



**Universidade do Minho**

Escola de Engenharia

Susana Filipa Peixoto Lamas

## **Sistema ótico de Fototerapia Dinâmica para cápsulas endoscópicas**

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Trabalho realizado sob orientação do

**Professor Doutor José Higinio Gomes Correia**

Outubro 2013

# DECLARAÇÃO

Nome: Susana Filipa Peixoto Lamas

Endereço eletrónico: a59666@alunos.uminho.pt

Número do Bilhete de Identidade: 13762817

Título da Dissertação: Sistema ótico de Fototerapia Dinâmica para cápsulas endoscópicas

Orientador: Professor Doutor José Higinio Gomes Correia

Ano de conclusão: 2013

Designação do Mestrado: Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica – Ramo de Eletrónica Médica

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Agradecimentos

Expresso o meu agradecimento ao Professor Doutor José Higinio Gomes Correia pela orientação, disponibilidade e esclarecimento de dúvidas ao longo da elaboração da dissertação.

Ao Engenheiro Manuel Silva, obrigada pelo acompanhamento e sugestões oportunas no decorrer da realização deste trabalho.

Aos técnicos das oficinas da Universidade do Minho em Azurém, obrigada por todo o auxílio prestado e pela boa disposição constante.

A todo o pessoal do laboratório de Micro e Nanotecnologias da Universidade do Minho em Azurém, obrigada por um ótimo ambiente de trabalho. Agradeço especialmente à Catarina por toda a ajuda prestada, pela partilha de experiências e pelas palavras amigas quando mais precisei delas.

Aos que começaram como colegas de Universidade, acompanharam grande parte do meu percurso académico e que hoje os considero como amigos de longa data, Pipa, Sara, Inês, Joana e Rui, obrigada.

Aos meus grandes amigos, obrigada por fazerem parte da minha vida, pelos momentos de descontração proporcionados e por sempre me conseguirem arrancar um sorriso.

Aos meus pais, grandes responsáveis por concluir esta etapa da minha vida, obrigada por tornarem isto possível. Ao meu pai, obrigada por todos os “abanões” que me fizeram erguer a cabeça e seguir em frente. À minha mãe, obrigada por saberes sempre quando preciso de ti e por me fazeres ver mais além. Obrigada pai e mãe.

Aos meus irmãos, à minha prima, ao meu sobrinho e mais recentemente à minha afilhada, obrigada simplesmente por existirem e pela força que me deram para concluir esta etapa.

A ti, Diogo que foste o meu pilar ao longo destes anos, obrigada por teres acompanhado todo o meu percurso, pelo amparo, pela paciência, pelo carinho e principalmente por acreditares e me mostrares sempre que é possível ultrapassar qualquer obstáculo.

## **Agradecimentos**

---

A todos aqueles que apareceram como surpresas inesperadas e que de alguma forma contribuíram positivamente para que concluísse este percurso, o meu mais sincero obrigada.

## Resumo

A cápsula endoscópica (CE) é uma ferramenta de diagnóstico inovadora, que possibilita a realização de um exame indolor, minimamente invasivo, sem administração de anestesia e a visualização de todo o trato gastrointestinal (GI), contrariamente ao que acontece na endoscopia convencional.

A presente dissertação apresenta um estudo para a implementação de um módulo de Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) em CEs. A PDT é uma técnica de terapia minimamente invasiva já aplicada na endoscopia convencional, no tratamento de lesões do trato GI, que proporciona a redução ou a eliminação total de tecidos lesionados (TLs). Consiste na prévia administração de uma dose específica de um fármaco fotossensível (PS, do inglês, *Photosensitizer*) ao paciente, o qual, após um intervalo de tempo apropriado se acumula nos TLs. Posteriormente é ativado através da irradiação por luz, com uma intensidade e comprimento de onda ( $\lambda$ ) específicos. Normalmente, para a ativação do PS, a utilização de luz visível, preferencialmente da região vermelha do espectro ( $\lambda > 600$  nm) é escolhida, uma vez que, a penetração no tecido é elevada.

De forma a possibilitar a integração de um módulo de PDT na CE, foram considerados dois  $\lambda$ s de ativação, correspondentes a dois PSs diferentes: 630 nm associado ao Photofrin e 635 nm associado ao ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). Além disso, um estudo de diversos requisitos necessários, nomeadamente, novas fontes de luz, filtros óticos baseados em filmes finos, novas baterias e sistema de comutação entre dois tipos de fontes de luz diferentes, foi realizado. Os melhores resultados foram obtidos com um LED (Light-Emitting Diode) de luz vermelha com o seu pico de emissão espectral nos 633 nm, o qual, após a simulação da aplicação de filtros óticos *Fabry-Perot* com 13 camadas, é centrado nos 630 nm e nos 635 nm. Desta forma, foram conseguidos intervalos de tempo de tratamento da PDT de algumas horas, para a ativação dos PSs considerando a intensidade luminosa proveniente unicamente pelos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e de alguns minutos no caso da ativação dos PSs considerando a intensidade luminosa proveniente do intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm. Neste intervalo ambos os fármacos possuem uma absorvância superior a zero. A introdução de uma nova bateria possibilita o funcionamento normal da CE e garante ainda o funcionamento do LED de luz vermelha durante um

determinado intervalo de tempo. O sistema de comutação permite alternar entre os LEDs de luz branca presente nas CEs e o LED de luz vermelha.

A implementação do respetivo módulo em CEs é bastante promissora sendo que, além do exame de diagnóstico já realizado pelas cápsulas irá acrescentar ainda a possibilidade da realização de terapia de forma pouco invasiva e em partes do trato GI de difícil acesso, como o intestino delgado.

## Abstract

Endoscopic capsule (EC) is a innovative diagnostic tool that enables the realization of a painless, non-invasive, without administering anesthesia examination and visualization of the entire gastrointestinal (GI) tract contrary to what happens in conventional endoscopy.

This work presents a study for the implementation of a Photodynamic Therapy (PDT) module in ECs. PDT is a therapy technique minimally invasive already applied in conventional endoscopy in the treatment of lesions of the GI tract, which provides a reduction or total elimination of injured tissues (ITs). It consists on the prior administration of a specific dose of a photosensitive drug (PS – Photosensitizer) to the patient which after a suitable time interval accumulates in ITs. Subsequently is activated through irradiation by light with specific intensity and wavelength ( $\lambda$ ). Typically for the activation of the PS, the use of visible light preferably of the red region of the spectrum ( $\lambda > 600$  nm) is chosen since the tissue penetration is high.

In order to enable the integration of a PDT module in the EC were considered two activation  $\lambda$ s corresponding to two different PSs: 630 nm associated to Photofrin and 635 nm associated to 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Moreover, a study of several necessary requirements including new light sources, optical filters based on thin films, new batteries and commutation system between two kinds of different light sources, was realized. The best results were obtained with a red light LED (Light-Emitting Diode) with its spectral emission peak at 633 nm which after the simulation of the application of Fabry-Perot optical filters with 13 layers is centered on 630 nm and 635 nm. Thus were achieved PDT treatment time intervals of a few hours for the activation of PSs considering the light intensity only from the  $\lambda$ s of 630 nm and 635 nm and of a few minutes for activation of PSs considering the light intensity from the  $\lambda$ s range 550-700 nm. In this range both drugs have an absorbance greater than zero. The introduction of a new battery enables the normal operation of the EC and also ensures the operation of the red LED over a certain time interval. The commutation system allows switching between white light LEDs present in ECs and red light LED.

The implementation of the respective module in ECs is quite promising and besides the diagnostic examination already done by capsules will add the possibility of conducting therapy in a minimally invasive way and in the GI parts of difficult access as the small bowel.





# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>iii</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Índice de tabelas</b> .....	<b>xvii</b>
<b>Nomenclatura</b> .....	<b>xix</b>
Acrónimos.....	xix
Símbolos .....	xx
<b>1 Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Endoscopia convencional.....	1
1.1.1 Estado da Arte .....	2
1.1.2 Procedimentos .....	8
1.2 Cápsula endoscópica.....	9
1.2.1 Estado da Arte .....	10
1.2.2 Procedimentos .....	15
1.3 Técnicas de terapia endoscópica da mucosa .....	18
1.3.1 Métodos de ressecção da mucosa .....	18
1.3.2 Métodos de ablação da mucosa .....	19
1.4 Motivação e Objetivos.....	21
1.5 Organização da dissertação .....	23
<b>2 Fototerapia Dinâmica</b> .....	<b>25</b>
2.1 Estado da Arte.....	25
2.2 Descrição da técnica de terapia ótica .....	28
2.2.1 Reação fotodinâmica .....	29

2.2.2	Fármacos fotossensíveis .....	30
2.2.3	Fontes de luz.....	33
2.3	Procedimentos .....	37
<b>3</b>	<b>Requisitos necessários para a introdução de um módulo de Fototerapia Dinâmica na cápsula endoscópica .....</b>	<b>41</b>
3.1	Estudo da Iluminação da cápsula endoscópica .....	41
3.2	Filtros óticos baseados em filmes finos .....	45
3.2.1	Propriedades óticas dos filmes finos.....	46
3.2.2	Projeto dos filtros óticos.....	51
3.2.3	<i>Software</i> de simulação de filtros óticos.....	56
3.3	Estudo da alimentação da cápsula endoscópica.....	59
3.4	Estudo da comutação entre duas fontes de luz diferentes .....	59
<b>4</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>63</b>
4.1	Caraterização das fontes de luz .....	63
4.1.1	Luz branca .....	65
4.1.2	Outras fontes de luz.....	66
4.2	Simulação dos filtros óticos baseados em filmes finos.....	72
4.2.1	Filtros óticos multicamada .....	73
4.2.2	Filtros óticos Fabry-Perot.....	77
4.3	Alimentação da cápsula endoscópica.....	84
4.4	Testes <i>reed switches</i> .....	87
<b>5</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>89</b>
5.1	Módulo de Fototerapia Dinâmica .....	89
5.2	Trabalho futuro.....	91
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>95</b>
	<b>Anexos .....</b>	<b>103</b>

Anexo I – Características da resposta espectral do fotodíodo, modelo S1336-5BQ da <i>Hamamatsu</i> .....	103
Anexo II – Função fotópica da eficiência luminosa relativa .....	104
Anexo III – Índices de refração do $TiO_2$ , do $SiO_2$ e do $MgF_2$ .....	105
Anexo IV – Desenho técnico de uma CE com um módulo de PDT, módulo de locomoção e sistema de comutação.....	107



## Índice de figuras

Figura 1.1 Espéculo retal utilizado por Hippocrates [5].	2
Figura 1.2 a) Phillip Bozzini; b) Diagramas de construção do instrumento desenvolvido por Bozzini [5]; c) “Lichtleiter” [7].	3
Figura 1.3 Citoscópio desenvolvido por Desormeaux [5].	3
Figura 1.4 Técnica de introdução do gastroscópio, efetuada por Kussmaul [6].	4
Figura 1.5 Endoscópio flexível de fibra ótica desenvolvido por Hirschowitz e Curtiss [5].	5
Figura 1.6 Hirschowitz testa o primeiro gastroscópio de fibra ótica produzido pela ACMI [6].	6
Figura 1.7 a) Endoscópio flexível <i>standard</i> ; b) Torre endoscópica; c) Manípulo de controlo; d) Ponta do instrumento; e) Enteroscópio duplo balão; f) Agulha para biópsia; g) Pinça para biópsia; h) Escova de citologia; i) Pinça de apreensão, tipo dente de rato; j) Pinça de apreensão, tipo jacaré; k) Rede; l) Pinça tridente para apreensão; m) Balão dilatador; n) <i>Stent</i> de metal; o) Alça de polipectomia [11].	7
Figura 1.8 a) EDA/EGD; b) Colonoscopia [14].	9
Figura 1.9 a) Cápsula M2A [19]; b) Componentes que constituem a M2A: 1) Redoma ótica; 2) Suporte da lente; 3) Lente; 4) LEDs de luz branca; 5) Sensor de imagem CMOS; 6) Duas baterias de óxido de prata; 7) Transmissor radiofrequência; 8) antena [18].	11
Figura 1.10 a) PillCam SB; b) PillCam SB2 [17].	12
Figura 1.11 a) EndoCapsule; b) MiroCam; c) OMOM [17]; d) CapsoCam SV1 [24].	12
Figura 1.12 a) PillCam ESO2; b) PillCam COLON2 [11].	14
Figura 1.13 Cápsula de patência Agile [19].	14
Figura 1.14 Sistema CE da <i>Given Imaging</i> [31].	17
Figura 1.15 a) Esófago de <i>Barrett's</i> ; b) Aplicação de luz LASER na mucosa do esófago de <i>Barrett's</i> com um endoscópio [42].	20
Figura 1.16 Representação da CE com módulo de PDT a irradiar a mucosa.	22
Figura 1.17 Infra-estrutura magnética ativa para a locomoção de CEs [47].	23
Figura 2.1 Princípios básicos de funcionamento da PDT, com administração intravenosa do PS.	28
Figura 2.2 Diagrama de Jablonski modificado, juntamente com os produtos das reações tipo I e II.	30

Figura 2.3 Interação da luz com os tecidos biológicos. ....	34
Figura 2.4 Representação do comportamento dos cromóforos naturais e da dispersão ao longo do $\lambda$ . ....	36
Figura 2.5 Espectro do $\epsilon$ do PS azul de metileno. ....	39
Figura 3.1 Espectros de absorvância dos PSs a) Photofrin; b) 5-ALA.....	42
Figura 3.2 PCB ( <i>Printed Circuit Board</i> ) de uma CE com LEDs de luz branca e sensor CMOS. ...	43
Figura 3.3 Filtro passa-banda com a representação do pico de transmitância, do $\lambda$ central e do FWHM [89]. ....	46
Figura 3.4 Representação esquemática da propagação de uma onda eletromagnética através de um filme fino, depositado num substrato. ....	47
Figura 3.5 Estrutura de um filtro ótico multicamada com 5 camadas.....	53
Figura 3.6 Estrutura de um filtro ótico <i>Fabry-Perot</i> .....	54
Figura 3.7 Tipos de cavidades de ressonância de um filtro ótico <i>Fabry-Perot</i> .....	55
Figura 3.8 Interface do menu inicial do <i>software</i> TFCalc™ 3.5.14. ....	57
Figura 3.9 a) <i>Reed switch</i> no modo aberto; b) <i>Reed switch</i> no modo fechado. ....	60
Figura 4.1 Sistema ótico presente no laboratório da Escola de Engenharia da Universidade do Minho, em Gualtar.....	63
Figura 4.2 a) Suporte da fonte de luz; b) Suporte com fonte de luz inserido na entrada do monocromador; c) Sistema do fotodetetor.....	64
Figura 4.3 Circuito elétrico em série para ligar um LED, constituído pela fonte de alimentação, por uma resistência R1, um potenciômetro Rp, um amperímetro A, um LED e um voltímetro V. ....	65
Figura 4.4 Espectro de emissão relativa de um LED de luz branca utilizado em CEs.....	65
Figura 4.5 a) LR QH9F; b) LS Q976; c) LR VH9F; d) KPHHS-1005SURCK. ....	67
Figura 4.6 a) ASMT-SRB4-PW505; b) LR G6SP.....	69
Figura 4.7 Representação da distância considerada, da fonte de luz escolhida à superfície da mucosa. ....	70
Figura 4.8 Área de projeção do feixe de luz do modelo LR G6SP para a) 10 mm de distância; b) 15 mm de distância.....	71
Figura 4.9 a) Alvo para 630 nm; b) Alvo para 635 nm.....	73

Figura 4.10 Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/SiO_2$ , de forma a obter os $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm....	75
Figura 4.11 Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/MgF_2$ , de forma a obter os $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm. .	77
Figura 4.12 Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos <i>Fabry-Perot</i> , com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/SiO_2$ , de forma a obter os $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm....	79
Figura 4.13 Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos <i>Fabry-Perot</i> , com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/MgF_2$ , de forma a obter os $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm. .	81
Figura 4.14 Protótipo de uma CE, constituída por um <i>reed switch</i> no modo aberto, pela nova bateria, por um IPM e por uma fonte de luz LASER a) na ausência de íman externo; b) na presença de íman externo.....	88
a) .....	92
b) .....	92
c) .....	92
Figura 5.1 a) CE com 1 LED LR G6SP e 3 LEDs brancos; b) CE com 2 LEDs LR G6SP e 2 LEDs brancos; c) CE com 4 LEDs LR G6SP.....	92
Figura 5.2 Vista explodida da arquitetura da CE presente na Figura 5.1 a) com módulo de PDT, sistema de comutação e módulo de locomoção. ....	93
Figura 5.3 Vista frontal da arquitetura da CE presente na Figura 5.1 a). ....	94





## Índice de tabelas

Tabela 1.1 Principais acontecimentos endoscópicos GIs, decorridos entre 1968 e 1990. ....	6
Tabela 1.2 Características das CEs disponíveis comercialmente. ....	15
Tabela 1.3 Indicações para o exame por CE, de acordo com os diferentes locais do trato GI. ....	16
Tabela 1.4 Principais características das técnicas de terapia endoscópica da mucosa. ....	21
Tabela 2.1 PSs disponíveis comercialmente e alguns daqueles que ainda se encontram em testes clínicos. ....	32
Tabela 2.2 Exemplos de alguns PSs e os respetivos parâmetros para a realização da PDT. ....	38
Tabela 3.1 Exemplos de alguns materiais dielétricos candidatos, do tipo H e L. ....	52
Tabela 4.1 Valores de emissão espectral relativa, de $P_o$ , de taxa de fluência, referentes aos $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e valores de $P_o$ total e de taxa de fluência total dos quatro LEDs de luz vermelha analisados. ....	68
Tabela 4.2 Valores de emissão espectral relativa, de $P_o$ , de taxa de fluência, referentes aos $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e valores de $P_o$ total e de taxa de fluência total dos dois LEDs de luz vermelha analisados. ....	69
Tabela 4.3 Valores do $\Delta t$ de tratamento, considerando a $P_o$ nos $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente. ....	71
Tabela 4.4 Valores do $\Delta t$ de tratamento, considerando a $P_o$ total no intervalo de $\lambda$ s de 550 – 700 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente. ....	72
Tabela 4.5 Valores das $d_s$ utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/SiO_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm. ....	74
Tabela 4.6 Valores das $d_s$ utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos multicamadas, com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/MgF_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm. ....	76
Tabela 4.7 Valores das $d_s$ utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos <i>Fabry-Perot</i> , com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/SiO_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm. ....	78

Tabela 4.8 Valores das $d_s$ utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos <i>Fabry-Perot</i> , com 13 camadas e com a combinação de materiais $TiO_2/MgF_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm. ....	80
Tabela 4.9 Resumo relativo aos valores de $T$ nos $\lambda_s$ de 630 nm e 635 nm, e de FWHM obtidos em todas as simulações efetuadas, de filtros óticos multicamada e <i>Fabry-Perot</i> , comparativamente com os valores de $T$ nos $\lambda_s$ de 630 nm e 635 nm, e de FWHM do LED LR G6SP na ausência de filtros óticos. ....	82
Tabela 4.10 Valores do $\Delta t$ de tratamento, considerando a $P_o$ nos $\lambda_s$ de 630 nm e 635 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após as reduções dos valores de $T$ , obtidos através das simulações.....	83
Tabela 4.11 Valores do $\Delta t$ de tratamento, considerando a $P_o$ total no intervalo de $\lambda_s$ de 550 – 700 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após as reduções dos valores de $T$ , obtidos através das simulações.....	83
Tabela 4.12 Tempos de funcionamento obtidos com uma capacidade total de 102.40 mAh utilizada por um LED LR G6SP, por quatro LEDs LR G6SP, por um LED LR G6SP e os quatro LEDs da CE, por um LED LR G6SP e três LEDs da CE e por dois LEDs LR G6SP e dois LEDs da CE.....	86

# Nomenclatura

## Acrónimos

<b>Acrônimo</b>	<b>Significado</b>
<b>5-ALA</b>	Ácido 5-aminolevulínico
<b>ACMI</b>	<i>American Cystoscope Makers, Inc.</i>
<b>APC</b>	Do inglês, <i>Argon Plasma Coagulation</i>
<b>ASIC</b>	<i>Application-Specific Integrated Circuit</i>
<b>CCD</b>	<i>Charge-Coupled Device</i>
<b>CE</b>	Cápsula Endoscópica
<b>CMOS</b>	<i>Complementary Metal-Oxide-Semiconductor</i>
<b>DMRI</b>	Degeneração Macular Relacionada à Idade
<b>EDA</b>	Endoscopia Digestiva Alta
<b>EGD</b>	Esófagogastroduodenoscopia
<b>EMR</b>	Do inglês, <i>Endoscopic Mucosal Resection</i>
<b>EPM</b>	Do inglês, <i>External Permanent Magnet</i>
<b>ESD</b>	Do inglês, <i>Endoscopic Submucosal Dissection</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FSR</b>	Do inglês, Free Spectral Range
<b>FWHM</b>	Do inglês, <i>Full-Width-Half-Maximum</i>
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>HpD</b>	Do inglês, <i>Hematoporphyrin Derivative</i>
<b>IPM</b>	Do inglês, <i>Internal Permanent Magnet</i>
<b>ISC</b>	Do inglês, <i>Intersystem Crossing</i>
<b>LASER</b>	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
<b>LED</b>	<i>Light-Emitting Diode</i>
<b>M2A</b>	<i>Mouth to Anus</i>
<b>PCB</b>	<i>Printed Circuit Board</i>

<b>PDT</b>	Do inglês, <i>Photodynamic Therapy</i>
<b>PS</b>	Do inglês, <i>Photosensitizer</i>
<b>RF</b>	Rádiofrequência
<b>RFA</b>	Do inglês, <i>Radiofrequency Ablation</i>
<b>ROS</b>	Do inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>S0</b>	Estado fundamental singleto
<b>S1</b>	Estado excitado singleto
<b>SB</b>	<i>Small Bowel</i>
<b>SMT</b>	<i>Surface-Mount Technology</i>
<b>T1</b>	Estado excitado tripleto
<b>TL</b>	Tecido Lesionado
<b>USB</b>	<i>Universal Serial Bus</i>
<b>UV</b>	Ultravioleta

## Símbolos

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>	<b>Unidade</b>
<b><i>A</i></b>	Absorvância	–
<b><i>A<sub>f</sub></i></b>	Área fotossensível do fotodiodo	cm <sup>2</sup>
<b><i>A<sub>TL</sub></i></b>	Área de TL	cm <sup>2</sup>
<b><i>Ar</i></b>	Símbolo químico do árgon	–
<b><i>CO<sub>2</sub></i></b>	Símbolo químico do dióxido de carbono	–
<b><i>d</i></b>	Espessura física do filme fino	nm
<b><i>E</i></b>	Campo elétrico	V.m <sup>-1</sup>
<b><i>H</i></b>	Campo magnético	A.m <sup>-1</sup>
<b><i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i></b>	Símbolo químico do peróxido de hidrogénio	–
<b><i>I<sub>f</sub></i></b>	Corrente elétrica medida pelo fotodiodo	A
<b><i>MgF<sub>2</sub></i></b>	Símbolo químico do fluoreto de magnésio	–
<b><i>n</i></b>	Índice de refração	–
<b><i>N<sub>2</sub></i></b>	Símbolo químico do azoto líquido	–
<b><i><sup>1</sup>O<sub>2</sub></i></b>	Símbolo químico do oxigénio singleto	–

<b>Nd:YAG</b>	Símbolos químicos do neodímio:granada de ítrio e alumínio	–
$^3O_2$	Símbolo químico do oxigénio no seu estado tripleto natural	–
$O_2$	Símbolo químico do oxigénio molecular	–
$O_2^{\cdot-}$	Símbolo químico do radical anião superóxido	–
$OH^{\cdot}$	Símbolo químico do radical hidroxilo	–
$P_o$	Potência ótica	mW
$q$	Ordem de interferência de um filtro <i>Fabry-Perot</i>	–
$R$	Refletância	–
$R_f$	Responsividade do fotodiodo	A/W
$Si_3N_4$	Símbolo químico do nitreto de silício	–
$SiO_2$	Símbolo químico do dióxido de silício	–
$T$	Transmitância	–
$TiO_2$	Símbolo químico do dióxido de titânio	–
$Y$	Admitância ótica	–
$\Delta t$	Intervalo de tempo	s
$\delta$	Espessura da fase do filme fino	rad
$\varepsilon$	Coefficiente de extinção molar	$M^{-1}.cm^{-1}$
$\Phi_{\Delta}$	Rendimento quântico de $^1O_2$	–
$\Phi_v$	Fluxo luminoso	lumen (lm)
$\lambda$	Comprimento de onda	nm
$\rho$	Amplitude do coeficiente de reflexão	–
$\theta$	Ângulo de incidência da luz no filme fino	°



# 1 Introdução

O diagnóstico de patologias gastrointestinais (GIs) como hemorragias, úlceras<sup>1</sup> e tumores nos seus estágios iniciais é fulcral, no entanto, não é trivial. Este tipo de patologias quando diagnosticadas precocemente podem ser tratadas ou controladas, caso contrário, podem originar doenças graves e em alguns casos letais [1].

A endoscopia convencional é o método de eleição quando é necessária a observação, diagnóstico e por vezes terapia do trato GI, no entanto, este é um método invasivo, causando dor aos pacientes que realizam o exame e pode aumentar também o risco de perfuração do intestino. Este tipo de exame não consegue visualizar a totalidade do intestino delgado, deixando assim algumas regiões como zonas por visualizar [1]. Existe então a necessidade de recorrer a um outro tipo de exame, que possibilite a visualização do intestino delgado e melhore a examinação do cólon [2]. Sendo assim, com base nos motivos referidos a cápsula endoscópica (CE) torna-se um meio de excelência para examinar por completo o trato GI.

Este capítulo descreve a evolução da endoscopia convencional até à CE e ambos os procedimentos inerentes às duas técnicas endoscópicas. São abordados alguns tipos de terapia atualmente utilizados aquando da endoscopia convencional, dando especial destaque à Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*). Posteriormente, é descrita a motivação, os objetivos e a organização da presente dissertação.

## 1.1 Endoscopia convencional

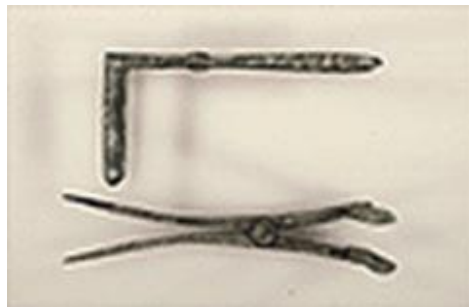
O termo endoscopia descreve a ação de investigação de um órgão ou cavidade do corpo humano, utilizando instrumentos específicos. A palavra endoscopia deriva da palavra grega “endoscópeis”, uma palavra composta por “éndon”, que significa “dentro”, e “scopeín”, que significa “olhar cuidadosamente” [3].

---

<sup>1</sup> Nome genérico dado a lesões superficiais de difícil cicatrização, que ocorrem em tecido cutâneo ou mucoso.

### 1.1.1 Estado da Arte

A curiosidade pelo conhecimento do interior do corpo humano começou nos tempos mais remotos quando, através das aberturas naturais e passagens do corpo o homem tentava visualizar o que existia no seu interior, no entanto, devido à escassez de conhecimento anatómico e tecnologia, a visualização era bastante difícil ou até impossível [3], [4]. No período clássico da Grécia antiga, século V a.C., com o desenvolvimento de instrumentos específicos para a visualização do reto e da vagina, foram realizados os primeiros exames endoscópicos. Hippocrates (460 – 377 a.C.), considerado uma das figuras mais importantes da história da medicina, fez referência ao uso de um espéculo<sup>2</sup>, apresentado na Figura 1.1, que permitia a visualização e extração de condilomas<sup>3</sup> retais [3], [5], [6].



**Figura 1.1** Espéculo retal utilizado por Hippocrates [5].

A evolução das técnicas endoscópicas cessou durante algum tempo, no entanto, no início do século XIX desenvolveu-se o maior avanço relativo ao processo endoscópico, pelo obstetra alemão Phillip Bozzini (1773 – 1809) (Figura 1.2 a)), que conseguiu a incorporação de iluminação no processo endoscópico. No ano de 1806, Bozzini projetou um instrumento que consistiu na construção de um funil fino alongado, cujos componentes principais eram uma fonte de luz, nomeadamente, uma vela de cera de abelha e um espelho de prata que permitia a reflexão da luz e consistia na proteção ocular do utilizador (Figura 1.2 b)). É importante referir que este sistema foi concebido para que pudesse ser introduzido em orifícios de tamanho considerável e que, através de múltiplos funis de diversos tamanhos, possibilitava a visualização de diversas cavidades. Phillip Bozzini batizou o seu instrumento com o nome “Lichtleiter” que significa condutor de luz (Figura 1.2 c)) [5]–[7].

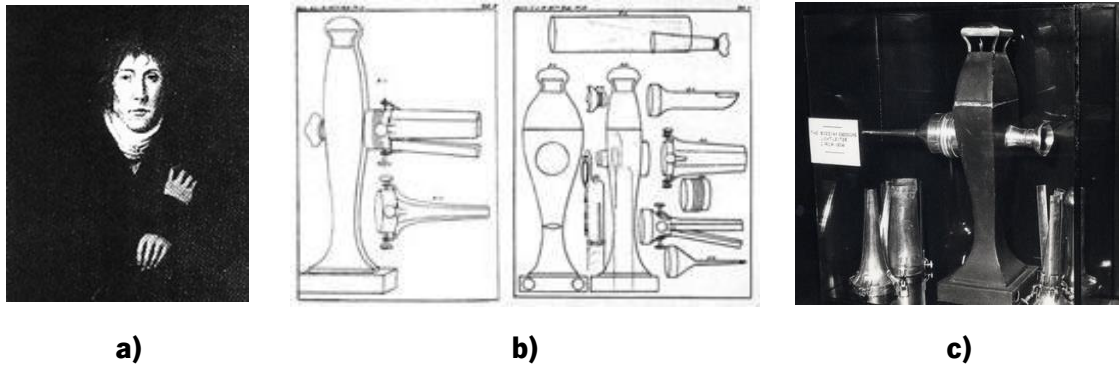
---

<sup>2</sup> Instrumento com o qual se observam determinadas cavidades do corpo.

<sup>3</sup> Verrugas que se formam no ânus e nas partes genitais do homem e da mulher.

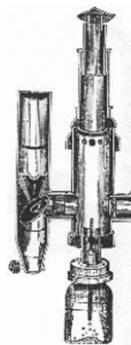


Com a construção deste equipamento, Bozzini resolveu o problema da iluminação na observação das estruturas no interior do corpo, no entanto, depressa foi ridicularizado quando apresentou o seu “Lichtleiter” pela primeira vez na Faculdade de Medicina de Viena. O “Lichtleiter” foi considerado perigoso, desprovido de iluminação suficiente e doloroso [5], [6].



**Figura 1.2** a) Phillip Bozzini; b) Diagramas de construção do instrumento desenvolvido por Bozzini [5]; c) “Lichtleiter” [7].

Apesar de ter sido rejeitado na altura, o equipamento de Bozzini, serviu como inspiração para posteriores desenvolvimentos de equipamentos endoscópicos. Após algumas tentativas falhadas por outros, foi em 1853 que Antonin J. Desormeaux (1815 – 1894) apresentou o primeiro citoscópio<sup>4</sup> (Figura 1.3). O citoscópio desenvolvido englobava uma lâmpada de querosene<sup>5</sup> e um espelho, utilizado para refletir a luz para o órgão a ser visualizado. Considerado o “pai da citoscopia”, Desormeaux foi quem utilizou pela primeira vez o termo “endoscopia” [5].



**Figura 1.3** Citoscópio desenvolvido por Desormeaux [5].

Após sucessivos testes, em 1868, Adolph Kussmaul (1822 – 1902) foi o primeiro a conseguir visualizar o interior do estômago do ser humano, através da utilização de um gastroscópio<sup>6</sup>. O teste foi realizado por um engolidor de espadas, que engoliu um longo tubo de

<sup>4</sup> Instrumento ótico para examinar o aparelho urinário inferior.

<sup>5</sup> Derivado do petróleo. Utilizado para iluminação.

<sup>6</sup> Instrumento para observação do interior do estômago.

metal com cerca de 47 cm de comprimento e 13 mm de diâmetro. Na Figura 1.4 apresenta-se a técnica de introdução do gastroscópio desenvolvida por Kussmaul [6], [8], [9].



**Figura 1.4** Técnica de introdução do gastroscópio, efetuada por Kussmaul [6].

Em 1879, o citoscópio Nitze-Leiter foi apresentado. Construído por Maximilian Nitze (1848 – 1906) e por Joseph Leiter (1830 – 1892), este citoscópio foi o primeiro sistema que possibilitou a iluminação no interior do corpo humano aquando da visualização do órgão, provido de um método de arrefecimento do sistema de iluminação utilizado [5], [6]. Nitze baseou-se no trabalho de Julius Bruck (1840 – 1902) que em 1867 colocou um fio de platina, aquecido eletricamente e constantemente arrefecido por água, no reto para visualizar a bexiga iluminada internamente. Após este novo desenvolvimento o problema da iluminação persistiu, sendo que os métodos para iluminar o interior do corpo eram bastante primitivos e pouco eficazes [5].

Thomas Edison (1847 – 1931) inventou, no ano de 1880, a lâmpada incandescente. Este invento proporcionou o melhoramento do citoscópio Nitze-Leiter através da posterior criação de uma lâmpada concebida para ser colocada na extremidade final do citoscópio [5], [6]. Edison acabou com uma das maiores problemáticas dos dispositivos projetados até à altura. Com a criação desta lâmpada, a probabilidade de que ocorressem queimaduras ou danos por aquecimento nos órgãos era bastante reduzida [5].

A primeira visualização do interior do estômago efetuada por Kussmaul em 1868, foi realizada através da utilização de um equipamento reto inflexível. Só passados 13 anos, em 1881, foi desenvolvido, por Johann von Mikulicz (1850 – 1905), o primeiro instrumento endoscópico que permitia uma inclinação na ordem dos 30°. Este equipamento foi utilizado para realizar a primeira esofagoscopia<sup>7</sup> [5].

Embora Mikulicz tenha dado um grande passo no que diz respeito à flexibilidade dos instrumentos endoscópios, o equipamento desenvolvido ainda não possibilitava a sua introdução

---

<sup>7</sup> Exame endoscópico do esófago.

no intestino devido à estrutura curvilínea do mesmo. A primeira aproximação à estrutura do intestino foi conseguida em 1911 pelo engenheiro ótico Michael Hoffman [8]. O engenheiro construiu um instrumento que provou que luz e imagem podem ser conduzidas através de um tubo flexível, que contenha um conjunto de lentes e prismas articulados [6], [8]. No entanto, só após aproximadamente duas décadas, em 1936, se deu o aperfeiçoamento do conceito introduzido por Hoffman, com o aparecimento do primeiro endoscópio semi-flexível, desenvolvido por George Wolf (1873 – 1938) e Rudolf Schindler (1887 – 1953) [5], [6], [8].

Em 1928, Heinrich Lamm, dirigiu-se a Schindler, sugerindo que um conjunto de hastes de vidro poderia conduzir melhor luz e imagem do que um sistema de lentes [4]–[6]. Schindler ficou impressionado com as ideias de Lamm e decidiu financiar as suas futuras experiências, no entanto, apesar dos resultados positivos obtidos por Lamm, após dois anos Schindler decidiu deixar de suportar este projeto [6]. Passaram-se alguns anos e em 1958, deu-se um dos desenvolvimentos mais importantes da história, o aparecimento do primeiro endoscópio flexível de fibra ótica (Figura 1.5), desenvolvido por Basil Hirschowitz (1925 – 2013) e por Larry Curtiss [4]–[6], [8]. Harold Hopkins (1918 – 1994), em 1959, utilizou a ideia proposta inicialmente por Lamm e inventou o sistema haste-lente que foi patenteado em 1977 na Grã-Bretanha. O sistema tradicional de lentes utilizado consistia num tubo de ar com lentes finas de vidro incorporadas, enquanto que o sistema proposto por Hopkins, consistia num tubo de vidro com lentes finas de ar que proporcionava diversos efeitos desejados [5].



**Figura 1.5** Endoscópio flexível de fibra ótica desenvolvido por Hirschowitz e Curtiss [5].

Em 1960, a ACMI (*American Cystoscope Makers, Inc.*) produziu o primeiro gastroscópio comercializável, apresentado na Figura 1.6 [5], [6]. Com o passar dos anos os endoscópios sofreram um nível de sofisticação técnica bastante elevada. A evolução dos instrumentos endoscópicos teve por base a introdução de uma ponta direcional, a criação de canais separados para sucção e inserção de água e ar, o desenvolvimento de um novo modelo

alongado para possibilitar a entrada no duodeno, a introdução de câmaras na ponta do endoscópio, o nascimento da colonoscopia, a inserção de pinças através do endoscópio que possibilitam a biópsia e muitos outros [4]–[6]. No entanto, em 1969, ocorreu a invenção de uma nova tecnologia que viria a beneficiar a endoscopia, o CCD (*Charge-Coupled Device*). A introdução do sensor CCD nos endoscópios ocorreu dez anos depois e proporcionou uma melhoria bastante significativa nestes dispositivos. Este tipo de sensor fornece uma imagem digital o que permitiu a interface entre o endoscópio e o computador [8].



**Figura 1.6** Hirschowitz testa o primeiro gastroscópio de fibra ótica produzido pela ACMI [6].

Entre 1968 e 1990, acontecerem os mais notáveis progressos na história da endoscopia GI. Na Tabela 1.1 apresentam-se os principais acontecimentos ao longo destes 22 anos [8].

**Tabela 1.1** Principais acontecimentos endoscópicos GIs, decorridos entre 1968 e 1990.

<b>1968</b>	Pancreatografia retrógrada endoscópica
<b>1969</b>	Polipectomia colonoscópica
<b>1970</b>	Colangiografia retrógrada endoscópica
<b>1974</b>	Esfincterotomia endoscópica (com extração de pedras de ductos biliares)
<b>1979</b>	Gastrostomia endoscópica percutânea
<b>1980</b>	Escleroterapia endoscópica Ecoendoscopia
<b>1983</b>	Endoscópio eletrónico CCD
<b>1985</b>	Controlo endoscópico de hemorragia digestiva alta
<b>1990</b>	Ligadura elástica endoscópica

A inovação dos equipamentos endoscópicos continuou ao longo dos anos a par do desenvolvimento tecnológico. Os equipamentos endoscópicos evoluíram no sentido de rígidos e com poucas capacidades para flexíveis e sofisticados. Novas técnicas diagnósticas e terapêuticas

foram introduzidas e algumas das já existentes foram melhoradas. Capacidades de imagem bastante desenvolvidas, recursos especializados para intervenções terapêuticas avançadas e diferentes estruturas para permitir acesso a áreas específicas do trato GI, são algumas das características inerentes aos endoscópios mais recentes [10]. Atualmente, os endoscópios utilizados para examinar o trato GI consistem essencialmente em três partes: o manípulo de controlo, o tubo de inserção e o conetor. Com o manípulo de controlo é possível controlar a ponta do instrumento, inclinando-a (para cima, para baixo, para a esquerda ou para a direita) e bloqueando-a, fazer sucção, introduzir água ou ar e captar imagens. Nesta secção de controlo, encontra-se também uma entrada para a inserção de acessórios através do canal do instrumento. O tubo de inserção consiste essencialmente num tubo flexível anexado à secção de controlo. Este tubo contém um canal de trabalho que permite a passagem de acessórios, a sucção e a insuflação de água ou ar. Na ponta do tubo de inserção encontra-se um sensor CCD ou CMOS (*Complementary Metal-Oxide-Semiconductor*) para geração de imagens a cores, um sistema de iluminação, canais de saída de água/ar e um jato de água para limpar a lente do tubo. Finalmente, o conetor proporciona a ligação entre o endoscópio e a torre endoscópica. A torre é normalmente composta por um processador de imagem, uma fonte de luz branca, de ar ou dióxido de carbono ( $CO_2$ ) e de água. Na Figura 1.7 apresenta-se um endoscópio flexível *standard* e um conjunto de ferramentas flexíveis associadas [10], [11].



**Figura 1.7** a) Endoscópio flexível *standard*; b) Torre endoscópica; c) Manípulo de controlo; d) Ponta do instrumento; e) Enteroscópio duplo balão; f) Agulha para biópsia; g) Pinça para biópsia; h) Escova de citologia; i) Pinça de apreensão, tipo dente de rato; j) Pinça de apreensão, tipo jacaré; k) Rede; l) Pinça tridente para apreensão; m) Balão dilatador; n) Stent de metal; o) Alça de polipectomia [11].

### **1.1.2 Procedimentos**

O trato GI, com cerca de 9 m de comprimento e diversos diâmetros, é constituído por boca, faringe, esófago, estômago, intestino delgado e cólon [11]. O exame responsável pela avaliação, diagnóstico e terapia do trato GI é a endoscopia convencional, tendo como particularidade não conseguir observar a totalidade do intestino delgado, só apenas uma pequena porção deste. Este facto deve-se principalmente à possibilidade do aumento do risco de perfuração do intestino, tendo em conta a sua espessura reduzida e estrutura sinuosa [1].

A endoscopia pode ser digestiva alta (EDA), também conhecida como esófagogastroduodenoscopia (EGD) ou pode ser do tipo colonoscopia. Em ambos os exames é necessária uma preparação prévia, sendo que, na EDA é necessária a realização de jejum 6 horas antes do exame, e na colonoscopia é necessária uma dieta ligeira na antevéspera do exame, na véspera do exame fazer um almoço ligeiro e após tomar um laxante que tratará da limpeza de todo o intestino e a partir da meia-noite do dia do exame não comer nem beber nada. A preparação supramencionada é muito importante, tendo em conta que, o trato GI deve estar limpo aquando da realização do exame endoscópico, isto para que se consiga uma boa visualização do mesmo [12], [13].

A EDA permite a visualização da parte superior do trato GI, incluindo o esófago, o estômago e o duodeno (primeira porção do intestino delgado). O exame endoscópico desta parte do trato GI é efetuado por um endoscópio flexível com uma estrutura fina, que é introduzido através da boca do paciente [12], [13].

A colonoscopia é responsável pela visualização de todo o cólon. O exame é efetuado com o uso de um endoscópio com uma largura superior a aquela que é utilizado na EDA (colonoscópio), sendo que, este é introduzido através do ânus do paciente [12], [13].

Normalmente, as endoscopias convencionais são realizadas com o paciente sob efeito anestésico de forma a garantir o máximo conforto do mesmo [12]. A colonoscopia, sendo um exame bastante doloroso, recorre a maior parte das vezes ao uso de anestesia, a não ser que o paciente não o autorize. No caso da EDA torna-se mais tolerável a realização do exame sem recorrer à anestesia, no entanto, se o paciente assim o desejar, é administrada anestesia para garantir o máximo conforto durante o exame [13].

Na Figura 1.8 apresenta-se uma ilustração da EDA/EGD e da colonoscopia.



**Figura 1.8 a) EDA/EGD; b) Colonoscopia [14].**

De uma forma geral, a endoscopia convencional do trato GI está contraindicada quando os riscos para a saúde do paciente superam os benefícios mais favoráveis do exame, quando não é obtida uma cooperação adequada por parte do paciente e quando se suspeita ou se tem conhecimento de uma víscera<sup>8</sup> perfurada. Mais especificamente, a colonoscopia está contraindicada no caso de colite<sup>9</sup> fulminante e no caso de diverticulite<sup>10</sup> aguda [15].

As limitações inerentes a este exame incluem o uso de anestesia, a ocorrência de hemorragias, perfurações e a realização de biópsias que é efetuada exteriormente, o que faz com que, consoante o resultado da biópsia, seja necessária a realização de uma nova endoscopia para terapia da patologia [11].

## 1.2 Cápsula endoscópica

A endoscopia convencional é o método mais utilizado quando é necessária a observação, diagnóstico e por vezes terapia do trato GI, no entanto, como já foi referido, este é um método bastante invasivo causando dor aos pacientes que realizam o exame, sendo necessária a administração de anestesia. Uma outra questão é a não visualização da totalidade do intestino delgado devido ao aumento do risco de perfuração do mesmo, tendo em conta a sua estrutura reduzida e sinuosa. Sendo assim, com base nos motivos referidos a CE torna-se um meio de excelência para examinar por completo o trato GI. A CE permite a visualização, deteção e,

<sup>8</sup> Órgão interno do corpo que contem espaços que podem servir para a digestão.

<sup>9</sup> Inflamação no cólon.

<sup>10</sup> Inflamação dos divertículos presentes no cólon.

possivelmente num futuro próximo, terapia de patologias em todo o trato GI, incluindo a totalidade do intestino delgado, e não requer o uso de anestesia [1].

### 1.2.1 Estado da Arte

Nos anos 50, a invenção do transistor permitiu o desenvolvimento da radiotelemetria<sup>11</sup> que por sua vez permitiu a construção das primeiras cápsulas. Estas cápsulas mediam parâmetros fisiológicos GIs, nomeadamente, temperatura, pressão e pH [2], [16].

No ano de 1981 Gavriel Iddan concebeu a primeira CE capaz de captar imagens de todo o trato GI. Tendo em conta a limitação tecnológica que existia na altura, esta cápsula não era passível de ser engolida, devido ao seu tamanho [17].

Passados alguns anos, com o aparecimento de sensores de imagem CMOS miniaturizados com reduzido consumo de energia e custo, com a criação de ASICs (*Application-Specific Integrated Circuits*) e de LEDs (Light-Emitting Diodes) de tamanho reduzido, tornou-se possível a criação de CEs passíveis de serem engolidas. Deste modo, em 2000 foi introduzida pela *Given Imaging* a CE M2A (*Mouth to Anus*) que em 2001 recebeu aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*)<sup>12</sup>, como ferramenta auxiliar para obtenção de imagens do intestino delgado [16], [17]. Em 2003 foi novamente aprovada pela FDA mas, como exame de primeira linha para obter imagens de todo o trato GI [16].

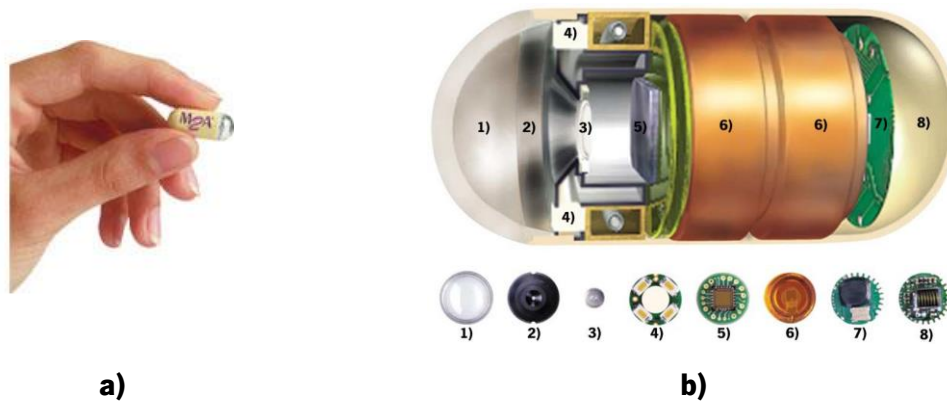
A M2A (Figura 1.9), possuía dimensões de 26 mm de comprimento por 11 mm de diâmetro, pesava 3.7 gramas, era constituída por LEDs de luz branca, um sensor de imagem CMOS, duas baterias de óxido de prata, um transmissor rádiofrequência (RF) que transmitia a 434.09 MHz e uma antena [16]–[20]. A referida cápsula captava imagens a uma taxa de 2 imagens por segundo, permitia a execução de um exame endoscópico com a duração de aproximadamente 8 horas, incluía um campo de visão de 140°, ampliação de 1:8, profundidade de visão de 1 – 30 mm, tamanho mínimo de deteção de cerca de 0.1 mm e incluía um sistema de uma lente que permitia a focagem das imagens adquiridas [18]–[22]. A cápsula era passível de ser engolida, devido ao seu revestimento por material biocompatível e viajava através do trato GI por intermédio dos movimentos peristálticos [11].

---

<sup>11</sup> Utiliza ondas rádio para transmitir informação.

<sup>12</sup> Órgão governamental dos Estados Unidos da América (EUA) responsável pelo controle de alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.





**Figura 1.9 a)** Cápsula M2A [19]; **b)** Componentes que constituem a M2A: **1)** Redoma ótica; **2)** Suporte da lente; **3)** Lente; **4)** LEDs de luz branca; **5)** Sensor de imagem CMOS; **6)** Duas baterias de óxido de prata; **7)** Transmissor radiofrequência; **8)** antena [18].

A M2A, como já foi referido, tem incorporado um sensor de imagem CMOS. Este sensor poderia ser do tipo CCD, no entanto, a tecnologia CMOS apresenta um baixo consumo de energia e uma elevada capacidade de integração e de controlo, o que torna este tipo de sensor mais apropriado para pequenos dispositivos em comparação com o sensor CCD. A tecnologia CCD tem como características a obtenção de maior profundidade da imagem e melhor resolução, porém, tem um maior consumo de energia e um maior custo económico quando comparado com a tecnologia CMOS [2], [17].

A introdução da M2A no mercado inaugurou a nova era da endoscopia, isto porque, tratava-se de uma nova ferramenta de diagnóstico que possibilitava a visualização da totalidade do trato GI, em conjunto com a ausência de dor aquando da realização do exame.

Posteriormente o nome M2A foi alterado para PillCam SB (*Small Bowel*), para exploração do intestino delgado, e o seu mais recente sucessor, PillCam SB2 foi desenvolvido pela *Given Imaging* e aprovado pela FDA em 2007 [17]. A PillCam SB2 é bastante semelhante à PillCam SB, apresentando no entanto algumas melhorias significativas tais como, campo de visão de 156°, profundidade de visão de 0 – 30 mm, tamanho mínimo de deteção < 0.1 mm, autonomia da cápsula de aproximadamente 9 horas, maior resolução de imagem, sistema de três lentes para focagem das imagens adquiridas e um controlo automático da iluminação da CE [11], [16], [17], [20]–[23].

Após a introdução da PillCam SB, outras empresas entraram na competição com a *Given Imaging* no desenvolvimento de CEs para a visualização do intestino delgado. A *Olympus* produziu a EndoCapsule, a *IntroMedic* produziu a MiroCam, o grupo *Jinshan Science and*

*Technology* produziu a OMOM e a *CapsolVision* produziu a CapsoCam SV1. Embora tenham todas o mesmo propósito, diferem nas suas características e componentes [11], [16], [17].

Na Figura 1.10 apresentam-se as cápsulas PillCam SB e PillCam SB2.



**Figura 1.10 a)** PillCam SB; **b)** PillCam SB2 [17].

Na Figura 1.11 apresentam-se as cápsulas EndoCapsule, MiroCam, OMOM e CapsoCam SV1.



**Figura 1.11 a)** EndoCapsule; **b)** MiroCam; **c)** OMOM [17]; **d)** CapsoCam SV1 [24].

Aprovada pela FDA em 2007, a EndoCapsule é bastante similar à PillCam SB2 diferindo, no entanto, na escolha do sensor de imagem [16], [25]. Enquanto que a PillCam SB2 tem incorporado um sensor de imagem CMOS, a EndoCapsule utilizada um sensor de imagem CCD [1], [11], [16], [17], [20], [22], [25].

A MiroCam foi recentemente aprovada da FDA em 2012 [26]. Esta CE possui especial destaque, devido ao facto de utilizar transmissão por campo eléctrico, utilizando o corpo humano como meio condutor, em vez da convencional transmissão por RF [11], [16], [17], [20], [25]. Deste modo, o consumo de energia é menor, o que proporciona uma maior duração das baterias e uma maior taxa de aquisição de imagens [11], [16], [20], [24].

A CE OMOM, disponível na Europa e na China é também bastante idêntica à PillCam SB2 utilizando, no entanto, um sensor de imagem CCD [16], [25]. Algumas das características desta CE são o ajuste do formato da imagem, da taxa de aquisição de imagens, da intensidade do *flash*, o controlo da exposição, dos níveis de brancos da imagem e o ajuste das condições da cápsula, alternando entre modo de repouso e modo ativo [11], [16], [27].

A CapsoCam SV1, distribuída pela Europa, Índia e Austrália sobressai pelo facto de possuir um campo de visão de 360°, utilizando para isso quatro câmaras. Esta CE não faz uso de

nenhum modo de transmissão, já que possui um módulo de armazenamento interno. A posterior transmissão das imagens é feita por USB (*Universal Serial Bus*) [16], [24].

Em 2004, a *Given Imaging* apresentou uma nova cápsula, a PillCam ESO, para exploração do esófago [16], [20], [23]. Esta cápsula foi projetada para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico e para o rastreamento e vigilância de varizes esofágicas em pacientes com cirrose [23]. A PillCam ESO tem as mesmas dimensões, campo de visão e resolução da PillCam SB [1]. É constituída por dois sensores CMOS, colocados um em cada extremidade da cápsula, sendo que cada CMOS captura 7 imagens por segundo, originando um total de 14 imagens por segundo [17], [19], [20], [23]. A captação de um maior número de imagens pelos sensores é essencial, visto que, a passagem da cápsula pela região do esófago é efetuada em pouco tempo (cerca de 10 segundos num paciente normal) [16], [17]. Uma vez que esta cápsula foi projetada para a visualização do esófago, o tempo de operação da mesma é limitado a 20 minutos [1], [16], [20]. Em 2007 foi introduzido o sucessor à PillCam ESO, a PillCam ESO2 [11]. Esta cápsula tem as mesmas dimensões da PillCam ESO e é igualmente constituída por dois sensores CMOS, no entanto, adquire 18 imagens por segundo, a durabilidade das baterias é de cerca de 30 minutos e possui um campo de visão de 169° [11], [16], [25]. Tal como a PillCam SB2, a PillCam ESO2 possui um sistema de três lentes que garantem a focagem das imagens adquiridas e possui também um controlo automático da iluminação da CE [16], [25].

Uma nova CE foi desenvolvida em 2006 pela *Given Imaging*, a PillCam COLON, para visualização da mucosa do cólon e deteção de pólipos [1], [17], [20]. Esta CE possuía dimensões de 31 mm de comprimento por 11 mm de diâmetro, sendo o modelo da *Given Imaging* que possuía maiores dimensões [17], [20]. Tal como a PillCam ESO, a PillCam COLON possuía dois sensores CMOS, adquirindo 4 imagens por segundo [17], [20], [23], [25]. Comparativamente com a PillCam SB, a PillCam COLON possuía um maior campo de visão e um controlo automático da iluminação da CE, sendo que, 5 minutos após a ingestão, a CE desligava-se durante 2 horas de maneira a conservar bateria durante a passagem pelo intestino delgado. Relativamente à autonomia da CE, esta era de 10 horas [20], [23]. No ano 2008 a PillCam COLON falhou na obtenção de aprovação pela FDA e a *Given Imaging* rapidamente lançou um novo modelo, o sucessor da PillCam COLON, a PillCam COLON2 [1], [17]. Esta nova CE já se encontrava disponível comercialmente na Europa em 2010 [1]. A PillCam COLON2 era bastante similar à PillCam COLON, constituindo a principal diferença, uma maior taxa de aquisição de imagens. Com esta CE é possível uma comunicação bidirecional entre a CE e o

exterior, alterando assim a taxa de aquisição de imagens de 4 imagens por segundo (CE aproximadamente estacionária) para 35 imagens por segundo (CE em movimento). Tal como a PillCam SB2 e a PillCam ESO2, a PillCam COLON2 possui o sistema de três lentes e o controlo automático de iluminação[1], [11], [16], [25].

Na Figura 1.12 apresentam-se as cápsulas PillCam ESO2 e PillCam COLON2.



**Figura 1.12** a) PillCam ESO2; b) PillCam COLON2 [11].

Apesar da endoscopia por CE apresentar diversas vantagens na visualização do trato GI, apresenta também um obstáculo com elevada relevância, a retenção da CE. A possível existência de estenoses ao longo do trato GI pode fazer com que a CE fique retida. Pacientes com a doença de *Crohn's* e pacientes que utilizam medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, são aqueles que estão mais suscetíveis à retenção da CE [11]. Deste modo, a *Given Imaging* lançou a Agile Patency System (Figura 1.13), a qual recebeu aprovação pela FDA em 2006 [19]. A Agile Patency System consiste numa cápsula dissolúvel, biodegradável, tem as mesmas dimensões que a PillCam SB (26 mm x 11 mm), possui um identificador RF para detetar a localização da cápsula e é constituída por lactose com 10 % de bário o que permite a visualização por fluoroscopia [17], [19], [20], [22], [25]. Este sistema permite verificar se é possível a passagem da CE por todo o trato GI. Após a ingestão da cápsula de patência e verificação da passagem da mesma por todo o trato GI, o paciente pode então ingerir a CE *standard* [16], [28]. Caso a passagem seja bloqueada por uma estenose, a cápsula de patência dissolve-se entre 40 – 80 horas após a sua ingestão [22], [25].



**Figura 1.13** Cápsula de patência Agile [19].

A Tabela 1.2 apresenta as principais características das CEs disponíveis comercialmente [1], [11], [16], [17], [19]–[25], [27].

Tabela 1.2 Características das CEs disponíveis comercialmente.

	<b>PillCam SB2</b>	<b>EndoCapsule</b>	<b>MiroCam</b>	<b>OMOM</b>	<b>CapsoCam SV1</b>	<b>PillCam ES02</b>	<b>PillCam COLON2</b>
<b>Fabricante</b>	<i>Given Imaging</i>	<i>Olympus</i>	<i>IntroMedic</i>	<i>Jinshan Science and Technology</i>	<i>CapsoVision</i>	<i>Given Imaging</i>	<i>Given Imaging</i>
<b>Comprimento (mm)</b>	26	26	24,5	27,9	31	26	31
<b>Diâmetro (mm)</b>	11	11	10,8	13	11	11	11
<b>Peso (g)</b>	3,4	3,8	3,4	6	–	3,4	2,9
<b>Sensor de imagem</b>	CMOS	CCD	CMOS	CCD	–	2xCMOS	2xCMOS
<b>Resolução (pixels)</b>	256x256	1920x1080	320x320	640x480	–	256x256	256x256
<b>Imagens por segundo</b>	2	2	3	0.5 – 2	16	18	4 – 35
<b>Campo de visão (°)</b>	156	145	170	140	360	2x169	2x172
<b>Iluminação</b>	4 LEDs brancos	6 LEDs brancos	6 LEDs brancos	6 LEDs brancos	16 LEDs brancos	2x4 LEDs brancos	2x4 LEDs brancos
<b>Autonomia</b>	9 h	8 h	11 h	8 h	15 h	30 min	10 h
<b>Modo de transmissão</b>	RF	RF	Campo elétrico	RF	USB	RF	RF
<b>Aprovação pela FDA</b>	Sim (2007)	Sim (2007)	Sim (2012)	Não	Não	Sim (2007)	Não

### 1.2.2 Procedimentos

Como já foi referido, a CE é um ótimo sistema para observação e avaliação GI e está principalmente indicada para o intestino delgado, no caso de hemorragia GI oculta e no caso da

doença de *Crohn*. No entanto, este exame está também indicado em outras situações, como se pode observar na Tabela 1.3 [16], [22], [25], [29].

**Tabela 1.3** Indicações para o exame por CE, de acordo com os diferentes locais do trato GI.

	Doença do refluxo gastroesofágico
<b>Esófago</b>	Doença de <i>Barrett</i> Varizes esofágicas
<b>Intestino delgado</b>	Tumores intestinais Doença celíaca
<b>Cólon</b>	Pólipos Cancro
<b>Geral</b>	Diarreia Dor abdominal

O sistema CE (Figura 1.14) é constituído pela própria CE, por um conjunto de sensores, por um dispositivo de armazenamento portátil acoplado de uma bateria e por uma estação de trabalho composta por um computador, provido de um *software* específico. Antes da realização do exame por CE, os sensores são colocados no tórax e abdómen do paciente. O dispositivo de armazenamento portátil é inserido num cinto que é colocado à cintura do paciente [11], [29], [30]. A CE é ingerida com água e faz o seu percurso ao longo do trato GI através dos movimentos peristálticos, movendo-se a uma taxa de 1 – 2 cm/minuto [11], [25]. Após o início do exame, o paciente pode retomar as suas atividades normais, evitando exercício físico intenso, e após 2 horas da ingestão da CE, o paciente pode ingerir líquidos e após 4 horas, comida ou medicamentos [25]. O tempo de percurso da CE é aproximadamente 8 – 10 horas e é durante este tempo que as imagens vão sendo adquiridas e transmitidas (por exemplo, via RF) para os sensores colocados no paciente [11]. Tendo em conta que os sensores estão ligados ao dispositivo de armazenamento, é lá que as imagens são guardadas até ao final do exame. Por vezes, com estes sensores é possível determinar a localização da CE [11], [29], [30]. Após 8 horas, que corresponde aproximadamente à duração das baterias das CEs, o paciente deve regressar ao local onde se dirigiu para realizar o exame. O paciente entrega os sensores, juntamente com o dispositivo de armazenamento e as imagens são descarregadas por um médico/técnico para um computador e analisadas através de um *software* específico [11], [30]. A CE é excretada naturalmente após aproximadamente 10 – 48 horas [2].



**Figura 1.14** Sistema CE da *Given Imaging* [31].

Tal como a endoscopia convencional, a endoscopia por CE requer uma preparação prévia por parte do paciente. É necessária a realização de jejum pelo menos 2 horas antes do exame, no caso de endoscopia esofágica, e a realização de jejum de 12 horas, no caso de endoscopia ao intestino delgado, juntamente com a toma de um laxante para garantir uma limpeza adequado do intestino e facilitar a progressão da CE através do trato GI [11], [22], [25]. A limpeza do cólon também é de grande importância e encontra-se ainda em fase de desenvolvimento e aperfeiçoamento [22].

A realização de endoscopia por CE não deve ser efetuada no caso de o paciente possuir um *pacemaker* cardíaco ou um desfibrilhador implantável, tendo em conta que a CE pode interferir com o funcionamento destes dispositivos [15]–[17], [29]. Por outro lado, existem estudos que afirmam que, desde que os pacientes portadores destes dispositivos sejam devidamente monitorizados, aquando da realização do exame, este pode ser realizado de forma segura [22]. Caso exista suspeita ou conhecimento de obstrução do trato GI, fístula<sup>13</sup> ou estenose o exame não deve ser realizado devido ao risco de retenção da CE. Na presença de um distúrbio de deglutição e no caso de a paciente se encontrar grávida, o exame por CE também não é aconselhado [15], [29]. A realização de ressonância magnética também não é aconselhada enquanto que a CE não for excretada pelo paciente [22].

Apesar de todas as vantagens já enunciadas relativamente à CE, esta apresenta também algumas limitações. Comparada com a endoscopia convencional, a endoscopia por CE apresenta imagens com qualidade inferior, uma taxa de aquisição de imagens menor, baixa resolução de imagem, custo superior e a não equivalência da precisão do diagnóstico [1], [11], [29]. As CEs disponíveis comercialmente não permitem o controlo da locomoção da CE, sendo o

<sup>13</sup> Patologia causada pela conexão entre duas estruturas que normalmente não estão conectadas.

movimento peristáltico [1], [17], [25]. Deste modo, torna-se impossível a interação com tecido específico para realização de biópsias ou de terapia [1], [11], [25], [29].

### 1.3 Técnicas de terapia endoscópica da mucosa

As técnicas de terapia endoscópica são bastante promissoras na eliminação de neoplasias<sup>14</sup> GIs nos seus estágios iniciais. Estas técnicas, aplicadas na endoscopia convencional, incluem diferentes métodos de ressecção e ablação da mucosa que serão descritos brevemente neste subcapítulo [32].

#### 1.3.1 Métodos de ressecção da mucosa

Nesta categoria serão descritas, resumidamente, três técnicas de terapia, sendo elas, a mucosetomia ou ressecção endoscópica da mucosa (EMR, do inglês, *Endoscopic Mucosal Resection*), a polipectomia e a dissecação endoscópica da submucosa (ESD, do inglês, *Endoscopic Submucosal Dissection*). As formas de terapia enunciadas foram desenvolvidas para a remoção endoscópica, minimamente invasiva, de lesões benignas e malignas, nos seus estágios iniciais [33]. Estas técnicas de terapia possibilitam o fornecimento de tecido para exame histológico [34].

A **mucosetomia ou EMR** baseia-se na remoção, até 20 mm, de lesões planas gastrointestinais presentes na camada mucosa e na parte da submucosa [33]. Esta técnica de terapia pode ser efetuada de diversas formas, recorrendo a vários acessórios [33]–[35]. A técnica mais utilizada passa pela injeção de uma solução salina na submucosa, sob a área de interesse, de forma a elevar o tecido anormal e separando-o das camadas mais profundas da parede do trato GI [33]–[36]. Posteriormente é feita a sucção da lesão e respetiva remoção com uma alça diatérmica, de material denso e resistente. A elevação e sucção da lesão podem ser melhoradas com a adaptação de um dispositivo transparente à extremidade do endoscópio. Esta técnica pode ser também realizada recorrendo à utilização de uma ligadura elástica, na qual, é formado um pseudopólipo pela aplicação de um elástico [34], [35].

---

<sup>14</sup> Proliferações celulares anormais que originam a formação de novos tecidos. Podem ser malignas ou benignas.



A **polipectomia**, de pólipos entre 5 – 20 mm, baseia-se no mesmo princípio da mucosectomia, sendo um processo bastante mais simples, utilizando simplesmente uma alça diatérmica *standard* para a remoção dos pólipos. Comparativamente à mucosectomia, a polipectomia abrange uma área de ressecção menos extensa e um plano de ressecção menos profundo [35], [37].

A **ESD** baseia-se na remoção de lesões planas presentes no trato GI, normalmente superiores a 20 mm [33]. Tal como na mucosectomia, é necessária a injeção de uma solução salina na submucosa para elevar a lesão. Posteriormente são utilizadas facas de dissecção para efetuar uma incisão circunferencial na submucosa, à volta da lesão. Por fim, a lesão é dissecada das camadas inferiores da parede do trato GI com as facas e de seguida é removida [33], [35].

### **1.3.2 Métodos de ablação da mucosa**

As técnicas de terapia baseadas na ablação consistem na destruição de tecido lesado na mucosa do trato GI. Esta destruição pode ser conseguida recorrendo à crioterapia, à ablação por RF (RFA, do inglês, *Radiofrequency Ablation*), à coagulação árgon-plasma (APC, do inglês, *Argon Plasma Coagulation*) ou à PDT [32], [36]. Após a destruição da camada superficial da mucosa, utilizando uma das técnicas enunciadas, esta volta a regenerar, na forma de tecido saudável [36]. Estas técnicas de ablação estão indicadas no caso de neoplasias GI nos seus estágios iniciais, mas também, em hemorragias na mucosa, na terapia paliativa e na redução de tumores [32].

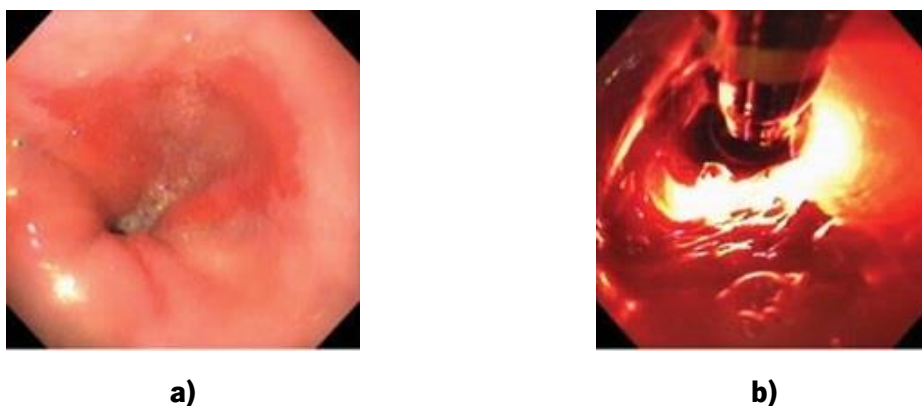
A **crioterapia** consiste na pulverização de uma substância fria, normalmente  $CO_2$  ou azoto líquido ( $N_2$ ), no tecido lesado [32], [38]. Desta forma, o tecido é congelado e destruído, desprendendo-se assim da mucosa possibilitando o crescimento de tecido saudável [36]. A pulverização deste método é efetuada através de um cateter introduzido no endoscópio. A aplicação do  $CO_2$  ou do  $N_2$  é feita a uma distância da mucosa entre 5 – 10 mm, não existindo contacto entre o cateter e a mucosa, durante 10 – 15 segundos [32], [38], [39].

A **RFA** baseia-se na aplicação, durante um curto espaço de tempo, de energia RF à mucosa [32]. Este tipo de energia é aplicado durante 1 segundo e resulta numa queimadura superficial da mucosa [32], [39]. Deste modo, ocorre a ablação do tecido lesado da mucosa, sem que ocorra a danificação da submucosa [32]. Na endoscopia convencional esta terapia é realizada

recorrendo a um dispositivo composto por um balão de forma cilíndrica acoplado a um cateter. Na superfície exterior, o balão é rodeado por elétrodos RF e quando este se encontra em posição é insuflado contra as paredes da mucosa [32], [36], [39], [40]. É fornecida uma quantidade suficiente de energia ao dispositivo de forma a induzir um campo magnético que por sua vez liberta energia térmica, resultando numa lesão térmica controlada [40].

A **APC** consiste na transmissão de corrente elétrica à mucosa, efetuada recorrendo à utilização de árgon (*Ar*) que proporciona um meio para a transmissão da corrente elétrica [36], [39]. Este processo resulta na coagulação dos tecidos e é efetuado através de um cateter que é introduzido no endoscópio [32], [39]. O gás flui através do cateter e na ponta deste encontra-se um elétrodo, onde o gás se ioniza tornando-se plasma [39]. Sendo assim, quando a ponta do cateter se encontra próxima da superfície da mucosa e é aplicada corrente elétrica, esta flui através do plasma proporcionando a coagulação dos tecidos [32], [39]. Nesta forma de terapia não existe o contacto direto do cateter com a mucosa e é possível o abrangimento de uma área de maior dimensão de uma só vez [32], [36], [39].

A **PDT** envolve a prévia injeção de um fármaco fotossensível (PS, do inglês, *Photosensitizer*) no paciente e a ativação desse fármaco por uma luz específica, normalmente da região vermelha do espectro visível. Após um determinado intervalo de tempo o fármaco acumula-se nos tecidos lesionados (TLs), nomeadamente em lesões displásicas<sup>15</sup> e neoplásicas. A aplicação de uma luz com intensidade e comprimento de onda ( $\lambda$ ) específicos nestes tecidos, origina a destruição dos mesmos [32], [41]. Este tipo de terapia é realizado na presença de uma fonte de luz LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) e através da acoplação de um cateter ao endoscópio, que distribui a luz cilíndricamente (Figura 1.15) [41].



**Figura 1.15 a)** Esófago de *Barrett's*, **b)** Aplicação de luz LASER na mucosa do esófago de *Barrett's* com um endoscópio [42].

---

<sup>15</sup> Crescimento/desenvolvimento anormal de um tecido existente. Pode-se tornar um tumor maligno.

Na Tabela 1.4 apresentam-se, resumidamente, as principais características das técnicas de terapia descritas anteriormente, nomeadamente, o método de terapia, a categoria a que pertencem, os acessórios utilizados e os requisitos necessários para a realização de cada uma das técnicas de terapia.

**Tabela 1.4** Principais características das técnicas de terapia endoscópica da mucosa.

	<b>EMR</b>	<b>Polipectomia</b>	<b>ESD</b>	<b>Crioterapia</b>	<b>RF</b>	<b>APC</b>	<b>PDT</b>
<b>Método</b>	Ressecção			Ablação			
<b>Categoria</b>	Fornecer tecido para exame histológico			Utiliza baixas temperaturas	Utiliza elevadas temperaturas	Técnica fotoquímica	
<b>Acessórios</b>	Alça diatérmica		Facas de dissecação	Cateter	Cateter c/balão	Cateter c/elétrodo	Luz LASER
<b>Requisitos</b>	Solução salina	–	Solução salina	CO <sub>2</sub> /N <sub>2</sub>	Eléttodos RF	Ar	PS

Por fim, tendo em consideração todas as técnicas de terapia enunciadas, segundo a teoria, a PDT apresenta diversas vantagens. É uma técnica de terapia minimamente invasiva, apresenta baixa toxicidade sistémica, tendo em conta que os PSs só são ativados na presença de luz com  $\lambda$  específico, e permite uma destruição seletiva do TL, sendo que, o fármaco se concentra preferencialmente no TL e a irradiação é limitada ao local do mesmo. A PDT pode ser empregue isoladamente ou em conjunto com outras modalidades terapêuticas [43]–[45].

## 1.4 Motivação e Objetivos

O desenvolvimento da CE veio revolucionar o mundo da endoscopia, permitindo a realização de um exame indolor, não invasivo, sem administração de anestesia e a visualização de todo o trato GI, o que não acontece na endoscopia convencional. No entanto, apresenta ainda alguns problemas, como a impossibilidade da realização de terapia ou biópsias.

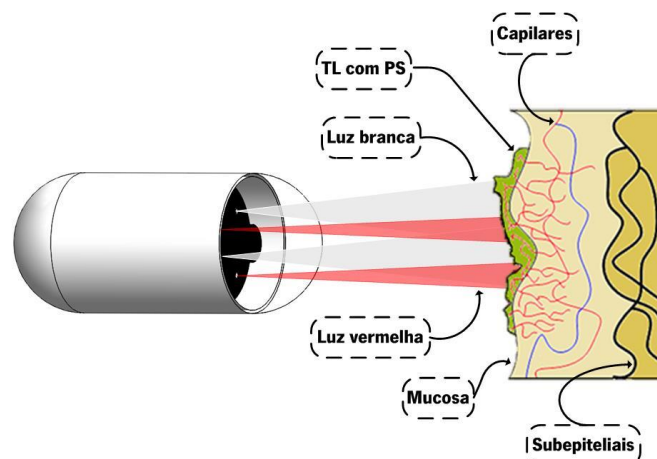
Tendo em conta as técnicas de terapia descritas anteriormente e as dimensões da cápsula, é idealizada a introdução de um módulo de PDT na CE. A PDT necessita apenas da incorporação de uma luz específica na CE, já que a administração do PS no paciente é efetuada exteriormente. Sendo assim, a ideia da incorporação de um módulo de PDT na CE torna-se bastante exequível.

Poderiam ser propostas outras técnicas de terapia para introdução na CE, no entanto, como se pode ver, através da Tabela 1.4, todas elas, à exceção da PDT, requerem a utilização de instrumentos específicos de tamanho considerável e algumas requerem ainda a utilização de químicos aquando da realização da terapia. Deste modo, torna-se bastante mais complexa ou até impossível, a introdução destas técnicas na CE, devido às suas dimensões reduzidas.

Sendo assim, o principal objetivo desta dissertação é projetar um módulo de PDT para incorporar na CE. Para a obtenção deste módulo, será necessário cumprir os seguintes requisitos:

- recorrer a novas fontes de luz;
- simulação, construção e caracterização de filtros óticos, de forma a obter o  $\lambda$  de luz desejado;
- recorrer a novas baterias para sustentar as novas fontes de luz;
- recorrer a *switches* magnéticos, de forma a permitir a comutação entre fontes de luz diferentes;
- desenvolvimento de uma nova arquitetura da CE de forma a poder incorporar este módulo de PDT.

Na Figura 1.16 apresenta-se uma ilustração da CE com o módulo de PDT idealizado.



**Figura 1.16** Representação da CE com módulo de PDT a irradiar a mucosa.

Normalmente, a CE percorre o trato GI através dos movimentos peristálticos, o que constitui um problema para a introdução da PDT na cápsula. É importante referir que a introdução desta técnica de terapia na CE requer que o movimento da cápsula seja controlado, de forma a poder direcionar a CE aos TIs e desta forma, irradiar os mesmos com luz. Devido ao módulo de locomoção magnética já incorporado na CE, é então possível a incorporação do módulo de PDT.

A infra-estrutura magnética ativa para a locomoção de CEs, ilustrada na Figura 1.17, tem como base a introdução de um pequeno ímã (IPM, do inglês, *Internal Permanent Magnet*) na CE, e o controlo da cápsula por campo magnético, através de um ímã externo (EPM, do inglês, *External Permanent Magnet*) colocado num braço articulado, de forma a facilitar o seu movimento. Desta forma, é possível movimentar a CE para cima, para baixo, para a esquerda e para a direita. É também possível a inclinação da CE, para cima e para baixo, a translação e a rotação, para a esquerda e para a direita [46], [47].

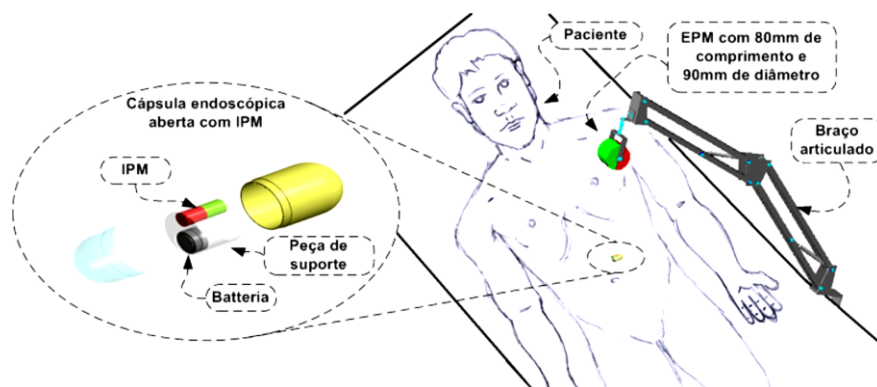


Figura 1.17 Infra-estrutura magnética ativa para a locomoção de CEs [47].

## 1.5 Organização da dissertação

No presente capítulo foi abordado o estado da arte e os procedimentos inerentes às técnicas de endoscopia convencional e endoscopia por CE. Foram também descritas as técnicas de terapia utilizadas na endoscopia convencional, dando especial ênfase à PDT que é o objeto de estudo da presente dissertação.

O segundo capítulo abordará os principais marcos históricos da técnica de terapia PDT e a sua descrição pormenorizada, incluindo a explicação da reação fotodinâmica, os PSs utilizados e o tipo de luz requerido. Serão também descritos os procedimentos associados a esta técnica de terapia.

No terceiro capítulo é descrito todo o estudo efetuado relativamente aos requisitos necessários para a introdução de um módulo de PDT na CE. Neste capítulo será abordado o tipo de iluminação da CE, incluindo a luz branca, utilizada nas CEs convencionais, e também outras fontes de luz estudadas. Os filtros óticos baseados em filmes finos serão também abordados, na medida em que, são uma ferramenta que permite o ajuste para o  $\lambda$  pretendido. A fonte de

alimentação da CE é, igualmente, um fator importante que será também descrito. Por fim, será apresentado o estudo de um método que possibilite a comutação entre duas fontes de luz diferentes, ambas introduzidas na CE.

No quarto capítulo serão apresentados os resultados de todas as caracterizações das fontes de luz estudadas, das simulações de filtros óticos realizadas, dos cálculos efetuados relativamente à autonomia da fonte de alimentação da CE e dos testes efetuados com os *switchs* magnéticos, bem como a análise desses resultados.

Por fim, no quinto capítulo serão enunciadas as principais conclusões do trabalho efetuado, bem como, propostas para trabalho futuro.

## 2 Fototerapia Dinâmica

A utilização da endoscopia para a realização de terapia no trato gastrointestinal (GI) é considerada uma opção de tratamento bastante promissora, em neoplasias nos seus estágios iniciais [32]. A Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) é uma das técnicas de terapia GI e baseia-se num processo ablativo, que consiste na destruição de camadas superficiais da mucosa, quando existe a presença de tecido lesionado (TL), nomeadamente lesões displásicas e neoplásicas. Após a destruição do TL, existe a regeneração de novas camadas da mucosa, com tecido saudável [36], [41].

Neste capítulo serão introduzidos os principais marcos históricos da PDT, a descrição pormenorizada e os procedimentos desta técnica de terapia. Este tipo de terapia requer a utilização de fármacos fotossensíveis (PSs), os quais serão enunciados no presente capítulo. A PDT baseia-se num tipo de terapia ótico, utilizando para isso um tipo de luz específico, nomeadamente luz vermelha. Serão enunciadas as fontes de luz utilizadas neste tipo de tratamento, bem como, os aspetos a ter em consideração aquando da escolha da fonte de luz.

### 2.1 Estado da Arte

A luz tem sido utilizada como forma de terapia desde a antiguidade. A luz natural proveniente do sol foi utilizada por culturas antigas, nomeadamente egípcia, chinesa e indiana, no tratamento de doenças como vitiligo<sup>16</sup>, psoríase<sup>17</sup>, cancro da pele, raquitismo<sup>18</sup> e psicose<sup>19</sup>, através da exposição solar [43], [48], [49]. No entanto, só no século XIX é que esta forma de tratamento, denominada fototerapia, reapareceu [48]. Em 1903, Niels Finsen (1860 – 1904) recebeu um Prémio Nobel pelo seu trabalho dedicado à fototerapia. Finsen desenvolveu uma forma eficiente de tratamento da varíola, utilizando luz vermelha e posteriormente utilizou luz ultravioleta (UV), proveniente do sol, no tratamento de tuberculose cutânea [48]–[51].

Outra forma de tratamento, designada fotoquimioterapia, também já aplicada nos tempos mais antigos, consiste na realização de terapia recorrendo à administração de um PS, que é

---

<sup>16</sup> Doença não contagiosa em que ocorre a perda da pigmentação natural da pele.

<sup>17</sup> Doença inflamatória crónica da pele, podendo afetar mucosas, unhas e articulações.

<sup>18</sup> Doença decorrente da mineralização inadequada do osso em crescimento.

<sup>19</sup> Estado psíquico no qual se verifica uma determinada ausência de contacto com a realidade.

subseqüentemente ativado por luz [48]–[50]. Há mais de 3000 anos, os indianos utilizavam psoraleno<sup>20</sup> no tratamento do vitiligo e no século XII, os egípcios utilizaram diferentes psoralenos no tratamento de leucodermia<sup>21</sup> [48], [50]. O psoraleno era aplicado na pele e posteriormente exposto à luz solar. Este reconhecimento precoce, da interação luz, PS, superfície cutânea, originando resultados positivos, promoveu o desenvolvimento da PDT [52].

Oscar Raab relatou pela primeira vez, em 1900, a morte celular induzida pela interação de luz e químicos [43], [49], [50]. Raab que na altura estudava medicina e trabalhava para o professor Hermann von Tappeiner em Munique, descreveu o efeito letal da combinação de luz e acridina vermelha na destruição de organismos vivos [43], [48], [49], [51]. No decurso de posteriores experiências, Raab provou que o efeito letal causado era superior, relativamente à utilização de somente acridina vermelha, somente luz ou acridina vermelha exposta à luz e posteriormente introduzida no organismo vivo [48], [49].

Ainda em 1900, J. Prime, um neurologista francês, tratou pacientes epilépticos com eosina, administrada oralmente, e descobriu que estes desenvolveram dermatite<sup>22</sup> em áreas expostas à luz solar [48], [49], [51]. Posteriormente a este acontecimento, ocorreu a primeira aplicação médica desta técnica de terapia, que tem por base a interação entre um composto fotossensibilizante e luz. Em 1903 von Tappeiner e o dermatologista Albert Jesionek, utilizaram uma combinação de eosina, de aplicação tópica e luz branca, para o tratamento de tumores cutâneos [48], [49], [51], [53].

Em 1904, von Tappeiner e o dermatologista, A. Jodlbauer determinaram que o oxigénio era um componente integral nas reações fotossensíveis e em 1907, introduziram o termo “ação fotodinâmica” [48], [49].

W. Hausmann foi o responsável pela realização dos primeiros estudos, acerca dos efeitos biológicos de um tipo de PS, as hematoporfirinas<sup>23</sup> [48]. Em 1911, Hausmann tratou *paramecium*<sup>24</sup> e células sanguíneas com hematoporfirinas e luz, o que originou a morte celular. Após a administração das hematoporfirinas e a exposição à luz, foram detetados os efeitos fotossensível e fototóxico, na pele de ratos [48], [49], [51].

A primeira utilização de hematoporfirinas em seres humanos foi realizada em 1913, por um cientista alemão, Friedrich Meyer–Betz. De formar a determinar se os efeitos produzidos em

---

<sup>20</sup> PS proveniente das plantas.

<sup>21</sup> Manchas na pele, com tonalidade branca, resultantes da falta de pigmentação. Vitiligo é um tipo de leucodermia.

<sup>22</sup> Tipo de inflação da pele.

<sup>23</sup> Tipo particular de porfirinas.

<sup>24</sup> Tipo de microrganismo, nomeadamente protozoário.



seres humanos seriam os mesmos que os produzidos nos ratos, Meyer-Betz injetou nele próprio 200 mg de hematoporfirinas e observou inchaço e dor, principalmente nas áreas exposta à luz solar [48], [49], [51].

Na década de 1960, Richard Lipson e os seus colegas iniciaram a era moderna da PDT na Clínica Mayo. Foi sintetizado, por Samuel Schwartz, o primeiro fármaco associado à PDT, denominado derivado da hematoporfirina (HpD, do inglês, *Hematoporphyrin Derivative*) [50], [51].

Passados alguns anos, em 1975, deu-se um dos maiores marcos históricos no desenvolvimento da PDT. Thomas Dougherty relatou o sucesso da sua experiência em ratos, na total irradiação de tumores mamários, após a administração do HpD e posterior ativação com luz vermelha [48], [51], [54]. No mesmo ano, J. F. Kelly e os seus colegas comprovaram a eliminação do cancro da bexiga em ratos, através da ativação de HpD com luz [51].

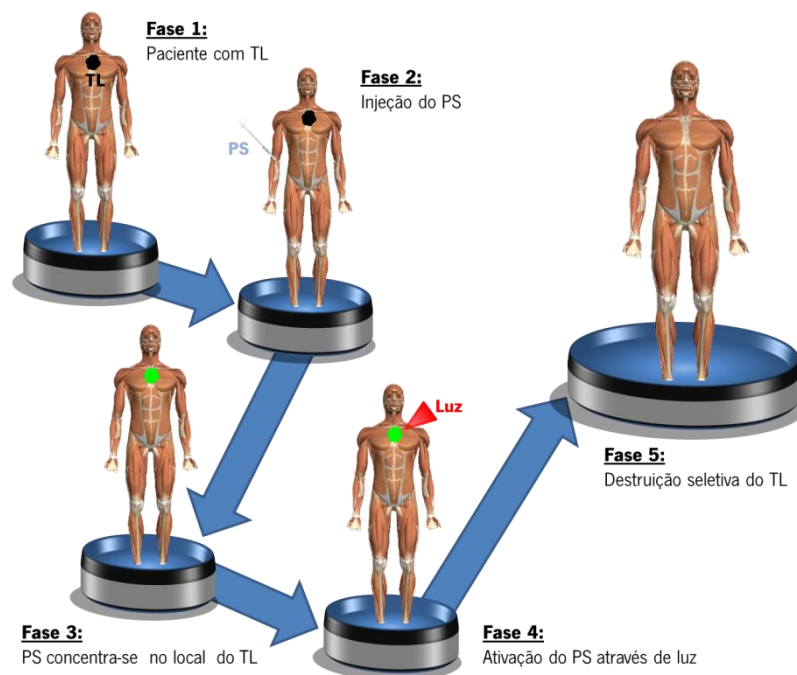
Após os resultados positivos obtidos em animais, em 1976, Kelly e M. E. Snell realizaram os primeiros testes clínicos com HpD em seres humanos, no caso do cancro da bexiga [48]–[51], [53]. O HpD foi utilizado, como forma de terapia, num paciente com cancro da bexiga recorrente, onde foi obtida uma resposta parcial do tumor [50], [51].

O desenvolvimento da PDT continuou e foram efetuadas várias experiências no tratamento de outras patologias, nomeadamente tumores cutâneos, tumores do pulmão, cancro esofágico, cancro gástrico, tumores ginecológicos recorrentes, lesões intraoculares, tumores cerebrais, lesões na cabeça, lesões no pescoço e cancro retal [48]–[51]. Esta técnica de terapia mostrou resultados promissores em pacientes com patologias nos seus estágios iniciais, tendo sido recomendada em pacientes com cancros em estágios iniciais [50], [51]. Diferentes combinações de reagentes e luz foram efetuadas e conduziram à PDT, contemporânea [43]. Atualmente a PDT é maioritariamente utilizada na dermatologia, no tratamento de patologias na superfície cutânea. No interior do corpo humano, a PDT é aprovada para a utilização no tratamento de patologias, no esófago e nos pulmões, utilizando um endoscópio e um broncoscópio, respetivamente. No entanto, diversos estudos estão a ser realizados para a aplicação deste tipo de terapia noutras locais do corpo humano [43], [55].

## 2.2 Descrição da técnica de terapia ótica

Como já foi referido, a PDT é uma técnica de terapia do tipo ablativa, responsável pela destruição de TLs, nomeadamente lesões displásicas e neoplásicas [41]. A PDT consiste na administração de uma dose específica de PS ao paciente, o qual após um intervalo de tempo apropriado se acumula nos TLs. Posteriormente é ativado através da irradiação por luz, com uma intensidade e  $\lambda$  específicos [41], [43], [45], [51]. Normalmente, utiliza-se luz visível, preferencialmente da região vermelha do espectro ( $\lambda > 600$  nm), tendo em conta que, na região referida, a penetração no tecido é maior [45]. No momento da irradiação do TL ocorre a transferência de energia da luz para o PS, que por sua vez transfere energia para o oxigénio molecular ( $O_2$ ), gerando assim espécies de oxigénio reativas (ROS, do inglês, *Reactive Oxygen Species*) responsáveis pela destruição do TL [43], [45], [51].

Na Figura 2.1 apresenta-se uma ilustração dos princípios básicos de funcionamento da PDT.



**Figura 2.1** Princípios básicos de funcionamento da PDT, com administração intravenosa do PS.

A destruição do TL, mediada pela PDT, ocorre através de três mecanismos principais, sendo eles, a destruição direta das células pertencentes ao TL, a destruição da vasculatura do TL,

levando à isquemia<sup>25</sup> e a ativação de uma resposta imune contra as células pertencentes ao TL. A morte celular induzida pela PDT pode ocorrer através de apoptose<sup>26</sup> e necrose<sup>27</sup> [43]–[45], [51], [56].

### 2.2.1 Reação fotodinâmica

A PDT é composta por três elementos, sendo eles, a luz, o PS e o  $O_2$ . A interação entre estes três componentes ocasiona essencialmente dois tipos de reações, que são responsáveis pela criação de ROS, nomeadamente radicais livres e oxigénio singleto ( $^1O_2$ ), que provocam a morte celular nos tecidos, por apoptose e necrose. O PS é administrado ao paciente e inicialmente mantém-se no seu estado fundamental singleto (S0), no entanto, após a irradiação com um  $\lambda$  de luz apropriado, o PS passa ao seu estado excitado singleto (S1) e posteriormente ao seu estado excitado tripleto (T1), por intermédio do cruzamento intersistema<sup>28</sup> (ISC, do inglês, *Intersystem Crossing*) [43]–[45], [50], [51], [53], [54], [57]. A energia do PS no seu estado excitado pode ser dissipada por emissão de fluorescência (proveniente de S1) ou por emissão de fosforescência (proveniente de T1) [43]–[45], [57]. Quando o PS no seu T1 passa novamente para o seu S0, esta liberta energia que é transferida para o  $O_2$  no seu estado fundamental, isto é, no seu estado tripleto natural ( $^3O_2$ ), originando assim as ROS [44], [57], [58]. À medida que a energia é transferida podem ocorrer, essencialmente, dois tipos de reações. A reação tipo I ocorre quando existe a transferência direta de um eletrão ou de um átomo de hidrogénio, entre o PS no seu T1 e o substrato biológico, tal como uma membrana celular ou uma molécula. Deste modo, formam-se radicais que interagem com o  $^3O_2$ , produzindo ROS, nomeadamente o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), o radical anião superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) e o radical hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ). Na reação tipo II, o PS no seu T1 transfere energia diretamente para o  $^3O_2$ , gerando assim, o  $^1O_2$  [43], [45], [50], [51], [53], [54], [57]. A reação tipo II é considerada a reação predominante no processo da PDT, isto porque, é responsável pela produção do  $^1O_2$  altamente reativo, responsável pela destruição do tecido e pela morte celular. Deste modo, a reação tipo II, responsável pela criação de  $^1O_2$ , é considerada a reação fotodinâmica [43], [45], [57].

<sup>25</sup> Falta de suprimento sanguíneo para um tecido orgânico.

<sup>26</sup> Conhecida como “morte celular programada”, é um tipo de “autodestruição celular” que ocorre de forma ordenada e requer energia para a sua execução.

<sup>27</sup> Corresponde a uma forma de lesão celular que resulta na morte prematura das células presentes no tecido vivo.

<sup>28</sup> Processo onde ocorre a transição entre dois estados eletrónicos com diferentes multiplicidades de *spin*, na ausência de absorção ou emissão de fótons.

Na Figura 2.2 apresenta-se uma ilustração do diagrama de Jablonski modificado, onde se podem visualizar os estados energéticos do PS e as transições entre eles [43], [44], [57]. Juntamente apresentam-se também, os produtos das reações tipo I e II.

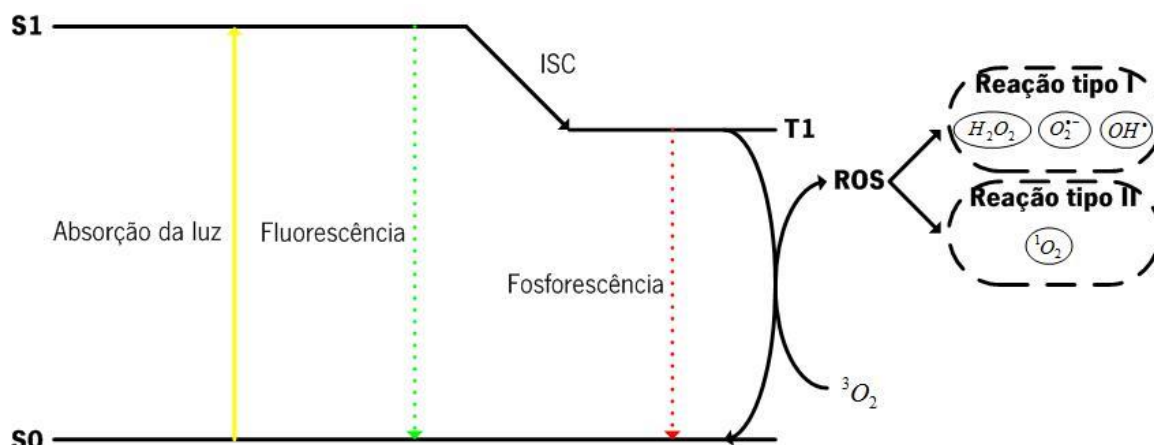


Figura 2.2 Diagrama de Jablonski modificado, juntamente com os produtos das reações tipo I e II.

## 2.2.2 Fármacos fotossensíveis

Existe uma variedade de fármacos que podem ser utilizados na PDT e, dependendo do tipo de PSs, estes podem ser injetados intravenosamente, ingeridos oralmente ou aplicados topicamente [54].

Um PS ideal deve possuir determinadas características, tais como, pureza e estabilidade química, bem como, acumulação e retenção, preferencialmente em TLs, e rápida excreção do corpo, induzindo assim uma baixa toxicidade sistémica. Os PSs devem também possuir toxicidade mínima na ausência de luz e tornarem-se citotóxicos somente na presença de luz com um  $\lambda$  específico. Outro requisito bastante importante na escolha de um PS é a elevada produtividade de ROS, nomeadamente de  $^1O_2$ , ou seja, um elevado rendimento quântico de  $^1O_2$  ( $\Phi_{\Delta}$ ). Uma forte absorção com um elevado coeficiente de extinção molar<sup>29</sup> ( $\epsilon$ ) é outra característica importante de um PS ideal, particularmente em  $\lambda$ s maiores (600 – 800 nm) onde a dispersão da luz é mínima e a penetração no tecido é máxima. Por fim, outros fatores importantes de um PS ideal são o preço que deve ser acessível e a disponibilidade comercial do fármaco de forma a promover uma utilização extensiva da PDT [43], [45], [57], [59], [60].

<sup>29</sup> É a medida de quão fortemente uma espécie química absorve luz num determinado  $\lambda$ .

Existe uma variedade de PSs, baseados em modificações de porfirina e clorina, candidatos para a utilização na PDT [41]. Tendo em conta a evolução dos PSs, estes são divididos em fármacos de 1ª geração, 2ª geração e 3ª geração. Os PSs da 1ª geração são do tipo porfirínico e incluem os HpDs, sendo os fármacos mais utilizados na prática clínica, tendo em conta que se mostraram bastante eficazes no tratamento de diversos tipos de cancro [57], [61]. Estes fármacos têm o seu máximo de absorção na região vermelha do espectro visível e produzem eficientemente  $^1O_2$  [61]. No entanto, estes PSs da 1ª geração apresentam uma reduzida penetração da luz no tecido, devido ao seu  $\lambda$  de absorção não ultrapassar os 630 nm e a um baixo  $\epsilon$ , o que leva à necessidade da administração de elevadas quantidades de fármaco de forma a obter um resultado terapêutico eficiente, e uma velocidade de eliminação do fármaco baixa, o que origina fotossensibilidade prolongada no tecido cutâneo, o que pode provocar efeitos indesejáveis, nomeadamente queimaduras graves. De forma a evitar estes efeitos indesejáveis, é necessário ter alguns cuidados, como evitar a luz solar, durante aproximadamente 6 semanas após o tratamento [54], [57], [60], [61]. Os fármacos da 2ª geração têm sido desenvolvidos desde os finais dos anos 1980, de forma a ultrapassar as desvantagens apresentadas pelos PSs da 1ª geração [57], [59]. Estes fármacos possuem diversas estruturas, incluindo, derivados de porfirinas, derivados de clorinas e corantes [59], [61]. Os PSs da 2ª geração são caracterizados por possuírem  $\lambda$ s de absorção maiores que 630 nm, maior eficiência na produção de ROS e pela sua capacidade de reduzir a fototoxicidade no tecido cutâneo [57], [61]. Os PSs da 3ª geração são formados por conjugados biológicos e baseiam-se em sistemas que transportam o fármaco aos TLs, com o objetivo de diminuir a toxicidade nos tecidos normais e de proporcionar uma acumulação seletiva nos TLs, aperfeiçoando assim a seletividade e especificidade dos PSs. Os fármacos da 2ª geração acoplados a transportadores como o colesterol, anticorpos, lisossomas e nanopartículas, constituem os fármacos da 3ª geração [54], [57], [59], [61].

Na Tabela 2.1 apresentam-se os PSs disponíveis comercialmente e alguns daqueles que ainda se encontram em testes clínicos. Na respetiva tabela podem-se verificar as características mais importantes dos PSs, nomeadamente, a classe a que pertencem, o  $\lambda$  de absorção normalmente utilizado, o  $\Phi_\Delta$ , o  $\epsilon$  e algumas aplicações. Até ao momento, os PSs que se encontram disponíveis comercialmente são: o Photofrin, o Levulan, o Metvixia, o Visudyne, o Foscan, o Laserphyrin e o Photosens [43], [45], [51], [54], [59]–[63].

**Tabela 2.1** PSs disponíveis comercialmente e alguns daqueles que ainda se encontram em testes clínicos.

Nome comercial do PS	Classe	$\lambda$ (nm)	$\Phi_{\Delta}$	$\epsilon$ ( $M^{-1}cm^{-1}$ )	Aplicações
<b>Photofrin</b>	Porfirinas	630	0,89	3000	Canada (1993) – Cancro da bexiga; EUA (1995) – Cancro esofágico; EUA (1998) – Cancro do pulmão; EUA (2003) – Esófago de <i>Barrett's</i> <u>Testes clínicos</u> – Cancro cervical (cérvice), gástrico e tumores cerebrais
<b>Levulan</b>	Porfirinas	635	0,56	5000	EUA (1999) – Ceratose actínica <sup>30</sup> <u>Testes clínicos</u> – Carcinoma basocelular <sup>31</sup> , esófago de <i>Barrett's</i> cancro da próstata, tumores da bexiga, ginecológicos, da cabeça e do pescoço
<b>Metvixia</b>	Porfirinas	635	–	–	EUA (2004) – Ceratose actínica <u>Testes clínicos</u> – Carcinoma basocelular
<b>Visudyne</b>	Porfirinas	689	0,7	34000	EUA (1999) – Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) <u>Testes clínicos</u> – Carcinoma basocelular
<b>Foscan</b>	Clorinas	652	0,43	30000	Europa (2001) – Cancros da cabeça e do pescoço <u>Testes clínicos</u> – Tumores da próstata, pancreáticos, tratamento do esófago, pulmão e estômago
<b>Laserphyrin</b>	Clorinas	664	0,77	40000	Japão (2003) – Cancro do pulmão <u>Testes clínicos</u> – Cancros do fígado, da cabeça e do pescoço
<b>Photosens</b>	Ftalocianinas	675	0,38	200000	Rússia (2001) – Cancros do estômago, da pele, dos lábios, da cavidade oral, da língua e da mama <u>Testes clínicos</u> – Tumores do pulmão e do esófago
<b>Benzvix</b>	Porfirinas	635	–	–	<u>Testes clínicos</u> – Cancro GI
<b>Purlytin</b>	Clorinas	664	0,7	30000	<u>Testes clínicos</u> – Metástases cutâneas do cancro da mama, carcinoma basocelular, sarcoma <sup>32</sup> de Kaposi e DMRI
<b>Photochlor</b>	Feoforbidos	665	0,48	47500	<u>Testes clínicos</u> – Carcinoma basocelular, cancro do pulmão, cancro esofágico e esófago de <i>Barrett's</i>
<b>Lutrin</b>	Texafirinas	732	0,11	42000	<u>Testes clínicos</u> – Cancros da próstata, da mama, cervical (cérvice) e DMRI
<b>Tookad</b>	Feoforbidos	763	0,50	88500	<u>Testes clínicos</u> – Cancro da próstata

<sup>30</sup> Lesões na pele que podem originar cancro.

<sup>31</sup> Cancro da pele mais comum nos caucasianos.

<sup>32</sup> Tumor maligno do tecido conjuntivo.

De entre os PSs apresentados na Tabela 2.1, apenas quatro são aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), sendo eles, o Photofrin, o Levulan, o Metvixia e o Visudyne [41], [55]. O Photofrin, aprovado pela FDA em 1995, é de aplicação intravenosa e é utilizado no tratamento paliativo do cancro esofágico, na ablação de displasias de grau elevado no esófago de *Barrett's* e no tratamento do cancro endobrônquico, utilizando para isso luz vermelha (630 nm) [41], [55], [64]. O Levulan, cujo composto principal é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), é de aplicação tópica, unicamente utilizado no rosto ou no couro cabeludo, e foi aprovado pela FDA em 1999 para o tratamento de ceratose actínica. Neste tipo de tratamento é utilizada uma luz azul (410 nm) para ativar o fármaco [41], [55], [59], [60]. É importante referir que o 5-ALA, além da administração tópica, pode também ser administrado oralmente e intravenosamente, consoante a aplicação [59]. Por fim, o Metvixia, também de aplicação tópica, recebeu aprovação pela FDA em 2004. Este fármaco é também utilizado no tratamento de ceratose actínica, no entanto, é ativado por uma luz vermelha (635 nm). O Metvixia foi desenvolvido de forma a ultrapassar desvantagens apresentadas por outros PSs, tal como, a dificuldade da interiorização do fármaco nos TLs, proporcionando também uma maior penetração nos tecidos devido ao seu  $\lambda$  de absorção [55], [59], [60]. O Visudyne é aprovado para o tratamento da DMRI, na oftalmologia. Este fármaco é de aplicação intravenosa e foi aprovado pela FDA em 1999 [60].

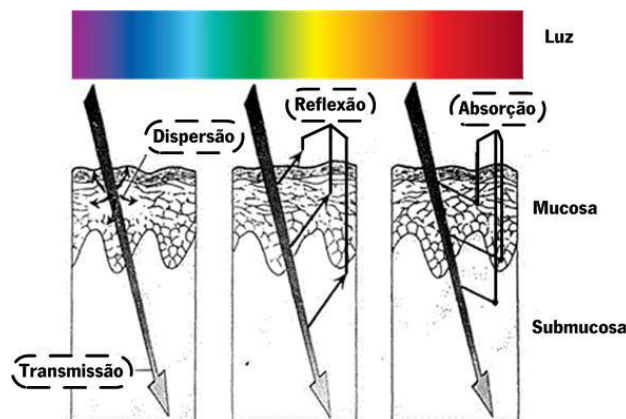
### **2.2.3 Fontes de luz**

O tratamento eficiente via PDT depende essencialmente de uma concentração suficiente de PS, na presença de  $O_2$ , nos TLs e também de uma fonte de luz com  $\lambda$  e intensidade adequados [57]. As fontes de luz utilizadas podem ser do tipo LASER e não LASER, sendo que, as primeiras incluem os LASERs de *Ar*/corante, os LASERs de vapor metálico, os LASERs de neodímio:granada de ítrio e alumínio (*Nd:YAG*)/corante e os díodos LASER. As segundas, incluem essencialmente os LEDs, mas também, lâmpadas halogénias de quartzo com filamento de tungsténio, lâmpadas de arco de xénon, lâmpadas de haletos metálicos, lâmpadas de sódio revestidas com fósforo e lâmpadas fluorescentes [50], [54], [57], [65].

### ***Interação da luz com os tecidos biológicos***

Os efeitos da interação da luz com os tecidos biológicos devem-se aos vários graus de absorção da radiação eletromagnética, nomeadamente à absorção e excitação de fotões [66].

Quando a luz atinge o tecido, esta sofre absorção, reflexão ou dispersão e transmissão (Figura 2.3). Parte da luz é refletida, devido ao fato de existir uma mudança entre o índice de refração<sup>33</sup> do ar e o índice de refração do tecido, onde a luz vai incidir. A quantidade de luz refletida diminui com a diminuição do ângulo de incidência da luz, ocorrendo a mínima reflexão quando a luz incide perpendicularmente ao tecido [53], [66]. A dispersão ocorre quando existe alteração da direção de propagação dos fotões, devido aos diferentes índices de refração das estruturas do tecido. O fenómeno da dispersão faz com que ocorra um espalhamento da luz e limita a profundidade de penetração da luz nos tecidos. Este fenómeno depende essencialmente do tamanho das partículas espalhadoras, da distância entre elas e do  $\lambda$  da radiação incidente [53], [66], [67]. Uma pequena quantidade de luz é ainda transmitida, fenómeno que ocorre quando a radiação incidente não sofre nenhum dos fenómenos de absorção, reflexão e dispersão. De uma forma geral, existe uma maior transmissão e conseqüentemente, maior penetração da luz nos tecidos, em  $\lambda$ s maiores [66].



**Figura 2.3** Interação da luz com os tecidos biológicos.

A maior quantidade de luz é absorvida e é este fenómeno o responsável pela ocorrência de diversos efeitos nos tecidos, nomeadamente, fluorescência, efeitos fototérmicos, fotoquímicos e de ablação [53], [66], [67]. As estruturas do tecido responsáveis pela absorção de fotões são denominadas cromóforos, os quais possuem diferentes  $\lambda$ s de absorção. Os cromóforos

<sup>33</sup> Razão entre a velocidade da luz no vácuo e a velocidade da luz num determinado meio.



comumente encontrados nos tecidos biológicos são a melanina, a água e a hemoglobina e os seus derivados [66].

Os tecidos biológicos são classificados como meios túrbidos<sup>34</sup> e, conseqüentemente, apresentam forte absorção e dispersão [67].

### ***Penetração da luz nos tecidos biológicos***

A profundidade de penetração da luz nos tecidos biológicos é diretamente proporcional ao  $\lambda$ , sendo que,  $\lambda$ s maiores penetram mais profundamente que os  $\lambda$ s menores [44], [45], [60].

Na região visível, a profundidade de penetração da luz é limitada a poucos mm, devido à presença de cromóforos naturais, como a melanina e a hemoglobina e os seus derivados, o que explica a menor penetração da luz nos tecidos, em  $\lambda$ s menores [44], [57], [58], [66]. No entanto, na zona vermelha do espectro visível e próximo da zona dos infravermelhos, existe um aumento substancial da profundidade de penetração da luz nos tecidos [44], [57]. A penetração da luz nos tecidos é altamente complexa, tendo em conta que a luz sofre dispersão ou absorção e a extensão de ambos os processos depende do tipo de tecido e do  $\lambda$ . As características de absorção da luz nos tecidos diminuem com o aumento do  $\lambda$ , o que explica a maior penetração da luz nos tecidos, em  $\lambda$ s maiores. No entanto, em  $\lambda$ s acima dos 1300 nm existe uma elevada taxa de absorção de água, o que reduz a penetração nos tecidos a partir deste  $\lambda$ . Todos os fatores acima descritos levaram ao conceito de “janela ótica” [57], [58].

O máximo de permeabilidade dos tecidos ocorre no intervalo entre os 650 nm e os 850 nm, e este é conhecido como a “janela fototerapêutica” utilizada na PDT. A seleção do intervalo de valores mencionado deve-se ao fato de que em  $\lambda$ s menores do que 650 nm a penetração é mínima devido à elevada absorção, como descrito anteriormente, e para  $\lambda$ s maiores do que 850 nm a absorção é bastante reduzida e não é suficiente para que ocorra a transferência de energia do PS no seu T1 para o  $^3O_2$  para produzir  $^1O_2$  [44], [57].

Na Figura 2.4 é descrita a forma como varia o coeficiente de absorção dos cromóforos ao longo do  $\lambda$ , bem como, a variação da profundidade de penetração nos tecidos biológicos com o coeficiente de absorção. Apresenta-se também o comportamento do fenómeno de dispersão e os intervalos pertencentes às janelas ótica e fototerapêutica [68].

---

<sup>34</sup> Meio heterogêneo que se caracteriza pela impossibilidade da luz se propagar em linha reta e com velocidade constante.

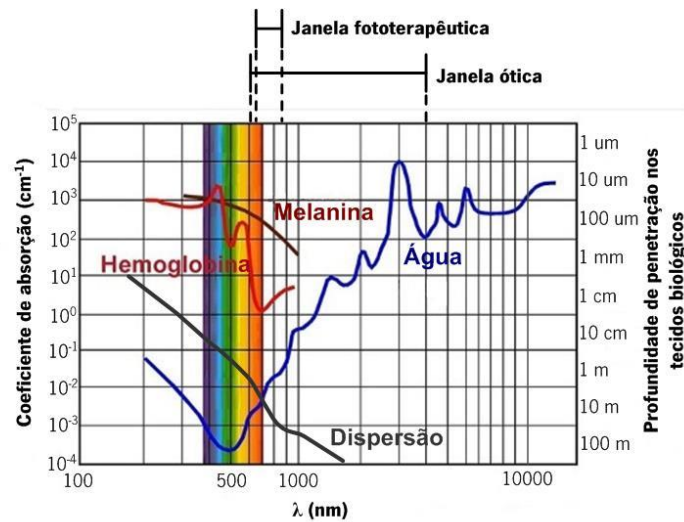


Figura 2.4 Representação do comportamento dos cromóforos naturais e da dispersão ao longo do  $\lambda$ .

### Dosimetria

Na PDT, para que exista uma ativação eficaz do PS, é necessário ter em consideração o  $\lambda$  de ativação do fármaco, mas também a intensidade da fonte de luz utilizada para ativar o fármaco [58].

Num procedimento clínico convencional, a luz é aplicada no TL com uma determinada taxa de fluência, que corresponde ao fluxo de energia radiante, denominada potência ótica ( $P_o$ ), por unidade de área ( $A_{TL}$ ) de TL, conforme descrito na equação 2.1. A taxa de fluência é aplicada durante um determinado intervalo de tempo ( $\Delta t$ ), ate atingir a dose de luz desejada, conforme descrito na equação 2.2 [50], [51].

$$\text{Taxa de fluência (mW/cm}^2\text{)} = \frac{P_o}{A_{TL}} \quad (2.1)$$

$$\text{Dose de luz (J/cm}^2\text{)} = \frac{P_o \times 10^{-3}}{A_{TL}} \cdot \Delta t \quad (2.2)$$

A dose de luz aplicada na PDT é bastante importante, tendo em conta que condiciona a ativação do PS e a posterior destruição do TL. Para tal, é necessário que o TL absorva uma determinada quantidade de energia por volume, para que a energia absorvida pelo PS seja a

suficiente para provocar o efeito desejado [50], [69]. No entanto, como já foi referido, os tecidos biológicos são caracterizados como meios túrbidos, apresentando forte absorção e dispersão. Deste modo, quando um feixe de luz incide num tecido, este perde intensidade à medida que o vai penetrando, devido à forte absorção e dispersão existente [67]. Desta forma, é bastante difícil de prever o comportamento de um feixe de luz quando este interage com determinado tecido e consequentemente determinar a dose de luz que é necessária para aplicar no mesmo tecido. A escolha das doses de luz para o tratamento de diversas patologias baseiam-se exclusivamente no resultado de testes clínicos e na literatura médica [45], [50], [58].

## **2.3 Procedimentos**

Na realização da PDT como já foi mencionado, é administrada uma determinada quantidade de PS ao paciente. A quantidade administrada depende do fármaco, e considerando os fármacos administrados intravenosamente, no caso das porfirinas, a dose de fármaco encontra-se no intervalo 2 – 5 mg/kg de massa corporal, enquanto que, no caso de alguns PSs mais recentes, a dose de fármaco encontra-se no intervalo 0.1 – 0.5 mg/kg de massa corporal. É importante referir que estas doses de fármaco não são críticas para o paciente, tendo em conta que, as doses mínimas que podem induzir efeitos tóxicos em seres humanos se encontram no intervalo de 300 a 500 mg/kg de massa corporal [43], [50], [59], [64].

Dependendo dos PSs, pode ser ou não necessária a administração de anestesia ao paciente. No caso do Photofrin, este proporciona a terapia na ausência de dor para o paciente, já o 5-ALA, proporciona um tratamento mais doloroso, sendo necessária a administração de anestesia ao paciente [58], [70].

Um outro parâmetro a ter em consideração é a duração do intervalo entre a administração do fármaco e a irradiação com luz, que no caso da porfirinas pode durar entre 24 a 72 horas [43], [59], [64].

É necessário escolher também uma dose de luz adequada. A escolha da dose de luz depende do volume do TL, da quantidade de PS administrado e do tipo de PS [43], [50].

Após a realização do tratamento os pacientes ficam sujeitos à fotossensibilidade cutânea e devem ter cuidados especiais, como evitar a luz solar [43], [50]. Como mencionado anteriormente, os PSs da 1ª geração apresentam velocidades de eliminação de fármaco

reduzidas, o que leva à fotossensibilidade prolongada no tecido cutâneo. PSs mais recentes possuem uma velocidade de eliminação do fármaco maior e conseqüentemente, a duração da fotossensibilidade cutânea diminui consideravelmente.

Na Tabela 2.2 apresentam-se exemplos de alguns PSs, bem como, os  $\lambda$ s de absorção, o tipo de administração do PS, as doses de fármaco, a duração do  $\Delta t$  da administração PS – luz, as doses de luz e a durabilidade da fotossensibilidade cutânea [43], [50], [59], [64].

**Tabela 2.2** Exemplos de alguns PSs e os respectivos parâmetros para a realização da PDT.

PS	$\lambda$ (nm)	Administração	Dose de PS (mg/kg)	$\Delta t$ PS – luz (h)	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Eliminação do PS
<b>Photofrin</b>	630	intravenosa	2 – 5	48 – 72	100 – 200	4 – 8 semanas
<b>Foscan</b>	652	intravenosa	0,1 – 0,2	24 – 96	5 – 20	4 – 6 semanas
<b>Photochlor</b>	665	intravenosa	0,15	24 – 48	150	< 3 dias
<b>Laserphyrin</b>	664	intravenosa	0,5 – 3,5	4	150	3 – 7 dias
<b>Visudyne</b>	689	intravenosa	0,3	3 – 5	50	24 h
<b>Purlytin</b>	664	intravenosa	1,2	24	200	2 semanas
<b>Lutrin</b>	732	intravenosa	0,6 – 7,2	3	150	24 h
<b>Tookad</b>	763	intravenosa	2 – 4	0,5	360	< 20 min
<b>Photosens</b>	675	intravenosa	0,5 – 0,8	24 – 72	150	24 h
<b>5-ALA</b>	635	oral	30 – 60	3 – 6	85 – 120	24 – 48 h

Na aplicação de uma dose de luz específica, é necessário definir o valor da taxa de fluência, de forma a poder calcular a duração do tratamento, conforme descrito na equação 2.2. Segundo a literatura, valores de taxa de fluência muito reduzidos têm dificuldade em induzir a morte celular, responsável pela redução ou eliminação total do TL, principalmente em TLs mais profundos, enquanto que, valores superiores a 250 mW/cm<sup>2</sup> são responsáveis por provocar o efeito hipertérmico<sup>35</sup> nos tecidos, o qual origina a redução dos níveis de  $O_2$ , diminuindo a eficiência da PDT [71]–[73]. Foi também comprovado que os valores mais baixos de taxa de fluência apresentam melhores resultados terapêuticos, do os que valores mais elevados [72], [74]. É referido na literatura que, na presença de um PS, nomeadamente, o 5-ALA, foi utilizada uma fonte de luz LASER com  $\lambda$  de 635 nm, para o tratamento de gliomas<sup>36</sup> esferoides humanos.

<sup>35</sup> É o termo associado à elevação das temperaturas de um organismo vivo a patamares capazes de comprometer, ou mesmo de colapsar, os seus metabolismos.

<sup>36</sup> Tumor de células gliais, as quais, protegem, nutrem e dão suporte aos neurónios. Este tipo de tumores pode ocorrer no encéfalo, na medula espinhal ou junto aos nervos periféricos.

Foram realizadas as aplicações de doses de luz de 1.5, 3 e 6 J/cm<sup>2</sup> durante um  $\Delta t$  de 1 hora com uma taxa de fluência de 0.42, 0.83 e 1.7 mW/cm<sup>2</sup>, respetivamente, ou durante um  $\Delta t$  de 24 horas com uma taxa de fluência de 17, 35 e 70  $\mu$ W/cm<sup>2</sup>, respetivamente, obtendo-se um efeito fotodinâmico satisfatório, inibindo significativamente o crescimento do tumor, à taxa de fluência mais reduzida [75]. Verifica-se, no entanto, que quanto menor é a taxa de fluência, maior é o  $\Delta t$ , tal como se pode comprovar através da relação presente na equação 2.2.

As fontes de luz maioritariamente utilizadas aquando da PDT são fontes de luz LASER, isto porque são capazes de produzir uma elevada  $P_0$  e possuem uma largura espectral bastante estreita, no entanto apresentam também um custo elevado. Os LEDs, ao contrário dos LASERs, produzem uma  $P_0$  mais baixa, uma maior largura espectral e um custo reduzido.

Segundo a literatura, a utilização de LEDs na realização da PDT produz resultados bastante satisfatórios. Na presença de um PS, nomeadamente, o corante azul de metileno, fontes de luz LED de cor vermelha com o seu máximo de emissão espectral nos 663 nm, são capazes de produzir um efeito fotodinâmico satisfatório, inibindo eficazmente o crescimento de bactérias (*Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*), leveduras (*Candida albicans*) e de microcrustáceos (*Artemia salina*), com doses de luz de 2, 4, 6 e 12 J/cm<sup>2</sup>, durante 10, 20, 30 e 60 minutos, respetivamente, o que corresponde a uma taxa de fluência de cerca de 3.3 mW/cm<sup>2</sup>. Tal é possível, devido ao elevado  $\epsilon$  na zona vermelha do espectro visível, característico do PS utilizado, apresentando-se o seu pico máximo de  $\epsilon$  aproximadamente nos 665 nm, tal como se pode visualizar na Figura 2.5 [76], [77]. Neste caso específico, o valor da taxa de fluência é fixo e é alterado o  $\Delta t$  e quanto maior o respetivo  $\Delta t$  mais positivo é o resultado.

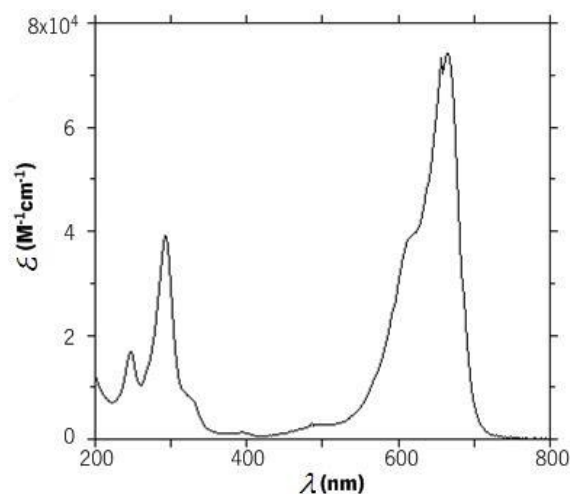


Figura 2.5 Espectro do  $\epsilon$  do PS azul de metileno.

Uma outra abordagem que é importante mencionar é a combinação de taxas de fluência de valor reduzido com altas doses de fármaco, bem como, taxas de fluência de valor elevado com baixas doses de fármaco, com  $\Delta t$  de tratamento constante. Segundo a literatura, ambas as abordagens são eficazes, no entanto, quando se utilizam valores reduzidos de taxa de fluência combinados com altas doses de fármaco, embora seja obtida uma resposta favorável por parte do TL, os tecidos normais são mais afetados. Valores elevados de taxa de fluência combinados com baixas doses de fármaco fornecem uma resposta eficaz do TL, na ausência de toxicidade significativa para o tecido normal, promovendo a redução da fotossensibilidade cutânea e um menor tempo de tratamento [59], [78].

### 3 Requisitos necessários para a introdução de um módulo de Fototerapia Dinâmica na cápsula endoscópica

Como já foi referido, a Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) consiste na administração de uma dose específica de um fármaco fotossensível (PS, do inglês, *Photosensitizer*) ao paciente, o qual após um intervalo de tempo apropriado se acumula nos tecidos lesionados (TLs) e é posteriormente ativado através da irradiação por luz, com uma intensidade e  $\lambda$  específicos [41], [43], [45], [51], [58]. O  $\lambda$  condiciona a ativação do PS, sendo que cada fármaco tem um  $\lambda$  de ativação específico [57], [58]. A intensidade da luz associada à potência ótica ( $P_o$ ), que por sua vez se encontra diretamente relacionada com a taxa de fluência, é um fator determinante na PDT, tendo em conta que também condiciona a ativação do fármaco e como já foi mencionado, o seu valor máximo admissível é de 250 mW/cm<sup>2</sup> e valores muito reduzidos têm dificuldades em induzir a morte celular, responsável pela redução ou eliminação total do TL, principalmente em TLs mais profundos [58], [71]–[73].

Este capítulo apresenta todo o estudo efetuado relativamente aos requisitos necessários para a introdução de um módulo de PDT na cápsula endoscópica (CE). Apresenta-se o estudo da iluminação das CEs, incluindo a luz branca utilizada pelas CEs convencionais, bem como outras fontes de luz. É apresentada também a descrição dos filtros óticos baseados em filmes finos, os quais representam uma ferramenta que proporciona a obtenção de  $\lambda$ s pretendidos, bem como, o estudo da alimentação da CE. É também descrito um método que possibilita a comutação entre duas fontes de luz diferentes.

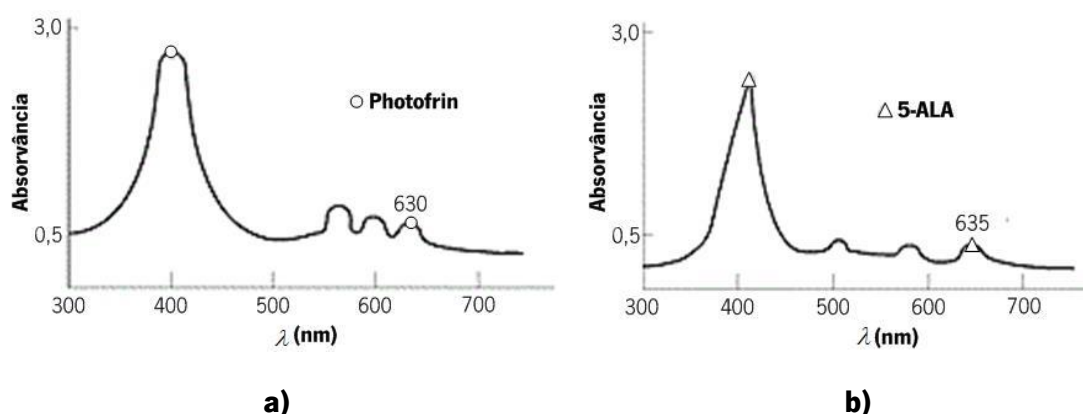
#### 3.1 Estudo da Iluminação da cápsula endoscópica

O sistema de iluminação das CEs é constituído por um conjunto de LEDs, sendo que, nas CEs convencionais são utilizados LEDs de luz branca, os quais são responsáveis pela iluminação da mucosa [45]. É importante referir que é difícil garantir uma iluminação uniforme da mucosa, especialmente numa CE, isto porque, a iluminação proveniente dos LEDs está diretamente relacionada com a sua disposição, a corrente elétrica administrada, o ângulo de projeção da luz,

a ausência de uma superfície plana da mucosa e a luminescência dos LEDs que é diferente em diferentes ângulos [79].

No estudo da iluminação da CE foram avaliados os LEDs de luz branca presentes num tipo de CE, bem como outras fontes de luz. A análise de todas as fontes de luz escolhidas teve como objetivo abordar a possibilidade da sua integrabilidade no módulo de PDT. Como já foi referido, um dos parâmetros mais importantes na escolha de uma fonte de luz que possibilite a PDT é o  $\lambda$ . Foi estipulado um  $\lambda$  de 630 nm associado à ativação do PS Photofrin aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) e utilizado para terapia no trato gastrointestinal (GI). Foi também considerado o  $\lambda$  de 635 nm associado à ativação do PS 5-ALA, o qual, se encontra em testes clínicos para a sua aplicação no trato GI [63].

Na Figura 3.1 apresentam-se os espectros de absorvância dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente [80].



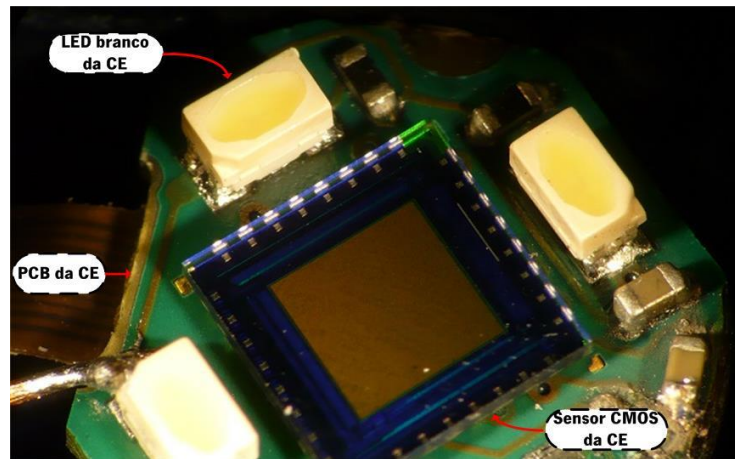
**Figura 3.1** Espectros de absorvância dos PSs **a)** Photofrin; **b)** 5-ALA.

Como se pode verificar através da análise da figura anterior, ambos os fármacos possuem um pico máximo de absorção na zona azul do espectro visível, no entanto, como já foi referido nesta zona a penetração da luz no tecido é mínima e, desta forma, os  $\lambda$ s de luz utilizados para a ativação dos fármacos são 630 nm para o Photofrin e 635 nm para o 5-ALA, ambos pertencentes à zona vermelha do espectro visível, onde a penetração da luz no tecido é maior. Apesar de serem estes os  $\lambda$ s mencionados na teoria para a ativação dos fármacos é possível visualizar através da Figura 3.1 que ambos os fármacos possuem uma absorvância superior a zero em todo o espectro.

Os LEDs de luz branca são caracterizados por possuírem uma contribuição de todas as cores do espectro visível, sendo assim, foi considerada a hipótese de filtrar a luz de um LED de luz



branca presente numa CE (Figura 3.2), de modo a obter os  $\lambda$ s pretendidos, verificando a emissão espectral relativa e tendo em consideração a intensidade luminosa nesses  $\lambda$ s após a aplicação de filtros, a qual é também um dos parâmetros essenciais na PDT.



**Figura 3.2** PCB (*Printed Circuit Board*) de uma CE com LEDs de luz branca e sensor CMOS.

Os LEDs que constituem o sistema de iluminação das CEs apresentam tecnologia SMT (*Surface-Mount Technology*) e possuem dimensões reduzidas, devido ao tamanho diminuto das mesmas. Sendo assim, os parâmetros tipo de tecnologia e dimensões foram tidos em consideração aquando da escolha de novas fontes de luz. Outro parâmetro importante e que foi também considerado foi o consumo de corrente elétrica, tendo em conta que está diretamente relacionado com o tempo de funcionamento da CE.

Na escolha das novas fontes de luz, além dos parâmetros referidos anteriormente, foi também considerado o espectro de emissão das mesmas, o qual se deve encontrar na região vermelha do espectro visível com o  $\lambda$  de máxima emissão espectral próximo dos 630 nm e dos 635 nm. Deste modo é possível obter uma maior intensidade luminosa nos  $\lambda$ s referidos.

As novas fontes de luz escolhidas para serem estudadas foram quatro LEDs de luz vermelha com dimensões equivalentes às dos LEDs de luz branca utilizados nas CEs nomeadamente, os modelos LR QH9F, LS Q976, LR VH9F da *OSRAM Opto Semiconductors* e o modelo KPHHS-1005SURCK da *Kingbright*. Foram também escolhidos dois LEDs de luz vermelha com dimensões e intensidade luminosa relativamente superiores à dos LEDs anteriores, nomeadamente o modelo ASMT-SRB4-PW505 da *AVAGO TECHNOLOGIES* e o modelo LR G6SP da *OSRAM Opto Semiconductors*.

Foi também avaliada uma fonte de luz LASER de cor vermelha, nomeadamente, um diodo LASER, modelo ML501P73 da *Mitsubishi*. A fonte de luz LASER foi escolhida, tendo em conta que possui a capacidade de produzir uma  $P_o$  maior do que aquela produzida pelos LEDs.

Todas as fontes de luz foram caracterizadas com um fotodetector, nomeadamente um fotodiodo, modelo S1336-5BQ da *Hamamatsu*, como é descrito no Subcapítulo 4.1 da presente dissertação. O modo de funcionamento do respetivo fotodiodo traduz-se na conversão de um sinal ótico num sinal elétrico, ou seja, converte a luz incidente na sua área fotossensível em corrente elétrica. Desta forma, com os valores de corrente elétrica obtidos é possível construir os espectros de emissão relativa e os espectros de potência radiante das fontes de luz. A potência radiante corresponde à  $P_o$  e pode ser obtida recorrendo à corrente elétrica medida pelo fotodiodo ( $I_f$ ) e à responsividade do fotodiodo ( $R_f$ ), presente no Anexo I, conforme descrito na equação 3.1 [81], [82].

$$R_f (A/W) = \frac{I_f}{P_o \times 10^{-3}} \quad (3.1)$$

Após a obtenção da distribuição espectral na forma de  $P_o$ , é possível efetuar a conversão para uma distribuição espectral na forma de fluxo luminoso ( $\Phi_v$ ), através da relação presente na equação 3.2. A  $P_o$  e o  $\Phi_v$  correspondem igualmente à potência emitida sob a forma de radiação luminosa, no entanto a  $P_o$  é um tipo de medida radiométrica e, como tal, não tem em consideração a sensibilidade do olho humano, enquanto que, o  $\Phi_v$  é um tipo de medida fotométrica e, como tal, tem em consideração a sensibilidade do olho humano [83], [84].

$$\Phi_v(lm) = K \int_{\lambda} P_o(\lambda) \cdot V(\lambda) d\lambda \quad (3.2)$$

onde,  $K$  é uma constante, nomeadamente 683 lm/W, que corresponde à eficiência luminosa absoluta em 555 nm,  $P_o(\lambda)$  corresponde à  $P_o$  em cada  $\lambda$  e  $V(\lambda)$  é a função fotópica da eficiência luminosa relativa (normalizada em 555 nm), presente no Anexo II.

Através valor de  $\Phi_v$  obtido é possível efetuar uma comparação entre este e aquele fornecido pelos *datasheets* das fontes de luz. Desta forma, considerando o valor típico de  $\Phi_v$  mencionado

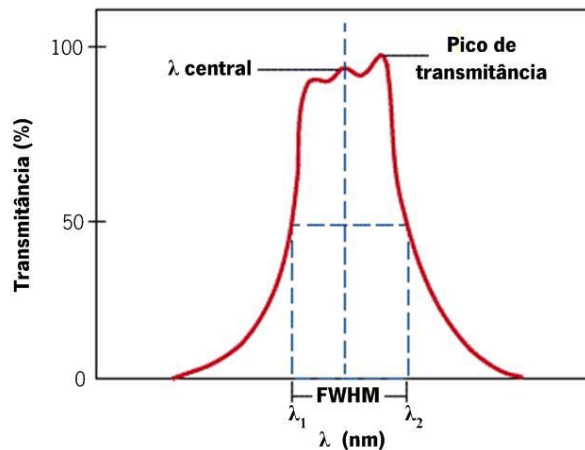
nos *datasheets* é possível efetuar a correção relativamente ao  $\Phi_v$ , obtido, e assim calcular, novamente através da equação 3.2, as  $P_o(\lambda)$ , mais próximas da realidade.

Posto isto, é possível determinar a taxa de fluência, descrita na secção 2.2.3, efetuando o quociente entre  $P_o$  e o valor da área fotossensível do fotodiodo ( $A_f$ ), nomeadamente 0.057 cm<sup>2</sup>, no caso do fotodiodo utilizado, como se apresenta descrito na equação 3.3 [85]. Desta forma, é possível comparar os valores da taxa de fluência obtidos com aqueles que são referidos na teoria.

$$\text{Taxa de fluência (mW/cm}^2\text{)} = \frac{P_o}{A_f} \quad (3.3)$$

### 3.2 Filtros óticos baseados em filmes finos

Considerando que é bastante difícil obter uma fonte de iluminação com o seu máximo de emissão espectral nos  $\lambda$ s pretendidos, foi considerada a aplicação de filtros óticos baseados em filmes finos. Os filtros óticos considerados baseiam-se no fenómeno de interferência da luz, descrito pelo cientista inglês Thomas Young, sendo que este fenómeno representa a sobreposição de duas ou mais ondas num mesmo ponto, resultando assim na interferência destrutiva ou construtiva, conforme será descrito posteriormente [86]. Estes filtros proporcionam a reflexão de determinados  $\lambda$ s, a transmissão de outros e podem ser do tipo passa-baixo, passa-alto, passa-banda ou rejeita-banda, sendo que aqui serão abordados os passa-banda, os quais permitem a transmissão de  $\lambda$ s numa faixa estreita, em torno de um  $\lambda$  específico e, respetivamente, são caracterizados pela sua largura de banda (FWHM, do inglês, *Full-Width-Half-Maximum*), a qual corresponde à largura de banda em 50 % do pico de transmitância, e pelo seu  $\lambda$  central, o qual corresponde à média aritmética dos  $\lambda$ s em 50 % do pico de transmitância (Figura 3.3) [87], [88].



**Figura 3.3** Filtro passa-banda com a representação do pico de transmitância, do  $\lambda$  central e do FWHM [89].

Na figura anterior, apresenta-se a ilustração de um filtro passa-banda, em que o FWHM e o  $\lambda$  central são dados, respetivamente, por:

$$FWHM = \lambda_2 - \lambda_1 \quad (3.4)$$

$$\lambda_{central} = \frac{\lambda_2 + \lambda_1}{2} \quad (3.5)$$

Os materiais a escolher para constituir os filtros óticos podem ser de dois tipos: metálicos ou dielétricos, sendo que aqui serão escolhidos os dielétricos. As vantagens e desvantagens dos referidos materiais serão descritas posteriormente.

Na presente dissertação, apenas serão descritos os conceitos fundamentais para a compreensão dos filtros óticos baseados em filmes finos e da interação da luz com os mesmos.

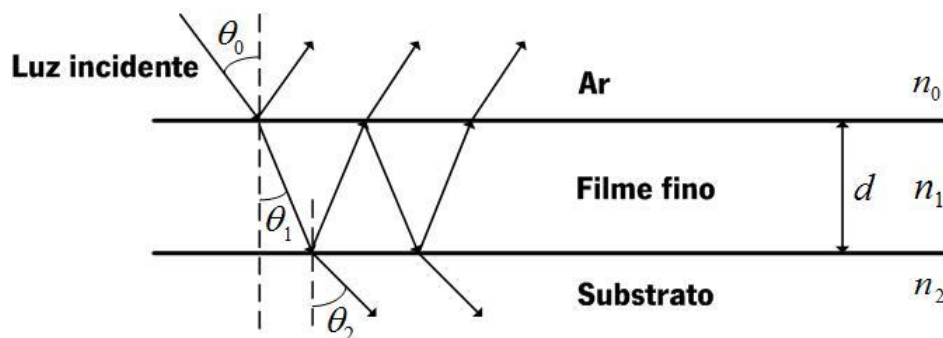
### 3.2.1 Propriedades óticas dos filmes finos

A luz, considerada um fenómeno eletromagnético, é descrita pelos mesmos princípios teóricos inerentes a todas as formas de radiação eletromagnética, nomeadamente pelas equações de Maxwell, as quais são extensamente descritas em [82], [87].

Os filmes finos são camadas de materiais, cuja espessura física ( $d$ ) pode variar entre frações de nm e cerca de  $1 \mu\text{m}$ .

De forma a compreender a interação da luz com um filme fino (Figura 3.4) é necessário ter em consideração três aspetos predefinidos. O primeiro é que a amplitude de reflexão da luz em qualquer fronteira, entre dois meios, é dada por  $(1 - \rho)/(1 + \rho)$ , onde  $\rho$  é a razão dos índices de refração ( $n_s$ ). A refletância (razão da irradiação) corresponde ao quadrado da amplitude. O segundo aspeto a ter em consideração é que existe um desvio de fase de  $180^\circ$  sempre que a reflexão ocorre num meio com menor  $n$  que o meio adjacente, e existe um desvio de fase de  $0^\circ$  sempre que o contrário se verifique, ou seja, sempre que o meio apresente maior  $n$  que o adjacente. Por último, o terceiro aspeto a ter em consideração é quando a luz se divide em duas componentes através da reflexão no topo e no fundo de um filme fino, estas componentes voltam a recombinar-se de maneira a que a amplitude resultante será a diferença das amplitudes das duas componentes, se o desvio de fase relativo é de  $180^\circ$  (interferência destrutiva) ou será a soma das amplitudes, se o desvio de fase relativo é de  $0^\circ$  (interferência construtiva) [87].

Como se pode verificar através da análise da Figura 3.4, a luz incidente, proveniente do meio incidente, ou seja, o ar, sofre múltiplas reflexões e refrações entre as duas interfaces que separam os três meios, nomeadamente, o ar, o filme fino e o substrato, o qual, normalmente é vidro ótico [82]. O  $n$  é uma medida do abrandamento da velocidade da onda eletromagnética, quando esta incide em determinado meio. Considerando a onda eletromagnética proveniente do meio incidente, a amplitude total refletida é dada pelo somatório de todas as contribuições dos raios refletivos para o meio incidente. Do mesmo modo, a amplitude total transmitida, é dada pelo somatório de todas as contribuições dos raios transmitidos para o substrato [82].



**Figura 3.4** Representação esquemática da propagação de uma onda eletromagnética através de um filme fino, depositado num substrato.

De seguida será efetuada uma pequena descrição das principais equações inerentes às estruturas baseadas em filmes finos. Uma descrição mais detalhada e a derivação de algumas das equações apresentadas pode ser encontrada em [82], [86], [87].

A alteração de fase dos feixes de luz que atravessam o filme fino  $j$ ,  $\delta_j$ , é dada por:

$$\delta_j = \frac{2\pi \cdot n_j \cdot d_j \cdot \cos \theta_j}{\lambda_i} \quad (3.6)$$

onde,  $n_j$  corresponde ao  $n$  do filme fino  $j$ ,  $d_j$  é a espessura física do filme fino  $j$ ,  $\theta_j$  corresponde ao ângulo de incidência da luz no filme fino  $j$  e  $\lambda_i$  corresponde ao  $\lambda$  da luz incidente.

Sabendo o ângulo de incidência  $\theta_0$ , é possível determinar o valor de  $\theta_j$ , através da lei de Snell, descrita da seguinte forma:

$$n_0 \cdot \sin \theta_0 = n_j \cdot \sin \theta_j = n_s \cdot \sin \theta_s \quad (3.7)$$

onde, o sufixo  $s$  refere-se ao substrato.

A matriz característica de um filme fino  $M_j$ , responsável por descrever o comportamento de um filme fino  $j$  é apresentada na equação 3.8.

$$M_j = \begin{bmatrix} \cos \delta_j & \frac{\sin \delta_j}{n_j} \\ n_j \cdot \sin \delta_j & \cos \delta_j \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

Considerando os campos elétrico ( $E$ ) e magnético ( $H$ ) presentes numa interface incidente,  $a$ , e os transmitidos numa interface final  $b$ , nomeadamente,  $E_a$ ,  $H_a$  e  $E_b$ ,  $H_b$ , é possível obter uma relação entre os componentes dos campos presentes nestas duas interfaces através da matriz característica, tal como é descrito na seguinte equação.

$$\begin{bmatrix} E_a \\ H_a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \delta_j & \frac{\sin \delta_j}{n_j} \\ n_j \cdot \sin \delta_j & \cos \delta_j \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} E_b \\ H_b \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

A equação 3.9 normalizada obtém-se através da divisão por  $E_b$ :

$$\begin{bmatrix} \frac{E_a}{E_b} \\ \frac{H_a}{E_b} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} B \\ C \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \delta_j & \frac{\sin \delta_j}{n_j} \\ n_j \cdot \sin \delta_j & \cos \delta_j \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 \\ n_{j+1} \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

onde,  $B$  e  $C$ , representam o campos  $E$  e  $H$  normalizados na interface incidente, quantidades que serão consideradas aquando da extração das propriedades de sistemas de filmes finos.

A admitância ótica ( $Y$ ) de uma estrutura de filmes finos, descrita na equação 3.11, é numericamente igual ao  $n$ . A  $Y$  ou o  $n$ , são responsáveis por conectar os campos  $E$  e  $H$ .

$$Y = \frac{H_a}{E_a} = \frac{C}{B} \quad (3.11)$$

Para conjunto de  $L$  camadas de filmes finos, é considerada a seguinte equação:

$$\begin{bmatrix} B \\ C \end{bmatrix} = \left\{ \prod_{j=1}^L \begin{bmatrix} \cos \delta_j & \frac{\sin \delta_j}{n_j} \\ n_j \cdot \sin \delta_j & \cos \delta_j \end{bmatrix} \right\} \cdot \begin{bmatrix} 1 \\ n_s \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

A equação 3.12 resume-se ao produto das matrizes características de cada um dos filmes finos, pela ordem correta. Como já mencionado, o índice  $j$  corresponde ao número da camada, sendo que,  $j=1$  corresponde à camada adjacente ao meio incidente, e o sufixo  $s$  refere-se ao substrato.

A refletância ( $R$ ), a transmitância ( $T$ ) e a absorvância ( $A$ ) de uma estrutura multicamada encontram-se relacionadas através da seguinte expressão:

$$1 = R + T + A \quad (3.13)$$

onde, a  $R$  encontra-se descrita na equação 3.14, a  $T$  encontra-se descrita na equação 3.15,  $n_0$  corresponde ao  $n$  do meio incidente e  $n_s$  corresponde ao  $n$  do substrato.

$$R = \left( \frac{n_0 \cdot B - C}{n_0 \cdot B + C} \right)^2 \quad (3.14)$$

$$T = \frac{4 \cdot n_0 \cdot \text{Re}(n_s)}{(n_0 \cdot B + C)^2} \quad (3.15)$$

Após calcular o valor da  $R$  e da  $T$  é possível calcular o valor da  $A$ , simplesmente por resolver a equação 3.13 em ordem a  $A$ .

A matriz característica pode ser simplificada se a espessura ótica dos filmes finos corresponder a um número inteiro de um quarto do  $\lambda$  ( $\lambda/4$ ) ou de meio  $\lambda$  ( $\lambda/2$ ).

Se  $\delta = \frac{\pi}{2}$ ,  $\cos \delta = 0$  e  $\sin \delta = 1$ , a camada é um número ímpar de  $\lambda/4$  e a matriz característica é dada por:

$$\pm \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ n & 0 \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Relativamente à matriz descrita na equação 3.16, se um conjunto de filmes finos possui uma admitância de  $Y$ , a adição de um número ímpar de camadas de  $\lambda/4$  com admitância  $n'$ , altera a admitância do conjunto de camadas para  $n'^2/Y$ . Desta forma, torna-se simples o cálculo das propriedades de um conjunto de camadas com espessura ótica de  $\lambda/4$ .

Se  $\delta = \pi$ ,  $\cos \delta = -1$  e  $\sin \delta = 0$ , a camada é um número inteiro de  $\lambda/2$  e a matriz característica é dada por:

$$\pm \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

A matriz apresentada na equação 3.17 corresponde à matriz unitária e como tal, esta não tem qualquer interferência na  $R$  ou na  $T$  de um conjunto de camadas. As camadas compostas por uma espessura ótica de  $\lambda/2$  são referidas como camadas ausentes e no cálculo das propriedades de um conjunto de camadas, estas podem ser totalmente omitidas sem afetarem os resultados.



Concluindo, se o filme possuir uma espessura ótica de  $\lambda/4$ ,  $3\lambda/4$ , ...,  $x\lambda/4$ , sendo  $x$  um número inteiro ímpar, a  $R$  da estrutura tem o seu pico máximo ou mínimo, consoante o  $n$  do filme é maior ou menor que o  $n$  do substrato, respetivamente. Para uma espessura ótica de  $\lambda/2$ ,  $2\lambda/2$ , ...,  $x\lambda/2$ , sendo  $x$  um número inteiro, a  $R$  da estrutura não varia com a  $R$  do substrato sem filme [82].

Devido à simplicidade dos conjuntos de camadas que envolvem espessuras óticas de  $\lambda/2$  e de  $\lambda/4$ , os projetos dos filtros óticos baseiam-se na maior parte das vezes em frações de  $\lambda/4$  de espessura ótica, de um  $\lambda$  de referência. Usualmente apenas dois tipos de materiais são utilizados na projeção de filtros óticos de filmes finos, um de alto  $n$  e um de baixo  $n$ . Por vezes, é ainda utilizado um terceiro tipo de material, em conjunto com os dois referidos, composto por um  $n$  intermédio [87].

### 3.2.2 Projeto dos filtros óticos

Após a descrição das propriedades óticas dos filmes finos, serão aqui descritos os dois tipos de filtros óticos baseados em filmes finos estudados, nomeadamente, os filtros óticos multicamadas e os *Fabry-Perot*. Serão descritos os tipos de materiais escolhidos para uma posterior fabricação destes filtros e também a constituição da sua estrutura.

#### ***Materiais***

Como já foi mencionado, os materiais a escolher para constituir os filtros óticos podem ser de dois tipos, sendo eles, metálicos ou dielétricos.

Os materiais metálicos apresentam elevadas perdas por absorção, o que constitui a sua principal desvantagem. A absorção de radiação durante um longo período de tempo pode causar o aumento da temperatura e, conseqüentemente, causar danos mecânicos nas camadas. No entanto, com a utilização deste tipo de materiais é possível a construção de filtros óticos com um número reduzido de camadas, o que constitui a sua principal vantagem [86], [87], [90].

Os materiais dielétricos proporcionam a construção de filtros óticos com melhor desempenho, visto que, estes materiais permitem uma elevada refletividade e apresentam poucas perdas por absorção. Apesar destas vantagens, este tipo de materiais também possui

uma particular desvantagem, que é o fato de, para serem eficazes, necessitam da deposição de um elevado número de camadas, utilizando para tal dois ou mais materiais dielétricos diferentes, com espessuras bem definidas [86], [87].

Sendo assim, tendo em conta as vantagens e desvantagens dos materiais acima descritos e o tipo de filtro requerido, nomeadamente um filtro passa-banda que permita a transmissão de um pequeno intervalo de  $\lambda$ s e a reflexão de todos os outros, os materiais dielétricos são os ideais para este tipo de filtros. Como já foi referido, na construção dos filtros óticos, pelo menos, dois materiais dielétricos diferentes devem ser utilizados, um de alto  $n$ , representado pela letra “H” e um de baixo  $n$ , representado pela letra “L”. Na Tabela 3.1 apresentam-se alguns dos materiais dielétricos do tipo H e L, nomeadamente, o dióxido de titânio ( $TiO_2$ ), o nitreto de silício ( $Si_3N_4$ ), o dióxido de silício ( $SiO_2$ ) e o fluoreto de magnésio ( $MgF_2$ ), e os seus respetivos  $n$ s num determinado  $\lambda$  [87].

**Tabela 3.1** Exemplos de alguns materiais dielétricos candidatos, do tipo H e L.

	<b>Materiais dielétricos</b>	<b><math>\lambda</math> (nm)</b>	<b><math>n</math></b>
<b>H</b>	<i>TiO<sub>2</sub></i>	550	2,385
	<i>Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub></i>	550	2,033
<b>L</b>	<i>SiO<sub>2</sub></i>	550	1,455
	<i>MgF<sub>2</sub></i>	550	1,384

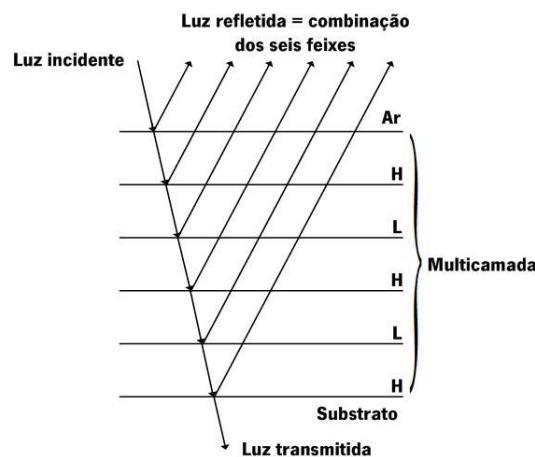
A combinação entre materiais do tipo H com elevado  $n$  e do tipo L com reduzido  $n$ , é considerada a combinação ideal de materiais dielétricos para constituir os filtros óticos. Através da Tabela 3.1, pode verificar-se que a respetiva combinação é encontrada com o  $TiO_2$  e o  $MgF_2$ . No entanto, a combinação de materiais mais utilizada é  $TiO_2$  com  $SiO_2$ , isto porque, estes materiais apresentam boas características no que corresponde ao desempenho ótico, tais como, elevada refletividade e reduzido FWHM, com baixas perdas por absorção. São também materiais duros o que torna praticamente impossível a sua remoção do substrato, e apresentam um processo de deposição bem caracterizado [87], [91]. Ambas as combinações serão no entanto abordadas através da ferramenta de simulação de filtros óticos, *software* TFCalc™ 3.5 da *Software Spectra, Inc*, e os seus  $n$ s para diferentes  $\lambda$ s apresentam-se no Anexo III. Os valores correspondentes ao  $TiO_2$  e ao  $SiO_2$  fazem parte da base de dados da *Software Spectra, Inc* e os valores de  $MgF_2$  foram obtidos através da base de dados da *Filmetrics, Inc*.

**Estrutura**

Como já foi referido, dois tipos de filtros serão abordados, nomeadamente, os filtros óticos multicamada e os *Fabry-Perot*.

Os filtros óticos multicamada são estruturas compostas por um substrato sobre o qual, são depositadas diversas camadas alternadas de dois materiais, nomeadamente um material do tipo H e um material do tipo L, normalmente, com espessuras óticas de  $\lambda/4$ , cada. O número de camadas, a espessura física de cada camada, o  $n$  do substrato e o  $n$  dos materiais utilizados para as camadas, determinam a característica espectral do filtro [82], [86], [87].

Na Figura 3.5 apresenta-se uma ilustração da estrutura de um filtro ótico multicamada, o qual, consiste num filtro ótico altamente refletor. A luz refletida nas camadas com alto  $n$  (camadas H) não sofre qualquer tipo de desvio de fase, enquanto que, a luz refletida nas camadas com baixo  $n$  (camadas L) sofre uma alteração de fase de  $180^\circ$ . As várias componentes da luz incidentes produzidas pela reflexão nas diferentes interfaces surgem em fase na primeira interface e, deste modo, os feixes recombinam-se construtivamente. Deste modo, é possível tornar a  $R$  eficaz, da estrutura representada na Figura 3.5 bastante alta, simplesmente por aumentar o número de camadas. O valor de  $R$  máximo de um determinado número ímpar de camadas, é sempre obtido com as camadas tipo H nos extremos do filtro, tal como se verifica na figura seguinte [86], [87].



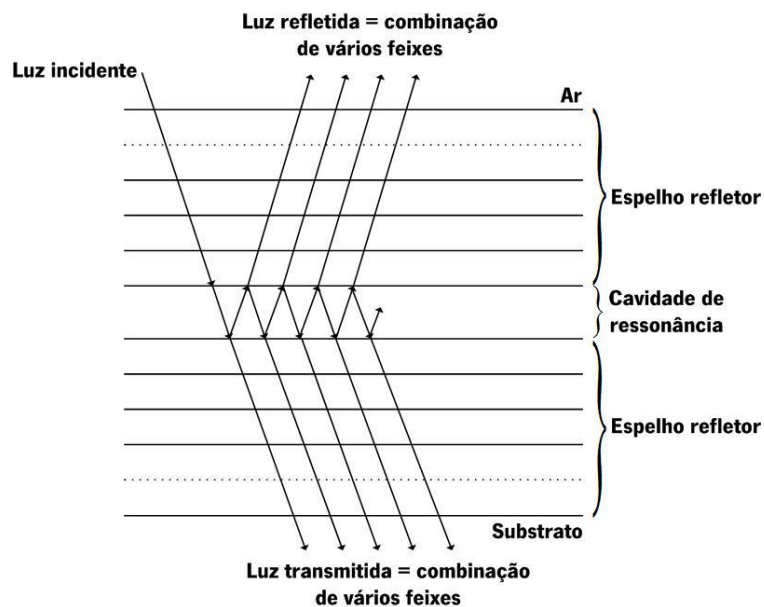
**Figura 3.5** Estrutura de um filtro ótico multicamada com 5 camadas.

Neste tipo de estruturas, a  $R$  permanece elevada apenas para um determinado intervalo de  $\lambda$ s, sendo que, fora do referido intervalo a  $R$  decresce para valores abruptamente baixos. Deste

modo, a combinação de diversas camadas com espessuras específicas resulta no espectro de  $R$  com um máximo e um mínimo em  $\lambda$ s específicos. Devido a este comportamento, as estruturas multicamada podem ser utilizadas como filtros óticos. Este tipo de estruturas, como já referido, são altamente refletoras e transmitem apenas o que não refletem, tornando-se assim, uma ótima abordagem para a construção de filtros óticos passa-banda [87].

Os filtros óticos multicamada consistem num conjunto  $L$  de camadas de filmes finos e, como tal, as equações que os caracterizam encontram-se descritas a partir da equação 3.12, inclusive.

Os filtros óticos *Fabry-Perot* possuem uma estrutura constituída por uma cavidade de ressonância, situada entre dois espelhos refletoras paralelos, tal como se pode ver através da Figura 3.6 [87], [91], [92].



**Figura 3.6** Estrutura de um filtro ótico *Fabry-Perot*.

Ambos os espelhos refletoras são constituídos por uma estrutura multicamada altamente refletora, tal como a apresentada na Figura 3.5. Como já foi referido, as estruturas multicamada altamente refletoras são constituídas por 2 materiais, nomeadamente um do tipo H e um do tipo L, normalmente com espessuras óticas de  $\lambda/4$ , cada. Por outro lado, a cavidade de ressonância neste tipo de filtros é constituída por um único material, do tipo HH ou do tipo LL (Figura 3.7), conforme o número de camadas do filtro e normalmente a sua espessura ótica é de  $\lambda/2$  [87].

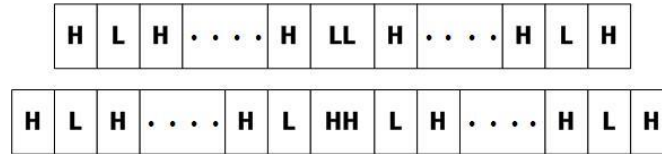


Figura 3.7 Tipos de cavidades de ressonância de um filtro óptico *Fabry-Perot*.

Quando um feixe de luz incide num dos espelhos do filtro e atinge a cavidade de ressonância, parte da luz é refletida para o exterior e parte é transmitida. A luz transmitida para a cavidade do filtro sofre múltiplas reflexões entre os espelhos, de modo que a luz interfere consigo mesma, múltiplas vezes. Apenas os  $\lambda$ s que entram em ressonância na cavidade, conseguem ser transmitidos. Aqui ocorre o fenómeno de interferência construtiva e a sua ocorrência depende do  $\lambda$  da luz incidente e da  $d$  da cavidade de ressonância ( $d_r$ ). Todos os restantes  $\lambda$ s que não atingem a cavidade de ressonância sofrem o fenómeno de interferência destrutiva e conseqüentemente, não são transmitidos [82], [87].

As principais equações que caracterizam este tipo de filtros óticos apresentam-se de seguida [87], [91], [92].

A equação que demonstra o princípio de funcionamento destes filtros é a seguinte:

$$\delta = \frac{2\pi \cdot n_r \cdot d_r \cdot \cos \theta}{\lambda_t} = q \cdot \pi \tag{3.18}$$

onde,  $\delta$  corresponde à espessura da fase do filme fino,  $q$  é a ordem de interferência do filtro,  $n_r$  é o  $n$  da cavidade de ressonância e  $\lambda_t$  é o  $\lambda$  a ser transmitido.

Através de uma abordagem simples, é possível a realização dos cálculos analíticos deste tipo de filtros, considerando  $q = 1$  e uma incidência normal da luz. Desta forma,  $d_r$  pode ser calculada através da seguinte fórmula:

$$d_r = \frac{\lambda_t}{2 \cdot n} \tag{3.19}$$

onde,  $\lambda_t$  é o  $\lambda$  a ser transmitido pelo filtro.

A partir da equação anterior e para a transmissão de um mesmo  $\lambda$ , a espessura física das camadas constituídas por uma espessura ótica de  $\lambda/4$  de um filtro ótico *Fabry-Perot* podem ser calculadas através da seguinte equação:

$$d_m = \frac{\lambda_t}{4 \cdot n} \quad (3.20)$$

Na projeção de filtros óticos, o método normal de conceção de filtros óticos é dimensionar uma possível estrutura inicial e avaliar o desempenho da respetiva estrutura através de um *software* de simulação de filtros óticos que possibilite também o ajuste da estrutura de modo a obter o melhor desempenho possível do filtro ótico [86].

### **3.2.3 *Software* de simulação de filtros óticos**

Como já mencionado anteriormente, o *software* de simulação de filtros óticos utilizado na presente dissertação foi o TFCalc™ 3.5.14 da *Software Spectra, Inc.* Este *software* permite a simulação da resposta espectral de diferentes estruturas de filtros óticos e também a sua otimização de modo a obter o resultado pretendido. Após cada simulação, este *software* possibilita a análise do pico de  $T$  dos filtros, bem como, do seu FWHM.

Introduzindo os materiais a utilizar no respetivo *software* e introduzindo uma estrutura inicial de um filtro ótico com as espessuras óticas das camadas definidas, é possível através da simulação, alterar manualmente o valor das espessuras físicas das camadas e introduzir/remover manualmente camadas até obter o  $\lambda$  pretendido. Através da ferramenta de otimização disponibilizada pelo *software* é também possível a otimização de um determinado número de camadas até atingir a aproximação máxima aos alvos definidos previamente. No caso da otimização, o *software* consegue calcular as espessuras ótimas das camadas de forma a tentar aproximar ao máximo os valores dos alvos pré-estabelecidos, os quais, são definidos consoante o pico de  $T$  máximo pretendido. Com esta ferramenta é também possível fazer com que o *software* adicione diversas camadas até que atinja a estrutura ótima, pré-definida através dos alvos.

Na Figura 3.8 apresenta-se a interface inicial que surge aquando da criação de um novo filtro, no *software* referido [86], [93].

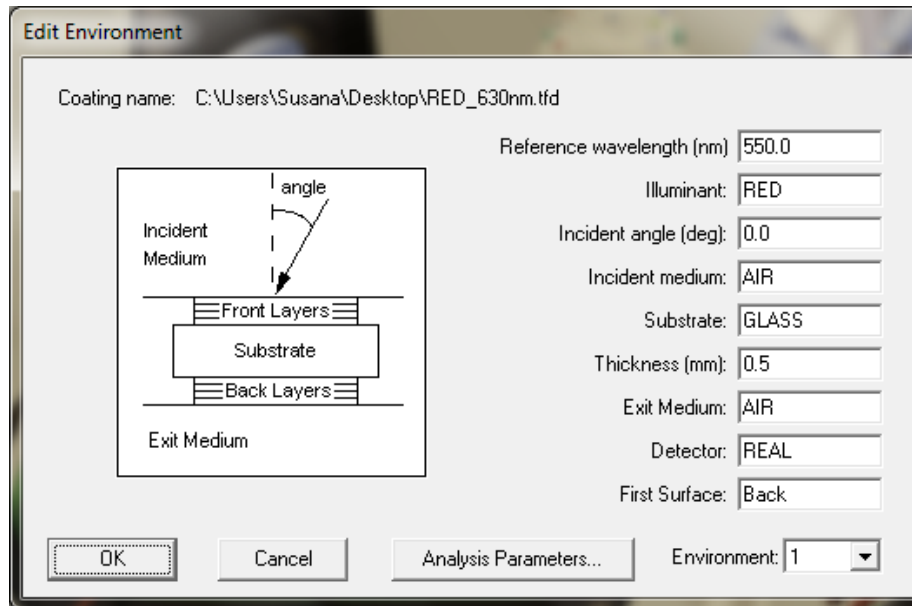


Figura 3.8 Interface do menu inicial do *software* TFCalc™ 3.5.14.

Através do menu presente na figura anterior, é possível especificar alguns parâmetros relevantes na simulação de filtros óticos:

- o  **$\lambda$  de referência** refere-se ao  $\lambda$  utilizado para a especificação da espessura ótica de  $\lambda / 4$  das camadas. Considerando a espessura ótica, este é  $\lambda$  central do filtro ótico;
- o **iluminante** refere-se à luz incidente, e é escolhido através da base de dados de iluminantes do *software*. Novos iluminantes podem ser acrescentados à respetiva base de dados, bastando para isso introduzir os valores dos  $\lambda$ s e a respetiva intensidade relativa para cada  $\lambda$ , de cada novo iluminante introduzido. Antes de serem escolhidos, os novos iluminantes devem ser primeiramente introduzidos na base de dados do *software*. O iluminante utilizado foi o referente à fonte de luz vermelha que apresentou os melhores valores de intensidade luminosa nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, após a caracterização com o fotodetector, conforme apresentado no Subcapítulo 4.1;
- o **ângulo de incidência** refere-se ao ângulo de incidência do iluminante medido a partir da normal em relação ao substrato. Este pode variar entre  $0^\circ$  e  $89.999^\circ$ . Na presente dissertação foi considerado um ângulo de incidência de  $0^\circ$ ;

- o **meio incidente** refere-se ao meio entre a fonte de luz e o substrato, e é escolhido através da base de dados de substratos do *software*. Neste caso o meio incidente considerado foi o ar;
- o **substrato** escolhido para depositar as camadas de filmes finos foi o vidro. Os substratos são escolhidos a partir da base de dados de substratos do *software*. Novos substratos podem ser acrescentados à respetiva base de dados, bastando para isso introduzir os valores dos  $\lambda$ s e o respetivo  $n$  para cada  $\lambda$ , de cada novo substrato introduzido. Antes de serem escolhidos, os novos substratos devem ser primeiramente introduzidos na base de dados do *software*. É possível definir também a **espessura** do substrato, a qual foi ajustada para 0.5 mm, que corresponde à espessura do vidro utilizado;
- o **meio de saída** corresponde ao meio que a luz encontra após ultrapassar o substrato e o filtro ótico, respetivamente. Este é também escolhido através da base de dados de substratos do *software*. Neste caso o meio de saída considerado foi o ar;
- o **detetor** é escolhido através da base de dados de detetores do *software*. Novos detetores podem ser acrescentados à respetiva base de dados, bastando para isso introduzir os valores dos  $\lambda$ s e a respetiva eficiência para cada  $\lambda$ , de cada novo detetor introduzido. Antes de serem escolhidos, os novos detetores devem ser primeiramente introduzidos na base de dados do *software*. De forma a aproximar as simulações o máximo possível da realidade, foi utilizado um detetor real, correspondente ao fotodetetor utilizado, nomeadamente, um fotodiodo, modelo S1336-5BQ da *Hamamatsu*, o qual foi introduzido no *software*;
- a **primeira superfície** é a superfície na qual a luz incide em primeiro lugar. Pode ser selecionada entre “Front” ou “Back”, sendo que “Front” significa que a luz encontra as camadas frontais primeiro e “Back” significa que a luz vem do meio de saída. Nas simulações realizadas foi considerado que a luz vem do meio incidente e a primeira superfície selecionada foi “Back”, isto porque, os filtros óticos foram idealizados de forma a que, a fonte de luz atravessasse primeiro o substrato, depois as camadas do filtro ótico e finalmente encontrasse o meio de saída.



### 3.3 Estudo da alimentação da cápsula endoscópica

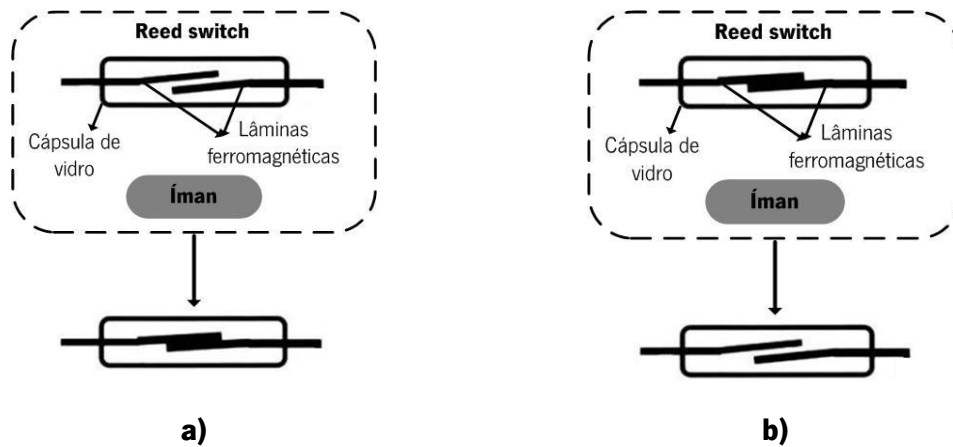
A CE estudada possui duas baterias com capacidade de alimentar todos os componentes da cápsula (LEDs, sistema de aquisição de imagens, sistema de transmissão, etc), durante aproximadamente 8 horas. As baterias mencionadas correspondem ao modelo 399 da *Energizer*, as quais, ligadas em série, possuem uma tensão nominal de 3.10 V e uma capacidade típica de 57.60 mAh. Para que fosse possível a introdução de uma nova fonte de luz na CE, mantendo todos os componentes de origem, e de modo a evitar ao máximo interferir com o funcionamento normal da cápsula, foi escolhida uma nova bateria para ser introduzida na mesma. Esta bateria correspondente ao modelo DL1/3N da *Duracell* e apresenta uma tensão nominal de 3 V e uma capacidade típica de 160 mAh. Desta forma, com esta nova bateria, é possível alimentar todo o sistema da CE durante aproximadamente 8 horas, remanescendo ainda uma capacidade de 102.40 mAh para a nova fonte de luz.

Ambas as baterias são não-recarregáveis e é importante referir que a nova bateria possui dimensões relativamente superiores às das duas baterias originais, o que irá influenciar no tamanho da CE.

### 3.4 Estudo da comutação entre duas fontes de luz diferentes

A melhor abordagem de uma CE com um módulo de PDT, requer, não só, a introdução de uma nova fonte de luz que possibilite o tratamento via PDT, mas também, a preservação dos LEDs de luz branca de origem. De forma a possibilitar a comutação entre as diferentes fontes de luz foi abordada a introdução de *reed switches* na CE. Os *reed switches* consistem em interruptores elétricos operados através da aplicação de um campo magnético (obtido através de um íman, por exemplo) e são basicamente constituídos por duas lâminas ferromagnéticas, geralmente compostas por ferro e níquel, hermeticamente seladas numa cápsula de vidro. No interior da cápsula de vidro, encontra-se um gás inerte, onde as lâminas são mergulhadas, de modo a evitar a sua oxidação ou deformação mecânica [94]. É importante também referir que este tipo de *switches* possuem uma tecnologia SMT e dimensões apropriadas, possibilitando assim a sua introdução na CE.

Este tipo de *switches* podem funcionar de dois modos, aberto ou fechado, tal como se pode visualizar através da Figura 3.9.



**Figura 3.9 a)** *Reed switch* no modo aberto; **b)** *Reed switch* no modo fechado.

Relativamente aos *reed switches* que funcionam no modo aberto, as lâminas ferromagnéticas encontram-se inicialmente muito próximas, sem que exista contato entre elas, e após a aplicação de um campo magnético, é induzida a magnetização das lâminas resultando no contato elétrico entre elas [95]. Normalmente, um *reed switch* no modo aberto, após a aplicação de um campo magnético, garante um circuito fechado, possibilitando a fluência da corrente elétrica, ativando assim um componente específico.

Os *reed switches* que funcionam no modo fechado operam de modo inverso, ou seja, as lâminas ferromagnéticas encontram-se em contato e após a aplicação de um campo magnético, existem uma separação entre elas [95]. Habitualmente, este tipo de *switch*, após a aplicação de um campo magnético, garante um circuito aberto, impossibilitando a fluência da corrente elétrica, desativando assim um componente específico.

Com estes dois tipos de *reed switches* é então possível a idealização de um modo de comutação entre os dois tipos de luz referidos anteriormente. Para que tal seja possível, é necessário que ambas as fontes de luz sejam ligadas diretamente à bateria. Para a ligação dos LEDs de luz branca é utilizado um *reed switch* no modo fechado e para a ligação da nova fonte de luz é utilizado um *reed switch* no modo aberto. Desta forma, é fácil de perceber que na ausência de um campo magnético, os LEDs de luz branca encontram-se ligados e a nova fonte de luz encontra-se desligada, enquanto que, na presença de um campo magnético ocorre o processo inverso.

Exemplos de *reed switches* no modo aberto e no modo fechado foram estudados a partir dos modelos MK24-A-2 e MK24-B-3, respetivamente, ambos da *Meder Electronics*.

O sistema idealizado teve em consideração que o campo magnético seria provocado pelo íman externo (EPM, do inglês, *External Permanent Magnet*) já desenvolvido para a locomoção das CEs. Caso o pequeno íman introduzido no interior da CE (IPM, do inglês, *Internal Permanent Magnet*) possua um campo magnético igual ou superior ao valor mínimo capaz de ativar os *reed switches*, este deverá ser acoplado a um escudo magnético, o qual deverá ser colocado entre o IPM e os *switches*, de modo a não influenciar a ativação dos últimos.

É importante referir que o sistema de ativação da CE convencional estudada é efetuado através de um *reed switch* magnético que esta possui de origem. Sendo assim, na presença de campo magnético a CE encontra-se desligada e na ausência deste, liga-se [96]. O *reed switch* da CE funciona de modo diferente dos *reed switches* descritos anteriormente, isto porque, este encontra-se soldado num PCB que possui um determinado circuito que influencia o funcionamento do *switch*, o qual é desconhecido. Sendo assim, o *reed switch* encontra-se inicialmente no modo fechado, na presença de campo magnético, e conseqüentemente a CE encontra-se desligada. Na ausência de campo magnético, existe uma separação entre as lâminas ferromagnéticas presentes no *reed switch*, e conseqüentemente, a CE é ativada.

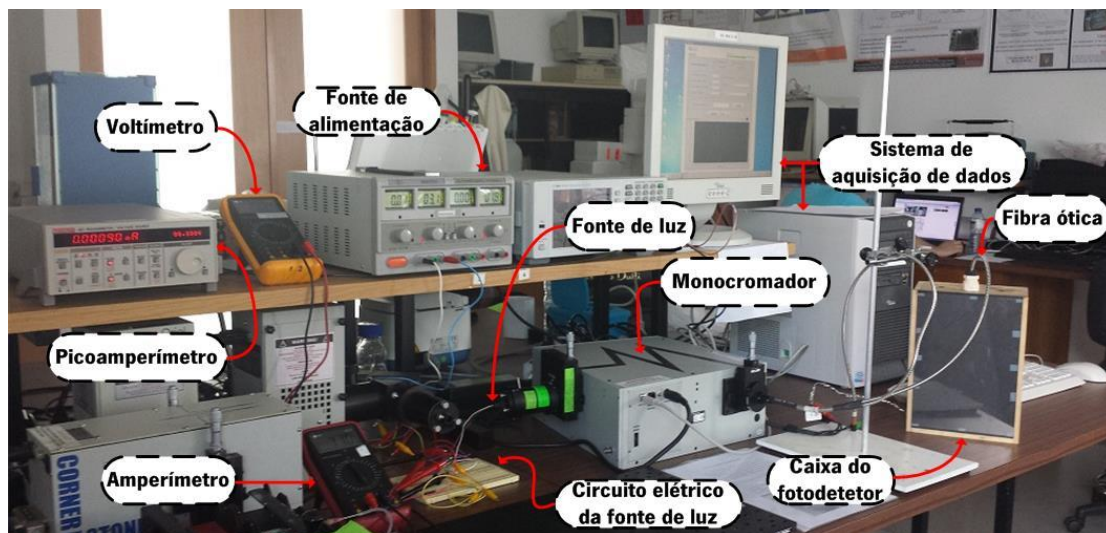


## 4 Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados da caracterização das fontes de luz, da simulação dos filtros óticos, dos cálculos efetuados relativamente à autonomia da bateria e dos testes efetuados com os *reed switches*, bem como a análise desses resultados.

### 4.1 Caracterização das fontes de luz

Para que fosse possível a caracterização das fontes de luz foi necessária a obtenção dos seus espectros de luz. Os espectros foram obtidos através do sistema ótico existente no laboratório da Escola de Engenharia da Universidade do Minho, em Gualtar. O sistema mencionado apresenta-se na Figura 4.1 e é constituído por um monocromador (*Oriel Cornerstone*, modelo: 260 1/4 m da *Newport*), uma fibra ótica (modelo: 77533 da *Newport*), um fotodetetor, nomeadamente um fotodiodo (modelo: S1336-5BQ da *Hamamatsu*), um picoamperímetro (modelo: 487 da *Keithley*) e um sistema de aquisição de dados, desenvolvido pelos alunos do laboratório (*software Spectronic 2.1*).

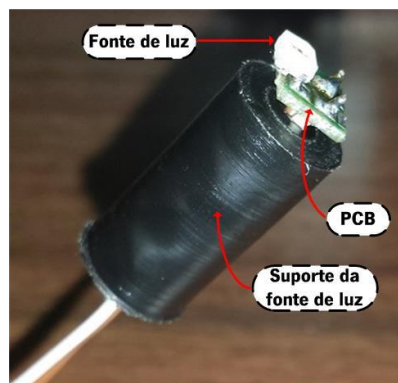


**Figura 4.1** Sistema ótico presente no laboratório da Escola de Engenharia da Universidade do Minho, em Gualtar.

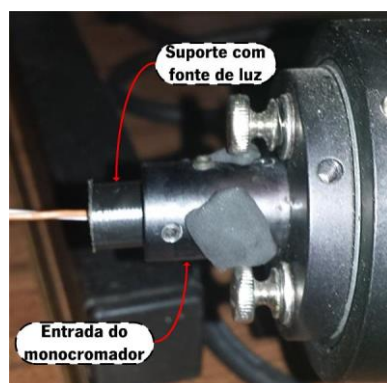
À entrada do monocromador é colocada a fonte de luz a caracterizar, à saída do monocromador é colocada a fibra ótica que transporta o feixe de luz até à entrada do fotodiodo, que se encontra ligado ao picoamperímetro, o qual, em conjunto com o monocromador se

## Resultados

encontram ligados ao computador para possibilitar a recolha dos dados. A entrada do monocromador tem uma forma circular e, sendo assim, foram construídos suportes de cor preta e em forma cilíndrica onde, em um dos seus extremos foram colocadas as fontes de luz (Figura 4.2 a)). Desta forma, as fontes de luz foram colocadas à entrada do monocromador (Figura 4.2 b)), evitando ao máximo a interferência da luz ambiente. De modo a evitar ao máximo a interferência da luz ambiente aquando das medições, foi elaborado um pequeno sistema para colocar o fotodetetor (Figura 4.2 c)). A caixa do fotodetetor foi pintada de preto na parte exterior e fixado dentro de uma caixa, na qual foi efetuada uma abertura ao mesmo nível do fotodíodo para que a fibra ótica passasse ate à entrada do mesmo. A fibra foi posicionada em frente ao fotodíodo através de um suporte de cor preta inserido dentro da caixa, a qual, foi totalmente forrada, interiormente, com cartolina preta. Por fim, antes da realização de quaisquer testes, a caixa é totalmente fechada, tal como se pode visualizar na Figura 4.1.



a)



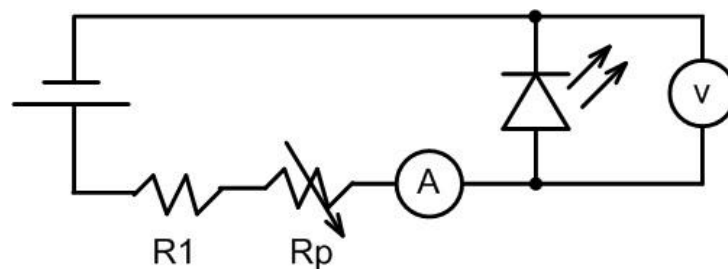
b)



c)

**Figura 4.2** a) Suporte da fonte de luz; b) Suporte com fonte de luz inserido na entrada do monocromador; c) Sistema do fotodetetor.

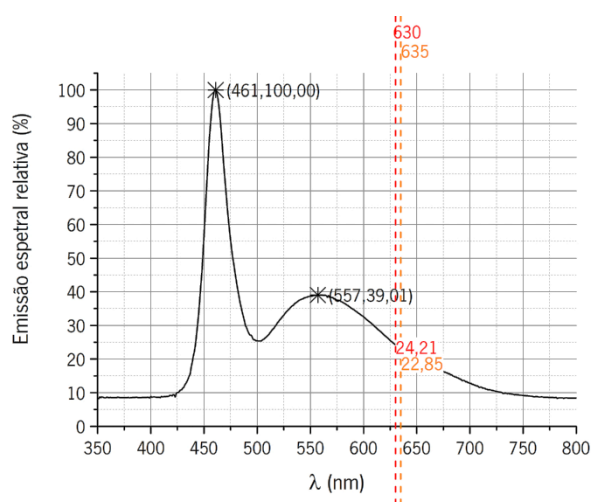
Para ligar as fontes de luz de modo a possibilitar a aquisição dos dados, foi utilizada uma fonte de alimentação (modelo: HY300SD-3 da *Mastech*) e foi montado um circuito elétrico em série, cujo seu diagrama se apresenta descrito na Figura 4.3. Com este circuito é possível através do ajuste das resistências, controlar a corrente elétrica que passa para a fonte de luz, e é também possível controlar a tensão aos terminais da fonte de luz, utilizando para tal, um amperímetro em série e um voltímetro em paralelo, respetivamente, tal como se pode visualizar na figura seguinte.



**Figura 4.3** Circuito elétrico em série para ligar um LED, constituído pela fonte de alimentação, por uma resistência R1, um potenciômetro Rp, um amperímetro A, um LED e um voltímetro V.

### 4.1.1 Luz branca

Como uma primeira abordagem, foi considerada a hipótese de filtrar a luz branca utilizada nas cápsulas endoscópicas (CEs) de forma a obter os  $\lambda$ s desejados. Na Figura 4.4 apresenta-se o gráfico da sua emissão espectral relativa.



**Figura 4.4** Espectro de emissão relativa de um LED de luz branca utilizado em CEs.

Sabendo que o LED de luz branca utilizado, quando incorporado na respetiva CE é alimentado a 3.1 V, correspondente à tensão nominal das baterias originais da CE, e possui nos seus terminais uma tensão de 2.85 V, foram estes os parâmetros utilizados aquando da sua caracterização.

Como se pode verificar, através da figura anterior, nos 630 nm e nos 635 nm, a emissão espectral relativa tem o valor de 24.21 % e de 22.85 %, respetivamente. Após a aplicação de filtros óticos, a intensidade luminosa, nos  $\lambda$ s referidos, seria bastante reduzida e, deste modo, o LED de luz branca apresentado não é passível de ser utilizado para a aplicação em questão.

### 4.1.2 Outras fontes de luz

Como uma segunda abordagem, foram estudadas outras fontes de luz, nomeadamente de cor vermelha, de forma a obter o máximo de emissão espectral e uma intensidade luminosa elevada nos  $\lambda$ s desejados. Na Figura 4.5 apresentam-se os espectros de emissão relativa de quatro LEDs de luz vermelha estudados.

Considerando a nova bateria escolhida, as fontes de luz aqui abordadas foram alimentadas com a fonte de alimentação a 3 V de forma a simular a alimentação fornecida pela mesma. Sabendo que quanto maior a corrente elétrica que passa para o LED, maior é a intensidade luminosa produzida por este, uma das condições aquando da caracterização das novas fontes de luz escolhidas foi permitir a passagem do valor máximo de corrente elétrica para os LEDs respeitando, no entanto, o valor de tensão máxima aos seus terminais, garantindo sempre o seu bom funcionamento. Ambos os valores de corrente elétrica e tensão foram estabelecidos consoante os *datasheets* de todas as novas fontes de luz estudadas.

Como se pode verificar através da Figura 4.5, nenhum dos LEDs apresentou um máximo de emissão espectral quer nos 630 nm quer nos 635 nm, no entanto, o modelo LR QH9F apresenta o maior valor de emissão espectral relativa, nos  $\lambda$ s referidos, quando comparado com os outros três modelos. Nos 630 nm o valor da emissão espectral relativa é de 66.65 % e nos 635 nm é de 94.24 %. Tendo em consideração a emissão espectral relativa, o modelo referido apresenta-se como uma boa opção quando comparado com o LED de luz branca presente nas CEs, que apenas possuía um valor de emissão espectral relativa de apenas 24.21 % e 22.85 %, nos 630 nm e 635 nm respetivamente. Relativamente aos quatro LEDs referidos, este seria então o eleito como sendo a melhor opção, no entanto, além do máximo de emissão espectral relativa próximo



dos  $\lambda$ s pretendidos, outro parâmetro, ainda mais importante, a ter em consideração é a elevada intensidade luminosa.

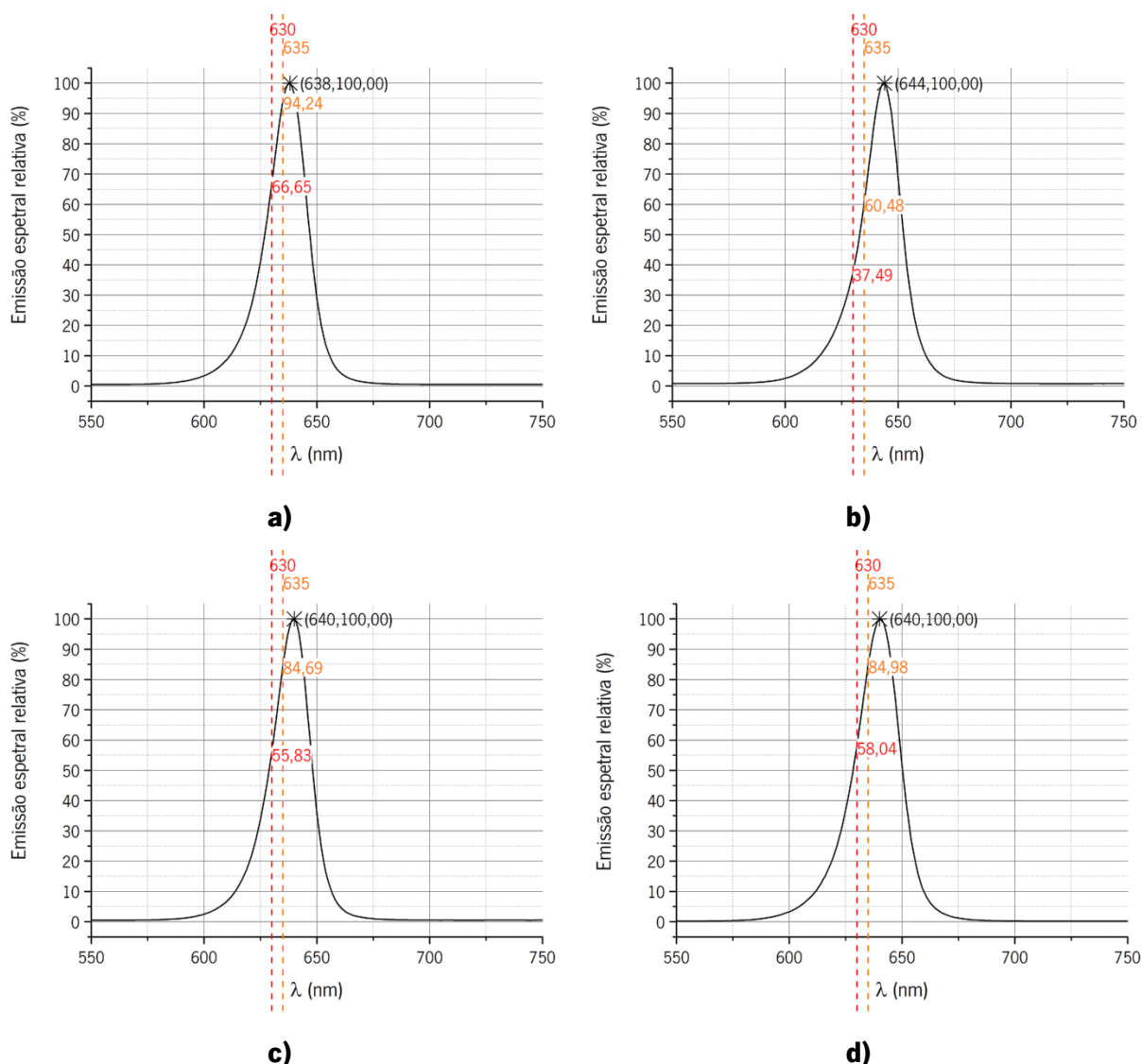


Figura 4.5 a) LR QH9F; b) LS Q976; c) LR VH9F; d) KPHHS-1005SURCK.

Na Tabela 4.1 são apresentados os valores de emissão espectral relativa, de potência ótica ( $P_o$ ) e de taxa de fluência, referentes aos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm dos quatro LEDs de luz vermelha analisados. São também apresentados os valores totais de  $P_o$  e de taxa de fluência, isto é, o somatório de todos os valores de  $P_o$  e de taxa de fluência, ao longo do intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm, isto porque, segundo os espectros de absorção dos fármacos Photofrin e 5-ALA, apresentados no Subcapítulo 3.1, a absorção no intervalo referido é sempre superior a zero, condicionando assim a ativação dos fármacos fotossensíveis (PSs, do inglês, *Photosensitizers*), efetuada não só por um único  $\lambda$  mas sim, por um intervalo de  $\lambda$ s.

## Resultados

**Tabela 4.1** Valores de emissão espectral relativa, de  $P_o$ , de taxa de fluência, referentes aos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e valores de  $P_o$  total e de taxa de fluência total dos quatro LEDs de luz vermelha analisados.

Fonte de luz	$\lambda$ (nm)	Emissão espectral relativa (%)	$P_o$ (mW)	$P_o$ total (mW)	Taxa de fluência (mW/cm <sup>2</sup> )	Taxa de fluência total (mW/cm <sup>2</sup> )
<b>LR QH9F</b>	630	66,65	$1,58 \times 10^{-01}$	5,64	2,77	98,93
	635	94,24	$2,21 \times 10^{-01}$		3,89	
<b>LS Q976</b>	630	37,49	$7,61 \times 10^{-02}$	4,91	1,33	86,10
	635	60,48	$1,22 \times 10^{-01}$		2,14	
<b>LR VH9F</b>	630	55,83	$1,91 \times 10^{-01}$	7,89	3,35	138,37
	635	84,69	$2,88 \times 10^{-01}$		5,05	
<b>KPHHS- 1005SURCK</b>	630	58,04	$9,98 \times 10^{-02}$	4,42	1,75	77,47
	635	84,98	$1,45 \times 10^{-01}$		2,54	

Através da Tabela 4.1 verifica-se que embora o modelo LR QH9F apresente os melhores valores de emissão espectral relativa, aquele que apresenta uma maior taxa de fluência nos  $\lambda$ s pretendidos e conseqüentemente no intervalo de  $\lambda$ s considerado, é o modelo LR VH9F. No entanto, sendo que, a taxa de fluência se encontra diretamente relacionada com o  $\Delta t$  do tratamento, foram estudadas outras fontes de luz, nomeadamente LEDs com a maior intensidade luminosa possível.

Foram então, estudadas duas novas fontes de luz, também na região vermelha do espectro visível, de forma a obter, novamente, o máximo de emissão espectral e uma maior intensidade luminosa nos  $\lambda$ s desejados. Estas novas fontes de luz, como já foi referido, possuem dimensões e intensidade luminosa relativamente superiores às mencionadas anteriormente. Os parâmetros utilizados na caracterização destes dois LEDs foram os mesmos que foram utilizados nos quatro LEDs referidos acima, ou seja, fonte de alimentação a 3 V e a passagem do valor máximo de corrente elétrica para os LEDs. Na Figura 4.6 apresentam-se os espectros de emissão relativa de dois LEDs de luz vermelha estudados.

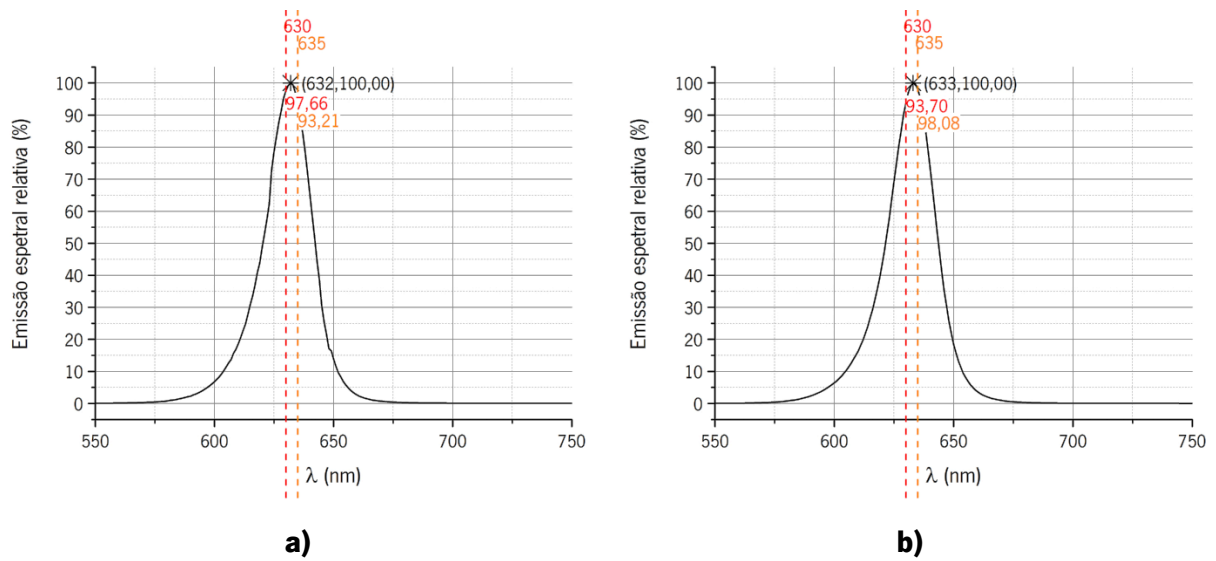


Figura 4.6 a) ASMT-SRB4-PW505; b) LR G6SP.

Através da análise dos gráficos da figura anterior, verifica-se que no  $\lambda$  de 630 nm, o modelo ASMT-SRB4-PW505 é o que possui maior emissão espectral relativa, no entanto, no  $\lambda$  de 635 nm é o modelo LR G6SP que apresenta a maior emissão espectral relativa. Desta forma, o modelo escolhido para um  $\lambda$  de 630 nm seria o ASMT-SRB4-PW505 e para um  $\lambda$  de 635 nm seria o LR G6SP. No entanto, é importante a análise dos valores de taxa de fluência de ambos os modelos nos  $\lambda$ s referidos e no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm (taxa de fluência total), os quais se apresentam na Tabela 4.2.

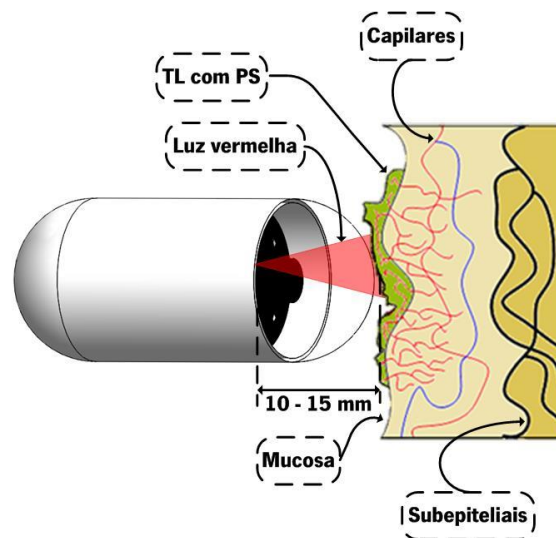
Tabela 4.2 Valores de emissão espectral relativa, de  $P_o$ , de taxa de fluência, referentes aos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e valores de  $P_o$  total e de taxa de fluência total dos dois LEDs de luz vermelha analisados.

Fonte de luz	$\lambda$ (nm)	Emissão espectral relativa (%)	$P_o$ (mW)	$P_o$ total (mW)	Taxa de fluência (mW/cm <sup>2</sup> )	Taxa de fluência total (mW/cm <sup>2</sup> )
ASMT-SRB4-PW505	630	97,66	1,96	51,82	34,38	909,19
	635	93,21	1,86			
LR G6SP	630	93,70	3,74	104,20	65,56	1828,10
	635	98,08	3,88			

Através da Tabela 4.2 é possível verificar que os melhores valores de taxa de fluência, para ambos os  $\lambda$ s, são apresentados pelo modelo LR G6SP. Sendo assim, é possível concluir que, de todas as fontes de luz analisadas até este ponto, a que se apresenta como melhor abordagem

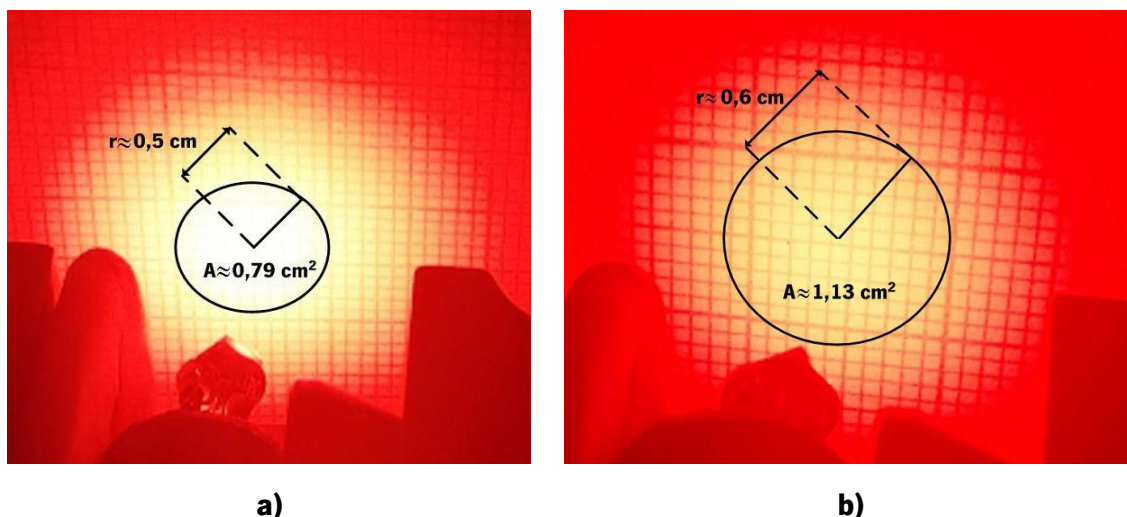
para fazer parte de um módulo de Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) para a CE é o modelo LR G6SP, isto porque é o que apresenta o maior valor de taxa de fluência nos  $\lambda$ s pretendidos e conseqüentemente no intervalo de  $\lambda$ s considerado, possibilitando assim um  $\Delta t$  de tratamento mais reduzido, quando comparado com o obtido com as outras fontes de luz estudadas.

É importante referir, que todas as fontes de luz foram analisadas considerando a área fotossensível do fotodiodo ( $A_f$ ) para o cálculo da taxa de fluência de cada fonte de luz. Desta forma, todas as fontes de luz foram comparadas entre si, considerando a mesma área, no entanto, esta não corresponde á área real projetada pelo feixe de luz das respectivas fontes de luz. Desta forma, depois de eleita a melhor fonte de luz para a aplicação em causa, foi medida a área da projeção do feixe de luz do modelo escolhido, nomeadamente, LR G6SP. A área foi medida considerando que a distância da fonte de luz à superfície do tecido lesionado (TL) se encontrasse entre os valores de 10 – 15 mm, tal como se encontra ilustrado na figura seguinte.



**Figura 4.7** Representação da distância considerada, da fonte de luz escolhida à superfície da mucosa.

Desta forma, na Figura 4.8 encontram-se as áreas de projeção dos feixes de luz do modelo LR G6SP para 10 e 15 mm de distância ao TL, respetivamente. Posteriormente, nas Tabelas 4.3 e 4.4 encontram-se os valores do  $\Delta t$  de tratamento obtidos através da equação 2.2 apresentada na secção 2.2.3 da presente dissertação, para a  $P_o$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm, e para a  $P_o$  total, respetivamente, considerando as áreas de projeção dos feixes de luz para 10 e 15 mm de distância ao TL e as doses de luz mencionadas na teoria para o caso dos PSs Photofrin e 5-ALA.



**Figura 4.8** Área de projeção do feixe de luz do modelo LR G6SP para **a)** 10 mm de distância; **b)** 15 mm de distância.

Como se pode verificar através da figura anterior, as áreas consideradas foram as correspondentes a uma aproximação ao campo de radiação principal emitido pela fonte de luz, o qual corresponde ao ponto central mais intenso. À medida que a distância aumenta, o ponto central torna-se menos intenso, dado que, a radiação emitida pela fonte de luz divide-se por uma área maior.

**Tabela 4.3** Valores do  $\Delta t$  de tratamento, considerando a  $P_o$  nos  $\lambda$  s de 630 nm e 635 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente.

PS	$\lambda$ (nm)	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Distância ao TL (mm)	Área (cm <sup>2</sup> )	$P_o$ (mW)	$\Delta t$ de tratamento (h)			
						85 J/cm <sup>2</sup>	100 J/cm <sup>2</sup>	120 J/cm <sup>2</sup>	200 J/cm <sup>2</sup>
Photofrin	630	100 – 200	10	0,79	3,74	–	6	–	12
			15	1,13		–	8	–	17
5-ALA	635	85 – 120	10	0,79	3,88	5	–	7	–
			15	1,13		7	–	10	–

Através da Tabela 4.3, considerando o valor  $P_o$  unicamente nos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm para o caso da ativação dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, obtém-se o valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 7 horas para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e de 14 horas e 30 minutos para uma dose de luz de 200 J/cm<sup>2</sup>, no caso do Photofrin, e um valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 6 horas para uma dose de luz de 85 J/cm<sup>2</sup> e de 8 horas e 30 minutos para uma dose de luz de 120 J/cm<sup>2</sup>, no caso do 5-ALA.

## Resultados

**Tabela 4.4** Valores do  $\Delta t$  de tratamento, considerando a  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$  s de 550 – 700 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente.

PS	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Distância ao TL (mm)	Área (cm <sup>2</sup> )	$P_o$ total (mW)	$\Delta t$ de tratamento (min)			
					85 J/cm <sup>2</sup>	100 J/cm <sup>2</sup>	120 J/cm <sup>2</sup>	200 J/cm <sup>2</sup>
Photofrin	100 – 200	10	0,79	104,20	–	13	–	25
		15	1,13		–	18	–	36
5-ALA	85 – 120	10	0,79	104,20	11	–	15	–
		15	1,13		15	–	22	–

Através da Tabela 4.4, considerando o valor  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm para o caso da ativação dos PSs Photofrin e 5-ALA, obtém-se o valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 15 minutos e 30 segundos para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e de 30 minutos e 30 segundos para uma dose de luz de 200 J/cm<sup>2</sup>, no caso do Photofrin, e um valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 13 minutos para uma dose de luz de 85 J/cm<sup>2</sup> e de 18 minutos e 30 segundos para uma dose de luz de 120 J/cm<sup>2</sup>, no caso do 5-ALA.

No caso da fonte de luz LASER estudada, nomeadamente o díodo LASER, verificou-se que para atingir a  $P_o$  mencionada no *datasheet* deste tipo de fonte de luz, é necessária a administração de uma elevada corrente elétrica ao díodo LASER o que, conseqüentemente se traduz na necessidade de uma fonte de alimentação de tensão elevada, superior aos 3 V fornecidos pela nova bateria.

## 4.2 Simulação dos filtros óticos baseados em filmes finos

De forma a centrar o espetro da fonte de luz escolhida, nomeadamente o modelo LR G6SP, presente na Figura 4.6 b) na secção 4.1.2, nos  $\lambda$ s pretendidos de 630 nm e 635 nm foram efetuadas simulações de filtros óticos baseados em filmes finos de forma a discutir a sua aplicabilidade à fonte de luz escolhida.

Foram efetuadas simulações de filtros óticos multicamada e *Fabry-Perot*, com 7, 9, 11 e 13 camadas em que, no caso dos filtros *Fabry-Perot* de 7 e 11 a cavidade de ressonância é constituída por um material de de baixo  $n$ , ou seja, do tipo “L” e no caso dos filtros *Fabry-Perot* de 9 e 13 a cavidade de ressonância é constituída por um material de alto  $n$ , ou seja, do tipo

“H”. Em ambos os tipos de filtros foi estipulado que as camadas presentes nos extremos dos filtros seriam sempre do tipo H de forma a garantir maior refletividade, tal como é referido na teoria.

Para os respetivos filtros foram também estudadas duas combinações de materiais dielétricos, nomeadamente o  $TiO_2$  (tipo H) com o  $SiO_2$  (tipo L) e o  $TiO_2$  (tipo H) com o  $MgF_2$  (tipo L).

### 4.2.1 Filtros óticos multicamada

No caso das simulações de filtros óticos multicamada, estas foram efetuadas recorrendo à ferramenta de otimização fornecida pelo *software* TFCalc™ 3.5.14 da *Software Spectra, Inc*, tendo sido definidos previamente os alvos, os quais se encontram na Figura 4.9.

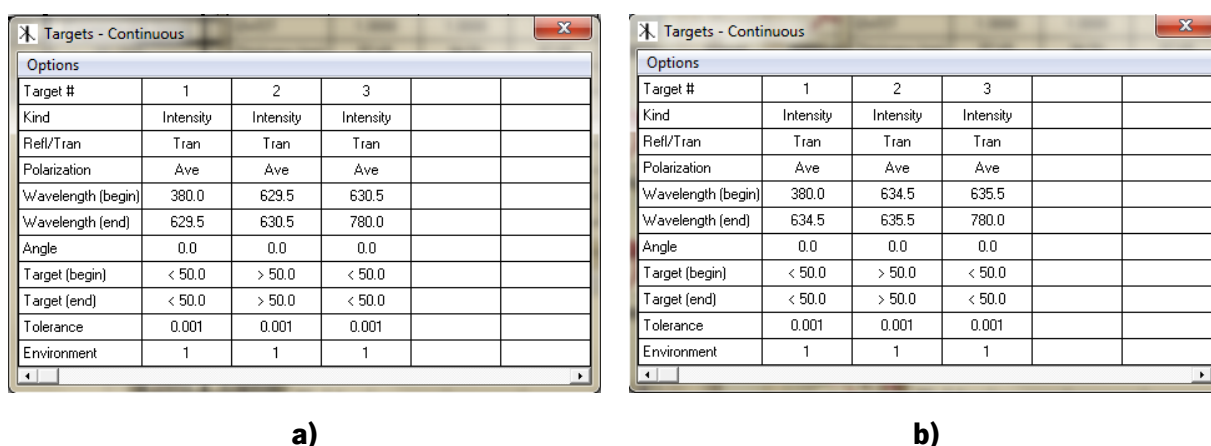


Figura 4.9 a) Alvo para 630 nm; b) Alvo para 635 nm.

Os alvos foram definidos de modo a que, para os 630 nm a transmitância ( $T$ ) fosse inferior a 50 % nos intervalo 380 – 629.5 nm e 630.5 – 780 nm, e fosse superior a 50 % no intervalo 629.5 – 630.5 nm. Desta forma, o *software* otimiza a estrutura do filtro de forma a aproximar ao máximo o pico de emissão espectral dos 630 nm, procedendo-se posteriormente aos ajustes necessários de forma a obter o maior valor de  $T$  no  $\lambda$  referido. O mesmo foi efetuado para os 635 nm, sendo que, foi definido que a  $T$  fosse inferior a 50 % nos intervalo 380 – 634.5 nm e 635.5 – 780 nm, e fosse superior a 50 % no intervalo 634.5 – 635.5 nm.

A seguir apresentam-se os resultados obtidos relativamente aos melhores filtros óticos multicamada para 630 nm e 635 nm no caso das combinações de materiais dielétricos

$TiO_2/SiO_2$  e  $TiO_2/MgF_2$ . É importante referir que a escolha dos melhores resultados teve em consideração a mínima redução do valor de  $T$  relativamente à apresentada pela fonte de luz na ausência de filtros nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, considerando o detetor real correspondente ao fotodíodo utilizado na sua caracterização.

### **$TiO_2/SiO_2$**

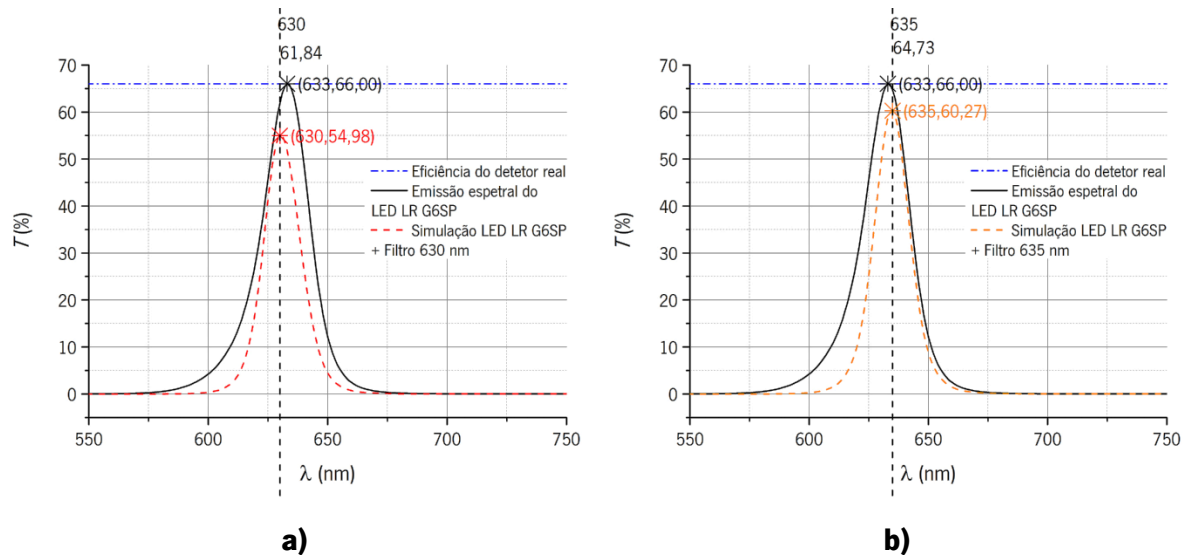
Com as simulações da combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/SiO_2$ , verificou-se que é possível centrar o espectro da fonte de luz escolhida quer nos 630 nm, quer nos 635 nm, com 7, 9, 11 e 13 camadas, no entanto, verificou-se que à medida que se aumentava o número de camadas, aumentava também o valor de  $T$  e, sendo assim, os melhores resultados deste tipo de filtros para os  $\lambda$ s pretendidos, com os materiais dielétricos mencionados, foram obtidos através de estruturas com 13 camadas, onde, as espessuras físicas ( $d$ s) utilizadas se apresentam na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5** Valores das  $d$ s utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/SiO_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm.

Camada	Material	$d$ (nm)	
		630 nm	635 nm
1	$TiO_2$	56	57
2	$SiO_2$	108	83
3	$TiO_2$	56	57
4	$SiO_2$	78	83
5	$TiO_2$	56	57
6	$SiO_2$	78	83
7	$TiO_2$	56	57
8	$SiO_2$	78	83
9	$TiO_2$	56	57
10	$SiO_2$	78	83
11	$TiO_2$	56	57
12	$SiO_2$	108	83
13	$TiO_2$	56	57
<b>Total (nm)</b>		920	897



Na figura seguinte apresentam-se os gráficos de emissão espectral das simulações de filtros óticos efetuadas, de modo a centrar o espetro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm, respetivamente, relativamente ao espetro da fonte de luz escolhida sem filtro e à eficiência do detetor real. Através da análise dos referidos gráficos, é possível comparar os valores das simulações com a emissão espectral do LED LR G6SP.



**Figura 4.10** Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/SiO_2$ , de forma a obter os  $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm.

Verificou-se que, relativamente ao  $\lambda$  de 630 nm, o LED LR G6SP apresenta um valor de  $T$  de aproximadamente 62 % e, após a simulação obtém-se um valor de  $T$  de aproximadamente 55 %, o que se traduz numa redução do valor de  $T$  de aproximadamente 7 %. Relativamente ao  $\lambda$  de 635 nm, o LED LR G6SP apresenta um valor de  $T$  de aproximadamente 65 % e, após a simulação obtém um valor de  $T$  de aproximadamente 60 %, o que se traduz numa redução do valor de  $T$  de aproximadamente 5 %. O valor de FWHM no caso do LED LR G6SP é de aproximadamente 22 nm e no caso das simulações para obter o  $\lambda$ s máximos de emissão espectral de 630 nm e 635 nm é de aproximadamente 18 nm e 17 nm, respetivamente, o que se traduz numa redução de 4 nm e 5 nm, relativamente ao FWHM do LED LR G6SP.

### $TiO_2/MgF_2$

No caso da combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/MgF_2$ , verificou-se o mesmo que com a combinação de materiais  $TiO_2/SiO_2$ , ou seja, foi possível centrar o espetro da fonte de

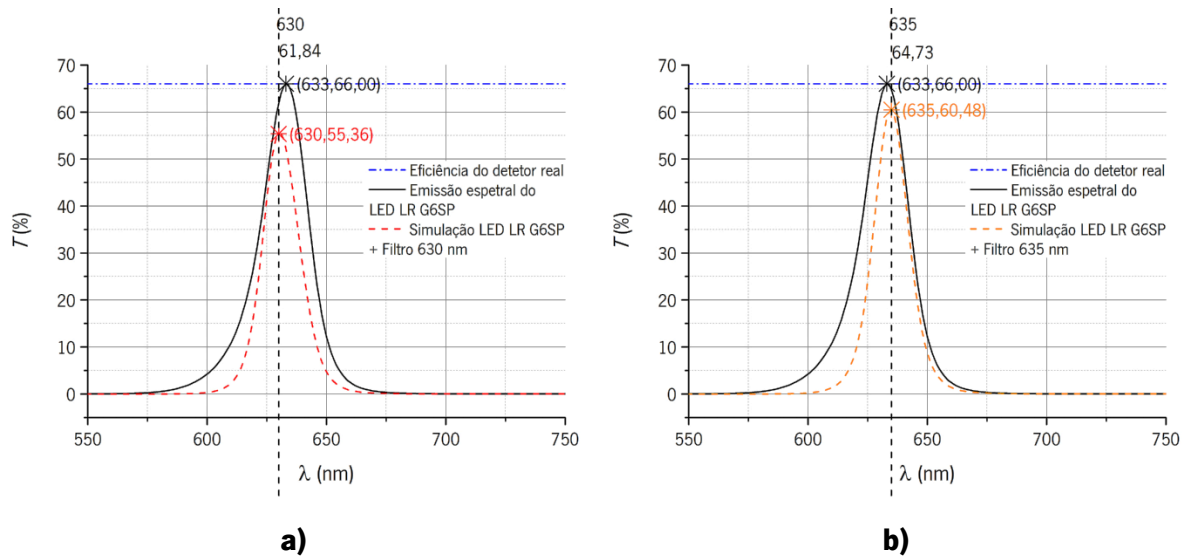
## Resultados

luz escolhida quer nos 630 nm, quer nos 635 nm, com a simulação de filtros óticos multicamada com 7, 9, 11 e 13 camadas, no entanto, à medida que se aumenta o número de camadas, aumenta também o valor de  $T$ . Sendo assim, os melhores resultados deste tipo de filtros para os  $\lambda$ s pretendidos, com os materiais dielétricos mencionadas, foram obtidos através de estruturas com 13 camadas, onde, as espessuras físicas ( $d_s$ ) utilizadas se apresentam na Tabela 4.6.

**Tabela 4.6** Valores das  $d_s$  utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos multicamadas, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/MgF_2$ , de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm.

Camada	Material	$d$ (nm)	
		630 nm	635 nm
1	$TiO_2$	52	53
2	$MgF_2$	110	91
3	$TiO_2$	52	53
4	$MgF_2$	87	91
5	$TiO_2$	52	53
6	$MgF_2$	87	91
7	$TiO_2$	52	53
8	$MgF_2$	87	91
9	$TiO_2$	52	53
10	$MgF_2$	87	91
11	$TiO_2$	52	53
12	$MgF_2$	110	91
13	$TiO_2$	52	53
<b>Total (nm)</b>		932	917

Na Figura 4.11 apresentam-se os gráficos de emissão espectral das simulações de filtros óticos efetuadas, de modo a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm, respetivamente, relativamente ao espectro da fonte de luz escolhida sem filtro e à eficiência do detetor real.



**Figura 4.11** Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos multicamada, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/MgF_2$ , de forma a obter os  $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm.

A comparação dos valores das simulações com a emissão espectral do LED LR G6SP é possível através da análise dos gráficos presentes na figura anterior. Deste modo, verificou-se que, relativamente ao  $\lambda$  de 630 nm, após a simulação ocorre uma redução do valor de  $T$  de aproximadamente 7 %, isto porque, é obtido um valor de  $T$  de aproximadamente 55 % inferior aos aproximadamente 62 % apresentados pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. Relativamente ao  $\lambda$  de 635 nm, após a simulação ocorre uma redução do valor de  $T$  de aproximadamente 5 %, isto porque, é obtido um valor de  $T$  de aproximadamente 60 % inferior aos aproximadamente 65 % apresentados pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. No caso das simulações para obter o  $\lambda$ s máximos de emissão espectral de 630 nm e 635 nm, o valor de FWHM é de aproximadamente 18 nm e 17 nm, respetivamente, o que se traduz numa redução de 4 nm e 5 nm, relativamente ao FWHM do LED LR G6SP (22nm).

### 4.2.2 Filtros óticos Fabry-Perot

Relativamente às simulações de filtros óticos *Fabry-Perot*, estas foram efetuadas recorrendo a cálculos analíticos, para o caso das combinações de materiais  $TiO_2/SiO_2$  e  $TiO_2/MgF_2$ , recorrendo às equações 3.19 e 3.20, descritas na secção 3.2.2. Posteriormente foram efetuados os ajustes necessários de forma a obter o maior valor de  $T$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm.

De seguida apresentam-se os resultados obtidos relativamente aos melhores filtros óticos *Fabry-Perot* para 630 nm e 635 nm. A escolha dos melhores resultados, tal como no caso dos filtros óticos multicamada, teve também em consideração a mínima redução do valor de  $T$  relativamente à apresentada pela fonte de luz na ausência de filtros nos  $\lambda$ s referidos, considerando o detetor real correspondente ao fotodiodo utilizado na sua caracterização.

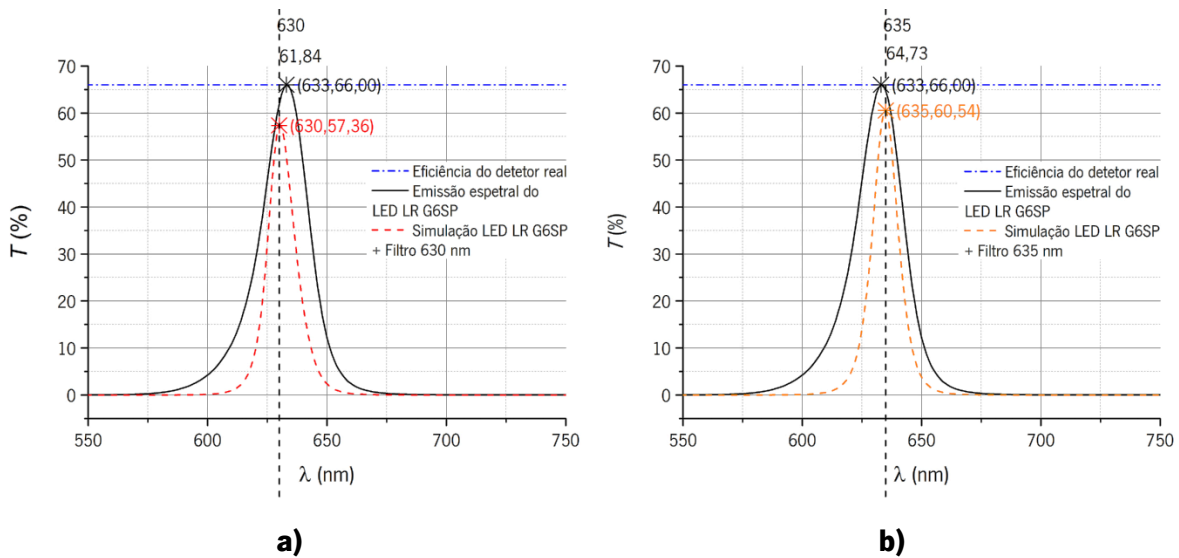
### **$TiO_2/SiO_2$**

Aqui verificou-se que, tal como nos filtros óticos multicamada, foi possível centrar o espetro da fonte de luz escolhida quer nos 630 nm, quer nos 635 nm, com a simulação de filtros óticos multicamada com 7, 9, 11 e 13 camadas. À medida que se aumentava o número de camadas, o valor de  $T$  também aumentava e, sendo assim, os melhores resultados deste tipo de filtros para os  $\lambda$ s pretendidos, foram obtidos através de estruturas com 13 camadas. As espessuras físicas ( $d$ s) utilizadas para a construção das respetivas estruturas apresentam-se na Tabela 4.7.

**Tabela 4.7** Valores das  $d$ s utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos *Fabry-Perot*, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/SiO_2$ , de forma a centrar o espetro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm.

Camada	Material	$d$ (nm)	
		630 nm	635 nm
1	$TiO_2$	48	
2	$SiO_2$	113	
3	$TiO_2$	48	
4	$SiO_2$	113	
5	$TiO_2$	48	
6	$SiO_2$	113	
7	$TiO_2$	153	157
8	$SiO_2$	113	
9	$TiO_2$	48	
10	$SiO_2$	113	
11	$TiO_2$	48	
12	$SiO_2$	113	
13	$TiO_2$	48	
<b>Total (nm)</b>		1119	1123

Na figura seguinte apresentam-se os gráficos de emissão espectral das simulações de filtros óticos *Fabry-Perot* efetuadas, no caso da combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/SiO_2$ , de modo a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm, respetivamente, relativamente ao espectro da fonte de luz escolhida sem filtro e à eficiência do detetor real. Através da análise dos referidos gráficos, é possível comparar os valores das simulações com a emissão espectral do LED LR G6SP.



**Figura 4.12** Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro óticos *Fabry-Perot*, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/SiO_2$ , de forma a obter os  $\lambda$ s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm.

Neste caso verificou-se que, relativamente ao  $\lambda$  de 630 nm, após a simulação ocorre uma redução do valor de  $T$  de aproximadamente 5 %, isto porque, é obtido um valor de  $T$  de aproximadamente 57 % inferior aos aproximadamente 62 % apresentados pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. Relativamente ao  $\lambda$  de 635 nm, após a simulação obtém-se um valor de  $T$  de aproximadamente 61 %, o que se traduz numa redução do valor de  $T$  de aproximadamente 4 %, comparativamente ao do valor de  $T$  de aproximadamente 65 % apresentado pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. No caso das simulações para obter o  $\lambda$ s máximos de emissão espectral de 630 nm e 635 nm, o valor de FWHM é de aproximadamente 13 nm e 12 nm, respetivamente, o que se traduz numa redução de 9 nm e 10 nm, relativamente ao FWHM do LED LR G6SP (22 nm).

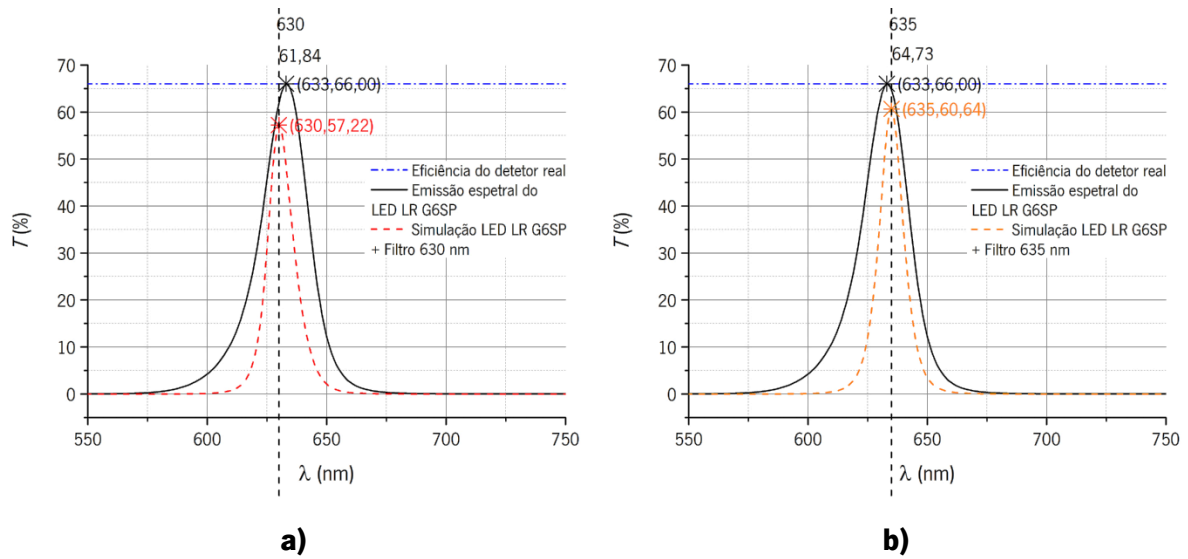
***TiO<sub>2</sub>/MgF<sub>2</sub>***

Neste caso verificou-se o mesmo que com a combinação de materiais *TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>*, ou seja, foi possível centrar o espectro da fonte de luz escolhida quer nos 630 nm, quer nos 635 nm, com a simulação de filtros óticos *Fabry-Perot* com 7, 9, 11 e 13 camadas, e, à medida que se aumenta o número de camadas, aumenta também o valor de *T*. Deste modo, os melhores resultados deste tipo de filtros para os  $\lambda$ s pretendidos, com os materiais dielétricos mencionados, foram obtidos através de estruturas com 13 camadas, onde, as espessuras físicas (*d*s) utilizadas se apresentam na Tabela 4.8.

**Tabela 4.8** Valores das *d*s utilizadas nas simulações de 2 filtros óticos *Fabry-Perot*, com 13 camadas e com a combinação de materiais *TiO<sub>2</sub>/MgF<sub>2</sub>*, de forma a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm.

Camada	Material	<i>d</i> (nm)	
		630 nm	635 nm
1	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
2	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
3	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
4	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
5	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
6	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
7	<i>TiO<sub>2</sub></i>	155	159
8	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
9	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
10	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
11	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
12	<i>MgF<sub>2</sub></i>	116	
13	<i>TiO<sub>2</sub></i>	47	
<b>Total (nm)</b>		1133	1137

Os gráficos de emissão espectral das simulações de filtros óticos *Fabry-Perot* efetuadas, de modo a centrar o espectro da fonte de luz escolhida nos 630 nm e nos 635 nm, respetivamente, relativamente ao espectro da fonte de luz escolhida sem filtro e à eficiência do detetor real, apresentam-se na Figura 4.13.



**Figura 4.13** Emissão espectral do LED LR G6SP caracterizado com o detetor real e simulação da aplicação de filtro ótico *Fabry-Perot*, com 13 camadas e com a combinação de materiais  $TiO_2/MgF_2$ , de forma a obter os  $\lambda$  s máximos de emissão espectral nos a) 630 nm; b) 635 nm.

A comparação dos valores das simulações com a emissão espectral do LED LR G6SP é possível através da análise dos gráficos presentes na figura anterior. Verificou-se que, relativamente ao  $\lambda$  de 630 nm, após a simulação ocorre uma redução do valor de  $T$  de aproximadamente 5 %, isto porque, é obtido um valor de  $T$  de aproximadamente 57 % inferior aos aproximadamente 62 % apresentados pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. Relativamente ao  $\lambda$  de 635 nm, após a simulação obtém-se um valor de  $T$  de aproximadamente 61 %, o que se traduz numa redução do valor de  $T$  de aproximadamente 4 %, comparativamente ao do valor de  $T$  de aproximadamente 65 % apresentado pelo LED LR G6SP na ausência de filtro ótico. No caso das simulações para obter o  $\lambda$ s máximos de emissão espectral de 630 nm e 635 nm, o valor de FWHM é de aproximadamente 12 nm, nos dois casos, o que se traduz numa redução de 10 nm, relativamente ao FWHM do LED LR G6SP (22 nm).

Na Tabela 4.9 apresenta-se um resumo relativo aos valores de  $T$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e de FWHM obtidos em todas as simulações efetuadas, de filtros óticos multicamada e *Fabry-Perot*, ambos compostos por uma estrutura de 13 camadas, constituídos pela combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/SiO_2$  e  $TiO_2/MgF_2$ , comparativamente com os valores de  $T$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e de FWHM do LED LR G6SP na ausência de filtros óticos.

**Tabela 4.9** Resumo relativo aos valores de  $T$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e de FWHM obtidos em todas as simulações efetuadas, de filtros óticos multicamada e *Fabry-Perot*, comparativamente com os valores de  $T$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e de FWHM do LED LR G6SP na ausência de filtros óticos.

<b>Tipo de filtro ótico</b>	<b>Combinação de materiais</b>	<b><math>\lambda</math> (nm)</b>	<b><math>T</math> (%)</b>	<b>FWHM (nm)</b>
<b>LED LR G6SP sem filtro ótico</b>	-	630	61,84	22,14
		635	64,73	
<b>Multicamada com 13 camadas</b>	$TiO_2/ SiO_2$	630	54,98	17,63
		635	60,27	17,08
	$TiO_2/ MgF_2$	630	55,36	17,70
		635	60,48	16,75
<b><i>Fabry-Perot</i> com 13 camadas</b>	$TiO_2/ SiO_2$	630	57,36	13,04
		635	60,54	12,38
	$TiO_2/ MgF_2$	630	57,22	12,25
		635	60,64	11,68

Através da análise da tabela anterior, relativamente ao tipo de filtro ótico, verifica-se que se obteve valores de  $T$  superiores e de FWHM inferiores, no caso dos filtros óticos *Fabry-Perot* comparativamente aos filtros óticos multicamada. Sendo assim, os filtros óticos *Fabry-Perot* são os que apresentam valores de  $T$  mais próximos dos do LED LR G6SP sem filtro ótico e espectros de emissão mais estreitos, tal como é pretendido. Relativamente à combinação de materiais dielétricos a diferença dos valores de  $T$  e FWHM obtidos com a combinação  $TiO_2/ SiO_2$  e com a combinação  $TiO_2/ MgF_2$  não é significativa, pelo que, qualquer uma das combinações de materiais é adequada.

Desta forma, os melhores resultados da simulação de filtros óticos para obter os  $\lambda$ s máximos de emissão espectral de 630 nm e 635 nm, relativamente ao LED LR G6SP, são obtidos no caso de filtros óticos *Fabry-Perot* com 13 camadas com a combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/ SiO_2$  ou com a combinação de materiais dielétricos  $TiO_2/ MgF_2$ .

Após a aplicação dos filtros óticos mencionados à respetiva fonte de luz, correspondente ao LED LR G6SP existirá uma redução da  $P_o$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e consecutivamente, uma redução da  $P_o$  total, o que se traduz num maior  $\Delta t$  de tratamento para atingir as doses de luz referidas no caso dos PSs Photofrin e 5-ALA. Considerando as reduções dos valores de  $T$  de 4.48 % e de 4.19 % correspondentes aos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, respetivamente, no caso da combinação de materiais  $TiO_2/ SiO_2$ , sendo que, esta combinação apresenta um processo de deposição bem caracterizado, nas Tabelas 4.10 e 4.11, apresentam-se os resultados dos valores



do  $\Delta t$  de tratamento, considerando a  $P_o$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e 635 nm, e considerando a  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm, para os PSs Photofrin e 5-ALA, após as reduções dos valores de  $T$  mencionadas, obtidos através das simulações.

**Tabela 4.10** Valores do  $\Delta t$  de tratamento, considerando a  $P_o$  nos  $\lambda$  s de 630 nm e 635 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após as reduções dos valores de  $T$ , obtidos através das simulações.

PS	$\lambda$ (nm)	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Distância ao TL (mm)	Área (cm <sup>2</sup> )	$P_o$ (mW)	$\Delta t$ de tratamento (h)			
						85 J/cm <sup>2</sup>	100 J/cm <sup>2</sup>	120 J/cm <sup>2</sup>	200 J/cm <sup>2</sup>
Photofrin	630	100 – 200	10	0,79	3,47	–	6	–	13
			15	1,13		–	9	–	18
5-ALA	635	85 – 120	10	0,79	3,63	5	–	7	–
			15	1,13		7	–	10	–

Através da Tabela 4.10, considerando o valor  $P_o$  unicamente nos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm para o caso da ativação dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após a redução dos valores de  $T$ , obtidos através das simulações obtém-se o valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 7 horas e 30 minutos para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e de 15 horas e 30 minutos para uma dose de luz de 200 J/cm<sup>2</sup>, no caso do Photofrin, e um valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 6 horas para uma dose de luz de 85 J/cm<sup>2</sup> e de 8 horas e 30 minutos para uma dose de luz de 120 J/cm<sup>2</sup>, no caso do 5-ALA.

**Tabela 4.11** Valores do  $\Delta t$  de tratamento, considerando a  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$  s de 550 – 700 nm para os PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após as reduções dos valores de  $T$ , obtidos através das simulações.

PS	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Distância ao TL (mm)	Área (cm <sup>2</sup> )	$P_o$ total (mW)	$\Delta t$ de tratamento (min)			
					85 J/cm <sup>2</sup>	100 J/cm <sup>2</sup>	120 J/cm <sup>2</sup>	200 J/cm <sup>2</sup>
Photofrin	100 – 200	10	0,79	52,37	–	25	–	50
		15	1,13		–	36	–	72
5-ALA	85 – 120	10	0,79	52,44	21	–	30	–
		15	1,13		31	–	43	–

Através da Tabela 4.11, considerando o valor  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm para o caso da ativação dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, após a redução dos valores

de  $T$ , obtidos através das simulações obtém-se o valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 30 minutos e 30 segundos para uma dose de luz de  $100 \text{ J/cm}^2$  e de 61 minutos para uma dose de luz de  $200 \text{ J/cm}^2$ , no caso do Photofrin, e um valor médio de  $\Delta t$  de tratamento de 26 minutos para uma dose de luz de  $85 \text{ J/cm}^2$  e de 36 minutos e 30 segundos para uma dose de luz de  $120 \text{ J/cm}^2$ , no caso do 5-ALA.

### **4.3 Alimentação da cápsula endoscópica**

Como já foi mencionado no Subcapítulo 3.3, a nova bateria escolhida possui uma tensão nominal 3 V e uma capacidade de 160 mAh, e sabendo que as baterias de origem com uma tensão nominal de 3.10 V e uma capacidade típica de 57.60 mAh, são capazes de alimentar todos os componentes da cápsula (LEDs, sistema de aquisição de imagens, sistema de transmissão, etc), durante aproximadamente 8 horas, com esta nova bateria, é possível alimentar todo o sistema da CE, remanescendo ainda uma capacidade de 102.40 mAh para a nova fonte de luz. Considerando que esta capacidade de 102.40 mAh será única e exclusivamente utilizada pela nova fonte de luz e que a corrente elétrica utilizada aquando da caracterização da respetiva fonte de luz foi de 140 mA de modo a obter a maior  $P_o$  possível, isto faz com que seja possível ligar o LED LR G6SP durante aproximadamente 44 minutos, sabendo que:

$$\frac{102,40 \text{ mAh}}{140 \text{ mA}} = 0,73 \text{ h} = 43,80 \text{ min}$$

Considerando que em vez de a capacidade de 102.40 mAh ser utilizada por um LEDs LR G6SP, será utilizada por quatro LEDs LR G6SP, em que, a corrente elétrica que passará para cada um destes LEDs corresponderá a 35 mA, resultando num total de 140 mA, é possível manter os referidos LEDs ligados durante aproximadamente 44 minutos, tal como se verifica com apenas um LED.

Considerando que a capacidade de 102.40 mAh além de ser utilizada pela nova fonte de luz será também utilizada pelos quatro LEDs brancos da CE, tendo sido utilizada uma corrente elétrica de 0,95 mA na caracterização de um destes LEDs devido ao fato de se ter respeitado a tensão aos terminais do LED de 2.85 V, consistente com as condições de origem, isto faz com

que, para respeitar as condições de funcionamento dos LEDs brancos durante aproximadamente 8 horas, seja necessária uma capacidade de 30.40 mAh, sabendo que:

$$3,80 \text{ mA} \times 8 \text{ h} = 30,40 \text{ mAh}$$

Deste modo, remanescem 72 mAh para a nova fonte de luz, o que se traduz numa duração de funcionamento de aproximadamente 31 minutos, sabendo que:

$$\frac{72 \text{ mAh}}{140 \text{ mA}} = 0,51 \text{ h} = 30,60 \text{ min}$$

Considerando que a capacidade de 102.40 mAh além de ser utilizada pela nova fonte de luz será também utilizada por três LEDs brancos da CE e para que o tempo de funcionamento dos LEDs seja de aproximadamente 8 horas, é necessária uma capacidade de 22.80 mAh, sabendo que:

$$2,85 \text{ mA} \times 8 \text{ h} = 22,80 \text{ mAh}$$

Deste modo, sobram 79.60 mAh para a nova fonte de luz, o que se traduz numa duração de funcionamento de aproximadamente 34 minutos, sabendo que:

$$\frac{79,60 \text{ mAh}}{140 \text{ mA}} = 0,57 \text{ h} = 34,20 \text{ min}$$

Considerando que a capacidade de 102.40 mAh será utilizada por dois LEDs LR G6SP, em que, a corrente elétrica que passará para cada um destes LEDs corresponderá a 70 mA, resultando num total de 140 mA, e por dois LEDs brancos da CE. Para que o tempo de funcionamento dos LEDs brancos da CE seja de aproximadamente 8 horas, é necessária uma capacidade de 15.20 mAh, sabendo que:

$$1,90 \text{ mA} \times 8 \text{ h} = 15,20 \text{ mAh}$$

Deste modo, sobram 87.20 mAh para os dois LEDs LR G6SP, o que se traduz numa duração de funcionamento de aproximadamente 37 minutos, sabendo que:

$$\frac{87,20 \text{ mAh}}{140 \text{ mA}} = 0,62 \text{ h} = 37,20 \text{ min}$$

Na Tabela 4.12 apresentam-se os tempos de funcionamento obtidos com uma capacidade de 102.40 mAh utilizada única e exclusivamente por um LED LR G6SP, utilizada por 4 LEDs LR G6SP, utilizada por um LED LR G6SP e os quatro LEDs da CE, utilizada por um LED LR G6SP e três LEDs da CE e utilizada por dois LEDs LR G6SP e dois LEDs da CE.

**Tabela 4.12** Tempos de funcionamento obtidos com uma capacidade total de 102.40 mAh utilizada por um LED LR G6SP, por quatro LEDs LR G6SP, por um LED LR G6SP e os quatro LEDs da CE, por um LED LR G6SP e três LEDs da CE e por dois LEDs LR G6SP e dois LEDs da CE.

<b>Fontes de luz</b>	<b>Corrente elétrica (mA)</b>	<b>Capacidade total (mAh)</b>	<b>Capacidade utilizada (mAh)</b>	<b>Tempo de funcionamento</b>
<b>1 LED LR G6SP</b>	140	102,40	102,40	44 min
<b>4 LEDs LR G6SP</b>	140 (4×35)	102,40	102,40	44 min
<b>1 LED LR G6SP</b>	140	102,40	72	31 min
<b>+ 4 LEDs CE</b>	3,80 (4×0,95)		30,40	8 h
<b>1 LED LR G6SP</b>	140	102,40	79,60	34 min
<b>+ 3 LEDs CE</b>	2,85 (3×0,95)		22,80	8 h
<b>2 LEDs LR G6SP</b>	140 (2×70)	102,40	87,20	37 min.
<b>+ 2 LEDs CE</b>	1,90 (2×0,95)		15,20	8 h

Através da análise da Tabela 4.12, é possível visualizar as várias opções de combinações de fontes de luz estudadas para introduzir em CEs de forma a possibilitar a PDT. Relativamente à utilização de unicamente LEDs LR G6SP, a diferença entre utilizar um ou quatro LEDs baseia-se unicamente na maior quantidade de luz obtida com os quatro LEDs. Relativamente à combinação de um LED LR G6SP com LEDs da CE, verifica-se que o tempo de funcionamento é menor quando utilizados os quatro LEDs da CE. Por último, a combinação de dois LEDs LR G6SP com dois LEDs da CE é a que apresenta um maior tempo de funcionamento, relativamente à combinação de dois tipos de fontes de luz.

Considerando a utilização dos 102.40 mAh para as várias opções de combinações de fontes de luz mencionadas, é fácil concluir que os 57.60 mAh da bateria de origem não serão

totalmente utilizados durante as 8 horas, visto que, já não se encontram a alimentar os LEDs da CE, ou serão totalmente utilizados e proporcionarão uma duração de funcionamento de todos os componentes da CE, exceto LEDs da CE, superior a 8 horas.

No caso de os 57.60 mAh da bateria de origem não serem totalmente utilizados durante as 8 horas, seria possível utilizar o valor de capacidade que não é utilizado, correspondente à alimentação dos quatro LEDs da CE, para alimentar o LED LR G6SP e assim, aumentar o seu tempo de funcionamento. No entanto, tal não foi considerado devido ao facto de ser desconhecido o valor de capacidade utilizado por todos os componentes da CE, exceto LEDs, e pelo facto de, relativamente às condições de origem, os LEDs da CE não estarem constantemente ligados. Sendo assim, não foi possível calcular o valor da capacidade utilizado unicamente pelos LEDs associado às 8 horas de funcionamento.

#### **4.4 Testes *reed switches***

Como já foi mencionado, os *reed switches* proporcionam a ativação/desativação de um determinado componente, na presença de um campo magnético com intensidade suficiente para ativar o *switch*.

Conforme descrito no Subcapítulo 3.4, de forma a realizar a comutação entre duas fontes de luz diferentes, é idealizada a utilização do sistema de locomoção já desenvolvido para CEs onde, é introduzido um pequeno íman no interior da CE (IPM, do inglês, *Internal Permanent Magnet*) e considera-se que o campo magnético é provocado pelo íman externo (EPM, do inglês, *External Permanent Magnet*).

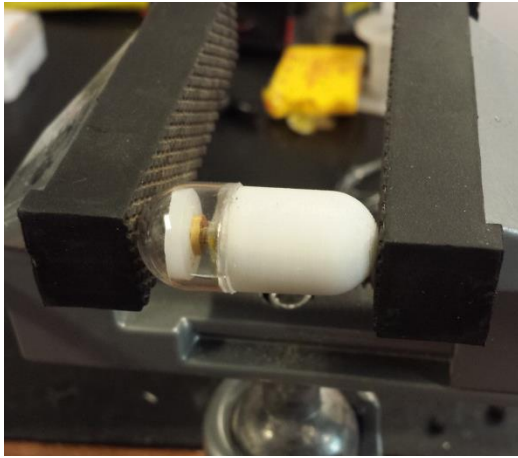
Na Figura 4.14 apresenta-se o protótipo de uma CE construída, constituída por um *reed switch* no modo aberto, pela nova bateria, por um IPM e por uma fonte de luz LASER, de forma a testar a influência do IPM e de um íman externo, com dimensões superiores às do IPM e inferiores às do EPM, na ativação do *reed switch*, já que ambos provocam campos magnéticos diferentes.

Verificou-se que na ausência do íman externo (Figura 4.14 a)) o *switch* não é ativado pelo campo magnético provocado pelo IPM e por conseguinte, a fonte de luz LASER não é ativada. Na presença do íman externo (Figura 4.14 b)) a fonte de luz LASER é ativada através do campo magnético provocado pelo íman externo. Deste modo, não é necessária a presença de um

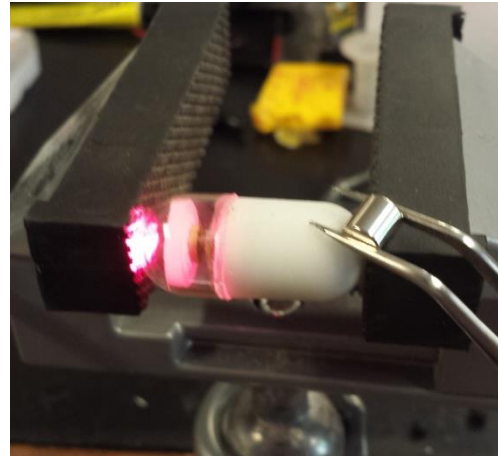
## Resultados

---

escudo magnético acoplado ao IPM, tal como mencionado anteriormente, sendo que o campo magnético provocado pelo IPM é inferior ao necessário para ativar o *reed switch*.



**a)**



**b)**

**Figura 4.14** Protótipo de uma CE, constituída por um *reed switch* no modo aberto, pela nova bateria, por um IPM e por uma fonte de luz LASER **a)** na ausência de ímã externo; **b)** na presença de ímã externo.

## 5 Conclusões

### 5.1 Módulo de Fototerapia Dinâmica

A cápsula endoscópica (CE) tem-se afirmado como uma ferramenta bastante inovadora na avaliação do trato gastrointestinal (GI), possibilitando a realização de um exame indolor, não invasivo, sem administração de anestesia e a visualização de todo o trato GI, o que não acontece aquando da realização de um exame de endoscopia convencional. No entanto, apresenta ainda algumas limitações, como a impossibilidade da realização de terapia ou biópsias.

A introdução de uma técnica de terapia, denominada Fototerapia Dinâmica (PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*), na CE foi estudada no presente trabalho. A PDT necessita apenas da incorporação de uma luz específica na CE, já que a administração do fármaco fotossensível (PS, do inglês, *Photosensitizer*) no paciente é efetuada exteriormente.

Desta forma, o principal objetivo desta dissertação consistiu no estudo da possível incorporação de um módulo de PDT numa CE, recorrendo para tal, a novas fontes de luz, novas baterias, filtros óticos baseados em filmes finos e *switches* magnéticos.

Relativamente a todo o estudo efetuado de forma a possibilitar uma futura introdução de um módulo de PDT numa CE é possível concluir os seguintes aspetos:

- A utilização de uma fonte de luz LASER, nomeadamente um diodo LASER com  $\lambda$  próximo dos  $\lambda$ s pretendidos foi também considerada, como fonte de luz para introduzir num módulo de PDT, no entanto, além do facto de este tipo de fontes de luz apresentarem um custo bastante superior ao custo dos LEDs, verificou-se também que para atingir a potência ótica ( $P_o$ ) mencionada no *datasheet* deste tipo de fonte de luz, é necessária a administração de uma elevada corrente elétrica ao diodo LASER o que, conseqüentemente se traduz na necessidade de uma fonte de alimentação de elevada tensão, superior aos 3 V fornecidos pela nova bateria. Além disso, a administração de uma elevada corrente elétrica ao diodo LASER traduz-se num aquecimento elevado o que poderia danificar o invólucro da CE e conseqüentemente afetar o paciente aquando da realização da terapia. Desta forma, tendo em conta todos os aspetos referidos, não é viável a utilização deste

tipo de fontes de luz para o módulo de PDT a introduzir na CE, e sendo assim, esta opção foi excluída.

- Com os valores médios de  $\Delta t$  de tratamento obtidos com o LED LR G6SP, e considerando unicamente a  $P_o$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm e a  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm, verifica-se que os melhores resultados são obtidos para a  $P_o$  total. Segundo a teoria, apenas é considerada a  $P_o$  nos  $\lambda$ s de 630 nm e de 635 nm, no caso dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, possivelmente devido ao facto da utilização de fontes de luz LASER com um único  $\lambda$ , no entanto, considerando que os fármacos possuem uma absorvância ( $A$ ) superior a zero em todo o espectro, conforme mencionado no Subcapítulo 3.1, a consideração da ativação dos fármacos utilizando a  $P_o$  total no intervalo de  $\lambda$ s de 550 – 700 nm fornecida pelo LED de luz vermelha escolhido é bastante viável.
- Após a simulação de filtros óticos para centrar o espectro da fonte de luz escolhida, nomeadamente o modelo LR G6SP, nos  $\lambda$ s pretendidos de 630 nm e 635 nm, verificou-se que os melhores resultados, relativamente ao  $\Delta t$  de tratamento, são obtidos igualmente para a  $P_o$  total. No entanto, considerando as simulações relativas à aplicação de filtros óticos, existe uma diminuição do valor de transmitância ( $T$ ) em ambos os  $\lambda$ s e conseqüentemente em todo o espectro da fonte de luz. Desta forma, a  $P_o$  nos 630 nm e nos 635 nm, e a  $P_o$  total diminuem também, resultando num  $\Delta t$  de tratamento maior do que quando considerada a fonte de luz escolhida, na ausência de filtros óticos.
- Considerando os valores médios de  $\Delta t$  de tratamento obtidos após a redução dos valores de  $P_o$  relacionados com a redução dos valores de  $T$  obtidos através das simulações de filtros óticos, verificou-se que com a nova bateria escolhida não é possível a realização da PDT quando consideradas apenas as  $P_o$ s nos 630 nm e nos 635 nm, no caso dos PSs Photofrin e 5-ALA, respetivamente, isto porque, neste caso para a aplicação das doses de luz necessárias, são imprescindíveis  $\Delta t$ s de tratamento de algumas horas, o que não é conseguido com a nova bateria. No entanto, quando considerado o caso da aplicação das doses de luz necessárias considerando os valores de  $P_o$  total, é possível a realização da PDT no caso do PS Photofrin para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e no caso do PS 5-ALA para as doses de luz de 85 J/cm<sup>2</sup> e 120 J/cm<sup>2</sup>, isto quando considerado que a capacidade de



102.40 mAh é utilizada por um ou quatro LEDs LR G6SP. No caso de a capacidade de 102.40 mAh além de ser utilizada por um LED LR G6SP, ser também utilizada pelos quatro ou por três LEDs da CE, a realização da PDT é possível no caso do PS Photofrin para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e no caso do PS 5-ALA para a dose de luz de 85 J/cm<sup>2</sup>. No caso de a capacidade de 102.40 mAh ser utilizada por dois LEDs LR G6SP e por dois LEDs da CE, a realização da PDT é possível no caso do PS Photofrin para uma dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e no caso do PS 5-ALA para as doses de luz de 85 J/cm<sup>2</sup> e 120 J/cm<sup>2</sup>.

- Relativamente ao sistema de comutação entre fontes de luz idealizado, de forma a possibilitar a comutação entre as duas fontes de luz sem influenciar todo o restante sistema da CE, é necessária a idealização de um diferente método de ativação da CE, isto porque, ao aproximar o íman externo (EPM, do inglês, *External Permanent Magnet*) para fazer a comutação entre as fontes de luz, a CE seria imediatamente desligada.

É importante referir que para a realização de terapia no trato GI utilizando a PDT, é necessária a realização de um exame de diagnóstico prévio, de forma a detetar as zonas do trato GI onde se encontram os tecidos lesionados (TLs) a reduzir ou a eliminar. É possível através do exame de diagnóstico prévio com a CE, detetar em que zona do trato GI se encontra a CE após determinado intervalo de tempo e assim, posteriormente, é possível a realização da terapia ativando o módulo PDT, só quando necessário.

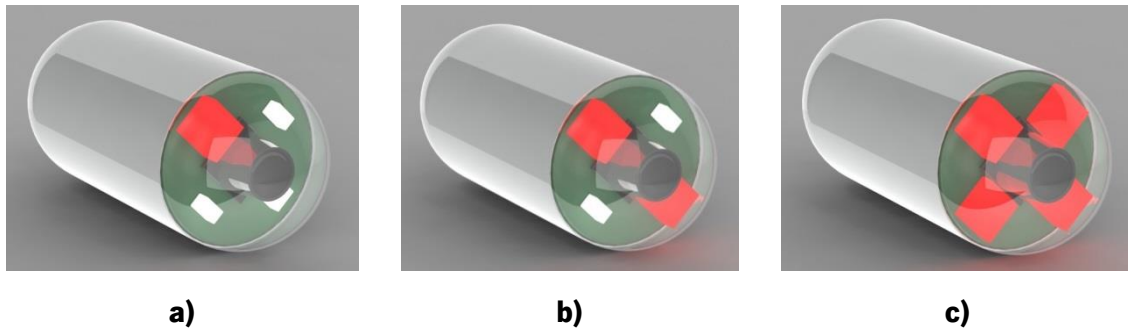
É também necessário referir que ao contrário do que foi mencionado anteriormente sobre o facto de a CE possibilitar um exame de diagnóstico ambulatorio, tal não se verifica no caso da CE com módulo de PDT, quando é necessária a administração de anestesia para a realização da terapia. A administração de anestesia depende do PS utilizado e quando não é necessária, o paciente ingere a CE e pode continuar a sua rotina comparecendo na clínica/hospital na hora estipulada pelo médico para a realização da terapia.

## **5.2 Trabalho futuro**

Relativamente ao trabalho futuro associado à presente dissertação, propõe-se a construção e caracterização dos filtros óticos, obtidos através das simulações.

É também importante a idealização e incorporação de um novo sistema de ativação da CE, de forma a possibilitar o sistema de comutação entre fontes de luz idealizado, utilizando *reed switches*.

Posto isto, a construção da CE com um módulo de PDT, módulo de locomoção e sistema de comutação, corresponderia ao sistema ideal pretendido. Na Figura 5.1 apresentam-se três possíveis CEs com diferentes combinações de fontes de luz.



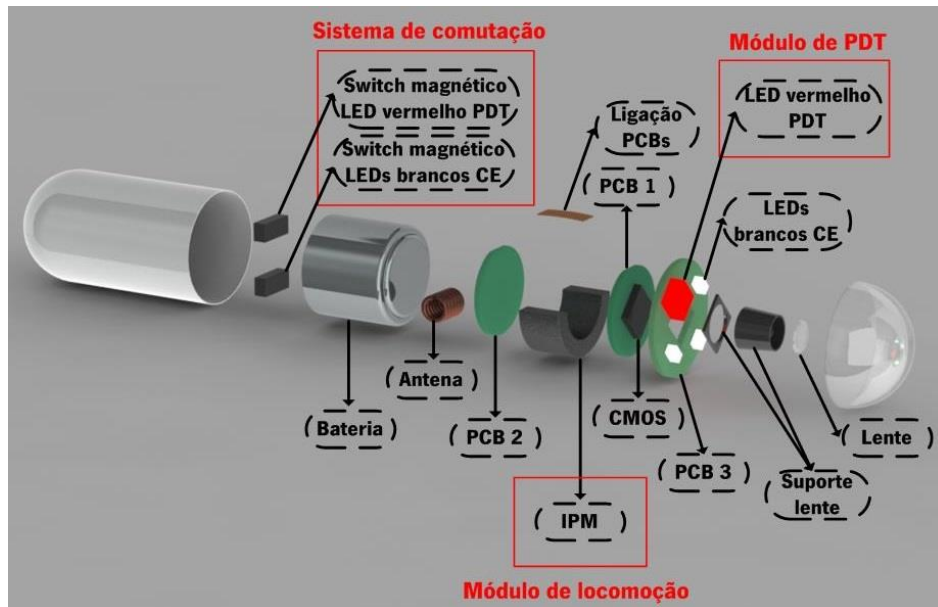
**Figura 5.1** a) CE com 1 LED LR G6SP e 3 LEDs brancos; b) CE com 2 LEDs LR G6SP e 2 LEDs brancos; c) CE com 4 LEDs LR G6SP.

Relativamente à figura anterior é importante referir que das três possíveis CEs apresentadas, a melhor abordagem encontra-se apresentada na Figura 5.1 a), isto porque com o LED LR G6SP é possível a realização da PDT com a intensidade luminosa pretendida e é possível também a comutação entre a luz branca e a luz vermelha. No entanto, nesta abordagem com os LEDs brancos não é possível obter uma iluminação uniforme da mucosa do trato GI, devido à ausência de simetria na disposição dos LEDs de luz branca na CE. A Figura 5.1 b) também se apresenta como uma boa abordagem, garantindo a comutação entre as fontes de luz diferentes e uma iluminação uniforme da mucosa do trato GI. Por outro lado, a intensidade luminosa pretendida para a realização da PDT é dividida pelos dois LEDs LR G6SP e, deste modo, a intensidade luminosa pretendida apenas será obtida quando os feixes de luz dos dois LEDs se intersejam. Relativamente à CE apresentada pela Figura 5.1 c) esta é constituída unicamente por luz vermelha e a intensidade luminosa pretendida apenas será obtida quando os feixes de luz dos quatro LEDs LR G6SP se intersejam.

As cápsulas presentes na figura anterior são constituídas por um módulo PDT, módulo de locomoção e sistema de comutação, tal como é pretendido. Respetivamente à arquitetura das CEs apresentadas, estas apenas diferem na combinação de fontes de luz e no número de *switches* magnéticos, sendo que, as CEs presentes na Figura 5.1 a) e na Figura 5.1 b) são constituídas por 2 *switches* que permitem a comutação entre os dois tipos de fontes de luz. A CE

presente na Figura 5.1 c) é constituída apenas por um tipo de fonte de luz e, sendo assim, só necessita de um *switch* para ativar e desativar a fonte de luz sempre que necessário.

Na Figura 5.2 apresenta-se a arquitetura da CE presente na Figura 5.1 a), a qual é igual à da Figura 5.1 b), diferindo apenas na combinação de fontes de luz, e difere da Figura 5.1 c) na combinação de fontes de luz e no número de *switches* magnéticos.



**Figura 5.2** Vista explodida da arquitetura da CE presente na Figura 5.1 a) com módulo de PDT, sistema de comutação e módulo de locomoção.

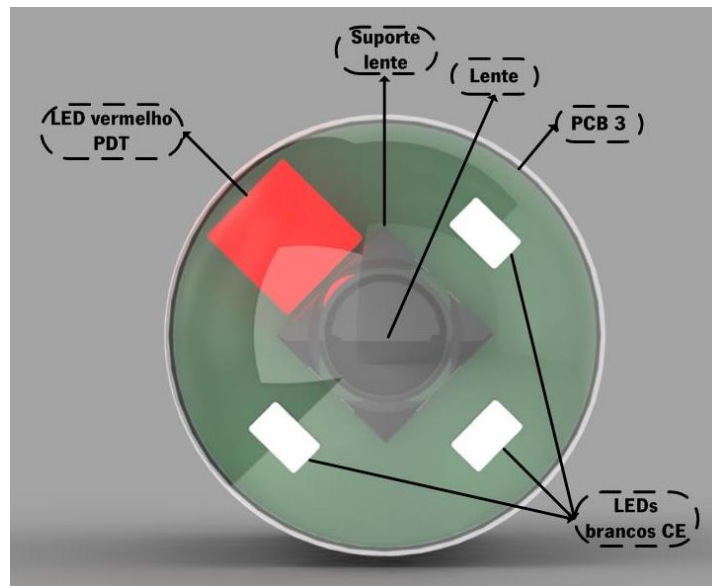
Na Figura 5.2 o sistema de comutação é constituído por dois *reed switches*, um no modo fechado, associado aos LEDs brancos da CE e um no modo aberto, associado ao LED vermelho responsável pela realização da PDT e, sendo assim, como já foi referido, na ausência de um campo magnético, os LEDs brancos da CE encontrar-se-iam ligados e o LED vermelho encontrar-se-ia desligado, enquanto que, na presença de um campo magnético ocorre o processo inverso. Com estes dois tipos de *reed switches* é então possível a idealização de um modo de comutação entre os dois tipos de luz referidos anteriormente. Para que tal seja possível, é necessário que ambas as fontes de luz sejam ligadas diretamente à bateria, através dos respetivos *switches*.

O módulo de locomoção e o módulo de PDT, tal como se pode visualizar através da figura anterior, são constituídos por um pequeno íman (IPM, do inglês, *Internal Permanent Magnet*) e pelo LED vermelho responsável pela realização da PDT, respetivamente.

A antena, associada ao sistema de transmissão presente no circuito elétrico do PCB 2, o próprio PCB 2, o PCB 1 com o CMOS e o suporte da lente com a respetiva lente responsável pela focagem das imagens, fazem parte dos constituintes originais da CE. Por outro lado, os

*switches* magnéticos, a bateria, o IPM e o PCB 3 são os novos componentes a introduzir na CE. De forma a possibilitar a introdução do LED vermelho responsável pela realização da PDT na CE e de forma a possibilitar a comutação entre os dois tipos de fontes de luz foi então idealizada a introdução do PCB 3 (Figura 5.3). Este PCB apresenta maiores dimensões que os PCBs 1 e 2 e é constituído pelo LED vermelho, por 3 LEDs brancos e possui uma abertura no centro, com as mesmas dimensões do CMOS de forma a possibilitar a aquisição de imagens.

De modo a conseguir integrar nas CEs todos os componentes para a obtenção do sistema ideal pretendido, foi necessário o aumento das dimensões das CEs para 33.5 mm de comprimento por 13.5 mm de diâmetro, devido principalmente à introdução da nova bateria e do PCB 3. No Anexo IV apresenta-se o desenho técnico da CE presente nas Figuras 5.1 a) e 5.2 com as respetivas dimensões e lista de componentes.



**Figura 5.3** Vista frontal da arquitetura da CE presente na Figura 5.1 a).

As Figuras 5.1, 5.2 e 5.3 foram conseguidas recorrendo ao *software* SolidWorks 2010, onde foram efetuados os desenhos de todos os componentes, com as dimensões reais dos mesmos.

---

## Bibliografia

- [1] G. Pan e L. Wang, «Swallowable Wireless Capsule Endoscopy: Progress and Technical Challenges», *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol 2012, p 9, 2011.
- [2] G. Iddan, G. Meron, A. Glukhovsky, e P. Swain, «Wireless capsule endoscopy», *Nature*, vol 405, pp 417–418, 2000.
- [3] S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, C. Koutras, e A. I. Antoniou, «Endoscopy and laparoscopy: a historical aspect of medical terminology», *Surg. Endosc.*, vol 26, n 12, pp 3650–3654, 2012.
- [4] S. Mostafa, «History of Endoscopy», *Int. Soc. Hist. Islam. Med.*, vol 3, n 6, pp 60–63, 2004.
- [5] J. Shah, «Endoscopy through the ages», *BJU Int.*, vol 89, n 7, pp 645–652, 2002.
- [6] W. Sircus, E. Flisk, e B. Craigs, «Milestones in the evolution of endoscopy: a short history», *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, vol 33, n 2, pp 124–134, 2003.
- [7] American College of Surgeons, «The Bozzini Endoscope», 2011. [Online]. Disponível em: <http://www.facs.org/archives/bozzinihighlight.html>. [Consultado em: 06-Jun-2013].
- [8] M. V. Sivak, «Gastrointestinal endoscopy: past and future», *Gut*, vol 55, n 8, pp 1061–1064, 2006.
- [9] Olympus, «The Origin of Endoscopes». [Online]. Disponível em: <http://www.olympus-global.com/en/corc/history/story/endo/origin/index.html>. [Consultado em: 07-Jun-2013].
- [10] S. Varadarajulu, S. Banerjee, B. A. Barth, D. J. Desilets, V. Kaul, S. R. Kethu, M. C. Pedrosa, P. R. Pfau, J. L. Tokar, A. Wang, L.-M. Wong Kee Song, e S. A. Rodriguez, «GI endoscopes», *Gastrointest. Endosc.*, vol 74, n 1, p 12, 2011.
- [11] P. Valdastrì, M. Simi, e R. J. Webster III, «Advanced Technologies for Gastrointestinal Endoscopy», *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol 14, pp 397–429, 2012.
- [12] American Society for Gastrointestinal Endoscopy, «Endoscopic Procedures», 2010. [Online]. Disponível em: <http://www.asge.org/press/press.aspx?id=548#endoscopy>. [Consultado em: 24-Jun-2013].
- [13] P. B. Cotton e C. B. Williams, *Practical Gastrointestinal Endoscopy - The Fundamentals*, 6ª ed. John Wiley & Sons, Ltd., 2008.

- [14] University of Maryland Medical Center, «GI bleedings - series», 2013. [Online]. Disponível em: <http://umm.edu/health/medical/ency/presentations/gi-bleeding-series>. [Consultado em: 24-Jun-2013].
- [15] D. S. Early, T. Ben-Menachem, G. A. Decker, J. A. Evans, R. D. Fanelli, D. A. Fisher, N. Fukami, J. H. Hwang, R. Jain, T. L. Jue, K. M. Khan, P. M. Malpas, J. T. Maple, R. S. Sharaf, J. A. Dornitz, e B. D. Cash, «Appropriate use of GI endoscopy», *Am. Soc. Gastrointest. Endosc.*, vol 75, n 6, pp 1127–1131, Jun 2012.
- [16] L. R. Fisher e W. L. Hasler, «New vision in video capsule endoscopy: current status and future directions», *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol 9, n 7, pp 392–405, 2012.
- [17] G. Ciuti, A. Menciassi, e P. Dario, «Capsule Endoscopy: From Current Achievements to Open Challenges», *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol 4, pp 59–72, 2011.
- [18] W. A. Qureshi, «Current and future applications of the capsule camera», *Nat. Rev.*, vol 3, pp 447–450, 2004.
- [19] A. Moglia, A. Menciassi, M. O. Schurr, e P. Dario, «Wireless capsule endoscopy: from diagnostic devices to multipurpose robotic systems», *Biomed. Microdevices*, vol 9, n 2, pp 235–243, 2007.
- [20] M. Delvaux e G. Gay, «Capsule endoscopy: Technique and indications», *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol 22, n 5, pp 813–837, 2008.
- [21] Y. C. Metzger, S. N. Adler, A. B.-G. Shitrit, B. Koslowsky, e I. Bjarnason, «Comparison of a new PillCam™ SB2 video capsule versus the standard PillCam™ SB for detection of small bowel disease», *Reports Med. Imaging*, pp 7–11, 2009.
- [22] H. Neumann, L. C. Fry, e M. F. Neurath, «Review Article on Current Applications and Future Concepts of Capsule Endoscopy», *Digestion*, vol 87, n 2, pp 91–99, 2013.
- [23] R. de Franchis, E. Rondonotti, e F. Villa, «Capsule Endoscopy - State of the Art», *Dig. Dis.*, vol 25, n 3, pp 249–251, 2007.
- [24] CapsoVision, «CapsoVision». [Online]. Disponível em: <http://www.capsovision.com/>. [Consultado em: 02-Jul-2013].
- [25] B. A. Whitmer, M. Raphael, e B. Warren, «Video Capsule Endoscopy : The Past , Present , and Future», *Gastrointest. Dig. Syst.*, p 6, 2011.
- [26] IntroMedic, «MiroCam». [Online]. Disponível em: <http://www.intromedic.com/eng/>. [Consultado em: 02-Jul-2013].
- [27] Z. Liao, R. Gao, F. Li, C. Xu, Y. Zhou, J.-S. Wang, e Z.-S. Li, «Fields of applications, diagnostic yields and findings of OMOM capsule endoscopy in 2400 Chinese patients», *World J. Gastroenterol.*, vol 16, n 21, pp 2669–2676, 2010.

- [28] J. . L. Toennies, G. Tortora, M. Simi, P. Valdastrì, e R. J. Webster III, «Swallowable medical devices for diagnosis and surgery: the state of the art», *Proc. Inst. Mech. Eng. Part C J. Mech. Eng. Sci.*, vol 224, n 7, pp 1397–1414, 2010.
- [29] A. K. Hara, J. A. Leighton, V. K. Sharma, R. I. Heigh, e D. E. Fleischer, «Imaging of Small Bowel Disease: Comparison of Capsule Endoscopy, Standard Endoscopy, Barium Examination, and CT», *RadioGraphics*, vol 25, n 3, pp 697–711, 2005.
- [30] M. Mackiewicz, «Capsule Endoscopy - State of the Technology and Computer Vision Tools After the First Decade», in *New Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, O. Pascu, Ed InTech, 2011, pp 103–124.
- [31] MedWOW, «Manufacturer Specifications - M2A Capsule Endoscopy, Given Imaging». [Online]. Disponível em: <http://www.medwow.com/med/camera-pill/given-imaging/m2a-capsule-endoscopy/31555.model-spec>. [Consultado em: 08-Jul-2013].
- [32] N. Muguruma, K. Okamoto, T. Kimura, K. Kishi, T. Okahisa, S. Okamura, e T. Takayama, «Endoscopic Ablation Therapy for Gastrointestinal Superficial Neoplasia», *Dig. Endosc. Japan Gastroenterol. Endosc. Soc.*, vol 24, n 3, pp 139–149, 2012.
- [33] S. V. Kantsevoy, D. G. Adler, J. D. Conway, D. L. Diehl, F. A. Farraye, R. Kwon, P. Mamula, S. Rodriguez, R. J. Shah, L. M. Wong Kee Song, e W. M. Tierney, «Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection», *Gastrointest. Endosc.*, vol 68, n 1, pp 11–18, 2008.
- [34] G. A. Prasad e V. Namasivayam, «Endoscopic mucosal resection», *Tech. Gastrointest. Endosc.*, vol 12, n 2, pp 108–115, 2010.
- [35] Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva, «Mucosectomia Endoscópica». [Online]. Disponível em: [http://www.sped.pt/index.php?option=com\\_k2&view=item&layout=item&id=51&Itemid=250](http://www.sped.pt/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=51&Itemid=250). [Consultado em: 09-Jul-2013].
- [36] American Society for Gastrointestinal Endoscopy, «New Endoscopic Technologies». [Online]. Disponível em: <http://www.asge.org/press/press.aspx?id=5998>. [Consultado em: 09-Jul-2013].
- [37] Olympus, «Procedures: Polypectomy». [Online]. Disponível em: [http://www.olympusamerica.com/msg\\_section/ET/procedures/polypectomy.asp](http://www.olympusamerica.com/msg_section/ET/procedures/polypectomy.asp). [Consultado em: 10-Jul-2013].
- [38] N. Muguruma e N. E. Marcon, «Technique and emerging role of cryotherapy», *Tech. Gastrointest. Endosc.*, vol 12, n 1, pp 44–48, 2010.
- [39] S. A. Rodriguez, D. G. Adler, B. Chand, J. D. Conway, D. L. Diehl, S. V. Kantsevoy, R. S. Kwon, P. Mamula, R. J. Shah, L. M. Wong Kee Song, e W. M. Tierney, «Mucosal ablation devices», *Gastrointest. Endosc.*, vol 68, n 6, pp 1031–1042, 2008.

- [40] R. S. Sappati Biyyani e A. Chak, «Barrett's esophagus: review of diagnosis and treatment», *Gastroenterol. Rep.*, p 10, 2013.
- [41] B. T. Petersen, R. Chuttani, J. Croffie, J. DiSario, J. Liu, D. Mishkin, R. Shah, L. Somogyi, W. Tierney, e L. M. Wong Kee Song, «Photodynamic therapy for gastrointestinal disease», *Gastrointest. Endosc.*, vol 63, n 7, pp 927–932, 2006.
- [42] A. Repaka e A. Chak, «Endoscopic management of Barrett esophagus», *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol 8, n 10, pp 582–591, 2011.
- [43] S. Yano, S. Hirohara, M. Obata, Y. Hagiya, S. Ogura, A. Ikeda, H. Kataoka, M. Tanaka, e T. Joh, «Current states and future views in photodynamic therapy», *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol 12, n 1, pp 46–67, 2011.
- [44] M. Scholz e R. Dedic, «New Trends in Photodynamic Therapy Research», *WDS'12 Proc. Contrib. Pap.*, pp 46–51, 2012.
- [45] R. F. Wolffenbuttel, «Fluorescence Spectroscopy and Photo-Dynamic Treatment in the 'smart pill'», p 17, 2011.
- [46] M. F. Silva, C. G. Costa, J. F. Ribeiro, J. P. Carmo, L. M. Goncalves, e J. H. Correia, «Plataforma de Navegação Magnética Remota para Cápsulas Endoscópicas», *Annu. Semin. Autom. Ind. Electron. Instrum.*, pp 563–565, 2012.
- [47] M. F. Silva, J. F. Ribeiro, L. M. Goncalves, J. P. Carmo, e J. H. Correia, «Infra-estrutura magnética activa para a locomoção de cápsulas endoscópicas», *Sem. Dig. 2011 - XXXI Congr. Nac. Gastreenterologia, Endosc. Dig. e Hepatol.*, 2011.
- [48] R. Ackroyd, C. Kelty, N. Brown, e M. Reed, «The History of Photodetection and Photodynamic Therapy», *Photochem. Photobiol.*, vol 74, n 5, pp 656–669, 2001.
- [49] D. Mitton e R. Ackroyd, «A brief overview of photodynamic therapy in Europe», *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol 5, n 2, pp 103–111, 2008.
- [50] L. I. Grossweiner, *The Science of Phototherapy: An Introduction*. Springer, 2005.
- [51] D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura, e R. K. Jain, «Photodynamic therapy for cancer», *Nat. Publ. Gr.*, vol 3, pp 380–387, 2003.
- [52] K. K. Wang, «Role of photodynamic therapy for the upper gut», *Tech. Gastrointest. Endosc.*, vol 12, n 1, pp 35–39, 2010.
- [53] M. H. Niemz, *Laser-Tissue Interactions Fundamentals and Applications*, 3ª ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007.
- [54] D. Dave, U. Desai, e N. Despande, «Photodynamic Therapy : A View through Light», *J. Orofac. Res.*, vol 2, n 2, pp 82–86, 2012.



- [55] American Cancer Society, «Photodynamic Therapy», 2013. [Online]. Disponível em: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/photodynamic-therapy>. [Consultado em: 18-Jul-2013].
- [56] P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. B. Kharkwal, e M. R. Hamblin, «Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer», *Cancers (Basel)*, vol 3, n 2, pp 2516–2539, 2011.
- [57] I. Yoon, J. Z. Li, e Y. K. Shim, «Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy», *Clin Endosc*, vol 46, pp 7–23, 2013.
- [58] R. R. Allison e K. Moghissi, «Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action», *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, p 11, 2013.
- [59] R. R. Allison e C. H. Sibata, «Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review», *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol 7, n 2, pp 61–75, 2010.
- [60] A. B. Ormond e H. S. Freeman, «Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy», *Materials (Basel)*, vol 6, n 3, pp 817–840, 2013.
- [61] B. Bae e K. Na, «Development of Polymeric Cargo for Delivery of Photosensitizer in Photodynamic Therapy», *Int. J. Photoenergy*, vol 2012, p 14, 2011.
- [62] PhotoCure ASA, «Annual Report», 2003.
- [63] J. C. Deutsch e M. R. Banks, *Gastrointestinal Endoscopy in the Cancer Patient*, 1ª ed. John Wiley & Sons, 2013.
- [64] U.S. Food and Drug Administration, «PHOTOFRIN (porfimer sodium) INJECTION», 2008. [Online]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020451s019lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020451s019lbl.pdf). [Consultado em: 05-Jan-2013].
- [65] L. Brancalion e H. Moseley, «Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy», vol 17, pp 173–186, 2002.
- [66] L. Fodor, M. Elman, e Y. Ullman, «Light Tissue Interactions», in *Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light*, London: Springer London, 2011, pp 11–21.
- [67] F. Fanjul-Vélez e J. L. Arce-Diego, «Light Propagation in Turbid Media : Application to Biological Tissues», pp 7–10, 2011.
- [68] K. Scholle, S. Lamrini, P. Koopmann, e P. Fuhrberg, «2 µm Laser Sources and Their Possible Applications», in *Frontiers in Guided Wave Optics and Optoelectronics*, n February 2010, B. Pal, Ed InTech, 2010, pp 471–500.
- [69] R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X.-H. Hu, C. J. H. Childs, e C. H. Sibata, «Photosensitizers in clinical PDT», *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol 1, n 1, pp 27–42, 2004.

- [70] M. Wachowska, A. Muchowicz, M. Firczuk, M. Gabrysiak, M. Winiarska, M. Wańczyk, K. Bojarczuk, e J. Golab, «Aminolevulinic Acid (ALA) as a Prodrug in Photodynamic Therapy of Cancer», *Molecules*, vol 16, n 12, pp 4140–4164, 2011.
- [71] J. D. Vollet-Filho, P. F. C. Menezes, L. T. Moriyama, C. Grecco, C. Sibata, R. R. Allison, O. Castro e Silva, e V. S. Bagnato, «Possibility for a full optical determination of photodynamic therapy outcome», *J. Appl. Phys.*, vol 105, n 10, p 7, 2009.
- [72] R. B. Veenhuizen e F. A. Stewart, «The importance of fluence rate in photodynamic therapy: is there a parallel with ionizing radiation dose-rate effects?», *Radiother. Oncol.*, vol 37, pp 131–135, 1995.
- [73] T. M. Sitnik e B. W. Henderson, «The Effect of Fluence Rate on Tumor and Normal Tissue Responses to Photodynamic Therapy», *Photochem. Photobiol.*, vol 67, n 4, pp 462–466, 1998.
- [74] T. Xu e M. Li, «How could the light fluence rate influence the cure effect of photodynamic therapy?», *Cancer Ther.*, vol 4, pp 271–276, 2006.
- [75] M. S. Mathews, E. Angell-Petersen, R. Sanchez, C.-H. Sun, V. Vo, H. Hirschberg, e S. J. Madsen, «The Effects of Ultra Low Fluence Rate Single and Repetitive Photodynamic Therapy on Glioma Spheroids», *Lasers Surg. Med.*, vol 41, n 8, pp 578–584, 2009.
- [76] L. S. Peloi, R. R. S. Soares, C. E. G. Biondo, V. R. Souza, N. Hioka, e E. Kimura, «Photodynamic effect of light-emitting diode light on cell growth inhibition induced by methylene blue», *J. Biosci.*, vol 33, n 2, pp 231–237, 2008.
- [77] S. Prah, «Optical Absorption of Methylene Blue», *Oregon Medical Laser Center*. [Online]. Disponível em: <http://omlc.ogi.edu/spectra/mb/>. [Consultado em: 01-Set-2013].
- [78] H.-W. Wang, E. Rickter, M. Yuan, E. P. Wileyto, E. Glatstein, A. Yodh, e T. M. Busch\*, «Effect of Photosensitizer Dose on Fluence Rate Responses to Photodynamic Therapy», *Photochem. Photobiol.*, vol 83, n 5, pp 1040–1048, 2007.
- [79] D. Filip, OrlyYadid-Pecht, C. N. Andrews, e M. P. Mintchev, «DESIGN, IMPLEMENTATION, AND TESTING OF A MINIATURE SELF-STABILIZING CAPSULE ENDOSCOPE WITH WIRELESS IMAGE TRANSMISSION CAPABILITIES», *Int. J. «Information Technol. Knowledge»*, vol 5, n 1, pp 3–24, 2011.
- [80] Y. Tadir, B. Tromberg, e M. W. Berns, «Photodynamic Therapy», *Beckam Laser Institute and Medical Clinic, University of California, Irvine, USA*. [Online]. Disponível em: [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/Endoscopic Surgery for Gynecologists/Published/Book\\_Content/Chapters\\_58-63/Chapter\\_62/chapter\\_62.html](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/Endoscopic_Surgery_for_Gynecologists/Published/Book_Content/Chapters_58-63/Chapter_62/chapter_62.html). [Consultado em: 05-Set-2013].
- [81] Y. Kraftmakher, «Experiments with light-emitting diodes», *Am. J. Phys.*, vol 79, n 8, pp 825–830, 2011.

- [82] J. H. G. Correia, «OPTICAL MICROSYSTEMS IN SILICON BASEDON A FABRY-PEROT RESONANCE CAVITY, Application for spectral analysis of visible light», Delft, 1999.
- [83] A. Ryer, *Light Measurement Handbook*. International Light, Inc, 1998.
- [84] OSRAM Opto Semiconductors, «Radiometry & Photometry», p 14.
- [85] R. Moghimi, «Seven Steps To Successful Ultralow Light Signal Conversion», *Analog Devices, Inc.*, p 10, 2013.
- [86] A. Chandran, «Self-Assembled Multilayered Dielectric Spectral Filters», Virginia, 2001.
- [87] H. A. Macleod, *Thin-Film Optical Filters*, 4ª ed. Tayler & Francis Group, 2010.
- [88] J. Reichman, *HANDBOOK of OPTICAL FILTERS for FLUORESCENCE MICROSCOPY*. 2000, p 37.
- [89] E. Optics, «600 - 699nm Bandpass Interference Filters». [Online]. Disponível em: <http://www.edmundoptics.com/optics/optical-filters/bandpass-filters/600-699nm-bandpass-interference-filters/3197>. [Consultado em: 03-Out-2013].
- [90] M. Bartek, J. H. Correia, e R. F. Wolffenbittel, «Silver-based reflective coatings for micromachined optical filters», *J. Micromechanics Microengineering*, vol 9, n 2, pp 162–165, 1999.
- [91] G. Minas, R. F. Wolffenbittel, e J. H. Correia, «An array of highly selective Fabry–Perot optical channels for biological fluid analysis by optical absorption using a white light source for illumination», *J. Opt. A Pure Appl. Opt.*, vol 8, n 3, pp 272–278, 2006.
- [92] D. S. Ferreira, V. C. Pinto, J. H. Correia, e G. Minas, «Spectroscopic Detection of Gastrointestinal Dysplasia Using Optical Microsensors», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol 58, n 9, pp 2633–2639, 2011.
- [93] Software Spectra, «TFCalc Thin Film Design Software for Windows Version 3.5». 2002.
- [94] Meder Electronics, «The Basic Reed Switch». pp 28–37.
- [95] Meder Electronics, «How Reed Switches are used with a Permanent Magnet». pp 28–34.
- [96] Meder Electronics, «Camera Pills Use MEMS Micro Reed Sensors to Activate the Battery». p 2.



## Anexos

### Anexo I – Características da resposta espectral do fotodíodo, modelo S1336-5BQ da *Hamamatsu*

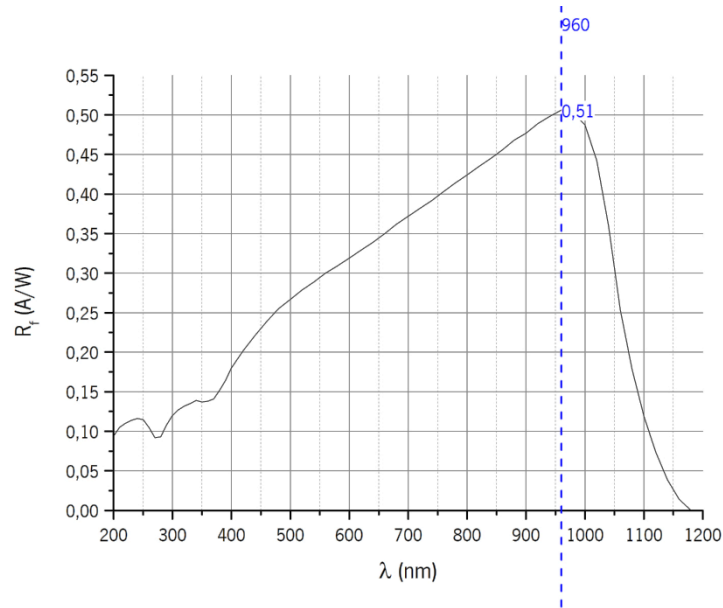


Figura I.I Responsividade do fotodíodo, modelo S1336-5BQ da *Hamamatsu*.

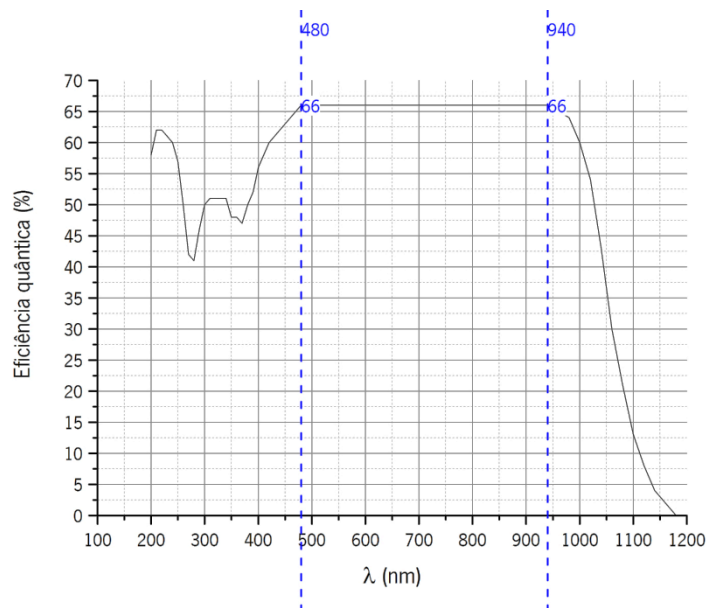
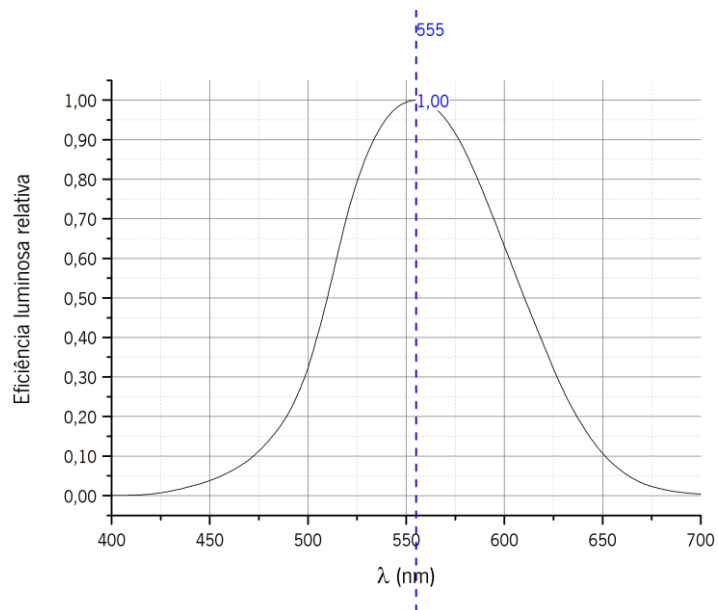


Figura I.II Eficiência quântica do fotodíodo, modelo S1336-5BQ da *Hamamatsu*.

## Anexo II – Função fotópica da eficiência luminosa relativa



**Figura II.I** Função fotópica da eficiência luminosa relativa.

## Anexo III – Índices de refração do $TiO_2$ , do $SiO_2$ e do $MgF_2$

**Tabela III.I** Valores dos  $n_s$  do  $TiO_2$  para diferentes  $\lambda$ s.

$\lambda$ (nm)	$n$
380	2,550
425	2,490
450	2,469
475	2,444
500	2,422
525	2,402
550	2,385
575	2,370
600	2,351
625	2,343
650	2,337
675	2,331
750	2,322
775	2,317
800	2,313
825	2,311
850	2,309
900	2,305
1000	2,300
1060	2,299

**Tabela III.II** Valores dos  $n_s$  do  $SiO_2$  para diferentes  $\lambda$ s.

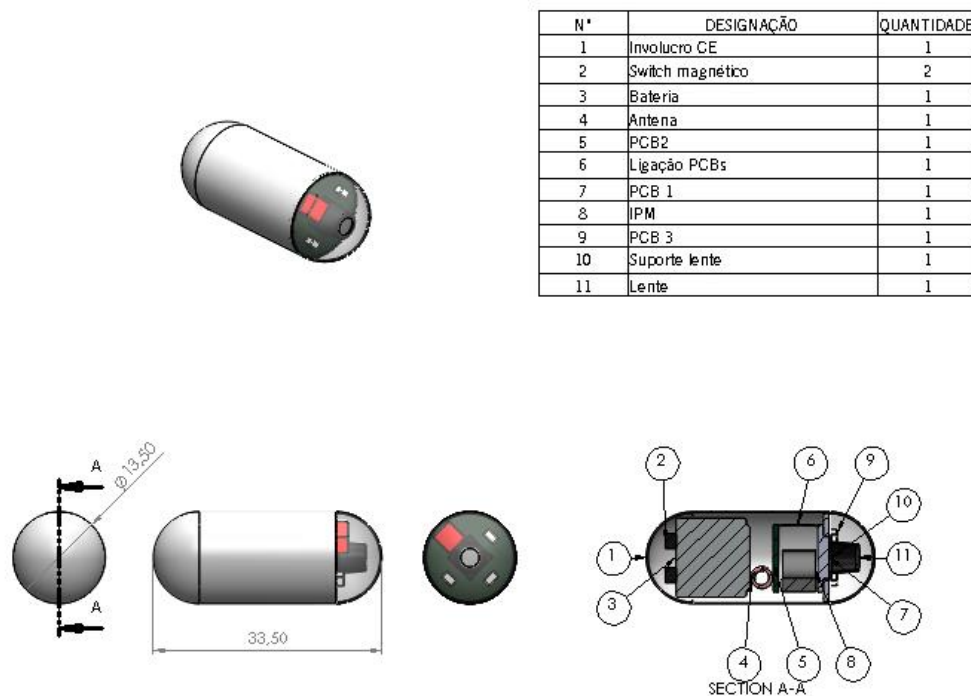
$\lambda$ (nm)	$n$
300	1,478
350	1,472
400	1,467
450	1,463
500	1,459
550	1,455
600	1,452
650	1,450
700	1,446
900	1,437
1000	1,434

Tabela III.III Valores dos  $ns$  do  $MgF_2$  para diferentes  $\lambda$ s.

$\lambda$ (nm)	$n$
250	1,4117
275	1,4044
300	1,3996
325	1,3961
350	1,3935
375	1,3915
400	1,3899
425	1,3886
450	1,3875
475	1,3865
500	1,3857
525	1,3850
550	1,3844
575	1,3839
600	1,3834
625	1,3830
650	1,3826
675	1,3823
700	1,3819
725	1,3816
750	1,3814
775	1,3811
800	1,3809
825	1,3807
850	1,3805
875	1,3803
900	1,3802



## Anexo IV – Desenho técnico de uma CE com um módulo de PDT, módulo de locomoção e sistema de comutação



**Figura IV.I** Desenho técnico de uma CE com um módulo de PDT, módulo de locomoção e sistema de comutação.<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Todas as dimensões presentes na Figura IV.I encontram-se em mm.

