANG, P.Z.; QI, Y.F.; et al. Diagnosis, treatment and prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the palate. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi**. v.26, n.8, p 485-489, 2004.

LUI, H.; ANDERSON, R.P. Photodynamic therapy in dermatolog: recent developments. **Dermatology Clinic**. v.11, p.1-13, 1993.

LUNARDI, C.N.A et al. Estudos fotoquímicos e fotobiológicos da AIP e S4 e BAPTA em células tumorais. In: **Terapia Fotodinâmica: Complexos de Moléculas Fotoativas e suas Aplicações**. [s.l.:s.ed.], 2000.

MAIER, A. et al. Hyperbaric Oxygenation and Photodynamic Therapy in the Treatment of advanced Carcinoma of the Cardia and the Esophagus. **Lasers in surgery and medicine**. v. 26, p.308-315, 2000.

MAIMAN, T.H. Stimulated optical radiation in ruby. **Nature**. v. 187, p. 493-494, 1960.

MAKARON, T. **Terapia Fotodinâmica no Tratamento de Lesões Malignas da Pele**. 2000. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.2000.

MANOHARAN, R.; WANG, Y; FELD, M.S. Histochemical analysis of biological tissues using Raman spectroscopy. **Spectrochim. Acta A**, v.52, 1996.

MATHUR, P.N.; EDELL, E.; et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. **Chest**. v.123, p.176-180, 2003.

MATSUMOTO, T. et al. **Terapia Intensiva Pediátrica**. São Paulo: Editora Atheneu, 1997.

MAZIAK, D.E.; MARKMAN,B.R.; et al.. Photodynamic Therapy in Nonsmall Cell Lung Cancer: A Systematic Review. **Ann Thorac Surg**. v.77, p.1484-1491, 2004.

MCLEAN, H.L.; HAMZAVI, D.I. Raman Spectroscopy: Cancer Imaging. **B. C. Cancer Agency**, 2001.

MENEZES, P.F.C. et al. Dark citotoxicity of the products of photosensitizer photogen after photobleaching induced by a Laser. **Laser Physics**. v.15, n.3, p. 435-442, 2005.

MESTER, E.; MESTER, A.; et al. The Biomedical Effects of Laser Application. **Lasers Surgery Medicine**. v. 5, p.31-39, 1985.

MIKVY, P.; et al. Sensitization and photodynamic therapy (PDT) of gastrointestinal tumors with 5-aminolaevulinic acid (ALA) induced protoporphyrin IX (PPIX). **A pilot study neoplasma**. v. 42, p.109-113, 1995.

MOGHISSI K; DIXON K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? Comment . **Eur Respir J**. v.22, n.3, p.399-400, 2003.

MURAD, A.M. Tratamento Sistêmico do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: Atualização. **Revista Prática Hospitalar** , v.4, n. 24, nov/dez/ 2002.

MURRAY, A. **Textbook of Respiratory Medicine**. 2ed. New York: Mc Graw Hill, 1994.

NEVILLE, B.W. **Patologia Oral e Maxilo Facial**. 2ed. Rio de Janeiro:: Guanabara Koogan, 1995, 705 p.

NICOLA , J.H. et al. The role of polarization and coherence laser light on wound healing. In: JACQUES, S.L. **Laser Tissue Interaction**, Proceedings. Bellingham: SPIE 2134, p. 448-450, 1994.

OKUNAKA, T; KATO, H.; et al. Photodynamic Therapy for Peripheral Lung Cancer. **Lung Cancer**. v.43, p. 77-82, 2004.

OLEINICK, N.L.; EVANS, H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. **Radiation Research**. v. 1505, p.146-56, 1998.

PENG, Q.; et al. 5- Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research. **Photochemistry and Photobiology**. v. 65, n. 2, p. 235-251, 1987.

PEREZ, C. A.; BRADY, L.W. **Principles and Practice of Radiation Oncology**. Philadelphia :J. B. Lippincott Company, 1987.

PERSONNE, C.; et al. Indication and Technique for YAG Laser resections in bronchology: a critical analysis based on 2285 resections. **J. Thorac. Cardiovascular. Surg**, v.91, p.710-715, 1986.

POWELL, P.N.S. Spectroscopy provides real-time optical biopsy. **Laser Focus World**. v. 36, n. 5, p. 52-56, 2000.

RAPAPORT, A. et al. Neoplasias malignas da glândula sublingual – estudo de seis casos. **Revista do Colégio Bras. de Cirurgiões**. v.15, n. 4, p. 278-282, 1988.

REDDI, E. et al. Pharmacokinetic studies with zinc (II) – phthalocyanine as in tumor bearing mice. **Br. J. Cancer**. v.56, p.597-600, 1997.

RICHTER, A.M. et al. Non-oncologic potentials for photodynamic therapy. **Spie Proc**. v. 2078, p.293-304, 1993.

RIGAU, J. **Acción de la luz láser a baja intensidad en la modulación de la función celular**. 1996. Tese (doutorado) - Facultat de Medicina e I Ciències de la Salut, Universitat Rovira I Virgili, Espanha.

RIGAU, J. **Bioenergia e propriedades ópticas dos tecidos**. [s.l.:s.ed.],1998.

RITSON, D.F.; et al. Lasers and their therapeutic applications in chiropractic. **J. Chiropr Assoc**. v.45, n.1, 2001.

ROBBINS, S.L; COTRAN, R.S.; KUMAR,V. **Patologia Estrutural e Funcional**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

ROSENTHAL, S.A. et al. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone. **Cancer**. v.70, p.2410-2417, 1992.

SAMPAIO, E.F.S. Os Danosos e Imensuráveis Efeitos do Tabagismo à Saúde, à Economia e ao Meio Ambiente. **Revista Prática Hospitalar**, v.3, n. 18, nov/dez/ 2001.

SANKAR, M.Y. Laser Physics for Clinicians. Neurosurgery: **State of Art Reviews**, v. 2, n. 2, 1987.

SANTORO, O. et al. Photodynamic therapy by topical meso-Tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium SALT administration in superficial basal cell carcinoma. **Cancer Res**. v. 50, p.4501-4503, 1990.

SCANLAN, C.L. et al. **Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan**. 7 ed. São Paulo: Manole, 2000.

SCHNECKENBURGER, H. et al. Time-resolved in-vivo fluorescence of photosensitizers porphyrins. **J. Photochem. Photobiol. B.** v.21, p.143-147, 1993.

SCHNOLL, R.A. et al. Comparing cancer patients who enroll in a smoking cessation program at a comprehensive cancer center with those decline enrollment. **Wiley InterScience** , 2003.

SIBILOT, D.M.; BAMBRILLA, C. Photodynamic therapy: Where do we from here? **Eur Respir J** . v.22, p.399-400, 2003.

SILVEIRA, L.Jr.; et al. Correlation between Near Infrared Raman Spectroscopy and Histological Analysis of Atherosclerosis in Human Coronary Arteries. **Lasers in Surgery and Medicine** v. 30, p.290-297, 2002.

SPEISER, B.; SPRATLING, L. H. Dose Rate Remote Afterloading Brachtherapy in the Control of Endobronquial Carcinoma. In: MARTNEZ, A A.; ORTON, C.G.; MOULD , R.F.(eds), **Brachytherapy HDR and LDR**. [s.l.:s.ed.] 1989. p. 10-23.

STAINKI, D.R. et al. A radiação laser arseneto de gálio (AsGa) na regeneração do nervo radial submetido a reparação cirúrgica secundária. **Braz. J. Res. Anim. Sci.** v. 35, n.1, 1998.

STERNBERG, E.; DOLPHIN, D; BRÜCKNER, C. Porphyrin-based Photosensitizers for use in Photodynamic Therapy. **Tetradron**. v.54, n.17, p.4151-4202, 1998.

SUTEDJA, T.G. Photodynamic Therapy in lung cancer. A review. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology** v.36, p.199-204, 1999.

TAMMEMAGI, C.M.; et al. Smoking and Lung Cancer Survival: The Role of Comorbidity and Treatment. **Chest**. v.125, n.1, p.27-37, 2004.

TARANTINO, A.B. **Doenças Pulmonares**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

TEARUEY, G.J; BOUMA, B.E. Atherosclerotic plaque characterization by spatial – temporal speckle pathern analysis – **Optics lethus**. v.27, n.7, p. 533-535, 2002.

THONSEN, S. Anatomic and Physiologic factors influencing transcutaneous optical diagnosis of deep-seat lesions. In: **Optical Biopsy**, 2: Proceedings. Bellingham, SPIE, v. 3250, p.130-139, 1998.

TOMASELLI, F. et al. Acute Effects of Combined Photodynamic Therapy and Hyperbaric Oxygenation in Lung Cancer – A Clinical Pilot Study. **Lasers in Surgery and Medicine**. v.28, p.399-403, 2001.

TOREZAN, L.A.R. **Avaliação da eficácia da terapia fotodinâmica com ácido 5-delta aminolevulínico (ALA) tópico no carcinoma basocelular**. 2000. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.2000.

TUNÉR,J. et al. It's All in the Parameters: A critical analysis of some well – known negative studies on low level laser therapy. **Journal of Clinical Laser Medicine e Surgery**. v.16, n.5, p.245-248, 1999.

UEHARA, C. et al. Câncer de Pulmão, v.31, p.266-276, 1998.[incompleta referência]

UNGER, J.M.; et al Estimating the impact of new clinical trial proven cancer therapy and cancer chemoprevention on population mortality: The Karnofsky Memorial Lecture. **J. Clinical Oncology**. v.21, p.246-252, 2003.

WANG, B. et al. Induction of apoptosis in cultured midbrain cells from embryonic mice. **Radiat Res**. v.147, p.304-308, 1996.

WHEELAND, R.G. History of Lasers in Dermatology. **Clinics in Dermatology**. v.13, p.3-10,1995.

WILSON, B.C.; PATTERSON, M.S.; BURNS D.M. Effect of photosensitizer concentration in tissue on the penetration depth of photoactivating light. **Laser Med. Sci**. v.1, p.235-244, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO - OMS), **Fact Sheet**. n.187, 2000; including WHO'S 1999 Guidelines For Air Pollution Control.

YIH, W.Y. et al. Intraoral minor salivary gland neoplasm: review of 213 cases. **J. Oral Maxillo Fac. Surg**. v.63, n.6, p.805-810, 2005.

ZAIDI, S.I. et al. Photodynamic effects of new silicon phtalocyanines: in vitro studies utilizing rat hepatic microsomes and human erythrocyte ghosts as model membrane sources. **Photochemistry and Photobiology**. v.58, p.204-210, 1993.

ZÂNGARO, R.A. et al. Rapid multiexcitation fluorescence spectroscopy system for in vivo tissue diagnosis.**Applied Optics**. v.35, p.5211-5219, 1996.

ANEXO A - FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

**Instituto do Coração
Hospital das Clínicas – FMUSP
Serviço da Central Médica de Laser - InCor**

Identificação:

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP.: _____

Telefone: _____

Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Estado Civil: _____

Sexo: Masc () Fem () Profissão: _____ Há _____ Anos

Área de Moradia: Zona rural () Área industrial () Área urbana ()

H.D.: _____ Data: _____

Prontuário: _____

Anamnese**Queixa Principal:** _____**Duração da Queixa:** _____**HMP:****HMA:****Doenças Associadas:** () Diabetes () Hipertensão () Carcinopatia ()

Outras _____

Antecedentes Pessoais: _____**Antecedentes Pulmonares:** _____**Doenças Familiares:** _____

Hábitos e Vícios:Tabagismo atual ☐ Sim ☐ Não Anos: _____Pregresso: ☐ Sim ☐ Não Cigarros/dia: _____Etilismo: ☐ Sim ☐ Não Drogas: ☐ Sim ☐ Não Qual: _____**Aspecto Alimentar:** _____**Exame Físico:**☐ **Anemia**☐ **Desidratação**☐ **Ansiedade****Dispnéia:** ☐ presente ☐ ausente

Duração da dispnéia: _____

Início: ☐ súbito ☐ progressivoCaracterística: ☐ ao esforço ☐ em repouso**Tosse:** ☐ presente ☐ ausenteIntensidade: ☐ leve ☐ moderada ☐ incapacitanteProdutiva ☐ improdutiva ☐Duração: _____ ☐ Anos ☐ Meses**Expectoração:** ☐ Ausente ☐ Escassa ☐ AbundanteDuração: _____ ☐ Anos ☐ Meses

Secreção Tipo: _____

Aspecto: ☐ Fluido ☐ ViscosoColoração: ☐ Branca ☐ Amarelada ☐ Esverdeada☐ Hemoptóica ☐ Marrom**Dor Torácica:** ☐ presente ☐ ausente

Características: _____

Localização: _____

Cianose: ☐ presente ☐ ausente

() extremidades () leito ungueal () mucosa () generalizada

Cirurgia Prévia: () sim () não

Quando ? () _____

Localização _____

Tratamentos: () Quimioterapia () Radioterapia

() Outras modalidades Qual ? _____

Exames de Imagem:

Exames Laboratoriais:

Avaliação Bronoscópica:

Procedimento Cirúrgico:

Procedimento Proposto: _____ Data: _____

() Sedação () Anestesia Tipo: _____

Agente Fotossensibilizante Empregado:

Tipo: _____

Dose: _____

Laser empregado:

Tipo: _____

Parâmetros:

Tempo =

P =

DE =

Modo:

Data de Reavaliação: _____

ANEXO B - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Mem. CC. 0271



São Paulo, 03 de março de 2006.

À
Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes

Ref.: Protocolo de Pesquisa SDC 2741/05/161

A Comissão Científica do Instituto do Coração, apreciou na sessão 488/06/02 de 23.02.2006, o Protocolo de Pesquisa 2741/05/161 "**Estudo de Pacientes Portadores de Carcinomas Bronco-gênicos Submetidos a Tratamento com Terapia Fotodinâmica**", e foi o seguinte parecer: "**Aprovado no mérito científico**".

Atenciosamente,


Selma C. Quiaia Fortunato
Secretária da Comissão Científica
InCor - HC.FMUSP

Obs.: Lembramos que de acordo com a Res. 196 de 10/10/96, incisos IX.1 e 2, a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais e cabe ao pesquisador apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento