

FOTOMEDICINA BÁSICA

Ying-Ying Huang ¹, Pawel Mroz ², e Michael R. Hamblin ¹

¹ Departamento de Dermatologia, Escola de Medicina de Harvard, BAR
414,

Centro Wellman de Fotomedicina, Hospital Geral de Massachusetts,
40 Blossom Street, Boston, MA 02114
yhuang13@partners.org
hamblin@helix.mgh.harvard.edu
www2.massgeneral.org/wellman/people/mhamblin.asp

² Departamento de Patologia, Escola de Medicina Feinberg
, Universidade Northwestern, Feinberg 7-325,
251 E. Huron Street, Chicago, IL 60611
pawel-mroz@fsm.northwestern.edu

1. Introdução à Fotomedicina

A fotomedicina engloba tanto o estudo e o tratamento de doenças causadas pela exposição à luz quanto as aplicações diagnósticas e terapêuticas da luz para a detecção e cura de doenças.

A luz é composta por pacotes de energia chamados fôtons (conforme descrito no módulo introdutório de Fotofísica). Para os fins desta seção, a luz é definida como radiação eletromagnética não ionizante com comprimentos de onda entre 200 nm e cerca de 10.000 nm.

A energia luminosa é capaz de causar aquecimento, efeitos mecânicos e reações químicas. A transferência de energia luminosa por meio da absorção de fôtons pode levar a diversas consequências na fotomedicina. Além disso, existem muitas novas abordagens para o uso da luz na visualização do interior do corpo para detectar e diagnosticar doenças.

Algumas das questões que serão discutidas nesta seção são:

- * Por que fôtons idênticos produzem efeitos médicos nocivos em alguns casos (como câncer de pele), mas efeitos benéficos em outros (como a produção de vitamina D)?
- * Existe alguma maneira de controlar os efeitos da energia luminosa na fotomedicina?
- * Quais fontes de luz são benéficas na fotomedicina?
- * O que podemos fazer para maximizar os efeitos benéficos e minimizar os efeitos nocivos?

2. Doenças Causadas pela Luz

Os seres humanos evoluíram em um ambiente onde passam aproximadamente metade de suas vidas expostos à luz solar. As características precisas (distribuição do comprimento de onda e intensidade) da luz solar dependem da latitude em que vivem, da hora do dia e da estação do ano. A luz solar é mais intensa quanto mais perto do equador, mais perto do meio-dia e mais perto do solstício de verão.

Além disso, os comprimentos de onda dominantes da luz solar são mais curtos ao meio-dia e mais longos pela manhã e à noite. Isso ocorre porque a distância que a luz solar precisa percorrer através da atmosfera para chegar ao observador é maior pela manhã e à noite, pois o sol está mais baixo no céu. Ao passar pela atmosfera, ela absorve seletivamente os comprimentos de onda ultravioleta e azul, deixando o vermelho.

Como a luz ultravioleta (UV) é prejudicial à pele, as pessoas que vivem mais perto do equador tendem a ter peles mais escuras, com mais melanina, o pigmento protetor. Parte do problema das doenças de pele causadas pela exposição solar crônica surgiu porque pessoas de pele clara migraram para países mais próximos do equador, e outra causa de doenças produzidas pela luz se deve à moda de tomar banho de sol. A Figura 1 mostra uma variedade de doenças de pele causadas ou agravadas pela exposição solar.

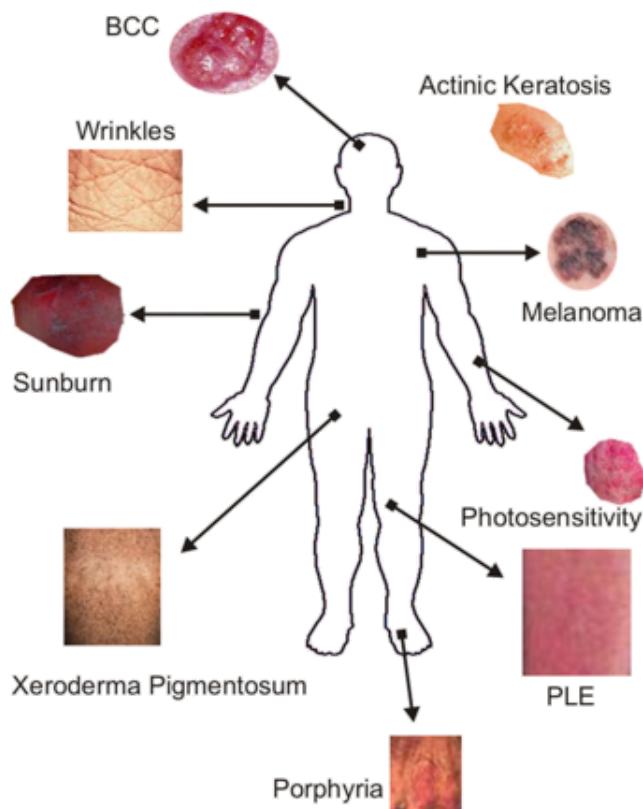


Figura 1. Doenças cutâneas causadas pela luz. BCC, carcinoma basocelular; PLE, erupção polimórfica à luz.

As duas principais doenças causadas pela exposição solar crônica são o fotoenvelhecimento (pele enrugada e com aspecto coriáceo) e o desenvolvimento de câncer de pele (tanto o melanoma maligno, mais perigoso, quanto o câncer de pele não melanoma, menos perigoso). Os efeitos agudos nocivos da exposição solar incluem queimaduras solares e diversas fotodermatoses. A interação da luz ultravioleta com a pele desencadeia uma complexa cascata de eventos que envolvem danos e reparo celular, alterações na pigmentação e efeitos de supressão vascular e imunológica. Ainda não está claro quais são os riscos à saúde em termos de aumento das taxas de infecção e câncer decorrentes da supressão da resposta imune induzida pela radiação ultravioleta. Pesquisas estão em andamento para determinar a natureza molecular dos eventos e vias celulares que levam a queimaduras solares induzidas por radiação ultravioleta, melanoma e câncer de pele não melanoma, e

supressão imunológica (Ichihashi et al., 2003).

Os comprimentos de onda UVB são absorvidos pelas bases de ácidos nucleicos, que tendem a apresentar picos em 260 nm, mas esses picos são amplos e se estendem até a região biologicamente relevante de 300-340 nm, recebida pela pele. A reação química causada pela absorção de UV resulta na formação de vários tipos de lesões no DNA, incluindo dímeros de timina-timina (Figura 2).

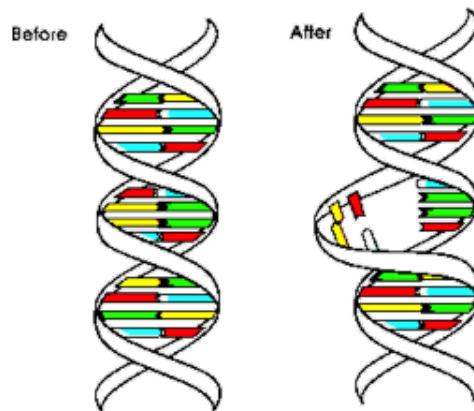


Figura 2. Representação esquemática da formação de lesões no DNA induzidas por UV (dímeros TT). Os resíduos de timina adjacentes em amarelo se ligam, e a formação do dímero distorce o DNA, sendo essa distorção detectada pelas enzimas de reparo do DNA.

Sem proteção contra os raios solares, apenas alguns minutos de exposição diária ao longo dos anos podem causar alterações visíveis na pele. Sardas, manchas da idade, telangiectasias (vasinhos) no rosto, pele áspera e coriácea, rugas finas que desaparecem ao esticar a pele, flacidez, tez irregular, queratoses actínicas (manchas espessas, ásperas e avermelhadas na pele, semelhantes a verrugas) e câncer de pele podem ser atribuídos à exposição solar. "Fotoenvelhecimento" é o termo usado por dermatologistas para descrever esse tipo de envelhecimento causado pela exposição aos raios solares. O grau de fotoenvelhecimento que se desenvolve depende de: 1) a cor da pele da pessoa e 2) seu histórico de exposição solar prolongada ou intensa.

Pessoas com pele clara que têm histórico de exposição solar desenvolvem mais sinais de fotoenvelhecimento do que aquelas com pele escura. Na pele mais escura, os sinais de fotoenvelhecimento geralmente se limitam a rugas finas e tez irregular. O fotoenvelhecimento ocorre ao longo de anos. Com a exposição repetida ao sol, a pele perde a capacidade de se regenerar e os danos se acumulam. Estudos científicos demonstraram que a exposição repetida aos raios UV degrada o colágeno e prejudica a síntese de novo colágeno (Scharffetter-Kochanek et al., 1997).

O sol também ataca a elastina. A pele enfraquecida pelo sol perde a elasticidade muito mais cedo do que a pele protegida dos raios UV. Além disso, a pele fica flácida, enrugada e com aspecto coriáceo muito mais cedo com a exposição solar sem proteção. Rugas profundas, manchas da idade e pele coriácea indicam envelhecimento precoce causado por anos de exposição solar sem proteção. Pessoas que vivem em áreas com alta incidência solar, como a Flórida ou o Arizona, podem apresentar sinais de fotoenvelhecimento aos vinte e poucos anos e desenvolver queratoses

actínicas (QA) e câncer de pele em idade jovem.

O uso de protetor solar e a limitação da exposição solar são duas abordagens para mitigar os efeitos adversos crônicos da exposição solar. Há um efeito benéfico compensatório da luz UV emitida para a pele durante a exposição solar. Isso se deve ao aumento na biossíntese de vitamina D resultante da conversão da provitamina D3 (7-deidrocolesterol) em pré-vitamina D3 pela ação da radiação ultravioleta na pele (Holick et al., 1978). A pré-vitamina D3 é então convertida termicamente em vitamina D3 na pele, e a vitamina é transportada para o fígado pela proteína ligadora de vitamina D. Acredita-se que possa haver um problema não identificado de deficiência crônica de vitamina D entre pessoas que vivem em climas nórdicos, o que poderia levar a um aumento na incidência de alguns tipos de câncer. A existência de dois efeitos opostos, benéficos e prejudiciais, da exposição solar já gerou debates acalorados entre fotobiólogos e dermatologistas.

Além disso, existem diversas doenças raras caracterizadas por efeitos adversos (agudos, crônicos ou ambos) sofridos por indivíduos específicos expostos a doses de luz que não teriam efeito em uma pessoa normal com coloração de pele semelhante. Muitas dessas doenças são causadas por alguma mutação ou anormalidade genética, enquanto outras são adquiridas em diferentes fases da vida. Exemplos dessas doenças são o xeroderma pigmentoso, no qual as enzimas que reparam os danos ao DNA na pele causados pela luz ultravioleta não funcionam corretamente, levando ao desenvolvimento precoce de câncer de pele; várias porfirias, nas quais defeitos na biossíntese do heme levam à presença de níveis elevados de porfirinas fotossensibilizantes na pele; e a erupção polimórfica à luz (causa desconhecida), que causa erupções cutâneas após exposição solar moderada.

As fotossensibilidades secundárias envolvem medicamentos fotossensibilizantes, como alguns antibióticos e compostos psicoativos, ingredientes fotossensibilizantes em alimentos (como limão, bergamota) e reações fotoalérgicas, nas quais uma pessoa pode se sensibilizar a um alérgeno que piora significativamente após a exposição solar (Scheuer et al., 2006). A erva-de-são-jão (um suplemento fitoterápico popular usado para depressão que contém o fotossensibilizante hipericina) tem sido responsável por muitos desses casos de fotossensibilidade (Kubin et al., 2005).

3. Fotoproteção

Para mitigar os efeitos dos danos causados pela radiação UV à pele, provenientes do sol, a prática moderna incentiva o uso de protetores solares. Existem dois tipos básicos de protetores solares tópicos:

- * Absorvedores de radiação UV: ingredientes químicos de protetores solares, como ácido para-aminobenzoico (PABA), cinamatos, salicilatos e benzofenonas (Dunford et al., 1997).
- * Refletores de radiação UV: ingredientes físicos de protetores solares, como óxido de titânio ou óxido de zinco.

Uma terceira classe de agentes tópicos são os antioxidantes, como as vitaminas E e C, que não absorvem nem refletem a radiação UV, mas acredita-se que aumentam a capacidade das células da pele de reparar os danos induzidos por essa radiação.

Os protetores solares geralmente consistem em uma combinação de

vários produtos químicos fotoprotetores. O grau de proteção que oferecem é medido pelo fator de proteção solar (FPS). Pessoas que sempre se queimam em vez de bronzejar — tipicamente pessoas com pele branca pálida, cabelos ruivos ou loiros e olhos azuis ou verdes — correm maior risco de fotoenvelhecimento e câncer de pele e devem sempre usar a máxima fotoproteção. Dermatologistas recomendam fortemente um protetor solar de amplo espectro com FPS 15 ou superior para todos os tipos de pele. O FPS é determinado nos Estados Unidos por uma diretriz aceita pelos fabricantes de protetores solares e pela Food and Drug Administration (FDA). Os protetores solares tópicos são comercializados como loções, cremes, géis e pomadas; O tipo que você escolher é uma questão de escolha pessoal (Kullavanijaya et al., 2005).

Um protetor solar eficaz também deve ser de amplo espectro, oferecendo proteção contra os comprimentos de onda A e B da radiação UV. Tanto a radiação UVA quanto a UVB estão presentes na luz solar e ambas podem causar danos à pele (Kang et al., 1997). Os comprimentos de onda UVB são a principal causa de queimaduras solares. A radiação UVA pode penetrar nas camadas mais profundas da pele. Como a maioria dos ingredientes químicos dos protetores solares é mais eficaz contra a radiação UVA ou UVB, muitos protetores solares são uma mistura de substâncias químicas que absorvem UVA e UVB, ou agentes de bloqueio físico, como o óxido de zinco. Você pode verificar o rótulo para ver se um protetor solar oferece proteção contra UVA e UVB. Um protetor solar que oferece proteção apenas contra UVB é eficaz contra queimaduras solares, mas menos eficaz contra a radiação UVA, que penetra mais profundamente. Você também pode verificar o rótulo de um protetor solar para ver se ele contém ingredientes que oferecem proteção de amplo espectro (UVA-UVB), como oxibenzona, cinamatos (cinamato de octilmetila e cinoxato), sulisobenzona, salicilatos, óxido de titânio, óxido de zinco e avobenzona (Gaspar et al., 2006).

4. Fotomedicina Diagnóstica

Em certo sentido, toda a medicina diagnóstica tradicional (antiga) envolvia luz e óptica. O médico examinava seu paciente sob uma luz brilhante ou colorida, ou usava uma lupa para melhorar o que conseguia ver a olho nu. Depois, surgiram várias tecnologias de imagem, como raios X, tomografia computadorizada de raios X, ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada por emissão de fóton único, etc. Agora, o ciclo se completou com pesquisadores desenvolvendo tecnologias de imagem óptica que utilizam luz visível e infravermelha próxima (NIR).

A luz visível penetra nos tecidos biológicos mais do que se imagina. A luz vermelha e a luz infravermelha próxima (NIR) penetram mais profundamente do que a luz verde, azul ou violeta. Você pode visualizar esse fenômeno iluminando sua mão com uma lanterna branca e observando um brilho vermelho do outro lado (os comprimentos de onda azul e verde foram absorvidos). A luz vermelha penetra mais porque não é fortemente absorvida pelo sangue e porque tende a se dispersar mais. Portanto, a luz vermelha ou NIR é geralmente usada para "enxergar" mais profundamente no corpo. As técnicas de imagem óptica podem ser mais baratas, menos invasivas e menos tóxicas, pois a luz não é ionizante em comparação com as técnicas mencionadas anteriormente. É claro que o tecido está longe de ser transparente aos comprimentos de onda visíveis e NIR quando comparado a comprimentos de onda muito mais curtos (raios X) ou muito mais longos (ondas de rádio). Portanto,

medidas extraordinárias devem ser tomadas para obter informações úteis de diagnóstico por imagem a partir desses comprimentos de onda de luz (Grier, 2003).

A informação pode ser adquirida a partir de fótons dispersos, de fótons absorvidos e de fótons reemitidos após serem absorvidos pelo tecido, como ilustrado na Figura 3. Exemplos da primeira classe de técnicas são a tomografia de coerência óptica (Brezinski, 2006) *in vivo*. Exemplos da segunda classe incluem a microscopia confocal (Selkin et al., 2001) e a espectroscopia de dispersão de luz (Perelman, 2006). Exemplos da terceira classe são o oxímetro de pulso para medir a oxigenação do sangue (Trivedi et al., 1997), a tomografia óptica difusa (van de Ven et al., 2009) e a imagem e espectroscopia fotoacústica (Wang, 2009). Exemplos da terceira classe incluem a imagem de autofluorescência (Schmitz-Valckenberg et al., 2008), a microscopia confocal de fluorescência *in vivo* (Goldman et al., 2005) e a espectroscopia Raman (Smith et al., 2005).

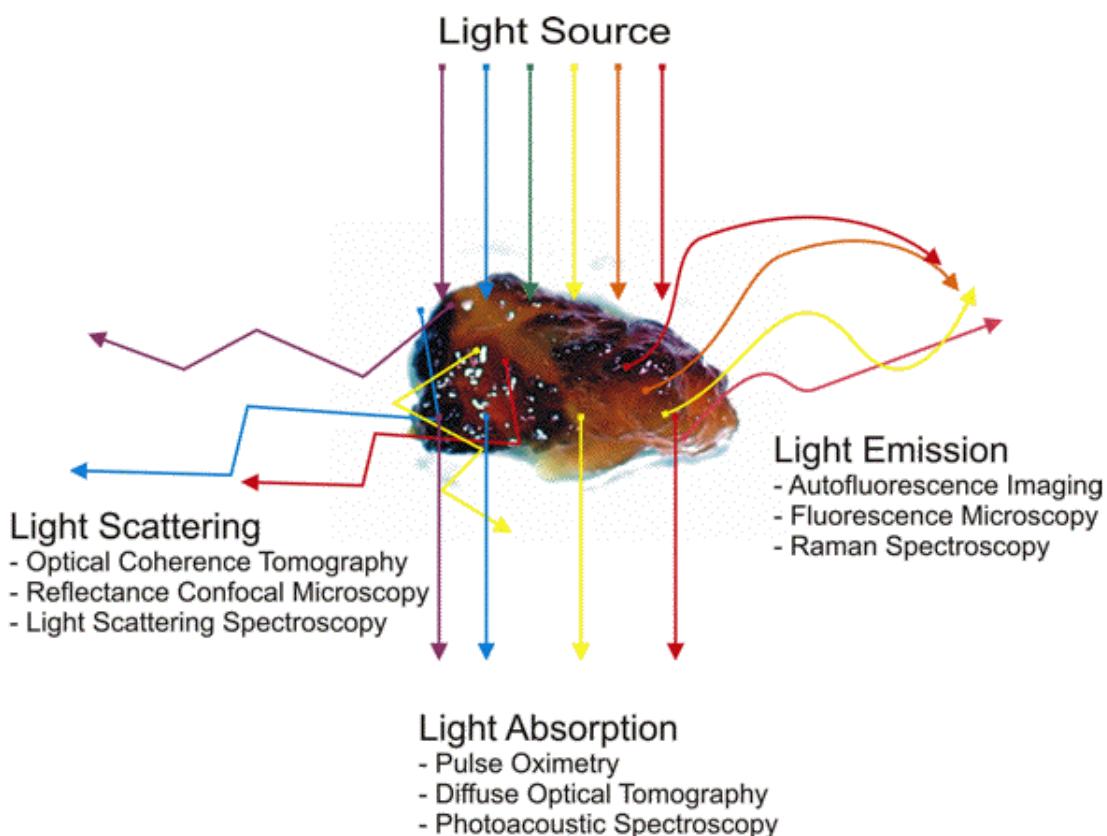


Figura 3. Diagrama esquemático de como os fótons dispersos, absorvidos ou reemitidos podem ser usados para obter informações de diagnóstico em tecido vivo.

A imagem óptica é capaz de produzir informações sobre a localização espacial de lesões com diferentes graus de resolução e, por meio da análise espectral, permite obter informações sobre a identidade e a concentração relativa dos constituintes moleculares do tecido. Um dos objetivos da imagem óptica é a "biópsia óptica". Como, em princípio, a imagem óptica tem o potencial de fornecer a mesma resolução submicrométrica que é dada como certa na microscopia óptica, alguns pesquisadores têm tentado replicar o diagnóstico usando biópsias ópticas não invasivas. Isso é ainda mais valioso quando se considera que, em condições como o esôfago de Barrett, podem ser realizadas inúmeras biópsias excisionais aleatórias, e em outras localizações anatômicas,

como as artérias coronárias, a realização de biópsias é impossível.

Na prática, como o tecido é altamente opaco, a luz é frequentemente direcionada para o interior do corpo e as informações diagnósticas são obtidas por meio de cateteres de fibra óptica que podem ser inseridos em órgãos ocos por meio de endoscópios e até mesmo guiados através de vasos sanguíneos.

Outra área ativa de pesquisa em imagem diagnóstica óptica é o uso de agentes de contraste óptico. Esses são compostos químicos exógenos que podem atuar como marcadores ópticos por meio de propriedades como alta dispersão, fluorescência, fosforescência, fotoacústica, etc.

4.1. Diagnóstico de câncer. O diagnóstico óptico baseia-se nas diferenças estruturais e bioquímicas entre o tecido canceroso e o tecido normal, que podem ser analisadas com luz visível ou infravermelha próxima (NIR). As células cancerosas são mais ativas e se reproduzem a uma taxa anormalmente alta. Elas também tendem a ter núcleos maiores e mais numerosos. No nível tecidual, os tumores apresentam colágeno imaturo, bem como uma rede pronunciada de vasos sanguíneos imaturos devido à angiogênese e, portanto, um maior conteúdo sanguíneo. Substâncias exógenas que se acumulam no tecido tumoral podem aumentar o contraste óptico entre os tumores e o tecido normal circundante.

Corantes fluorescentes foram desenvolvidos e podem ser usados para delinear as bordas do tumor ou detectar lesões que, de outra forma, seriam invisíveis. Esses corantes fluorescentes são frequentemente ligados quimicamente a algum veículo de direcionamento que reconhece moléculas ou marcadores específicos expressos ou superexpressos nos tumores. Exemplos desses veículos de direcionamento incluem anticorpos monoclonais, sequências peptídicas que se ligam a receptores de células tumorais, vitaminas como o ácido fólico e certos açúcares. Os corantes fluorescentes usados para diagnóstico devem ter baixa toxicidade intrínseca, ser resistentes ao fotobranqueamento e, preferencialmente, absorver e emitir no espectro do infravermelho próximo. Novos tipos de agentes de contraste óptico que têm atraído atenção incluem: pontos quânticos (Bentolila et al., 2009), nanocápsulas de ouro (Hu et al., 2008), corantes fosforescentes sensíveis ao oxigênio, etc. (O'Donovan et al., 2005).

4.2. Determinação das propriedades ópticas do tecido para dosimetria de luz. Muitas aplicações diagnósticas e terapêuticas requerem o conhecimento do fluxo de luz através do tecido. Os fôtons que entram no tecido são dispersos uma ou várias vezes até escaparem ou serem absorvidos (Figura 4). Simulações computacionais que rastreiam o movimento de fôtons através de tecidos biológicos são baseadas nas propriedades de absorção e dispersão de cada tecido específico. Os coeficientes de absorção e dispersão e os fatores de anisotropia (a direção em que os fôtons são dispersos no tecido) são determinados por meio de uma combinação de medições experimentais e teoria óptica (Benaron et al., 1997).

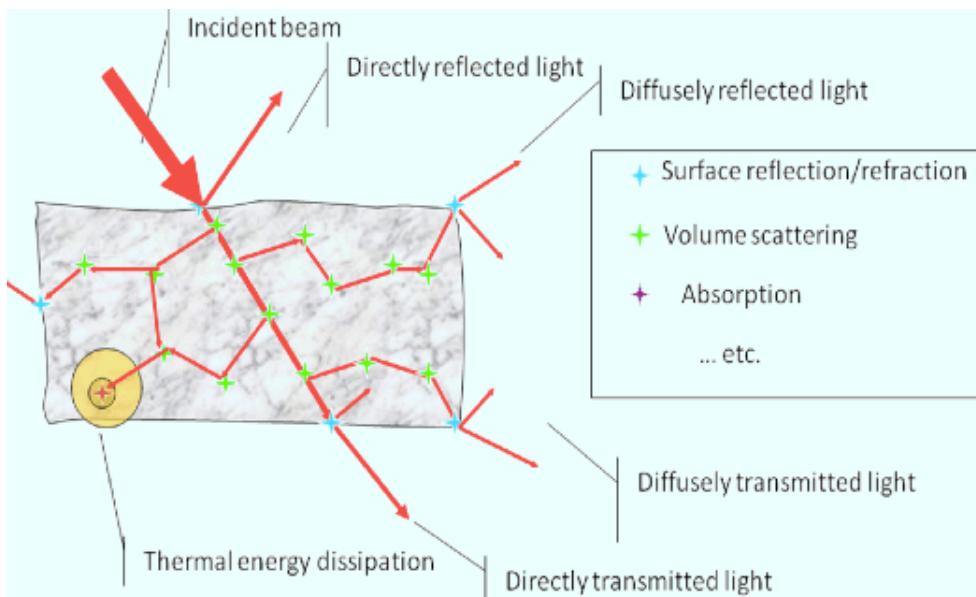


Figura 4. Esquema da propagação da luz no tecido (cortesia de Anna N Yaroslavsky, Wellman Center for Photomedicine).

Um método popular usado para calcular a propagação da luz em tecidos é conhecido como método de Monte Carlo, pois se baseia em uma série muito grande de eventos de dispersão aleatórios.

Uma técnica cada vez mais popular no diagnóstico óptico é o uso do ácido 5-aminolevúlico (ALA) para realizar a detecção por fluorescência. O ALA é um precursor metabólico da porfirina fluorescente vermelha, protoporfirina IX (ver Seção 10). Isso significa que lesões com altos níveis de atividade metabólica, como cânceres e outras áreas de inflamação, podem ser facilmente visualizadas sob luz azul se o ALA tiver sido administrado algumas horas antes por aplicação tópica ou mesmo por via oral. Até o momento, as aplicações mais bem-sucedidas foram na detecção de câncer de bexiga durante cistoscopia (Witjes et al., 2007), na delimitação da infiltração de glioma no cérebro normal durante cirurgia de crânio aberto para tumores cerebrais (Kaneko, 2001) e no brônquio ou cavidade oral (Leunig et al., 2000) para lesões displásicas precoces.

5. Fototerapia.

A fototerapia envolve a transformação da energia luminosa em energia química, cinética ou térmica para alcançar o resultado fisiológico desejado. Conforme estabelecido pela Primeira Lei da Fotobiologia, a energia luminosa deve ser absorvida por um átomo ou molécula para iniciar um processo físico ou químico. Portanto, a luz utilizada para aplicações terapêuticas deve ser absorvida por um cromóforo específico no tecido biológico.

O cromóforo pode ser endógeno (presente naturalmente nas células ou tecidos) ou exógeno (adicionado deliberadamente às células ou tecidos para fins terapêuticos), conforme listado na Tabela 1.

Endogenous	Wavelength	Exogenous	Wavelength
Nucleic acid	260-280 nm	Psoralens	340-370 nm
Protein	280-300 nm	India ink	400-800 nm
Hemoglobin	400, 542, 554, 576 nm	Indocyanine green	805 nm
Melanin	400-800 nm	Porphyrins	400, 630 nm
Water	1400-10000 nm	Chlorins	650-690 nm
Lipid		Bacteriochlorins	720-780 nm
Flavins	420-500 nm	Phthalocyanines	670-740 nm
Porphyrins	400, 630 nm	Methylene blue	660 nm
Cytochrome c oxidase	620-900 nm	Rose Bengal	540 nm

Tabela 1. Cromóforos endógenos (de ocorrência natural) e exógenos (adicionados externamente), e seus principais comprimentos de onda de absorção importantes na fotomedicina.

A energia luminosa é depositada no tecido à medida que os fótons são absorvidos. A energia absorvida é convertida em grande parte em calor. O sistema vascular do corpo remove o calor da área tratada ao longo do tempo. No entanto, se o calor se acumular rapidamente, como no caso de uma alta potência óptica aplicada em um curto período de iluminação, partes do tecido podem ferver, vaporizar, queimar ou até mesmo explodir. Por outro lado, a mesma quantidade total de luz aplicada muito lentamente, permitindo a dissipação do calor pelo sistema vascular, leva principalmente a reações fotoquímicas. Portanto, a taxa de aplicação da luz é tão importante quanto a quantidade total de luz absorvida (Vreman et al., 2004).

6. Medicina a Laser

Os lasers podem causar danos localizados aquecendo seletivamente a matéria escura alvo (frequentemente sangue ou melanina), sem aquecer o restante da pele ou do tecido. A luz é absorvida por objetos escuros, portanto, a energia do laser pode ser absorvida por material escuro na pele (mas com muito mais velocidade e intensidade). Essa matéria escura alvo, ou cromóforo, pode ser natural ou introduzida artificialmente.

6.1. Dermatologia. A especialidade médica que mais utiliza lasers é a dermatologia. A pele é facilmente acessível à aplicação de luz, apresenta muitas marcas claramente visíveis e há uma grande demanda por melhorias estéticas e cosméticas por parte dos pacientes. Isso levou muitas empresas de laser a desenvolver equipamentos para aplicações dermatológicas e ao crescimento de clínicas de laser para fins estéticos.

* A absorção da luz verde produzida por lasers de argônio (488 nm), KTP (532 nm) ou corantes (570 nm) pela hemoglobina é a base para o tratamento de lesões vasculares. Estas incluem manchas vinho do Porto, marcas de nascença hipervasculares, hemangiomas, angiofibromas, granulomas piogênicos, telangiectasias e varizes.

* Lasers visíveis e de infravermelho próximo também são usados para a remoção de lesões pigmentadas. Estas incluem lentigos, nevo de Ota, nevos melanocíticos congênitos, máculas café com leite e nevo spilus (Tuner et al., 2004).

Depilação (fotoepilação). A melanina é considerada o principal cromóforo para todos os lasers de depilação atualmente disponíveis no mercado. O amplo espectro de absorção da melanina significa que ela absorve todos os comprimentos de onda na faixa visível e no infravermelho próximo. A melanina ocorre naturalmente na pele (é responsável pela cor da pele e dos pelos). Existem dois tipos de melanina nos pelos: a eumelanina (que dá a cor castanha ou preta aos pelos) e a feomelanina (que dá a cor loira ou ruiva aos pelos). Devido à maior absorção de fótons da luz laser pela eumelanina, os pelos pretos ou castanhos são muito mais fáceis de remover do que os pelos loiros (Goldberg et al., 2000).

Homens e mulheres procuram serviços de depilação a laser para remover pelos indesejados ou em excesso. A depilação a laser é comumente realizada em áreas como buço, queixo, lóbulo da orelha, ombros, costas, axilas, abdômen, nádegas, região pubiana, virilha, coxas, rosto, pescoço, peito, braços, pernas, mãos e pés.

O laser funciona melhor em pelos escuros e grossos. Pele clara e pelos escuros são uma combinação ideal, mas novos lasers agora conseguem atingir pelos pretos mesmo em pacientes com pele escura.

Os lasers para depilação estão em uso desde 1997 e foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para "redução permanente de pelos". A depilação a laser tornou-se extremamente popular devido à sua rapidez e eficácia, embora parte dessa eficácia dependa da habilidade e experiência do operador do laser, bem como da escolha e disponibilidade da tecnologia a laser na clínica que realiza o procedimento. Algumas pessoas precisarão de sessões de retoque, especialmente em áreas extensas, após a série inicial de 3 a 8 sessões. Também foi observado que algumas pessoas não respondem ao tratamento. Isso não está confirmado e as razões são desconhecidas, podendo, na verdade, ser devido à falta de habilidade de muitos operadores de laser e/ou ao tipo de máquina e configurações que utilizam (Goldberg et al., 2000).

Remoção de tatuagem. A remoção de tatuagem utiliza lasers "sintonizados" com a cor da tinta usada na tatuagem. Acredita-se que o laser pulsado fragmenta as minúsculas partículas de tinta por meio de expansão fototérmica, e essas minúsculas partículas podem então ser removidas da pele por células macrófagias, que as englobam e migram para os linfonodos de drenagem (Bernstein, 2006). O tratamento precisa ser repetido várias vezes ao longo de um ciclo de terapia, e muitos lasers diferentes podem ser usados se a tatuagem contiver cores de tinta diferentes (Figura 5).



Figura 5. Resultados da remoção de tatuagem a laser ao longo de um ciclo de tratamento. Os pacientes geralmente são tratados durante um período de meses (6 a 20 sessões) com diferentes comprimentos de onda de laser, dependendo da cor da tinta utilizada.

Rugas e rejuvenescimento. O rejuvenescimento da pele a laser, também chamado de "ablativo", costumava envolver o dano a uma grande área da pele com um laser de CO₂ CW (10600 nm), com a expectativa de que a nova epiderme formada apresentasse menos defeitos. Embora altamente eficaz, o risco de efeitos colaterais indesejados era alto, incluindo danos térmicos e cicatrizes. Quando se percebeu que a duração adequada do pulso precisava ser inferior a 1 milissegundo, o desenvolvimento de lasers de CO₂ CW (10600 nm) de pulso curto, alta potência de pico e varredura rápida, bem como lasers Er:YAG (2940 nm) em modo normal, possibilitou a ablação térmica precisa de camadas controladas de tecido. O protótipo do rejuvenescimento não ablativo é o laser infravermelho Nd:YAG CoolTouch de 1320 nm com duração de pulso de 200 microssegundos e, mais recentemente, o laser de diodo SmoothBeam de 1450 nm. Esses lasers produzem uma melhora leve, porém reproduzível, em rugas e cicatrizes, com evidências histológicas de neocolagênese 6 meses após o tratamento. O tempo de cicatrização foi muito menor do que o do resurfacing ablativo (Arndt et al., 2006).

Fototermolise fracionada. O laser fracionado baseia-se na descoberta de que um grande número de lesões muito pequenas (cerca de 100 micrômetros de diâmetro) separadas por pele íntegra (as lesões estão a cerca de 200 micrômetros de distância uma da outra) cicatrizam muito mais rápido (24 horas em comparação com 14 dias) do que uma grande lesão que cobre exatamente a mesma área total (Jih & Kimyai-Asadi, 2008). As zonas microscópicas de lesão térmica, com largura, profundidade e densidade controladas, são produzidas por lasers pulsados ou escaneados controlados por computador. Para aplicações de resurfacing da pele e remoção de rugas, onde se deseja estimular uma resposta de cicatrização na pele danificada e incentivar a produção de novo colágeno por fibroblastos dérmicos, o laser fracionado parece funcionar muito bem.

Remoção de cicatrizes. Existem diversos sistemas de laser disponíveis que permitem o tratamento bem-sucedido de vários tipos de cicatrizes. O laser PDL de 585 nm continua sendo o padrão ouro para o tratamento a laser de cicatrizes hipertróficas e queloides. Embora as cicatrizes atróficas possam ser melhor tratadas com lasers ablativos de CO₂ (10600 nm) e Er:YAG (2940 nm), o intenso interesse em procedimentos com perfis de morbidade reduzidos aumentou a popularidade dos procedimentos a laser não ablativos e fracionados (Alster et al., 2007).

6.2. Cirurgia a Laser. A cirurgia a laser é usada para:

- * Cortar ou destruir tecido anormal ou doente sem danificar o tecido saudável e normal
- ; * Reduzir ou destruir tumores e lesões
- ; * Cauterizar (selar) vasos sanguíneos para prevenir sangramento excessivo.

Vantagens da cirurgia a laser. Frequentemente chamadas de "cirurgias sem sangue", as cirurgias a laser geralmente envolvem menos sangramento do que as cirurgias convencionais. O calor gerado pelo laser mantém o local da cirurgia livre de germes e reduz o risco de infecção. Como requerem uma incisão menor, os procedimentos a laser costumam ser mais rápidos (e mais baratos) do que as cirurgias tradicionais. O fechamento de vasos sanguíneos e nervos reduz o sangramento, o inchaço, as cicatrizes, a dor e o tempo de recuperação. Os lasers são usados para cortar, vaporizar ou coagular tecidos com pouco ou nenhum dano às áreas circundantes. Eles também são benéficos para alcançar locais de difícil acesso com menos trauma, sangramento e cicatrizes. Em muitos casos, a cirurgia a laser resulta em menos dor pós-operatória e menor necessidade de medicamentos, menor tempo de internação e retorno mais rápido às atividades rotineiras.

Às vezes descritos como "bisturis de luz", os lasers são usados sozinhos ou em conjunto com instrumentos cirúrgicos convencionais em uma ampla gama de procedimentos que: melhoram a aparência, aliviam a dor, restauram a função e salvam vidas.

A cirurgia a laser é frequentemente um procedimento padrão para especialistas em:

- * cardiologia: angioplastia a laser para angina (dor no peito), revascularização transmiocárdica, fibrilação atrial (Topol, 2003).
- * gastroenterologia (tratamento de distúrbios do estômago e intestinos): fragmentação de cálculos biliares, úlceras estomacais (Krasner, 1991).
- * ginecologia: gravidez ectópica (desenvolvimento de um óvulo fertilizado fora do útero), cistos ovarianos, endometriose, miomas uterinos (Wright et al., 1993).
- * neurocirurgia: tumores cerebrais (malignos e benignos), anastomoses vasculares e neurais (Jeffreys, 1992).
- * oncologia (tratamento do câncer): tumores cancerígenos ou não cancerígenos que não podem ser removidos por cirurgia tradicional.
- * ortopedia (tratamento de distúrbios dos ossos, articulações, músculos, ligamentos e tendões) (Garrick, 1995).
- * Otorrinolaringologia (tratamento de distúrbios dos ouvidos, nariz e garganta), parar o ronco, remover amígdalas, estancar sangramentos nasais.
- * Pneumologia (tratamento de distúrbios do sistema respiratório).
- * Urologia (tratamento de distúrbios do trato urinário e do sistema reprodutor masculino): litotripsia a laser, hiperplasia prostática benigna (Baba et al., 2006).

Desvantagens da cirurgia a laser. Embora muitas cirurgias a laser possam ser realizadas em consultório médico em vez de hospital, a pessoa que opera o laser deve ser tão bem treinada e qualificada quanto alguém que realiza o mesmo procedimento em ambiente hospitalar. Lasers mal direcionados podem queimar ou destruir tecido saudável (Goldberg, 2008).

6.3. Odontologia. Dentistas utilizam lasers para tratar herpes labial e aftas, doenças gengivais, sensibilidade dentária e cáries.

Cada comprimento de onda tem um efeito específico nas estruturas dentárias, devido à absorção particular da energia do laser pelo tecido. Alguns lasers são absorvidos apenas pelo sangue e pelos pigmentos teciduais, enquanto outros são absorvidos apenas pela água e pelo tecido "duro". Os lasers produzem energia luminosa que pode ser absorvida pelo tecido alvo, e esse processo de absorção gera uma reação térmica

nesse tecido. Dependendo dos parâmetros do instrumento e das propriedades ópticas do tecido, a temperatura aumenta e diversos efeitos ocorrem. Em geral, a maioria das bactérias não esporulantes, incluindo as anaeróbias, são facilmente desativadas a temperaturas de 50 °C. O tecido mole inflamado presente na doença periodontal pode ser removido a 60 °C; além disso, a hemostasia também pode ser alcançada dentro desses mesmos parâmetros de temperatura. Cirurgias excisionais ou incisionais de tecido mole são realizadas a 100 °C, onde a vaporização da água intra e extracelular causa ablação, ou seja, a remoção do tecido biológico. Da mesma forma, o componente aquoso da estrutura dentária e óssea também ferve a essa temperatura; assim, o preparo da cavidade, a remoção do tártaro e o contorno ósseo podem prosseguir.

6.4. Oftalmologia. Os lasers permitem o tratamento não invasivo de doenças oculares, bem como a correção da visão. Três importantes aplicações de lasers em oftalmologia são ilustradas na Figura 6. A correção da visão utiliza um laser excimer ultravioleta (193 nm) para remodelar a córnea em um processo conhecido como ceratomileusis *in situ* assistida por laser (LASIK). Lasers Nd-YAG de infravermelho próximo (1064 nm) ou lasers de argônio (488 nm) são usados para tratar o glaucoma, aliviando a pressão intraocular. Os lasers de argônio (488 nm) também são usados para tratar vasos sanguíneos anormais na retina, comuns em diabéticos, glaucoma, miopia leve a moderada e astigmatismo, e outras condições que prejudicam a visão. A degeneração macular também pode ser tratada com lasers. A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença que resulta na deterioração da mácula, acompanhada da perda da visão central. A DMRI "úmida" é caracterizada pelo extravasamento de vasos sanguíneos. A fotocoagulação a laser é utilizada para selar esses vasos e restaurar a visão. O procedimento, realizado com um laser Nd:YAG de infravermelho próximo (1064 nm), envolve efeitos térmicos e pode causar danos ao tecido local.

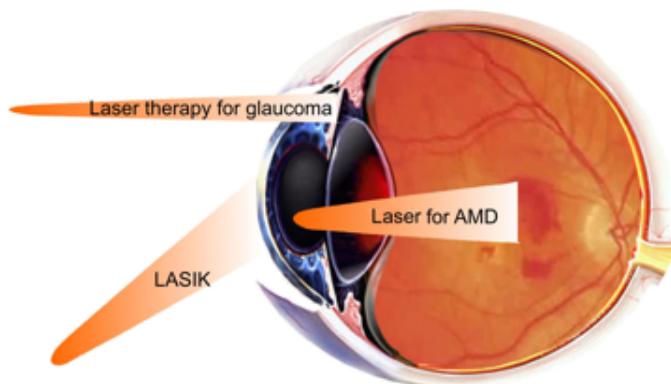


Figura 6. Aplicações de lasers em oftalmologia. O laser excimer UV (193 nm) é usado para moldar a córnea em um processo conhecido como ceratomileusis *in situ* assistida por laser (LASIK), esculpindo a córnea para corrigir a miopia. A trabeculoplastia seletiva a laser utiliza um laser de argônio (488 nm) ou um laser de diodo de 810 nm para tratar o glaucoma por meio de lesão térmica da malha trabecular no canto do olho. Também é possível usar um laser de argônio a 488 nm para tratar a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) criando pequenas lesões térmicas na retina, na parte posterior do olho.

7. Terapia com Luz Ultravioleta

A luz ultravioleta (UV) é uma radiação eletromagnética com comprimento de onda menor que o da luz visível, mas maior que o dos raios X, na faixa de 400 nm a 10 nm, e energias de 3 eV a 124 eV. Recebe esse nome porque seu espectro consiste em ondas eletromagnéticas com frequências mais altas (comprimentos de onda mais curtos) do que aquelas que os humanos identificam como a cor violeta.

A luz UV é geralmente dividida nas seguintes regiões espectrais de banda passante:

UVC (200-280 nm),
UVB (280-320 nm)
, UVA2 (320-340 nm) e
UVA1 (340-400 nm).

Comprimentos de onda menores que 200 nm são altamente absorvidos pelo ar (principalmente pelo oxigênio) e só podem ser usados no vácuo, por isso são chamados de UV de vácuo.

[Nils Ryberg Finsen](#) ganhou o Prêmio Nobel em 1903 por usar a luz UV (então conhecida como raios químicos) para tratar o lúpus vulgar (tuberculose da pele) e outras doenças de pele.

A radiação UVB de banda estreita (311 nm) é utilizada para muitas indicações semelhantes às da PUVA (ver Seção 8).

A fototerapia UV é utilizada para tratar as seguintes condições de pele: psoríase, erupção polimorfa à luz, urticária solar, eczema atópico reticulóide actínico, vitiligo, prurido, líquen plano, linfoma cutâneo de células T em estágio inicial, dermografismo e pitiríase liquenoide. A radiação

UVC possui alto potencial antimicrobiano e está sendo investigada para algumas infecções superficiais.

8. Fototerapia:

Os psoralenos são um grupo de furanocumarinas naturais, comercialmente derivadas da *Ammi majus*, uma planta encontrada no Egito. Eles também estão presentes no aipo, cenoura, salsa, pastinaca e outros vegetais. Sabe-se desde a antiguidade que o consumo desses alimentos seguido de exposição solar pode levar a uma reação fototóxica na pele semelhante à queimadura solar. A primeira aplicação da fototerapia com psoraleno ocorreu no Egito, em 1948, por el Mofty, que utilizou 8-metoxipsoraleno (8-MOP) purificado, juntamente com exposição à luz solar, no tratamento do vitiligo (Monem El Mofty, 1948).

Dois jovens dermatologistas americanos (Aaron Lerner e Thomas Fitzpatrick) ficaram intrigados com esse relato e determinaram que a luz ultravioleta de comprimento de onda longo (320-400 nm, UVA) era a mais eficiente para ativar o 8-MOP (Lerner et al., 1953). O desenvolvimento de fontes artificiais de UVA possibilitou a administração eficiente desses fôtons à pele contendo 8-MOP, e a terapia passou a ser conhecida como PUVA (psoraleno e UVA) (Langner et al., 1976). O principal sucesso da PUVA foi no tratamento da psoríase (Parrish et al., 1974), uma doença inflamatória da pele que envolve hiperproliferação ou espessamento da pele e o desenvolvimento de lesões pruriginosas e

escamosas, ou "placas". Sabe-se agora que essa doença possui um componente autoimune, no qual células T autorreativas atacam as células normais da pele do organismo.

Os psoralenos podem ser administrados por via oral ou aplicados topicalmente. O psoraleno mais comum é o 8-metoxipsoraleno (8-MOP, Metoxsalen, comprimidos de Oxsoralen, loção/tinta de Puvapsoraleno). O 8-MOP também é usado em banhos de imersão. O 5-metoxipsoraleno (5-MOP, Bergapten, Psoraderm) é usado para indivíduos com alta sensibilidade à luz ou para aqueles com intolerância ao 8-MOP. O trimetilpsoraleno (TMP, Trioxsalen, Tripsor) é mais utilizado em banhos de imersão.

As fontes de luz usadas para PUVA tendem a ser tubos fluorescentes UVA fabricados pela Philips. Geralmente, são construídos em uma "caixa" de iluminação de corpo inteiro (Figura 7).



Figura 7. Três vistas de uma cabine PUVA equipada com tubos emissores de UVA para irradiação de corpo inteiro.

Existem fontes de luz mais especializadas, projetadas especificamente para iluminar as mãos (Figura 8).



Figura 8. Unidade PUVA para tratamento das mãos.

Os mecanismos da fototerapia são duplos: em primeiro lugar, a molécula de psoraleno tem a estrutura e a forma corretas para poder intercalar-se entre as duas cadeias de DNA na dupla hélice e, após a iluminação, induzir a formação de ligações cruzadas covalentes entre as cadeias

opostas de ácido nucleico (Dall'Acqua et al., 1970) (Figura 9).

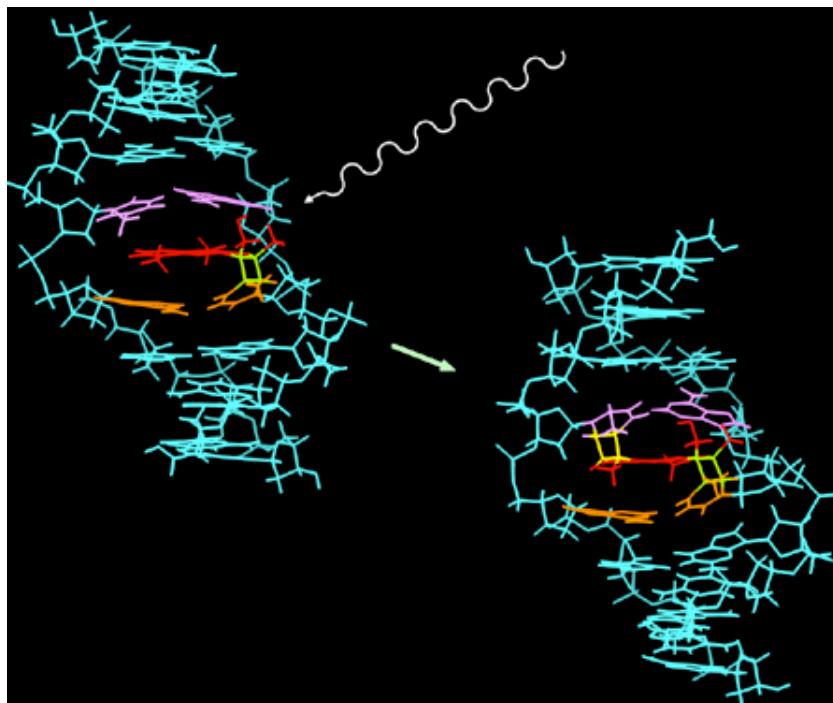


Figura 9. Ligação cruzada intercadeia de DNA devido a psoralenos e UVA. A molécula de psoraleno pode intercalar-se no DNA de cadeia dupla e possui dois grupos reativos que podem reagir com uma base de ácido nucleico, produzindo ligações cruzadas entre duas cadeias opostas (da [Universidade de Kentucky](#)).

Esse dano ao DNA causa apoptose celular via ativação da p53, de maneira semelhante a outros agentes conhecidos que danificam o DNA. Como a penetração da luz UVA na pele é limitada, o dano causado pela PUVA fica restrito à epiderme, que frequentemente se encontra espessada em casos de psoríase. No entanto, existe outro mecanismo que atua em conjunto com o efeito de ligação cruzada do DNA pela PUVA. Esse mecanismo envolve o processo inflamatório e também a alteração do sistema imunológico do hospedeiro. Muitos níveis de citocinas aumentam na pele após a aplicação da PUVA, e os leucócitos circulantes (especialmente as células T) tendem a ser eliminados.

Esses dois mecanismos permitem que a PUVA seja utilizada para tratar diversas doenças de pele, além do vitiligo e da psoríase, como dermatite atópica, eczema atópico, micose fungoide e linfoma cutâneo de células T.

No entanto, descobriu-se que um dos principais efeitos colaterais do uso prolongado de PUVA é o desenvolvimento de câncer de pele (principalmente carcinoma espinocelular) (Stern et al., 1984). Uma segunda aplicação importante da combinação de psoraleno e UVA é conhecida como fotoférrese extracorpórea ou fotoquimioimunoterapia. Nessa terapia, os psoralenos são administrados ao paciente por via oral, da mesma forma que no PUVA, mas, em vez de incidir luz UVA sobre a pele, uma pequena quantidade de sangue é retirada do braço e passa por um iluminador UVA *ex vivo*, antes de ser reinfundida no braço (Knobler, 1987).

Esse tratamento é utilizado para a Doença do Enxerto Contra o

Hospedeiro (DECH) (Greinix et al., 2000). A DECH ocorre após um transplante de medula óssea e é caracterizada pela capacidade dos linfócitos T, transferidos do doador para o receptor juntamente com o enxerto, de atacar e destruir os tecidos normais do hospedeiro. O tratamento com fotofrése parece destruir os linfócitos do doador e, ao mesmo tempo, sensibilizar o sistema imunológico do hospedeiro. A fotofrése extracorpórea também é utilizada para suprimir a rejeição de aloenxertos, como em transplantes cardíacos (Wieland et al., 1994), para tratar linfoma cutâneo de células T ou síndrome de Sézary (Edelson, 1999), pênfigo vulgar (Kaiser et al., 2007) e dermatite atópica (Radenhausen et al., 2004).

9. Terapia com Luz de Baixa Intensidade (LLLT)

A LLLT é uma técnica médica e veterinária emergente na qual a exposição à luz laser de baixa intensidade ou diodos emissores de luz pode estimular ou inibir a função celular, possivelmente levando a efeitos clínicos benéficos. O uso de baixos níveis de luz visível ou infravermelha próxima para reduzir a dor, a inflamação e o edema, promover a cicatrização de feridas, tecidos profundos e nervos, e prevenir danos aos tecidos é conhecido há quase quarenta anos, desde a invenção dos lasers (Karu, 1998). Apesar de muitos relatos de resultados positivos em experimentos conduzidos *in vitro* em modelos animais e em ensaios clínicos randomizados e controlados, a terapia com luz de baixa intensidade (LLLT) permanece controversa. Tiina Karu propôs (ver a unidade online de Ciências Fotobiológicas intitulada "Espectros de Ação: Sua Importância para a Terapia com Luz de Baixa Intensidade") que as mitocôndrias são um local provável para os efeitos iniciais da luz, especificamente que a enzima citocromo c oxidase (unidade quatro na cadeia respiratória mitocondrial) absorve fótons e aumenta sua atividade, levando ao aumento da produção de ATP, modulação de espécies reativas de oxigênio e indução de fatores de transcrição (Turrens, 2003).

Vários fatores de transcrição são regulados por alterações no estado redox celular. Entre eles, o fator redox-1 (Ref-1) dependente da proteína ativadora-1 (AP-1) (Fos e Jun), o fator nuclear κB (NF-κB), p53, o fator de transcrição ativador/proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (ATF/CREB), o fator induzível por hipóxia (HIF)-1 α e o fator semelhante ao HIF. No entanto, também foi demonstrado que baixos níveis de oxidantes parecem estimular a proliferação e diferenciação de alguns tipos de células (Alaluf et al., 2000; Kirlin et al., 1999; Yang et al., 1996). Esses efeitos, por sua vez, levam ao aumento da proliferação e migração celular (particularmente de fibroblastos), à modulação dos níveis de citocinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios, e ao aumento da oxigenação tecidual (Pastore et al., 1994). Os resultados dessas alterações bioquímicas e celulares em animais e pacientes incluem benefícios como cicatrização acelerada de feridas crônicas, melhora em lesões esportivas e síndrome do túnel do carpo, redução da dor em artrite e neuropatias, e atenuação de danos após ataques cardíacos, acidente vascular cerebral, lesão nervosa e toxicidade retiniana (Hamblin et al., 2006). A Figura 10 ilustra o mecanismo e a aplicação da LLLT.

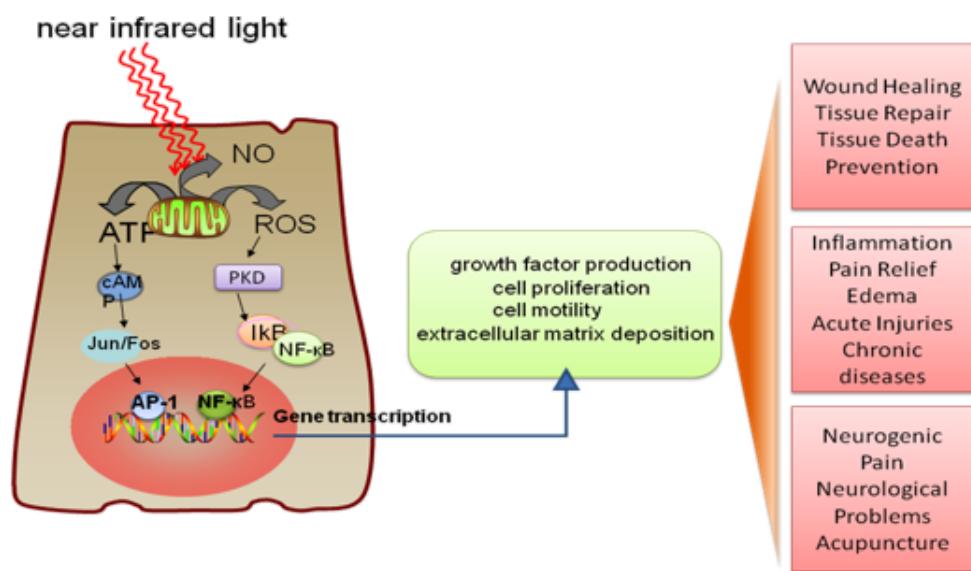


Figura 10. Mecanismo e aplicação da LLLT. Os fôtons vermelhos e NIR incidentes são absorvidos pelas mitocôndrias das células, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS) e liberando óxido nítrico (NO), o que leva à transcrição gênica por meio da ativação de fatores de transcrição (NF-κB e AP1).

9.1. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para alívio da dor, inflamação e cicatrização. Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no uso da bioestimulação a laser como modalidade terapêutica para o controle da dor (Strong, 2002). Sugere-se que alterações na atividade neuronal desempenhem um papel no alívio da dor pela terapia a laser.

Muitos relatos publicados documentam os resultados positivos da bioestimulação a laser no controle da dor. Esse nível de evidência se relaciona à dor cervical crônica (Chow et al., 2005), tendinite (Bjordal et al., 2006), distúrbios articulares crônicos (Bjordal et al., 2003), dor musculoesquelética (Gerber et al., 2001) e dor crônica (Aronoff, 1999). Ensaios clínicos randomizados fornecem evidências da eficácia da terapia a laser na dor lombar crônica (Frazer et al., 2003).

A LLLT tem sido usada clinicamente desde 1981 para o tratamento de pacientes com patologias inflamatórias. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) foi aplicada em diferentes modelos animais de distúrbios inflamatórios. Há relatos de que a LLLT tem um efeito significativo no tratamento da síndrome do túnel do carpo, mucosite, artrite e ulceração.

A literatura sobre a aplicação da LLLT na estimulação da cicatrização de feridas em diversos modelos animais apresenta resultados tanto positivos quanto negativos. As razões para os relatos conflitantes, às vezes em modelos de feridas muito semelhantes, são provavelmente diversas. É provável que as aplicações da LLLT em modelos animais sejam mais eficazes se realizadas em modelos que apresentem algum estado patológico intrínseco. A LLLT melhora significativamente a cicatrização de feridas tanto em ratos quanto em camundongos diabéticos. A LLLT também foi eficaz na cicatrização de feridas prejudicada por radiação em camundongos. Além disso, o conteúdo total de colágeno aumentou significativamente após 2 meses, quando comparado com feridas controle. O efeito benéfico da LLLT na cicatrização de feridas pode ser

explicado considerando-se diversos mecanismos biológicos básicos, incluindo a indução da expressão de citocinas e fatores de crescimento conhecidos por serem responsáveis pelas muitas fases da cicatrização. A Figura 11 ilustra o mecanismo de ação da LLLT na cicatrização de feridas (Lucas et al., 2002).

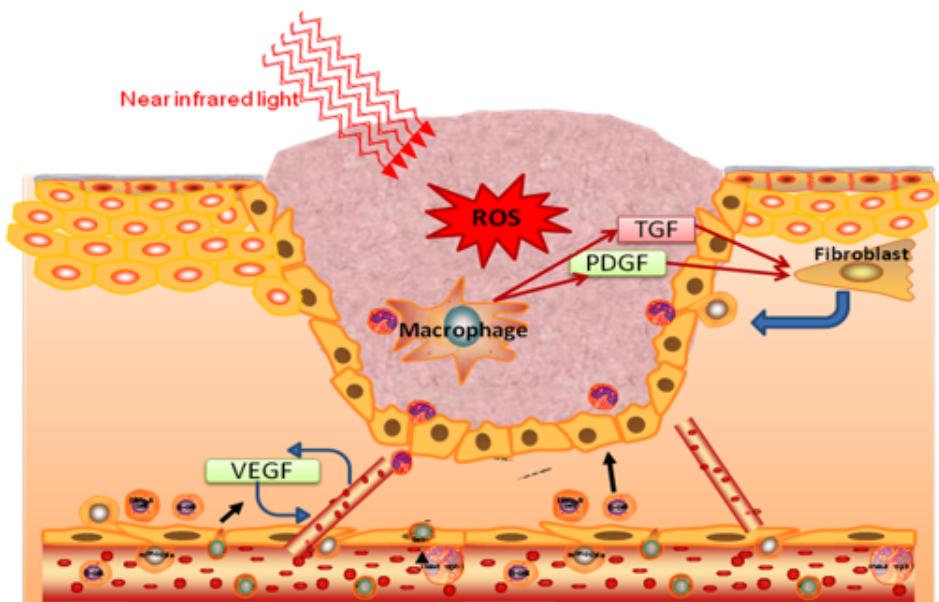


Figura 11. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para cicatrização de feridas. As células na ferida respondem às espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pela luz, levando à expressão de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador beta (TGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulam a síntese de mais colágeno, o aumento da formação de vasos sanguíneos e a redução da inflamação, fatores que contribuem para a cicatrização da ferida.

9.2. Terapia com laser de baixa intensidade no sistema nervoso central.

A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para distúrbios neurológicos no sistema nervoso central (SNC) é atualmente um conceito experimental. Os principais objetivos para sua utilização clínica são a prevenção e/ou reparação de danos, o alívio dos sintomas, a desaceleração da progressão da doença e a correção de anormalidades genéticas. Estudos experimentais têm testado e continuam a testar esses objetivos, investigando a LLLT em modelos animais de doenças e lesões que afetam o cérebro e a medula espinhal. Ensaios clínicos bem-sucedidos foram realizados para a terapia transcraniana com laser para acidente vascular cerebral (AVC). Descobertas sobre a base molecular de várias doenças neurológicas, combinadas com os avanços obtidos na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares da LLLT, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, permitiram a investigação de abordagens terapêuticas racionais baseadas em luz para uma ampla variedade de distúrbios do SNC.

Doenças neurodegenerativas são causadas pela deterioração de certas células nervosas (neurônios), como ocorre na doença de Alzheimer, na doença de Parkinson (Trimmer et al., 2009) e na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (Moges et al., 2009), bem como na esclerose múltipla, todas decorrentes da degeneração neuronal no sistema nervoso central (Friedlander, 2003). A natureza crônica, implacável e progressiva dessas doenças degenerativas devastadoras motivou a busca por terapias que

possam retardar ou interromper a progressão da doença vivenciada pela maioria dos pacientes, sendo ainda mais desejável uma terapia que pudesse reverter o dano neuronal. A terapia com luz transcraniana é considerada promissora para atingir esses objetivos, conforme ilustrado na Figura 12. Ainda existem limitações no conhecimento sobre o tema, como o comprimento de onda ideal, a fonte de luz, as doses, a intensidade da luz (pulsada ou contínua), o estado de polarização, o tempo de tratamento e a frequência de repetição. Os esforços colaborativos entre clínicos e pesquisadores básicos provavelmente aumentarão o uso e a compreensão de terapias eficazes baseadas em laser no SNC (Lampl, 2007).

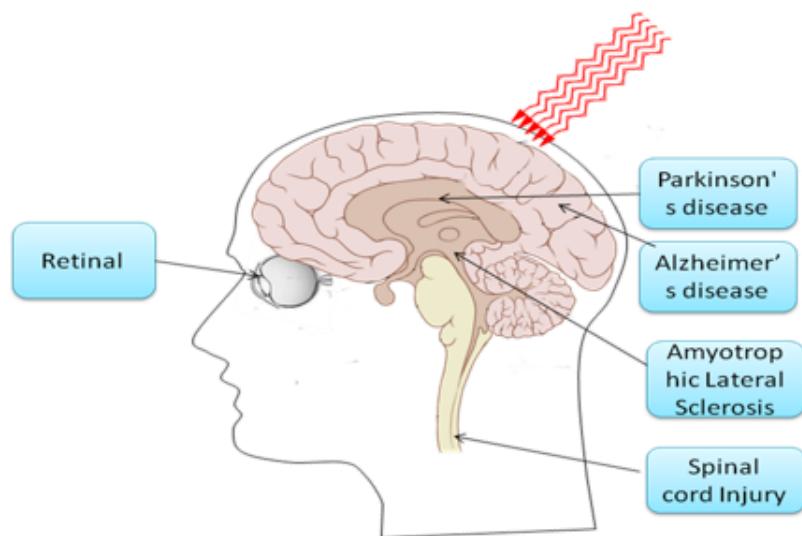


Figura 12. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para distúrbios neurológicos do sistema nervoso central (SNC). A luz infravermelha próxima (NIR) pode penetrar o crânio e atingir o cérebro, reduzindo a morte de células neurais, a inflamação e aumentando a probabilidade de neurogênese. Os nervos da retina e a medula espinhal são classificados como parte do SNC, e a luz é aplicada nos olhos, no pescoço ou nas costas, no local da lesão medular, por razões semelhantes.

10. Terapia Fotodinâmica (PDT)

A PDT é um tratamento para câncer e outras doenças caracterizadas por tecidos ou células indesejadas (Hamblin et al., 2008). A PDT utiliza o efeito combinado da luz, um corante fotossensibilizante (ou seja, uma substância que absorve luz visível) e oxigênio molecular. O corante, inofensivo por si só, é administrado sistemicamente, localmente ou topicamente a um paciente com uma lesão (frequentemente, mas nem sempre, cancerosa), alguns minutos ou alguns dias antes do procedimento. A eliminação do corante do tecido normal e o acúmulo do corante no tecido tumoral permitem a visualização do tumor por fluorescência, bem como o tratamento seletivo. O tumor é iluminado com luz visível. A luz é aplicada em um nível de baixa energia e é inofensiva por si só. A iluminação da lesão com luz visível (geralmente luz vermelha de comprimento de onda longo) leva, na presença de oxigênio, a uma transferência de energia das moléculas de corante fotoexcitadas para as moléculas de oxigênio. Esse processo resulta na produção de um tipo de oxigênio altamente reativo e, consequentemente, na morte celular e destruição do tecido.

A maioria dos relatos de aplicações da PDT para o tratamento de doenças clínicas se refere ao tratamento do câncer, mas, nos últimos anos, diversas outras condições não malignas também têm sido propostas como passíveis de tratamento com PDT.

10.1. PDT para o câncer. Sabe-se desde o início do século que a injeção de certos fármacos ou corantes fotossensibilizantes, especialmente compostos derivados de porfirinas naturais, seguida de exposição à luz solar, pode produzir reações fototóxicas suficientemente graves para causar necrose tecidual. O médico alemão Friedrich Meyer Betz tornou-se altamente fotossensível após injetar em si mesmo 200 mg de hematoporfirina (Moan et al., 2003) (Figura 13).

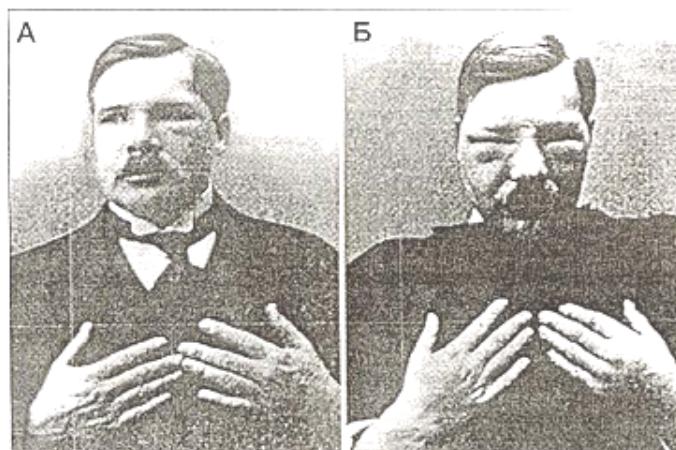


Figura 13. (A) Friedrich Meyer Betz antes e (B) depois da autoinjeção de hematoporfirina e da exposição à luz solar.

A primeira sugestão de que a combinação das propriedades de localização tumoral e fototóxicas de porfirinas como HP e HpD poderia ser explorada para produzir um tratamento eficaz para o câncer foi relatada em 1972 no *The Lancet* por Diamond e colaboradores (Diamond et al., 1972) de São Francisco. Esses autores haviam inicialmente questionado se as porfirinas poderiam potencializar os efeitos da radiação ionizante (raios X), mas, tendo constatado que não era o caso, passaram a testar a hipótese de que o HP poderia servir como um agente fotossensibilizante seletivo para destruir o câncer exposto à luz. Esse conceito é ilustrado na Figura 14.

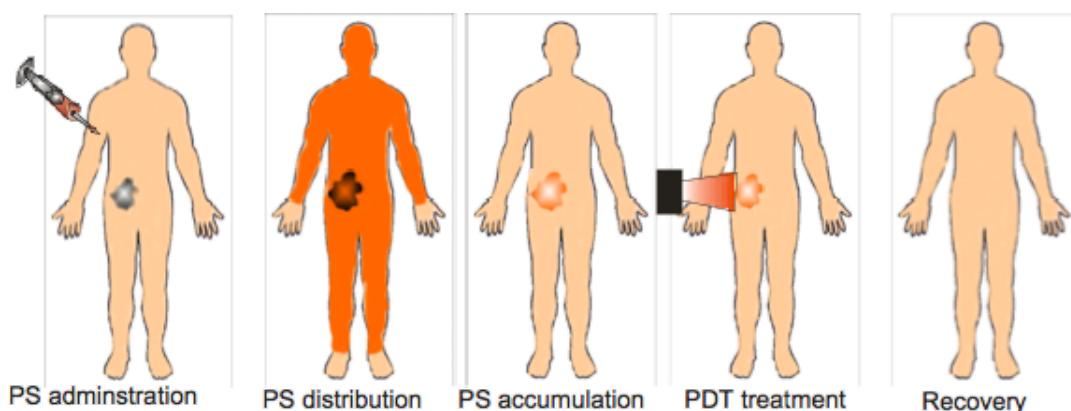


Figura 14. Representação esquemática das etapas do tratamento PDT para um paciente com câncer. O fotossensibilizador (FS) é geralmente injetado na corrente sanguínea e se distribui por todo o corpo. Após algum tempo, o

FS tende a ser eliminado dos tecidos normais, mas permanece no tecido canceroso devido a diversas anormalidades nos tumores. Acredita-se que este seja o momento mais vantajoso para a aplicação da luz.

Eles observaram uma redução significativa no volume tumoral após a exposição à luz administrada 24 horas após a administração sistêmica de HP. O crescimento tumoral foi suprimido por 10 a 20 dias, mas posteriormente ocorreu recrescimento a partir de áreas viáveis remanescentes em regiões mais profundas do tumor. O exame histológico revelou necrose de coagulação em todas as regiões dos tumores, exceto nas mais profundas. Nem o HP isoladamente, nem a luz isoladamente, produziram qualquer efeito. Os autores concluíram que a PDT oferece uma nova abordagem para o tratamento de tumores cerebrais e outras neoplasias resistentes a outras terapias. Desde então, inúmeros artigos foram publicados sobre a aplicação da PDT em oncologia e sobre os diversos tipos de tumores tratados com esse procedimento (resumidos na Tabela 2).

PDT for Cancer

- **Barrett's esophagus (a pre-malignant condition)**
- **Esophageal cancer**
- **Gastric and jejunal cancer**
- **Breast cancer**
- **Laryngo-pharyngeal cancer**
- **Brain tumors**
- **Lung cancer**
- **Bladder cancer**
- **Prostate cancer**
- **Cervical cancer**

Tabela 2. Lista de tipos comuns de tumores que foram tratados com PDT.

Um dos fenômenos mais interessantes observados no tratamento do câncer com PDT é o potencial de induzir uma resposta imune antitumoral forte e duradoura. Sabe-se há alguns anos que, sob certas condições, a PDT pode não apenas destruir o tumor primário que recebe a iluminação, mas também sensibilizar o sistema imunológico do hospedeiro para reconhecer e potencialmente destruir quaisquer células tumorais remanescentes, estejam elas no local do tumor primário ou presentes como metástases distantes (Figura 15).

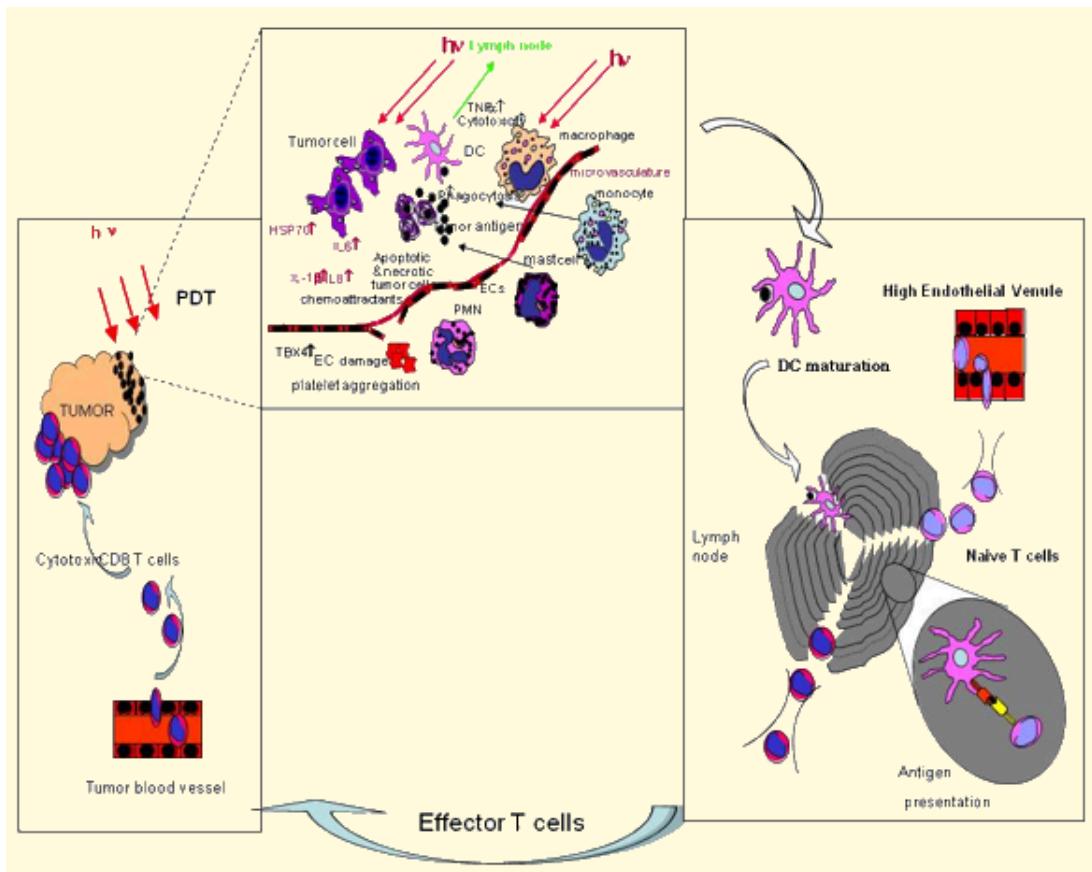


Figura 15. Como o sistema imunológico é ativado após a PDT. Quando a luz ($h\nu$) é direcionada para tumores carregados com PS, isso induz a morte celular por apoptose e necrose. Essas células tumorais mortas e moribundas são fagocitadas por células dendríticas (DCs) que se acumularam devido à resposta inflamatória aguda desencadeada pela PDT. Estimuladas por citocinas liberadas no local da inflamação, as DCs amadurecem e migram para os linfonodos regionais, onde apresentam抗ígenos aos linfócitos T virgens. Os linfócitos ativados se tornam células T efetoras específicas para o tumor e, atraídos por quimiocinas, migram para o tumor e destroem as células tumorais restantes.

A terapia fotodinâmica (PDT) bem-sucedida em tumores que crescem em camundongos singênicos imunocompetentes pode, em alguns casos, causar imunidade antitumoral de memória de longo prazo, demonstrada pela resistência a um novo desafio com o tumor do qual foram curados, mas não com um tumor singêneo diferente (Canti et al., 1994; Hendrzak-Henion et al., 1999; Korbelik et al., 1999). Esse efeito não é observado quando os mesmos tumores são cultivados em camundongos imunossuprimidos (Korbelik et al., 1996). Esplenócitos transferidos adotivamente de camundongos imunocompetentes curados de tumores por PDT podem restaurar o efeito curativo da PDT em animais imunossuprimidos e demonstram lise específica de células tumorais que crescem *in vitro* em um ensaio clássico de linfócitos T citotóxicos. Células tumorais mortas por PDT *in vitro* são mais eficazes como vacinas tumorais do que as mesmas células mortas por outros métodos (Gollnick et al., 2002). A PDT tem efeitos sobre as células cancerígenas que tornam a ativação imune mais provável em um tumor *in vivo* tratado com PDT. Esses efeitos se devem à mistura particular de morte celular necrótica e apoptótica causada pela PDT, e ao fato de a morte celular necrótica ser mais imunogênica em comparação com a morte celular

apoptótica (Melcher et al., 1999), que pode ser imunossupressora (Voll et al., 1997).

A PDT pode induzir a forte expressão de proteínas de choque térmico (especialmente HSP70) (Gomer et al., 1996; Korbelik et al., 2005; Mitra et al., 2003), que comprovadamente potencializam o reconhecimento imunológico de tumores. A PDT pode causar a ativação dos fatores de transcrição fator nuclear kappa B (NFkB) (Granville et al., 2000) e proteína ativadora (AP)-1 (Kick et al., 1996), levando à produção de uma grande variedade de mediadores inflamatórios, incluindo eicosanoides, interleucinas (IL) 1, 6, 8 e 10. Os neutrófilos são um tipo celular importante para a resposta à PDT (Sun et al., 2002) e, se os camundongos forem deplecionados de neutrófilos antes da PDT, o efeito curativo é perdido (de Vree et al., 1996). Após a invasão inicial de neutrófilos em tumores tratados com PDT, ocorre um aumento de mastócitos e macrófagos (Krosl et al., 1995). A ativação do complemento também é observada tanto no tumor quanto no soro após a PDT (Cecic et al., 2005).

10.2. PDT para oftalmologia. Embora a PDT tenha sido inicialmente designada como um tratamento anticancerígeno, provavelmente sua aplicação clínica de maior sucesso seja na oftalmologia, especificamente no tratamento da neovascularização coroidal (NVC) associada à degeneração macular relacionada à idade (DMRI) (Fenton et al., 2006; Schmidt-Erfurth et al., 2000; van den Bergh et al., 2002a; van den Bergh et al., 2002b; Wormald et al., 2007). A PDT com verteporfina (Visudyne) foi, de fato, a primeira terapia aprovada para o tratamento de lesões subfoveais. Foi uma descoberta inovadora que mudou profundamente a história dessa doença e salvou centenas de milhares de olhos da cegueira desde 2000. Para a PDT da NVC subfoveal, uma solução de verteporfina recém-preparada, reconstituída a partir do medicamento liofilizado, é injetada por via intravenosa durante um período de 10 minutos. Quinze minutos após o início da perfusão, a luz de excitação é aplicada à retina a partir de um laser de diodo com comprimento de onda de 689 nm. A taxa de fluência na retina é ajustada para 600 mW/cm² · administrada ao longo de 83 segundos, resultando em uma fluência de 50 J/cm² · A

seletividade da terapia fotodinâmica na angio-occlusão da neovascularização coroidal (NVC) na degeneração macular relacionada à idade (DMRI) envolve múltiplos aspectos. Em primeiro lugar, destaca-se a seletividade do dano vascular e a consequente estase do fluxo sanguíneo. Essa seletividade é inerente ao curto intervalo de tempo entre a injeção do medicamento e a aplicação da luz, ou seja, 15 minutos após o início da injeção intravenosa do Visudyne, quando ocorre a irradiação de 83 segundos, a maior parte do medicamento presente na retina ainda está dentro dos vasos sanguíneos, mais especificamente, sobre ou nas células endoteliais que revestem a NVC, as quais sofrerão a angio-occlusão. Assim, o principal efeito fotodinâmico ocorre no endotélio irradiado. Uma segunda possível razão para a vaso-occlusão "seletiva" decorre da diferença na retenção de Visudyne pelos vasos. Demonstrou-se que, no momento da irradiação, os capilares da retina parecem conter muito menos medicamento do que os vasos da neovascularização coroidal (NVC) e da coroide em geral. Isso pode implicar um nível significativo de proteção dos capilares da retina.

A terapia fotodinâmica (PDT) para o tratamento da NVC associada à degeneração macular relacionada à idade (DMRI) permanece atualmente como terapia padrão para pacientes com progressão recente de DMRI úmida com NVC subfoveal. O tratamento é seguro, possui efeito

comprovado a longo prazo e praticamente não requer retratamentos após os primeiros anos, o que diferencia a PDT de outros tratamentos disponíveis para DMRI.

10.3. PDT em dermatologia. Os principais usos da PDT em dermatologia incluem o câncer de pele não melanoma e seus precursores, como queratose actínica, acne, fotorejuvenescimento e hidradenite supurativa. Muitas outras entidades dermatológicas foram tratadas com PDT e descritas na literatura. Entre elas, estão psoríase, linfoma cutâneo de células T, poroceratoze actínica disseminada (PAD), esclerodermia localizada, líquen escleroso vulvar, infecções bacterianas e verruga vulgar (Tabela 3).

Non-Melanoma Skin Cancer	Inflammatory/Immune Disorders	Infections Disorders	Miscellaneous	Other Neoplasia
Actinic Keratoses	Acne	Human Papilloma Virus	Laser Assisted Hair Removal	Cutaneous T-Cell Lymphoma
Basal Cell CA	Psoriasis	Methicillin Resistant Staph aureus	Wrinkle removal	Chest wall metastasis of breast cancer
Bowen's Disease	Lichen Planus	Oral Candidiasis	Port wine stain	
Squamous Cell CA	Lichen Sclerosus	Molluscum Contagiosum		
Actinic Cheilitis	Scleroderma	Tinea Rubrum		
DSAP	Alopecia Areata	Onychomycosis		

Tabela 3. Condições dermatológicas tratadas por PDT.

A dermatologia é uma especialidade na qual fontes de luz laser e não laser são comumente usadas clinicamente para a Terapia Fotodinâmica (PDT). O fato de a pele ser um órgão de grande área superficial e, em geral, as lesões serem relativamente superficiais, mas em certas circunstâncias poderem ser extensas, impulsionou o desenvolvimento de lâmpadas não coerentes e matrizes de diodos que operam tanto em modo pulsado quanto em modo contínuo (CW). A maioria das aplicações da PDT em dermatologia utiliza uma alternativa à injeção sistêmica de um fotossensibilizador (FS) em um processo no qual um precursor metabólico, o ácido 5-aminolevulínico (ALA), é administrado e o FS protoporfirina IX (PPIX) é sintetizado *in situ* em tumores e tecidos (Peng et al., 1997). O ALA interage com a via biossintética do heme, conforme mostrado na Figura 16.

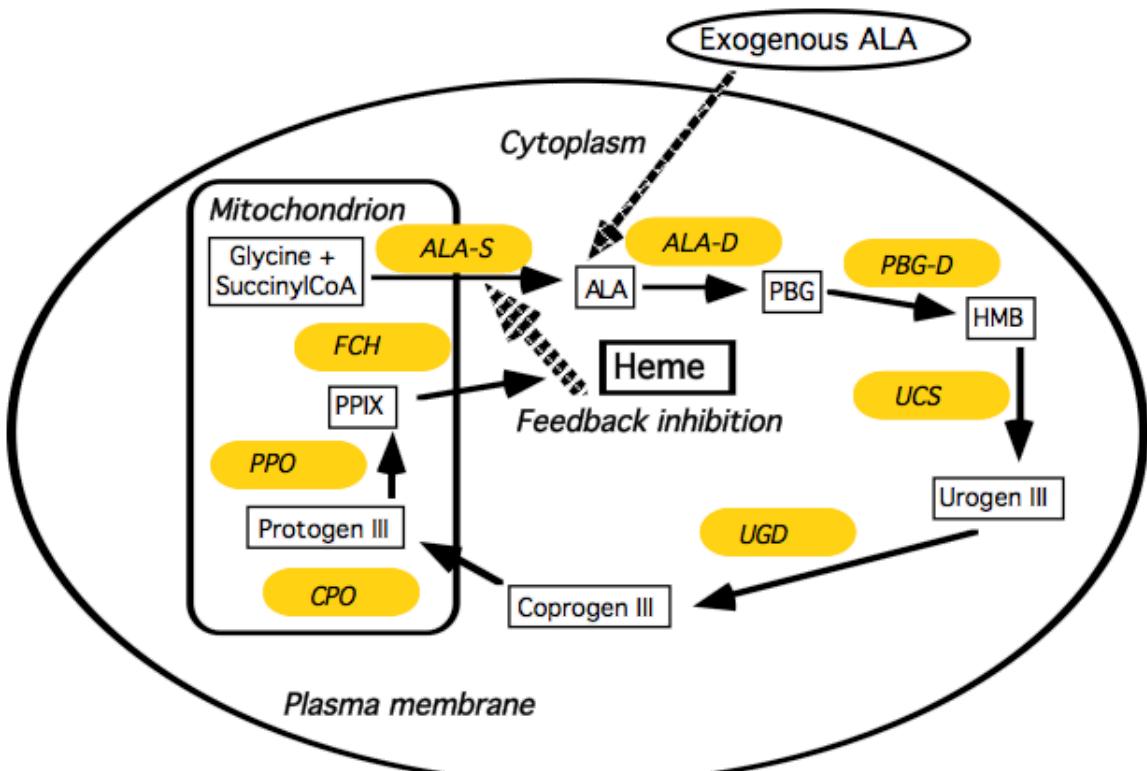


Figura 16. PPIX induzido por ALA. Esquema ilustrando a interação da via de biossíntese do heme com ALA exógeno para gerar PPIX intracelular. As abreviações são: *ALA-D* = ALA desidratase; *ALA-S* = ALA sintetase; Coprogênio III = coproporfirinogênio III; *CPO* = coproporfirinogênio oxidase; *FCH* = ferroquelatase; *HMB* = hidroximetilbilano; *PBG-D* = porfobilinogênio desaminase; protogênio III = protoporfirinogênio; *PPO* = protoporfirinogênio oxidase; Urógeno III = uroporfirinogênio III; *UCS* = uroporfirinogênio cosintase; *UGD* = uroporfirinogênio descarboxilase.

Quase todos os tipos de células do corpo humano, com exceção dos glóbulos vermelhos maduros, possuem essa maquinaria metabólica. Na primeira etapa da via, o ALA é formado a partir de glicina e succinil-CoA. A síntese de ALA pela ALA-sintetase é regulada por feedback pela quantidade de heme na célula. A última etapa da via é a incorporação de ferro no PPIX para formar heme, catalisada pela enzima ferroquelatase, sendo esta a etapa limitante da velocidade da reação. Ao adicionar ALA exógeno, a inibição por feedback é contornada e o PPIX se acumula devido à capacidade limitada da ferroquelatase de transformar PPIX em heme. O PPIX livre é um bom fotossensibilizador que induz apoptose celular após irradiação. O PPIX é inicialmente formado nas mitocôndrias das células, mas difunde-se rapidamente para outros sítios de membrana intracelulares.

In vivo, o ALA pode ser administrado por via oral (van den Boogert et al., 1998), intravenosa (Svanberg et al., 1996) ou tópica (Calzavara-Pinton, 1995). Os motivos pelos quais as células cancerígenas tendem a sintetizar mais PPIX do que as células normais têm sido amplamente investigados. As hipóteses incluem maior expressão de enzimas da biossíntese do heme, como a porfobilinogênio deaminase (Gibson et al., 1998) e a coproporfirinogênio oxidase (Ortel et al., 1998), ou expressão reduzida da ferroquelatase (Van Hillegersberg et al., 1992), mas o

aumento da distribuição de ALA para o tumor pode desempenhar um papel importante, especialmente em aplicações tópicas (Szeimies et al., 1994).

Com base na literatura disponível, a terapia fotodinâmica com ALA (ALA-PDT) parece ser uma alternativa segura e adequada para diversas condições encontradas na prática dermatológica. A técnica é eficaz em pacientes de todas as idades e resulta em melhora clínica e estética. Fontes de luz visível, em particular lasers e lasers pulsados, podem ser usadas para ativar o ALA, com o benefício adicional de melhorar a qualidade da pele tratada.

10.4. PDT para doenças infecciosas. O aumento da ocorrência de microrganismos multirresistentes a antibióticos levou à busca por métodos alternativos para eliminar patógenos e tratar infecções. A terapia fotodinâmica (PDT) utiliza a combinação de corantes não tóxicos e luz visível inofensiva para produzir espécies reativas de oxigênio que podem matar células de mamíferos e microbianas. Houve muitos relatos de inativação fotodinâmica (PDI) de várias espécies de células bacterianas e fúngicas, bem como vírus, ao longo dos anos entre a descoberta da PDI antimicrobiana em 1904 e 1990. Na década de 1990, observou-se que existem diferenças fundamentais na suscetibilidade à PDT entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Isso foi explicado por diferenças em sua morfologia: a membrana citoplasmática em células Gram-positivas é circundada por uma camada composta apenas de peptidoglicano e ácido lipoteicoico, que é relativamente porosa; Enquanto as bactérias Gram-negativas possuem uma estrutura de parede celular um pouco mais complexa e não porosa, composta por uma membrana citoplasmática interna e uma membrana externa, separadas pelo periplasma contendo peptidoglicano.

Descobriu-se que, em geral, moléculas de fotossensibilizadores (FS) neutras ou aniônicas se ligam eficientemente e mediam a inativação fotodinâmica (IFD) de bactérias Gram-positivas (Malik et al., 1992), mas não são capazes de fotoativar bactérias Gram-negativas. Esta última pode ser alcançada empregando-se diversas técnicas. É possível utilizar agentes capazes de aumentar a permeabilidade da membrana celular externa, como o nonapeptídeo da polimixina B (Nitzan et al., 1992) ou o EDTA (Bertoloni et al., 1990), juntamente com FS tradicionais. Alternativamente, pode-se usar uma molécula de PS com carga positiva intrínseca (Merchat et al., 1996; Minnock et al., 2000) ou conjugados de PS policationícicos formados a partir de polímeros como a polilisina (Hamblin et al., 2002; Lauro et al., 2002; Rovaldi et al., 2000; Soukos et al., 1998). Diversos estudos demonstraram que bactérias resistentes a antibióticos são tão suscetíveis à PDI quanto suas contrapartes não expostas (Wainwright et al., 1998; Wilson et al., 1995). A natureza do dano induzido pela PDI, que envolve a modificação oxidativa de constituintes celulares vitais, sugere que as bactérias não serão capazes de desenvolver mecanismos de resistência com facilidade, e um estudo demonstrou que a resistência à PDI não ocorre (Lauro et al., 2002).

A demonstração da eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) em múltiplas classes de microrganismos, juntamente com a preocupação com o rápido surgimento de resistência a antibióticos entre bactérias patogênicas, sugere que a PDT pode ser uma ferramenta útil no combate a doenças infecciosas (Hamblin et al., 2004). No entanto, existem algumas limitações. Como a aplicação de luz visível é, quase por definição, um processo localizado, a PDT para infecções provavelmente será aplicada exclusivamente a doenças localizadas, em oposição a infecções

sistêmicas como a bacteremia. As principais questões a serem abordadas com a PDT são a eficácia do tratamento em destruir um número suficiente de patógenos causadores da doença; a seletividade do fotossensibilizador (FS) para os microrganismos, evitando assim um grau inaceitável de dano ao tecido hospedeiro na área da infecção; e a prevenção do crescimento dos patógenos a partir de alguns sobreviventes após o tratamento.

A PDT para doenças infecciosas provavelmente será uma aplicação clínica crescente. Com a crescente preocupação internacional com bactérias multirresistentes e o espectro de doenças infecciosas que se tornaram intratáveis por antibióticos, constantemente discutido pela mídia, as terapias antimicrobianas alternativas se tornaram um tema em voga. A rápida eliminação bacteriana típica da PDT e a improbabilidade de as bactérias desenvolverem resistência à PDT sugerem que a PDT deve estar na vanguarda das novas terapias para doenças infecciosas.

10.5. PDT para doenças cardiovasculares. A PDT tem sido aplicada na medicina cardiovascular para duas grandes indicações: tratamento da atherosclerose (fotoangioplastia) e inibição da reestenose devido à hiperplasia intimal após intervenções vasculares. A atherosclerose e suas complicações trombóticas (aterotrombose) são a principal causa de morbidade e mortalidade em países industrializados. A doença cardiovascular aterotrombótica é uma condição difusa que envolve as artérias coronárias, carótidas, aorta e artérias periféricas (Figura 17).

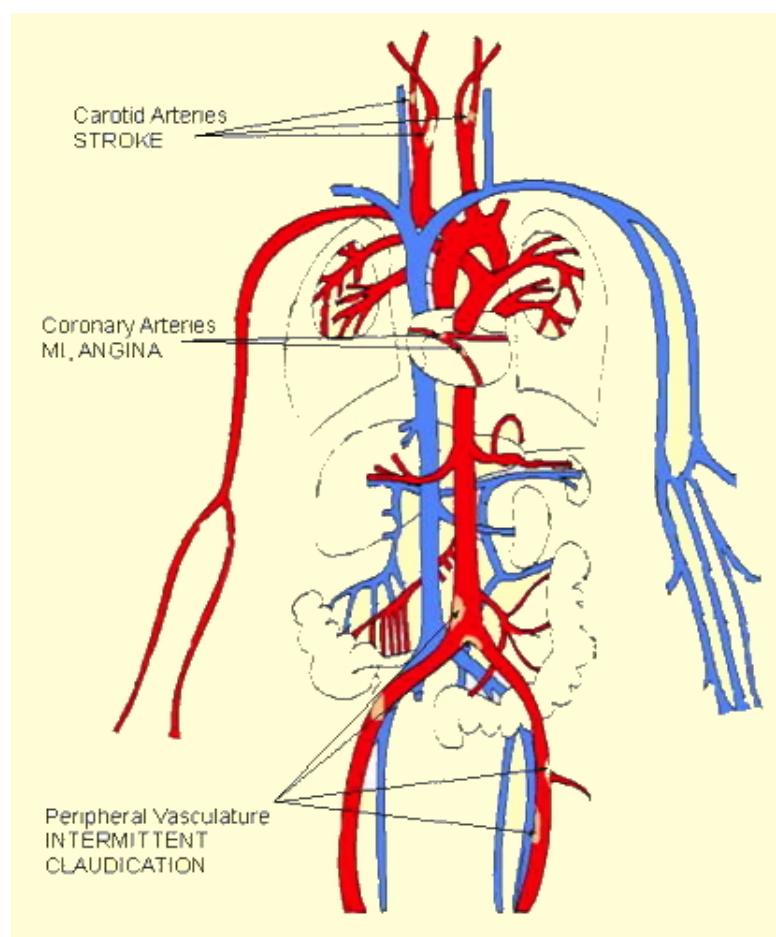


Figura 17. Sistema vascular humano. A atherosclerose é uma doença sistêmica que afeta todo o corpo e causa doenças graves. A cor vermelha indica os vasos arteriais e a azul, a circulação venosa. A claudicação indica dor decorrente da

privação do fluxo sanguíneo para os músculos devido a bloqueios vasculares, geralmente nas pernas.

Contudo, a patologia da doença e as consequências clínicas variam nas diferentes localizações anatômicas. Em pacientes com doença aterotrombótica, a isquemia ou o infarto do miocárdio causam até 70% das mortes (Fowkes et al., 1991). A doença cerebrovascular causa aproximadamente 10% a 17% das mortes nesses pacientes, e outros 10% são causados por ruptura de aneurismas ou infartos viscerais. A doença arterial periférica pode ser considerada benigna, pois não causa mortalidade direta. Assim, indivíduos sintomáticos (isto é, aqueles que apresentam claudicação) têm histórico de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em 20% a 30% dos casos e evidência de doença coronariana subjacente em 50% a 70% dos casos.

A principal lesão na doença aterosclerótica é denominada placa aterotrombótica (Stary et al., 1995a, 1995b) (Figura 18).

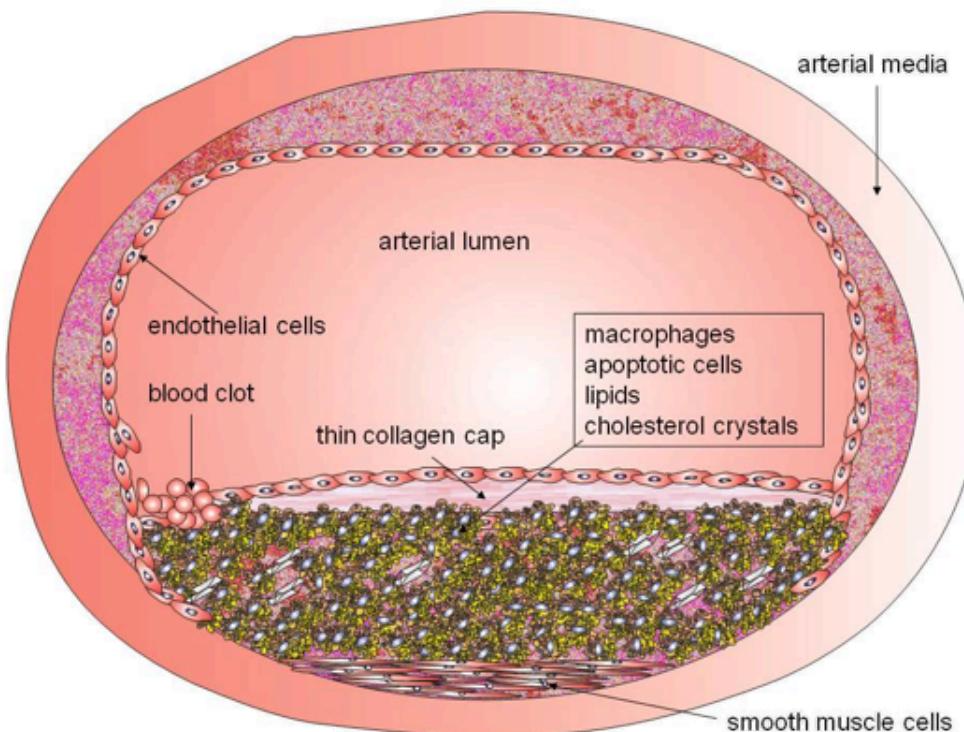


Figura 18. Diagrama esquemático de uma placa aterosclerótica. O acúmulo da lesão pode eventualmente levar à obstrução arterial, limitando o fluxo sanguíneo, ou, alternativamente, pode romper-se, causando trombose catastrófica nas artérias coronárias. A placa aterosclerótica é composta pelos seguintes componentes: 1) matriz extracelular, incluindo colágeno, proteoglicanos e fibras elásticas de fibronectina; 2) colesterol cristalino, ésteres de colesterol e fosfolipídios; 3) células como macrófagos derivados de monócitos, linfócitos T e células musculares lisas; 4) material trombótico com deposição de plaquetas e fibrina. (Moreno et al., 2004a, 2004b).

A aterosclerose progride através da expansão do núcleo lipídico e do acúmulo de macrófagos nas bordas da placa, levando à ruptura da capa fibrosa. Muller (Muller et al., 1994) sugeriu que a ruptura da placa,

sobreposta por trombose oclusiva, é o mecanismo subjacente à maioria das mortes súbitas cardíacas, particularmente em homens jovens. O infarto do miocárdio (IM) frequentemente se desenvolve em lesões com estenoses não críticas preexistentes, e a atenção tem se voltado para as lesões angiograficamente não significativas na última década; o termo "placa vulnerável" é usado para identificar todas as placas propensas à trombose e placas com alta probabilidade de sofrer progressão rápida, tornando-se assim placas culpadas (Naghavi et al., 2003).

O recente interesse renovado no potencial terapêutico da PDT cardiovascular foi impulsionado principalmente pela disponibilidade de novos agentes, como a lutécio-texafirina (também conhecida como motexafina lutécio ou Antrin), que apresentam localização seletiva, maior eficiência na PDT e um potencial mínimo e autolimitado de fototoxicidade cutânea. A fotoangioplastia é um termo que descreve a combinação da injeção intravenosa (IV) de um fotossensibilizador (FS) seguida da aplicação de luz intravascular por meio de um cateter de fibra óptica introduzido em um vaso sanguíneo e avançado até a lesão. No entanto, como o sangue precisa continuar circulando pelo vaso durante a iluminação, e é um eficiente supressor óptico da luz, fluências relativamente altas precisam ser aplicadas a partir de pontas difusoras de vários centímetros de comprimento, o que exige lasers de potência considerável.

Um estudo de fase I de fotoangioplastia em claudicação intermitente com aterosclerose arterial periférica sugeriu (Rockson et al., 2000) que a terapia é bem tolerada e tem a capacidade de induzir uma resposta terapêutica nesses pacientes. Em 90% dos vasos tratados, a ultrassonografia intravascular confirmou melhora mensurável na área da seção transversal do lúmen após a fotoangioplastia com Antrin. Um segundo estudo de fase I (Kereiakes et al., 2003) avaliou o aumento gradual da dose do medicamento e da luz motexafina lutécio (MLu), e a ativação com luz vermelha distante (fototerapia) em pacientes com doença arterial coronariana submetidos a intervenção coronária percutânea e implante de stent. As alterações terapêuticas foram alcançadas sem respostas vasculares adversas documentadas ou qualquer fototoxicidade que limitasse o tratamento.

11. Helioterapia e outras terapias com luz visível

11.1. Transtorno afetivo sazonal. Embora a luz solar plena seja preferível para o transtorno afetivo sazonal, existem diversos produtos (como caixas de luz) que utilizam iluminação artificial muito intensa e que são eficazes para o transtorno (Terman et al., 1990) (Figura 19). Pesquisas mais recentes indicam que o uso de uma intensidade menor de certos comprimentos de onda da luz, ou seja, os comprimentos de onda "azuis", pode ser pelo menos tão eficaz quanto o uso de 10.000 lux (Wirz-Justice et al., 1993), pelo menos até a idade avançada, quando a luz azul deixa de ser mais eficaz do que a vermelha ou a verde. Os comprimentos de onda mais eficazes da luz azul situam-se entre 460 nm e 485 nm, segundo a maioria das fontes, com algumas especificando a sensibilidade máxima do fotopigmento em 479 nm (em ratos).



Figura 19. Aparelho de terapia com luz brilhante Sun Touch Plus de 10.000 lux.

11.2. Depressão não sazonal. Somente recentemente foram conduzidos estudos clínicos que excluíram especificamente todos os pacientes com qualquer grau de sazonalidade (Yamada et al., 1995). Antes desses estudos, havia a suspeita de que quaisquer pacientes deprimidos que se beneficiassem do tratamento com luz estivessem, na verdade, recebendo tratamento apenas para o componente sazonal da depressão. No entanto, a terapia com luz é agora um tratamento estabelecido para a depressão, independentemente da sazonalidade (Tuunainen et al., 2004). Uma vantagem que ela pode ter em comparação com os medicamentos é que os resultados podem aparecer mais rapidamente; os antidepressivos normalmente levam várias semanas para atingir a eficácia máxima. A combinação de luz e medicamentos demonstrou ser mais eficaz e mais rápida do que qualquer um deles isoladamente (Kripke, 1998).

A terapia com luz foi testada nos seguintes transtornos psiquiátricos: transtorno disfórico pré-menstrual (Parry et al., 1989), transtorno depressivo maior anteparto e pós-parto, transtorno depressivo maior anteparto e pós-parto, bulimia nervosa (Lam et al., 1994) e transtorno de déficit de atenção em adultos.

11.3. Síndrome da fase do sono atrasada. No tratamento da síndrome da fase do sono atrasada (SFSA), o momento da exposição à luz é crucial (Gruber et al., 2007). A luz deve ser fornecida o mais breve possível após o despertar espontâneo para alcançar o efeito desejado, conforme demonstrado pela curva de resposta de fase à luz em humanos. Alguns usuários relataram sucesso com luzes que se acendem pouco antes do despertar (simulação do amanhecer).

11.4. Jet lag. A terapia com luz é considerada um tratamento viável para o jet lag (Sack et al., 2007). A exposição à luz intensa nos períodos adequados antes, durante e depois de viagens aéreas pode reduzir os sintomas do jet lag e acelerar a recalibração do relógio biológico.

12. Icterícia Neonatal

A icterícia neonatal é uma condição que pode ocorrer em recém-nascidos, principalmente quando prematuros. Os níveis de bilirrubina na

corrente sanguínea desses bebês aumentam, o que pode levar a danos cerebrais. A bilirrubina é um produto normal da degradação da hemoglobina, portanto, está presente em baixos níveis em todos nós. Na corrente sanguínea, ela normalmente está ligada a uma proteína plasmática circulante, a albumina. Se a proporção de bilirrubina para albumina se tornar muito alta, a bilirrubina livre na corrente sanguínea pode entrar nos tecidos do cérebro e causar danos. A icterícia neonatal pode ser tratada com fototerapia. A luz azul (450 nm a 500 nm) é aplicada na pele dos bebês para manter a concentração de bilirrubina em um nível seguro (Figura 20). A luz azul aumenta a excreção de bilirrubina, porque fotoisomeriza a molécula. O fotoisômero é excretado mais facilmente do que a forma não fotoisomerizada (Maisels, 1990).



Figura 20. Terapia com luz azul para icterícia neonatal.

13. Fontes de Luz para Fotomedicina

13.1. Lasers. Desde o surgimento do primeiro laser, cientistas e médicos têm trabalhado juntos para desenvolver aplicações médicas. A especificidade dos comprimentos de onda do laser e a precisão da transmissão de luz por fibra óptica aprimoraram significativamente o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas não invasivas. Cada laser possui usos distintos, dependendo do comprimento de onda e da potência de saída. O laser de CO₂ emite luz infravermelha distante invisível (10600 nm) que é fortemente absorvida pela água. Ele é usado para fazer incisões cirúrgicas. A transmissão por fibra óptica não está disponível para o laser de CO₂, portanto, seu uso é limitado a procedimentos externos. Diversos lasers emitem luz infravermelha próxima (NIR) invisível. Os lasers de neodímio (1064 nm), érbio (2940 nm) e hólmio (2130 nm) "YAG" são chamados de "não específicos", porque a luz não é fortemente absorvida por nenhum componente do tecido. A fraca absorção resulta em uma penetração profunda. Pulsos curtos e potentes de luz NIR são usados em cirurgias oculares. Vários lasers emitem luz na região visível. A luz emitida por lasers de corante (580 nm), lasers KTP (532 nm) e lasers de argônio (488 nm) é absorvida pela melanina e pela hemoglobina. São úteis em muitos procedimentos que requerem o fechamento de vasos sanguíneos. Uma grande vantagem dos lasers é que a luz coerente pode ser facilmente acoplada a fibras ópticas flexíveis, permitindo a aplicação

da luz em qualquer parte do corpo por meio de endoscópios ou inserção transcutânea de fibras através de agulhas. Os lasers de excímero emitem luz ultravioleta invisível. A luz ultravioleta é fortemente absorvida por proteínas e DNA. Esses lasers são frequentemente usados em tecidos duros (Csele, 2004). A Tabela 4 lista a maioria dos lasers que têm sido usados em aplicações médicas. A Figura 21 mostra fotografias de lasers clínicos usados principalmente em dermatologia.

Crystalline media	Wavelength	Pulse or CW	Application
Ruby	694 nm	Pulsed	Dermatology, tattoo removal
Nd:YAG	1064 nm	Pulsed or CW	Wide applications
Ho:YAG	2130 nm	Pulsed	Surgery, root canal, kidney stone
Er:YAG	2940 nm	Pulsed	Surgery, dental drill
KTP/532	532 nm	Pulsed or CW	Dermatology
Alexandrite	720-800 nm	Pulsed	Bone cutting
Diode lasers			
GaAs	904 nm	Pulsed	LLLT
GaAlAs	780-820-870 nm	CW	LLLT, surgery
InGaAlP	630-685 nm	CW	LLLT, PDT
Gas lasers			
HeNe	633 nm	CW	LLLT, PDT
Argon	350-514 nm	CW	Surgery, PDT, ophthalmology, dermatology
CO ₂	10 600 nm	Pulsed or CW	Surgery
ArF Excimer	193 nm	Pulsed	Corneal surgery
XeCl Excimer	308 nm	Pulsed	Dermatology
Nitrogen	337 nm	Pulsed	Dermatology
Copper vapor	578 nm	Pulsed or CW	Dermatology
Gold Vapor	628 nm	Pulsed	PDT
Liquid lasers			
Argon-pumped dye	630-690 nm	CW	PDT
KTP pumped dye	630-635 nm	CW	PDT
Flash lamp pumped dye	580-600 nm	Pulsed	Dermatology

Tabela 4. Diferentes tipos de lasers que têm sido usados para tratamentos médicos.

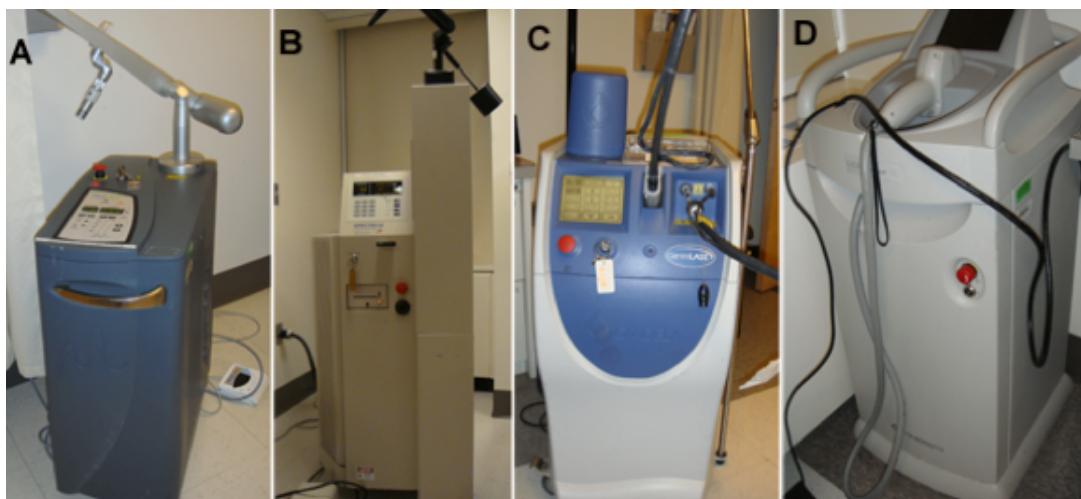


Figura 21. Variedade de lasers clínicos. (A) Laser de rubi Q-switched de 694 nm da Spectrum, usado para remoção de tatuagens e lesões pigmentadas; (B) Laser de alexandrita de pulso longo de 755 nm da Candela GentleLase, usado para remoção de pelos e lesões vasculares; (C) Laser de diodo de 800 nm da Luminis LightSheer, usado para remoção de pelos e tratamento de varizes; (D) Laser Nd:YAG Q-switched de 1064

nm da ConBio Medlite, usado para remoção de tatuagens pretas e azuis e lesões pigmentadas.

13.2. Lâmpadas e tubos fluorescentes. Lâmpadas de amplo espectro são utilizadas em algumas aplicações dermatológicas onde se deseja tratar uma grande área. A emissão espectral das lâmpadas incandescentes é contínua em toda a faixa do infravermelho, visível e ultravioleta, com um pico que depende da temperatura da lâmpada. Filtros são utilizados para remover comprimentos de onda indesejados, que podem ser mais curtos (passa-baixa ou de corte) ou mais longos (passa-alta ou de corte) do que a faixa terapêutica desejada. As lâmpadas utilizadas podem ser de xenônio, halogênio ou tungstênio, dependendo da faixa de comprimento de onda e da potência desejada. O feixe é geralmente focalizado por meio de refletores parabólicos e lentes. As lâmpadas operam de 300 nm a 4,8 μm , e os tipos de refletores são oferecidos com 4 revestimentos: dicroíco rígido, com reforço UV, ouro e alumínio (Figura 22A). Lâmpadas de calor infravermelho que emitem uma ampla gama de comprimentos de onda entre 1 e 1000 micrômetros podem ser usadas para aquecer o tecido de acordo com seu teor de água (Figura 22B). Tubos fluorescentes UVB de banda estreita (311 nm) são instalados em gabinetes para fototerapia UVB (Figura 22C) de maneira semelhante aos tubos UVA para PUVA.

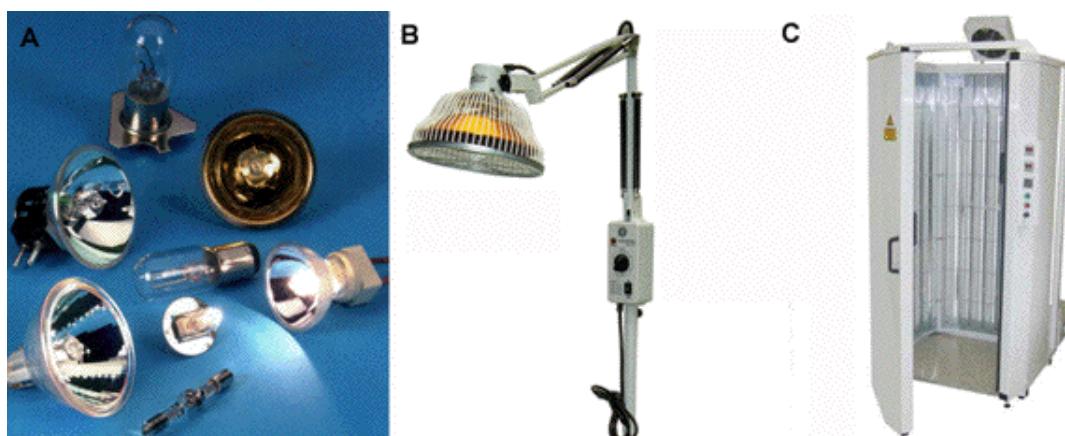


Figura 22. (A) Variedade de lâmpadas utilizadas em fototerapia médica. (B) Lâmpada de infravermelho médio utilizado como lâmpada de calor. (C) Cabine de fototerapia UVB de banda estreita equipada com lâmpadas UVB de banda estreita Philips TL-01.

13.3. Diodos emissores de luz (LEDs). Os diodos emissores de luz estão revolucionando toda a indústria de iluminação. Sua disponibilidade em praticamente qualquer comprimento de onda e com potência de saída total em constante crescimento significa que aplicações de emissão de luz, antes consideradas como exigindo um laser caro, agora podem ser realizadas a uma fração ínfima do custo (menos de 1%) com LEDs em comparação com a fonte de laser equivalente. Não surpreendentemente, os LEDs estão se tornando muito mais utilizados em aplicações médicas (Barolet, 2008). Os LEDs apresentam diversas diferenças em relação aos lasers, no entanto. Primeiramente, os comprimentos de onda de saída são muito menos monocromáticos do que os dos lasers, com um LED típico apresentando uma largura de banda à meia altura (FWHM) de 30 nm em comparação com 2 nm para um laser. Em segundo lugar, a luz do LED não é coerente, portanto, para aplicações de terapia a laser de baixa intensidade (LLLT), onde a coerência é considerada importante, essa

pode ser uma diferença significativa. Em terceiro lugar, a luz não é colimada, o que torna muito difícil focalizá-la em um cabo de fibra óptica para aplicações endoscópicas e internas. Por outro lado, é muito mais fácil iluminar grandes áreas do corpo com conjuntos de LEDs do que com lasers, como mostrado na Figura 23.

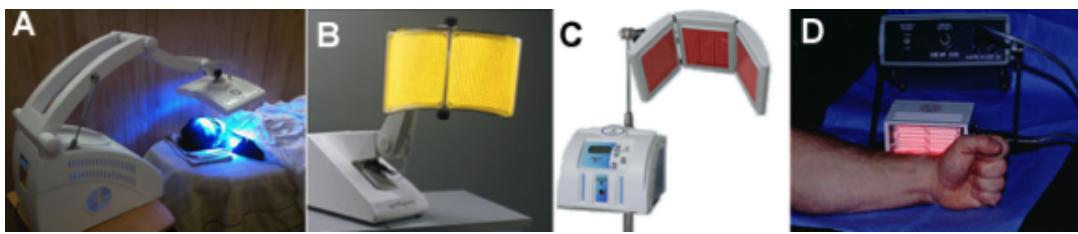


Figura 23. Variedade de dispositivos médicos de LED. (A) Dispositivo de LED Omnilux que pode ser equipado com LEDs azuis, vermelhos ou infravermelhos próximos. (B) Dispositivo de LED amarelo Gentle Waves para rejuvenescimento da pele; (C) Dispositivo de LED vermelho para PDT de grandes áreas. (D) Dispositivo de LED vermelho da Quantum Devices.

14. Resumo

A raça humana evoluiu para responder à luz de maneiras tanto benéficas quanto prejudiciais. Embora a exposição excessiva à luz solar (e, em particular, à componente UV) possa ser prejudicial, em geral, a exposição à luz é considerada benéfica, e a maioria das pessoas gosta de sair e se sente melhor quando exposta à luz solar. Disciplinas científicas modernas, como óptica biomédica, fotoquímica, fotobiologia, biologia celular, física de lasers e engenharia, contribuíram significativamente para o desenvolvimento da fotomedicina como uma área consolidada da ciência médica. A luz pode ser usada para detectar e diagnosticar condições médicas, mesmo em locais profundos do corpo. Os usos terapêuticos da luz são múltiplos. A fototerapia UV e a PUVA tratam muitas doenças de pele, especialmente aquelas com componentes imunológicos, e os lasers são usados em dermatologia, oftalmologia, odontologia e cirurgia geral (entre outras especialidades médicas). A combinação de luz inofensiva com corantes fotossensibilizantes não tóxicos é usada na PDT para destruir muitas células indesejáveis, incluindo células cancerígenas malignas e microrganismos infecciosos. A fotobiomodulação ou LLLT (terapia com laser de baixa intensidade) é usada para estimular a cicatrização, reduzir a morte tecidual e aliviar a dor e a inflamação. A terapia com luz intensa é usada para muitos transtornos psiquiátricos. Acreditamos que, nos próximos anos, a fotomedicina continuará a crescer à medida que muitas terapias experimentais obtiverem aprovação regulatória e a aceitação popular aumentar.

15. Referências

- Alaluf S, Muir-Howie H, Hu HL, Evans A & Green MR. (2000). Atmospheric oxygen accelerates the induction of a post-mitotic phenotype in human dermal fibroblasts: the key protective role of glutathione. *Differentiation*, 66, 147-55.
- Alster T & Zaulyanov-Scanlon L. (2007). Laser scar revision: A review. *Dermatol Surg*, 33, 131-140.

Arndt KA & May JW. (2006). Cosmetic surgery, A to Z: a guide to common surgeries and skin treatments. Harvard Health Publications, Boston, MA.

Aronoff GM. (1999). Avaliação e tratamento da dor crônica. Williams & Wilkins: Baltimore, MD.

Baba S & Ono Y. (2006). Tratamento intervencionista de doenças urológicas. Springer; Berlim, Alemanha.

Barolet D. (2008). Diodos emissores de luz (LEDs) em dermatologia. Semin Cutan Med Surg, 27, 227-38.

Benaron DA, Cheong WF & Stevenson DK. (1997). Óptica tecidual. Science, 276, 2002-3.

Bentolila LA, Ebenstein Y & Weiss S. (2009). Pontos quânticos para imagens *in vivo* em pequenos animais. J Nucl Med. 50, 493-496.

Bernstein EF. (2006). Tratamento a laser de tatuagens. Clin Dermatol, 24, 43-55.

Bertoloni G, Rossi F, Valduga G, Jori G & van Lier J. (1990). Atividade fotossensibilizante de ftalocianinas solúveis em água e em lipídios em *Escherichia coli*. FEMS Microbiol. Lett., 59, 149-55.

Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J & Ljunggren EA. (2003). Uma revisão sistemática da terapia a laser de baixa intensidade com doses específicas para cada local no tratamento da dor decorrente de distúrbios articulares crônicos. Aust J Physiother, 49, 107-16.

Bjordal JM, Lopes-Martins RA & Iversen VV. (2006). Um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de terapia a laser de baixa intensidade para tendinite de Aquiles ativada com medição por microdiálise das concentrações de prostaglandina E2 peritendinosa. Br J Sports Med, 40, 76-80.

Brezinski ME. (2006). Tomografia de coerência óptica: princípios e aplicações. Academic Press; Boston, MA.

Calzavara-Pinton PG. (1995). Terapia fotodinâmica repetitiva com ácido delta-aminolevulínico tópico como uma abordagem apropriada para o tratamento de rotina de tumores cutâneos superficiais não melanoma. J Photochem Photobiol B, 29, 53-7.

Canti G, Lattuada D, Nicolin A, Taroni P, Valentini G & Cubeddu R. (1994). Imunidade antitumoral induzida por terapia fotodinâmica com ftalocianinas dissulfonadas de alumínio e luz laser. Anti-Cancer Drugs, 5, 443-447.

Cecic I, Serrano K, Gyongyossy-Issa M & Korbelik M. (2005). Características da ativação do complemento em camundongos portadores de carcinomas pulmonares de Lewis tratados com terapia fotodinâmica. Cancer Lett, 225, 215-223.

Chow RT & Barnsley L. (2005). Revisão sistemática da literatura sobre terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) no tratamento da dor cervical. Lasers Surg Med, 37, 46-52.

Csele M. (2004). Fundamentos de fontes de luz e lasers. Wiley-Interscience, Hoboken, NJ

Dall'Acqua F, Marciani S & Rodighiero G. (1970). Ligações cruzadas intercadeias que ocorrem na fotorreação entre psoraleno e DNA. FEBS Lett, 9, 121-123.

de Vree WJ, Essers MC, de Brujin HS, Star WM, Koster JF & Sluiter W. (1996). Evidências de um papel importante dos neutrófilos na eficácia da terapia fotodinâmica *in vivo*. Cancer Res., 56, 2908-2911.

Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB & Jaenicke R. (1972). Terapia fotodinâmica de tumores malignos. Lancet, 2, 1175-7.

Dunford R, Salinaro A, Cai LZ, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H & Knowland J. (1997). Oxidação química e danos ao DNA catalisados por ingredientes inorgânicos de protetores solares. FEBS Lett, 418, 87-90.

Edelson RL. (1999). Síndrome de Sézary, linfoma cutâneo de células T e fotofrérese extracorpórea. Arch Dermatol, 135, 600-1.

Fenton C & Perry CM. (2006). Verteporfina: uma revisão de seu uso no tratamento da neovascularização coroidal subfoveal. Drugs Aging, 23, 421-45.

Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV & Prescott RJ. (1991). Estudo da Artéria de Edimburgo: prevalência de doença arterial periférica assintomática e sintomática na população em geral. Int J Epidemiol, 20, 384-92.

Frazer MB, Norman RW, Wells RP e Neumann PW. (2003). Os efeitos da rotação de funções no risco de relatos de dor lombar. Ergonomics, 46, 904-19.

Friedlander RM. (2003). Apoptose e caspases em doenças neurodegenerativas. N Engl J Med, 348, 1365-75.

Garrick JG. (1995). O laser na cirurgia ortopédica. Current Orthopaedic Practice. Vol 310. Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, PA.

Gaspar LR e Maia Campos PM. (2006). Avaliação da fotoestabilidade de diferentes combinações de filtros UV em um protetor solar. Int J Pharm, 307, 123-8.

Gerber BE, Knight M e Siebert W. (2001). Lasers no sistema musculoesquelético. Springer: Berlim, Alemanha.

Gibson SL, Cupriks DJ, Havens JJ, Nguyen ML e Hilf R. (1998). Um papel regulatório para a porfobilinogênio deaminase (PBGD) na fotossensibilização induzida pelo ácido delta-aminolevulínico (delta-ALA)? Br J Cancer, 77, 235-43.

Goldberg DJ. (2008). Dermatologia a laser: dicas e problemas. Blackwell Science: Malden, MA.

Goldberg DJ, Richards RN e Mulholland S. (2000). Depilação a laser. Blackwell Science, Malden, MA.

Goldman RD e Spector DL. (2005). Imagem de células vivas: um manual

de laboratório. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, NY.

Gollnick SO, Vaughan L e Henderson BW. (2002). Geração de vacinas antitumorais eficazes usando terapia fotodinâmica. *Cancer Res*, 62, 1604-8.

Gomer CJ, Ryter SW, Ferrario A, Rucker N, Wong S & Fisher AM. (1996). O estresse oxidativo mediado pela terapia fotodinâmica pode induzir a expressão de proteínas de choque térmico. *Cancer Res*, 56, 2355-60.

Granville DJ, Carthy CM, Jiang H, Levy JG, McManus BM, Matroule JY, Piette J & Hunt DW. (2000). Ativação do fator nuclear kappa B pelo agente fototerapêutico verteporfina. *Blood*, 95, 256-262.

Greinix HT, Volc-Platzer B & Knobler RM. (2000). Fototerapia extracorpórea no tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro grave. *Leuk Lymphoma*, 36, 425-34.

Grier DG. (2003). Uma revolução na manipulação óptica. *Nature*, 424, 810-816. Gruber R, Grizenko N & Joober R. (2007). Síndrome da fase do sono atrasada, TDAH e terapia com luz intensa. *J Clin Psychiatry*, 68, 337-8.

Hamblin MR & Hasan T. (2004). Terapia fotodinâmica: uma nova abordagem antimicrobiana para doenças infecciosas? *Photochem. Photobiol. Sci.*, 3, 436-450.

Hamblin MR & Mroz P. (2008). Avanços na terapia fotodinâmica: básica, translacional e clínica. Artech House: Norwood, MA.

Hamblin MR, O'Donnell DA, Murthy N, Rajagopalan K, Michaud N, Sherwood ME & Hasan T. (2002). Conjugados de fotossensibilizadores poliacetônicos: efeitos do comprimento da cadeia e da classificação de Gram na inativação fotodinâmica de bactérias. *J. Antimicrob. Chemother.*, 49, 941-951.

Hamblin MR, Waynant RW, Anders J. (2006). Mecanismos para terapia de baixa luminosidade I. *Proc SPIE* 6140.

Hendrzak-Henion JA, Knisely TL, Cincotta L, Cincotta E & Cincotta AH. (1999). Papel do sistema imunológico na mediação do efeito antitumoral da terapia fotodinâmica com benzofenotiazina. *Photochem. Photobiol.*, 69, 575-581.

Holick MF & Clark MB. (1978). A fotobiogênese e o metabolismo da vitamina D. *Fed Proc*, 37, 2567-74.

Hu Y, Fleming RC & Drezek RA. (2008). Propriedades ópticas de nanocápsulas multicamadas de ouro-sílica-ouro. *Opt Express*, 16, 19579-91.

Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K & Horikawa T. (2003). Danos à pele induzidos por UV. *Toxicology*, 189, 21-39.

Jeffreys RV. (1992). Lasers in neurosurgery. *Lasers in medicine and surgery series*. Wiley-Liss: New York.

Jih MH & Kimyai-Asadi A. (2008). Fractional photothermolysis: a review and update. *Semin Cutan Med Surg.* 27, 63-71.

Kaiser J, Kaatz M, Elsner P & Ziemer M. (2007). Complete remission of drug-resistant Pemphigus vegetans treated by extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21, 843-4.

Kaneko S. (2001). Intraoperative photodynamic diagnosis of human glioma using ALA induced protoporphyrin IX. *Neurol Surg*, 29, 1019-1031.

Kang S, Fisher GJ & Voorhees JJ. (1997). Fotoenvelhecimento e tretinoína tópica: terapia, patogênese e prevenção. *Arch Dermatol*, 133, 1280-4.

Karu TI. (1998). A ciência da terapia a laser de baixa potência. Gordon and Breach: Amsterdã, Holanda.

Kereiakes DJ, Szyniszewski AM, Wahr D, Herrmann HC, Simon DI, Rogers C, Kramer P, Shear W, Yeung AC, Shunk KA, Chou TM, Popma J, Fitzgerald P, Carroll TE, Forer D & Adelman DC. (2003). Estudo de fase I de escalonamento de dose de motexafina lutécio e ativação por luz vermelha distante (fototerapia) em indivíduos com doença arterial coronariana submetidos a intervenção coronária percutânea e implante de stent: resultados do procedimento e de longo prazo. *Circulation*, 108, 1310-5.

Kick G, Messer G, Plewig G, Kind P & Goetz AE. (1996). Indução forte e prolongada dos proto-oncogenes c-jun e c-fos pela terapia fotodinâmica. *Br J Cancer*, 74, 30-6.

Kirlin WG, Cai J, Thompson SA, Diaz D, Kavanagh TJ & Jones DP. (1999). Potencial redox da glutatona em resposta à diferenciação e indutores enzimáticos. *Free Radic Biol Med*, 27, 1208-18.

Knobler RM. (1987). Fotoférese - irradiação extracorpórea de sangue contendo 8-MOP - uma nova modalidade terapêutica. *Blut*, 54, 247-50.

Korbelik M & Dougherty GJ. (1999). Resposta imune mediada por terapia fotodinâmica contra tumores subcutâneos em camundongos. *Cancer Res*, 59, 1941-6.

Korbelik M, Krosl G, Krosl J & Dougherty GJ. (1996). O papel das populações linfoides do hospedeiro na resposta do tumor EMT6 do camundongo à terapia fotodinâmica. *Cancer Res*, 56, 5647-52.

Korbelik M, Sun J & Cecic I. (2005). Expressão e liberação de proteínas de choque térmico na superfície celular induzidas pela terapia fotodinâmica: relevância para a resposta tumoral. *Cancer Res*, 65, 1018-1026.

Krasner N. (1991). Lasers em gastroenterologia. Chapman & Hall Medical: Nova York, NY.

Kripke DF. (1998). Tratamento com luz para depressão não sazonal: rapidez, eficácia e tratamento combinado. *J Affect Disord*, 49, 109-17.

Krosl G, Korbelik M & Dougherty GJ. (1995). Indução de infiltração de células imunes em tumor SCCVII murino por terapia fotodinâmica baseada em Photofrin. *Br J Cancer*, 71, 549-55.

Kubin A, Wierrani F, Burner U, Alth G & Grunberger W. (2005). Hipericina - Os fatos sobre um agente controverso. Current Pharmaceut Design, 11, 233-253. Kullavanijaya P & Lim HW. (2005). Fotoproteção. J. Am Acad Dermatol, 52, 937-958.

Lam RW, Goldner EM, Solyom L & Remick RA. (1994). Um estudo controlado de terapia com luz para bulimia nervosa. Am J Psychiatry, 151, 744-50.

Lampl Y. (2007). Tratamento a laser para acidente vascular cerebral. Expert Rev Neurother, 7, 961-5. Langner A, Wolska H, Kowalski J, Duralska H & Murawska E. (1976). Fototerapia (PUVA) e psoríase: comparação de 8-MOP e 8-MOP/5-MOP. Int J Dermatol, 15, 688-9.

Lauro FM, Pretto P, Covolo L, Jori G & Bertoloni G. (2002). Fotoinativação de cepas bacterianas envolvidas em doenças periodontais sensibilizadas por conjugados de porfícano-polilisina. Photochem. Photobiol. Sci., 1, 468-470.

Lerner AB, Denton CR & Fitzpatrick TB. (1953). Estudos clínicos e experimentais com 8-metoxipsoraleno no vitiligo. J Invest Dermatol, 20, 299-314.

Leunig A, Betz CS, Mehlmann M, Stepp H, Arbogast S, Grevers G & Baumgartner R. (2000). Detecção de carcinoma de células escamosas da cavidade oral por imagem da fluorescência da protoporfirina IX induzida pelo ácido 5-aminolevulínico. Laryngoscope, 110, 78-83.

Lucas C, Criens-Poublon LJ, Cockrell CT & de Haan RJ. (2002). Cicatrização de feridas em estudos celulares e experimentos com modelos animais por terapia a laser de baixa intensidade; os estudos clínicos foram justificados? Uma revisão sistemática. Lasers Med Sci, 17, 110-134.

Maisels MJ. (1990). Icterícia neonatal. Saunders: Filadélfia, PA.

Malik Z, Ladan H & Nitzan Y. (1992). Inativação fotodinâmica de bactérias Gram-negativas: problemas e possíveis soluções. J Photochem Photobiol B, 14, 262-6. Melcher A, Gough M, Todryk S & Vile R. (1999). Apoptose ou necrose para imunoterapia tumoral: o que há em um nome? J. Mol. Med., 77, 824-833.

Merchat M, Bertolini G, Giacomini P, Villanueva A & Jori G. (1996). Porfirinas catiônicas meso-substituídas como fotossensibilizadores eficientes de bactérias gram-positivas e gram-negativas. J. Photochem. Photobiol. B, 32, 153-7.

Minnock A, Vernon DI, Schofield J, Griffiths J, Parish JH & Brown SB. (2000). Mecanismo de absorção de uma ftalocianina de piridínio-zinco catiônica solúvel em água através da membrana externa de *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother, 44, 522-527.

Mitra S, Goren EM, Frelinger JG & Foster TH. (2003). Ativação do promotor da proteína de choque térmico 70 com terapia fotodinâmica com meso-tetrahidroxifenilclorina relatada pela proteína fluorescente verde *in vitro* e *in vivo*. Photochem. Photobiol., 78, 615-622.

Moan J & Peng Q. (2003). Um esboço da história centenária da PDT. Anticancer Res, 23, 3591-3600.

Moges H, Vasconcelos OM, Campbell WW, Borke RC, McCoy JA, Kaczmarczyk L, Feng J e Anders JJ. (2009). Fototerapia e riboflavina suplementar no modelo de camundongo transgênico SOD1 de esclerose lateral amiotrófica familiar (FALS). *Lasers Surg Med*, 41, 52-9.

Monem El Mofty A. (1948). Um relatório clínico preliminar sobre o tratamento da leucodermia com Ammi majus Linn. *J Egito Med Assoc*, 31, 651-65.

Moreno PR e Fuster V. (2004a). O ano na aterotrombose. *J Am Coll Cardiol*, 44, 2099-110.

Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Truszczynska H, Sharma SK, Badimon JJ e O'Connor WN. (2004b). A neovascularização da placa está aumentada em lesões ateroscleróticas rotas da aorta humana: implicações para a vulnerabilidade da placa. *Circulation*, 110, 2032-8.

Muller JE, Abela GS, Nesto RW & Tofler GH. (1994). Gatilhos, fatores de risco agudos e placas vulneráveis: o léxico de uma nova fronteira. *J Am Coll Cardiol*, 23, 809-13.

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK & Willerson JT. (2003). Da placa vulnerável ao paciente vulnerável: um apelo por novas definições e estratégias de avaliação de risco: Parte II. *Circulation*, 108, 1772-8.

Nitzan Y, Guterman M, Malik Z & Ehrenberg B. (1992). Inativação de bactérias gram-negativas por porfirinas fotossensibilizadas. *Photochem. Photobiol.*, 55, 89-96.

O'Donovan C, Hynes J, Yashunski D & Papkovsky DB. (2005). Materiais fosforescentes sensíveis ao oxigênio para aplicações biológicas. *J Material Chem*, 15, 2946-2951.

Ortel B, Chen N, Brissette J, Dotto GP, Maytin E & Hasan T. (1998). Aumento específico da diferenciação no acúmulo de protoporfirina IX induzido por ALA em queratinócitos primários de camundongos. *Br J Cancer*, 77, 1744-51.

Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L & Pathak MA. (1974). Fototerapia da psoríase com metoxsaleno oral e luz ultravioleta de onda longa. *N Engl J Med*, 291, 1207-11.

Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Sependa PA, Kripke DF & Gillin JC. (1989). Tratamento com luz brilhante matinal versus vespertina do transtorno disfórico da fase lútea tardia. *Am J Psychiatry*, 146, 1215-7.

Pastore D, Greco M, Petragallo VA & Passarella S. (1994). Aumento na razão H^+ / e^- da reação da citocromo c oxidase em mitocôndrias

irradiadas com laser de hélio-neônio. *Biochem Mol Biol Int*, 34, 817-26.

Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE & Nesland JM. (1997). Terapia fotodinâmica baseada em ácido 5-aminolevulínico. Pesquisa clínica e desafios futuros. *Cancer*, 79, 2282-308.

Perelman LT. (2006). Tecnologia de diagnóstico óptico baseada em espectroscopia de dispersão de luz para detecção precoce de câncer. *Expert Rev Med Devices*, 3, 787-803.

Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P & Hoffmann K. (2004). Experiência bicêntrica no tratamento da dermatite atópica generalizada grave com fototerapia extracorpórea. *J Dermatol*, 31, 961-70.

Rockson SG, Kramer P, Razavi M, Szuba A, Filardo S, Fitzgerald P, Cooke JP, Yousuf S, DeVault AR, Renschler MF & Adelman DC. (2000). Fotoangioplastia para aterosclerose periférica humana: resultados de um ensaio de fase I de terapia fotodinâmica com motexafina lutécio (Antrin). *Circulation*, 102, 2322-4.

Rovaldi CR, Pievsky A, Sole NA, Friden PM, Rothstein DM & Spacciapoli P. (2000). Derivado de porfirina fotoativo com atividade de amplo espectro contra patógenos orais *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44, 3364-3367.

Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV & Zhdanova IV. (2007). Distúrbios do ritmo circadiano do sono: parte I, princípios básicos, trabalho em turnos e distúrbios de jet lag. Uma revisão da Academia Americana de Medicina do Sono. *Sleep*, 30, 1460-83.

Scharffetter-Kochanek K, Wlaschek M, Brenneisen P, Schauen M, Blaudschun R & Wenk J. (1997). Espécies reativas de oxigênio induzidas por UV na photocarcinogênese e no fotoenvelhecimento. *Biol Chem*, 378, 1247-57.

Scheuer E & Warshaw E. (2006). Alergia ao protetor solar: uma revisão da epidemiologia, características clínicas e alérgenos responsáveis. *Dermatitis*, 17, 3-11.

Schmidt-Erfurth U & Hasan T. (2000). Mecanismos de ação da terapia fotodinâmica com verteporfina para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. *Surv Ophthalmol*, 45, 195-214.

Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC & Spaide RF. (2008). Imagem de autofluorescência do fundo ocular: revisão e perspectivas. *Retina*, 28, 385-409.

Selkin B, Rajadhyaksha M, Gonzalez S & Langley RG. (2001). Microscopia confocal *in vivo* em dermatologia. *Dermatol Clin*, 19, 369-77.

Smith E & Dent G. (2005). Espectroscopia Raman moderna: uma abordagem prática. J. Wiley: Hoboken, NJ.

Soukos NS, Ximenez-Fyvie LA, Hamblin MR, Socransky SS & Hasan T. (1998). Fototerapia antimicrobiana direcionada. *Antimicrob. Agents Chemother*, 42, 2595-2601.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD & Wissler RW. (1995a). Uma definição de tipos avançados de lesões ateroscleróticas e uma classificação histológica da aterosclerose. Um relatório do Comitê de Lesões Vasculares do Conselho de Arteriosclerose da American Heart Association. *Circulation*, 92, 1355-74.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD & Wissler RW. (1995b). Uma definição de tipos avançados de lesões ateroscleróticas e uma classificação histológica da aterosclerose. Um relatório do Comitê de Lesões Vasculares do Conselho de Arteriosclerose da American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 1512-31.

Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB & Bleich HL. (1984). Carcinoma cutâneo de células escamosas em pacientes tratados com PUVA. *N Engl J Med*, 310, 1156-61.

Strong J. (2002). Dor: um livro-texto para terapeutas. Churchill Livingstone: Nova York, NY.

Sun J, Cecic I, Parkins CS & Korbelik M. (2002). Neutrófilos como efetores inflamatórios e imunológicos em tumores SCCVII de camundongos tratados com terapia fotodinâmica. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 1, 690-695.

Svanberg K, Liu DL, Wang I, Andersson-Engels S, Stenram U & Svanberg S. (1996). Terapia fotodinâmica utilizando sensibilização à protoporfirina IX induzida por ácido delta-aminolevulínico intravenoso em tumores hepáticos experimentais em ratos. *Br J Cancer*, 74, 1526-33.

Szeimies RM, Sassy T & Landthaler M. (1994). Potência de penetração do ácido delta-aminolevulínico aplicado topicalmente para terapia fotodinâmica de carcinoma basocelular. *Photochem Photobiol*, 59, 73-6.

Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, Gallin PF & Quitkin FM. (1990). Eficácia da exposição breve e intensa à luz para o tratamento da depressão sazonal. *Psychopharmacol Bull*, 26, 3-11.

Topol EJ. (2003). Livro-texto de cardiologia intervencionista. WB Saunders Co.: Filadélfia, PA.

Trimmer PA, Schwartz KM, Borland MK, De Taboada L, Streeter J & Oron U. (2009). O transporte axonal reduzido em neuritos híbridos da doença de Parkinson é restaurado pela terapia com luz. No prelo. *Mol Neurodegener*.

Trivedi NS, Ghouri AF, Shah NK, Lai E & Barker SJ. (1997). Efeitos do movimento, da luz ambiente e da hipoperfusão na função do oxímetro de pulso. *J Clin Anesth*, 9, 179-83.

Tuner J & Hode L. (2004). Manual de terapia a laser: um guia para pesquisadores científicos, médicos, dentistas, veterinários e outros interessados na área médica. Prima Books: Grangesberg, Suécia.

Turrens JF. (2003). Formação mitocondrial de espécies reativas de oxigênio. *J Physiol*, 552, 335-44.

Tuunainen A, Kripke DF & Endo T. (2004). Terapia com luz para

depressão não sazonal. Cochrane Database Syst Rev, CD004050.

van de Ven S, Elias S, Wiethoff A, van der Voort M, Leproux A, Nielsen T, Brendel B, Bakker L, van der Mark M, Mali W & Luijten P. (2009). Tomografia óptica difusa da mama: validação inicial em cistos benignos. Mol Imaging Biol, 11, 64-70.

van den Bergh H & Ballini JP. (2002a). Terapia fotodinâmica para degeneração macular relacionada à idade: fundamentos, situação atual e desenvolvimentos futuros. Em Terapia fotodinâmica de doenças oculares, Gragoudas, ES, Miller, J. & Zographos, L. (eds), pp. 1-27. Lippincott, Williams and Wilkins, Filadélfia, PA.

van den Bergh H & Ballini JP. (2002b). Terapia fotodinâmica: princípios básicos e mecanismos. Em Lasers in Ophthalmology - Surgical and Diagnostic Aspects, Fankhauser, F. & Kwasniewska, S. (eds), 1-23. Kugler: Haia, Holanda.

van den Boogert J, van Hillegersberg R, de Rooij FW, de Bruin RW, Edixhoven-Bosdijk A, Houtsmuller AB, Siersema PD, Wilson JH & Tilanus HW. (1998). Acúmulo de protoporfirina IX induzido por ácido 5-aminolevulínico em tecidos: farmacocinética após administração oral ou intravenosa. J Photochem Photobiol B, 44, 29-38.

Van Hillegersberg R, Van den Berg JW, Kort WJ, Terpstra OT & Wilson JH. (1992). Acúmulo seletivo de porfirinas produzidas endogenamente em um modelo de metástase hepática em ratos. Gastroenterologia, 103, 647-51.

Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR & Girkontaite I. (1997). Efeitos imunossupressores de células apoptóticas. Nature, 390, 350-1.

Vreman HJ, Wong RJ & Stevenson DK. (2004). Fototerapia: Métodos atuais e direções futuras. Seminars in Perinatology, 28, 326-333.

Wainwright M, Phoenix DA, Laycock SL, Wareing DR & Wright PA. (1998). Atividade fotobactericida de corantes de fenotiazínio contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. FEMS Microbiol. Lett., 160, 177-181. Wang LV (2009). Imagem e espectroscopia fotoacústica. CRC Press, Boca Raton, FL.

Wieland M, Thiede VL, Strauss RG, Piette WW, Kapelanski DP, Landas SK, Hunsicker LG, Vance SJ & Randels MJ. (1994). Tratamento da rejeição grave de aloenxerto cardíaco com fototerapia extracorpórea. J Clin Apher, 9, 171-5.

Wilson M & Yianni C. (1995). Eliminação de bactérias resistentes à meticilina *Staphylococcus aureus* por luz laser de baixa potência. J. Med. Microbiol., 42, 62-66.

Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, Fisch HU, Buddeberg C & Poldinger W. (1993). A terapia com luz no transtorno afetivo sazonal é independente da hora do dia ou da fase circadiana. Arch Gen Psychiatry, 50, 929-37.

Witjes JA & Douglass J. (2007). O papel da cistoscopia com fluorescência de hexaminolevulinato no câncer de bexiga. Nat Clin Pract Urol, 4, 542-9.

Wormald R, Evans J, Smeeth L & Henshaw K. (2007). Terapia fotodinâmica para degeneração macular neovascular relacionada à idade. Cochrane Database Syst Rev, CD002030.

Wright VC & Fisher JC. (1993). Cirurgia a laser em ginecologia: um guia clínico. Saunders: Filadélfia.

Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, Tsujimoto T & Takahashi S. (1995). Efeitos clínicos e cronobiológicos da terapia com luz em transtornos afetivos não sazonais. Biol Psychiatry, 37, 866-73. Yang M, Nazhat NB, Jiang X, Kelsey SM, Blake DR, Newland AC & Morris CJ. (1996). A

adriamicina estimula a proliferação de células leucêmicas linfoblásticas humanas por meio de um mecanismo de produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Br J Haematol, 95, 339-44.

15/05/2009