

Rodolfo Acatauassú Nunes<sup>1</sup>Cláudio Higa<sup>2</sup>Eduardo Haruo Saito<sup>3</sup>Ivan Mathias Filho<sup>4</sup>Carlos Eduardo Lima<sup>5</sup>Raquel Esteves Brandão Salles<sup>6</sup>

# Intervenções Paliativas no Câncer de Pulmão e Considerações Bioéticas

## Palliative Interventions in Advanced Lung Cancer and Bioethical Considerations

### RESUMO

No cenário do câncer de pulmão avançado, têm sido oferecidas intervenções paliativas cujo objetivo principal é trazer alívio e melhora da qualidade de vida. O derrame pleural e pericárdico neoplásicos podem ser controlados através de simples punção, mas, com frequência, demandam procedimentos para evitar a recorrência como a drenagem de demora, injeção de esclerosante e shunts externos ou internos. A obstrução das vias aéreas também exige intervenção rápida para a reperfusão como a dilatação, debridamento, colocação de stents de silicone ou metálicos autoexpansíveis. A obstrução ou compressão da veia cava superior tem sido tratada com radio e quimioterapia, mas vem crescendo a utilização do stent metálico auto-expansível pelo seu pronto efeito. Por outro lado, o uso deste arsenal técnico em um paciente com performance status (PS) comprometido por uma doença incurável, suscita reflexões éticas de proporcionalidade, assunto complexo pela existência de diferentes escolas de bioética. Atualmente, a agregação de terapêuticas personalizadas vem abrindo a possibilidade de converter o câncer avançado em doença crônica, porém a custo muito elevado, situação que traz dilemas éticos no âmbito da justiça. Neste capítulo é feita uma revisão sobre as principais intervenções paliativas no tratamento do câncer pulmonar e de algumas das suas implicações bioéticas.

### ABSTRACT

Palliative interventions have been offered in advanced lung cancer to mitigate suffering and increase the quality of life. Pleural and pericardial effusions are controlled by thoracocentesis and pericardiocentesis, but recurrence is frequent. Indwelling catheter, sclerosant injections and internal or external shunts have been proposed to avoid repeated punctures. Airway obstruction demands fast interventional bronchoscopy to permeate trachea or main bronchi. Dilation, debridement, silicone or self-expandable metallic stent have been used in this setting. Superior Vena Cava compression or obstruction has been traditionally treated by radiotherapy or chemotherapy, but endovascular self-expandable metallic stent use is increasing. On the other hand, the use of invasive procedures in patients with low performance status (PS) with incurable cancer arise ethical reflections about proportionality, a complex issue due to different bioethics models. Nowadays, personalized medicine opens the possibility to transform cancer in a chronic disease, but at high financial cost. This challenging situation also brings important ethical dilemmas. The present chapter intends to review main interventional palliative procedures applied in lung cancer and some of their ethical implications.

<sup>1</sup> Cirurgião Torácico. Mestre e Doutor (UFRJ). Livre-Docente em Cirurgia Torácica (UNIRIO). Professor Titular do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica. Especialista em Bioética pela PUC-Rio.

<sup>2</sup> Cirurgião Torácico. Mestre (UFRJ). Professor Assistente do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica. Coordenador do internato da Disciplina de Cirurgia Torácica.

<sup>3</sup> Cirurgião Torácico. Mestre e Doutor (UFRJ). Professor Titular e Sub-Chefe do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador Cirúrgico do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Cirurgião Torácico do Hospital Clementino Fraga Filho da UFRJ.

<sup>4</sup> Cirurgião Torácico da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Cirurgião Torácico do Hospital dos Servidores do Estado do Ministério da Saúde.

<sup>5</sup> Cirurgião Torácico da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre (UFF).

<sup>6</sup> Médica Pneumologista e Chefe da Endoscopia Respiratória da Unidade Docente Assistencial de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenadora do Ambulatório de Bronquiectasias do HUPE.

Hospital Universitário Pedro Ernesto. Boulevard 28 de setembro 77, 4º andar. Cirurgia Torácica. Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefone: (021) 28688093. E-mail: rodolfo.nunes@hupe.uerj.br

## »»» INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão, um dos tumores mais incidentes em todo o mundo, sempre foi reconhecido como afecção de grande mortalidade. Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, tem sido referido que a mortalidade estimada para o câncer de pulmão é semelhante à soma das mortalidades dos cânceres de próstata, mama e colorretal, apesar do somatório destas incidências ultrapassarem em muito a do câncer de pulmão<sup>1</sup>. No entanto, na última década a mortalidade geral por câncer de pulmão vem declinando, pela diminuição do hábito de fumar e aumento do diagnóstico de casos mais precoces. Entre outras causas, a mortalidade ainda exuberante é ligada à diversidade de mutações provocadas pelo fumo e outros poluentes, gerando tumores de constituição heterogênea, com alta carga mutacional e sujeitos ao escape de terapias<sup>2</sup>.

Além disso, em nosso meio, pelas dificuldades de acesso – agravadas no decurso da pandemia de COVID 19 - um importante contingente populacional segue apresentando-se ao sistema de saúde com doença avançada, fora da perspectiva cirúrgica - ainda considerada a forma mais eficaz e de melhor relação custo-benefício para tratar a doença em sua fase inicial. Também tem sido reconhecida uma queda importante no diagnóstico do câncer pulmonar durante a pandemia nos Estados Unidos da América<sup>3,4</sup>.

Palição vem do latim *pallium* (manto) o que significa colocar um manto protetor sobre a fragilidade do homem perante a proximidade da morte que, naturalmente, não pode ser posposta indefinidamente, por mais que existam avanços terapêuticos. De fato, o apartar definitivo do mundo tal qual o conhecemos é um momento importante para o homem e sua família. Disto resulta que uma das tarefas mais nobres da arte e ciência do cuidar é valorizar e amparar, de forma integral, o ser humano nesse processo, minorando o seu sofrimento. Neste contexto difícil, entram certas ações invasivas que podem parecer perturbadoras, mas que trazem importante alívio permitindo ao paciente uma melhor interação com as pessoas do seu entorno e mais serena reflexão sobre sua própria vida.

No presente capítulo, serão revistos os principais recursos invasivos tradicionais que têm sido empregados para mitigar manifestações locais do câncer de pulmão avançado. Por questões de espaço, essa abordagem não abrange os cuidados gerais e a terapêutica multiprofissional do complexo sintomático do paciente com câncer que podem ser facilmente encontrados em numerosas publicações na área de “Cuidados Paliativos”<sup>5,6,7,8,9,10</sup>. No entanto, dada à crescente complexidade ética das intervenções com finalidade paliativa e, em especial, o potencial impacto de recentes inovações no tratamento do câncer de pulmão avançado, algumas considerações bioéticas básicas foram incluídas para proporcionar melhor compreensão dos dilemas e controvérsias surgidas ao final da vida desses pacientes que envolvem os profissionais de saúde e suas condutas.

## INTERVENÇÕES PALIATIVAS NO CÂNCER DE PULMÃO

A palição no câncer de pulmão remete sempre para a doença avançada onde os recursos para obter a cura fracassaram ou, em princípio, já não são mais possíveis. Neste cenário, existem situações comuns que exigem medidas paliativas para diminuir sintomas locais como o derrame pleural, derrame pericárdico, obstrução das vias aéreas e síndrome de compressão da veia cava superior. Naturalmente, as metástases sistêmicas do câncer de pulmão quase sempre conduzem a sintomas específicos que também comprometem, em muito, a qualidade de vida desses pacientes, porém a abordagem individual dessas situações envolve outras especialidades cirúrgicas e estenderia por demais o presente capítulo.

## DERRAME PLEURAL METASTÁTICO

O derrame pleural metastático é uma condição clínica causadora de dispneia, principalmente se a coleção se sobrepõe a uma função pulmonar previamente reduzida ou se há desvio do mediastino para o lado oposto ou rebaixamento do diafragma. O paciente pode também apresentar-se

assintomático com derrame pleural estabilizado. Em alguns casos, a tosse ou dor torácica são os sintomas que demandam a investigação. O derrame, evidenciado clinicamente por redução do murmúrio vesicular, frêmito tóraco-vocal diminuído e egofonia é comprovado pela Ultrassonografia, Raio-X, Tomografia Computadorizada e, menos frequentemente, pela Ressonância Magnética. O diagnóstico final é feito com exame citológico do líquido ou, preferentemente, através de fragmentos pleurais obtidos por biópsia fechada com agulha de Cope, biópsia a céu aberto ou por pleuroscopia.

A presença de derrame pleural em paciente com neoplasia pulmonar traduz quase sempre uma doença avançada, classificando-a no estágio IV- A - na 8ª Edição da classificação TNM – independente do fator T ou N. No entanto, embora interfira relativamente pouco no tempo de sobrevida, geralmente na ordem de poucos meses o controle do derrame pleural melhora significativamente os sintomas e a qualidade de vida.

Admite-se que o derrame seja principalmente devido à invasão direta do tumor com exudação a partir de microvasos pleurais combinada ao obstáculo de reabsorção do líquido pela obstrução de estomas linfáticos da pleura parietal<sup>11</sup>. Geralmente estão acometidos ambos os folhetos e é provável que a invasão da pleura parietal ocorra a partir da pleura visceral atingida por microêmbolos tumorais e facilitada por eventuais zonas de aderência<sup>12</sup>.

No entanto, a efusão pleural pode ocorrer associadamente ao câncer, mas não pela invasão pleural direta. Estas efusões são denominadas paramalignas. Estão, geralmente, associadas à obstrução brônquica, pneumonia, obstrução linfática, tromboembolismo pulmonar, síndrome de compressão da veia cava superior e condições sistêmicas como a hipoalbuminemia, insuficiência cardíaca e certos medicamentos<sup>13</sup>.

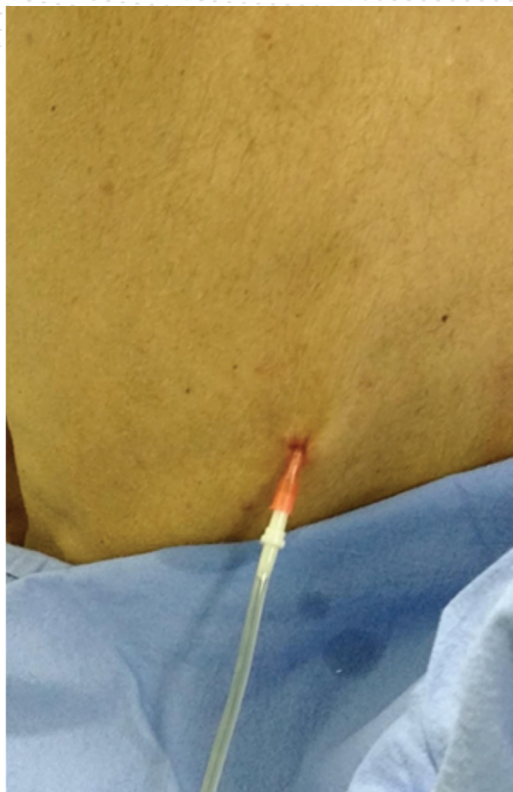
Em alguns casos o derrame pleural neoplásico pode responder ao tratamento sistêmico, como no carcinoma de pequenas células ou no adenocarcinoma com mutação responsiva à terapia alvo<sup>14</sup>. De fato, a resposta a resposta sistêmica ao inibidor de tirosina-quinase, tem permitido melhor

controle do derrame ao longo prazo, estabilizando o quadro apesar de sua persistência. No entanto, de forma geral, no câncer de pulmão não-pequenas células, em especial, no adenocarcinoma sem tratamento de mutações específicas, o derrame pleural pode recorrer poucos dias após uma punção evacuadora, a despeito de um tratamento tumoral convencional.

A toracocentese é a medida cirúrgica mais praticada no derrame pleural. A sua realização clássica nos derrames livres é feita na região dorsal a cerca de 10 cm abaixo da ponta da omoplata ou na face lateral do tórax ao nível do sétimo espaço intercostal na linha axilar média. Vem crescendo a tendência de realizá-la sob controle ultrassonográfico no ponto mais distante do parênquima pulmonar. De fato, o ultrassom torácico tem se mostrado valioso instrumento auxiliar pela sua elevada acuidade no derrame pleural, superando o exame físico e a radiografia convencional<sup>15</sup>.

A punção pode ser feita com dispositivo intravenoso periférico introduzido rente ao bordo superior da costela inferior para evitar o feixe vasculo-nervoso, deixando escoar o material por gravidade ou por sucção (figura 1). Tem sido opcionalmente usado o próprio cateter intravenoso central, siliconizado, introduzido pela técnica de Seldinger, seguido de aspiração<sup>16</sup>, medida especialmente útil em pacientes obesos, por conta do comprimento da agulha, e em pacientes acamados, onde fica mais difícil a manutenção de uma posição adequada durante a toracocentese.

Como padrão, é feita uma retirada de 1000/1.500 mL de líquido, porém havendo boa tolerância, pode ser retirada uma quantidade maior. O aparecimento de tosse paroxística, dispnéia ou desconforto torácico tem sido considerado um ponto de advertência para finalizar o esvaziamento. Mesmo havendo diagnóstico nosológico já firmado, pode ser colhida amostra para cultura simples e para fungos, principalmente no caso de toracocenteses repetidas, no sentido de identificar precocemente uma infecção pleural e tratá-la com antimicrobiano específico, uma vez que as fases subsequentes do empiema pleural deterioram, em muito, a qualidade de vida já comprometida.



**Figura 1.** Toracocentese com dispositivo de acesso venoso e drenagem por gravidade.

Como complicações principais da toracocentese são citadas, o hemotórax, pneumotórax e edema de reexpansão<sup>16</sup>. O hemotórax é mais incidente na inobservância dos detalhes técnicos, na concomitância de diáteses hemorrágicas ou uso de anticoagulantes. O pneumotórax pós toracocentese pode estar ligado à entrada externa de ar durante o procedimento, especialmente se a pressão intrapleural tem forte negatividade como acontece quando o pulmão está encarcerado, mas tem sido também relacionado à formação de microfístulas parenquimatosas transitórias por pressões não uniformemente distribuídas durante a drenagem<sup>17</sup>. Mais raramente, o pneumotórax é devido a uma fístula aérea periférica por uma punção inadvertida do parênquima pulmonar que, quase sempre, exigirá a colocação de um dreno.

Uma complicação rara, mas especificamente temida, na evacuação de grandes volumes de líquido pleural ou do uso de sucção, é o edema pulmonar pós-reexpansão. Uma revisão recente

de uma série de 10.344 toracocenteses realizadas em 7.206 pacientes, mostrou uma incidência de 0,08% desta complicação, ocorrendo em pacientes com pior *Performance Status* ( $=$  ou  $> 3$ ) e retirada de grandes volumes ( $> 1,5$  L). No entanto, a sucção, por si própria, não foi identificada como um fator específico<sup>16</sup>. O Edema pós-reexpansão pode ser tratado com uso de corticoide sistêmico associado à ventilação não invasiva e oxigenioterapia, com boa evolução<sup>18</sup>.

Por outro lado, toracocenteses repetidas podem ser um recurso para o alívio respiratório de pacientes com baixa *Performance Status* (PS) em que a pleurodese tradicional possa ser mal tolerada. No entanto, a drenagem contínua com tubo siliconizado de pequeno diâmetro é uma opção paliativa mais razoável para evitar o desconforto e as complicações das múltiplas toracocenteses, do acúmulo de líquido entre as punções e contaminação do espaço pleural. O dreno é tunelizado pelo subcutâneo (*indwelling pleural catheter*) ficando em drenagem permanente no regime ambulatorial. Em função do sistema utilizado, o esvaziamento pode ser feito através de troca de frascos à vácuo, por aspiração diária através de uma válvula exteriorizada que só permite a saída de fluidos, mas não a entrada ou por gravidade em bolsa com dispositivo de válvula unidirecional (figuras 2 A e B). Em série histórica de 90 pacientes submetido à colocação de um cateter tunelizado foi comprovada a sua eficácia em simplificar o cuidado, com poucas complicações, em especial, nos não-aptos à pleurodese por co-morbidades, recidiva de derrame pós-pleurodese ou pulmão com encarceramento neoplásico. Com esse método, uma pleurodese espontânea ocorreu em 41,1% dos pacientes em uma média de 51 dias<sup>19</sup>. Existe ainda a possibilidade de infecção pleural no caso de drenagem de permanência, estimada em 3% dos casos segundo a American Thoracic Society. Nesta circunstância, o dreno é obrigatoriamente mantido e antibioticoterapia oral é iniciada<sup>12</sup>.

Mais recentemente, em estudo randomizado, após um período de dez dias de drenagem em regime ambulatorial, foi feita a introdução ou não pelo dreno torácico de uma suspensão de talco.

Foi usado, como ponto de corte, o 35º dia para identificar a pleurodese. No grupo em que havia sido feita uma injeção de 4g de talco pelo dreno, a pleurodese foi obtida em 43%, enquanto no grupo sem a injeção de talco 23% a apresentaram. O estudo comprovou a exequibilidade do

uso do talco para conseguir mais rapidamente a pleurodese ao nível ambulatorial, assim como a possibilidade de autopleurodese. Não foram relatados problemas obstrutivos da drenagem com a injeção do talco pelo dreno ou infecção pleural<sup>20</sup>.



**Figura 2.** A (à esquerda) – Drenagem torácica de demora com controle ambulatorial. B (à direita) – Visão detalhada da válvula unidirecional que desemboca na bolsa coletora.

A pleurodese é indicada, preferentemente, se houver a expansão total e, muito raramente na expansão incompleta desde que haja um ganho de aposição que beneficie o paciente em termos funcionais. Os agentes mais frequentemente usados em nosso meio são tetraciclina, bleomicina, nitrato de prata, iodopovidine e talco, este último sob a forma de spray - geralmente praticado mediante toracoscopia - ou sob a forma de suspensão injetada pelo dreno torácico (*talc slurry*)<sup>21</sup>. Metanálise recente não demonstrou diferença de eficácia entre o talco polvilhado na toracoscopia (*talc poudrage*) e o talco injetado pelo dreno (*talc slurry*) sendo seus

resultados considerados melhores do que outros agentes, em especial bleomicina e doxiciclina<sup>22</sup>.

A administração de substâncias químicas intrapleurais costuma desencadear uma reação inflamatória pleural e ser dolorosa - especialmente a de tetraciclina - exigindo analgesia antes e depois da infusão. Embora seja geralmente bem tolerada pode acontecer febre, pneumonite, insuficiência respiratória ou morte<sup>23</sup>. Os drenos permanecem geralmente por um mínimo de dois dias até que o débito seja inferior a 100mL em 24 horas, quando é retirado. Para maximizar a expansão pulmonar podem ser realizados períodos de aplicação, por máscara para aplicação de pressão positiva

(CPAP)<sup>24,25</sup>. A efetividade da adesão é variável, sendo maior com talco. Pode haver necessidade de repetição do procedimento.

No caso de existirem, após a toracocentese evacuadora, loculações múltiplas, uma eventual pleurodese deve ser precedida de pleuroscopia para o desfazimento das septações e eventual debridamento. Em pacientes mais graves, inclusive os internados na terapia intensiva, tem sido descrita a toracosopia com anestesia local (toracosopia médica) no próprio leito, através de toracoscópio rígido ou semiflexível, para desfazer septos e estabelecer a drenagem ao final do procedimento. Fibrinolíticos injetados pelo dreno têm sido pouco usados nesta circunstância. Por outro lado, septações podem também ser formadas após a pleurodese, com frequência relacionada a processo infeccioso. Em estudo retrospectivo recém-realizado em nosso meio abrangendo 86 pacientes com derrame pleural maligno submetidos à pleurodese com talco, foi identificado em análise univariada que o risco de empiema pleural após a injeção de talco pelo dreno (definido em até 30 dias do procedimento), foi estatisticamente significativo caso o tempo de drenagem prévio à pleurodese tenha sido prolongado ou tenha havido uso prévio de antibióticos nos 15 dias que antecederam a drenagem. Em análise multivariada, foi visto que a expansão pulmonar pós-pleurodese menor que 50%, acarretou 4,5 vezes de risco para empiema, enquanto, para a expansão de 50 a 70% o risco foi de 3,8 vezes. De 20 pacientes que desenvolveram empiema, 7 foram tratados cirurgicamente: em quatro foi realizado debridamento, em dois decorticação e em um toracostomia<sup>26</sup>.

Mais recentemente, tem sido mostrado que tanto o Raio-X de Tórax como o Ultrassom, como parâmetros de expansão completa, podem subestimar a chamada Retração Pleural Visceral (VPR) que seria um importante preditor de sucesso da pleurodese. A VPR foi medida através de um manômetro digital interposto à linha de drenagem do líquido na toracocentese e correspondia à pressão intrapleural vigente nos últimos 200 mL drenados. Este índice, em especial, na situação de derrame

pleural neoplásico e possível encarceramento pulmonar, ajudaria a prever a falha da subseqüente pleurodese já que o recolhimento seria justamente a força que faz o pulmão se afastar da parede torácica e inviabilizar a futura adesão. O ponto de corte da VPR foi de 14,5 cm H<sub>2</sub>O/L sendo o espectro normal definido abaixo desse valor. Uma maior VPR sugeriria a opção pelo cateter intrapleural com tunelização subcutânea em relação à pleurodese para o controle do derrame. O achado está em consonância com estudo específico para derrame neoplásico, onde foi constatado que uma VPR igual ou maior que 18 cm H<sub>2</sub>O/L correlacionou-se com falha da pleurodese<sup>27</sup>.

O *shunt* pleuroperitoneal de Denver, silicizado, com dispositivo central de bombeamento unidirecional, instalado por tunelização subcutânea, tem sido pouco utilizado em nosso meio para transferir o líquido pleural para a cavidade peritoneal, no caso de encarceramento pulmonar neoplásico<sup>14</sup>. Apesar de existir a vantagem teórica de diminuir a depleção de líquidos, proteínas e eletrólitos, a frequente obstrução do dispositivo de bombeamento localizado no subcutâneo e apoiado no gradil costal, tem sido um óbice para a utilização desta técnica, juntamente com o seu maior custo. Pode complicar com obstrução da válvula ou sua exteriorização por erosão cutânea<sup>28</sup>. Por outro lado, talvez pela curta sobrevida, não tem sido verificada implantação de células neoplásicas na cavidade peritoneal.

Ocasionalmente, em pacientes com bom estado geral, sem encarceramento e com perspectiva de uma maior sobrevida, pode ser indicada uma pleurectomia localizada como forma de obter a adesão entre as superfícies pleurais o que pode ser feito por toracosopia ou toracotomia poupadora de músculo. As complicações principais têm sido sangramento e empiema pleural e há registro de mortalidade elevada de até 20%<sup>13</sup>. Em casos selecionados em vários tipos de tumores, incluindo o câncer pulmonar, tem sido descrita a pleurectomia mini-invasiva com uso de *single-port*, com taxa de sucesso de 91,4%<sup>23</sup>.

Tentando reproduzir resultados positivos verificados em carcinomatose peritoneal foi re-

centemente descrita a utilização de infusão pleural contínua de água destilada na temperatura de 43°C, por 60 minutos, após liberação toracoscópica de septos, como forma de controle do derrame pleural neoplásico secundário a câncer de pulmão. Embora não houvesse grupo controle para concluir acerca da sobrevida, foi verificado um controle do derrame na população estudada<sup>29</sup>.

Com o recente conceito de doença oligometastática, ficaria em aberto a possibilidade da pleurectomia ou pleuropneumectomia ter algum espaço no racional intervencionista para pacientes com evolução mais insidiosa do estágio IV-A para o IV-C<sup>30</sup>. No entanto, recente consenso multidisciplinar estabelecido pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer-EORTC, para definir critérios de doença oligometastática no câncer de pulmão não-pequenas células excluiu as metástases serosas da pleura, pericárdio, mesentério e meninge da definição de doença oligometastática sincrônica<sup>31</sup>.

Finalmente, tem sido recentemente sugerida a importância da análise molecular do líquido pleural, pela possibilidade de identificar migrações nas células neoplásicas de um padrão epitelial para um padrão mesotelial invasivo, que à análise molecular possuem características transcricionais diferentes. Esta análise local não seria suprida pela chamada “biópsia líquida” do sangue e poderia, em futuro próximo, suscitar consequências terapêuticas<sup>32</sup>.

## »» DERRAME PERICÁRDICO

As metástases para o coração incidem na faixa de 2,3 a 18,3% de todas as neoplasias. O pericárdio concentra aproximadamente dois terços das metástases cardíacas, seguindo-se o epicárdio, miocárdio, e por último, o endocárdio. O pericárdio pode ser envolvido por extensão direta do câncer pulmonar adjacente, pelos linfonodos paratraqueais, subcarinais ou hilares ou, mais raramente a partir do envolvimento epicárdio e miocárdio<sup>33</sup>.

O derrame pericárdico constitui uma potencial ameaça à vida, por conta da possibilidade de tamponamento cardíaco – uma síndrome de

restrição diastólica que diminui o débito cardíaco e a pressão arterial pelo aumento da pressão intrapericárdica. Nesta circunstância, impõe-se algum tipo de esvaziamento, pois a retirada de pequeno volume pode acarretar uma grande melhora hemodinâmica e do estado geral do paciente<sup>34</sup>. O diagnóstico pode ser suscitado pelo Raio-X de Tórax, porém é confirmado pela Ecocardiografia, Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética.

No câncer de pulmão, o derrame pericárdico na classificação TNM (8ª Edição) é considerado um fator de mau prognóstico, sendo inserido, à semelhança do derrame pleural, no estágio IV-A, independentemente do fator T ou N. No entanto, nem todos os pacientes evoluem com tamponamento. Em alguns, o derrame pericárdico fica com certa estabilidade dando tempo para uma conduta mais eletiva, algumas vezes não invasiva. Em outros casos mais raros ele é a primeira manifestação da doença<sup>35</sup>. Por outro lado, nem sempre o derrame pericárdico no paciente com câncer é neoplásico, podendo haver a associação com radioterapia, quimioterapia ou mesmo os chamados inibidores de *checkpoint* imunológicos como o Nivolumabe e Atezolizumabe<sup>36</sup>. A pericardiocentese é o procedimento mais simples no pericárdio, embora bem mais complexa do que a toracocentese. Para sua execução segura, necessita da confirmação da presença do derrame pericárdico com nítida separação entre o folheto pericárdio e a superfície cardíaca, uma vez que a punção inadvertida de vaso coronariano subepicárdico, do próprio miocárdio ou câmara cardíaca subjacente pode desencadear um sangramento e consequente tamponamento cardíaco. A margem de segurança é necessária já que a movimentação cardíaca de encontro ao bisel da agulha aumenta o potencial lacerante. Embora historicamente tenha sido usada a agulha acoplada a um eletrodo eletrocardiográfico para identificar uma corrente de lesão assim que o epicárdio é tocado, atualmente, a ultrassonografia ou a ecocardiografia são os exames mais usados para acompanhar o desenvolvimento da punção.

Têm sido usadas três principais rotas para a pericardiocentese: a via subxifoidiana, para-esternal esquerda no 5º ou 6º espaços intercostais e a apical, a 5 - 6 cm lateral ao esterno no 5º, 6º ou 7º espaços intercostais. Na região subxifoidiana, a mais comum, o procedimento é feito com a introdução de uma agulha, preferencialmente com bisel pouco cortante, pela porção lateral esquerda do xifoide próximo à sua inserção, com ângulo de 45º com a pele, em direção ao ombro esquerdo. A agulha é avançada pouco a pouco enquanto se aspira, sendo comum sentir uma diminuição súbita da resistência no momento em que há a penetração no saco pericárdico, confirmada pela aspiração de fluido. O trajeto da agulha deve ser acompanhado, sempre que possível, com auxílio do ultrassom. Embora possa ser usada uma agulha de dispositivo intravenoso para fazer a punção, a agulha deste último possui um bisel com maior potencial lacerante e a bainha externa plástica pode colapsar principalmente em pacientes obesos. Desta forma, geralmente é mais prudente realizar a punção inicial, colocar um fio guia e após o alargamento do trajeto com um dilatador que desliza sobre o guia, inserir um cateter, seja para o simples esvaziamento e retirada, seja para uma drenagem contínua, este último geralmente com um cateter do tipo *pigtail*. Ao dreno acopla-se um sistema unidirecional, visto que a pressão intrapleural, transmitida ao saco pericárdio aspira ar do exterior formando um pneumopericárdio que potencializa a contaminação do espaço.

A colocação de cateter de demora no saco pericárdio, por técnica percutânea, para controle da efusão pericárdica maligna, tem se mostrado efetiva em reduzir a taxa de recorrência da pericardiocentese isolada de 38,3% para 12,1% ou 10,8% após injeção de agente esclerosante, segundo revisão sistemática recente. A menor taxa de recorrência, entre as técnicas percutâneas foi vista na pericardiotomia por balão com 10,3%<sup>37</sup>.

Nesta última técnica, a punção se faz na localização para-xifoidiana esquerda ou 1 cm abaixo da ponta do apêndice xifoide, mantendo-se o ângulo de 45º para se evitar a lesão hepática. Caso

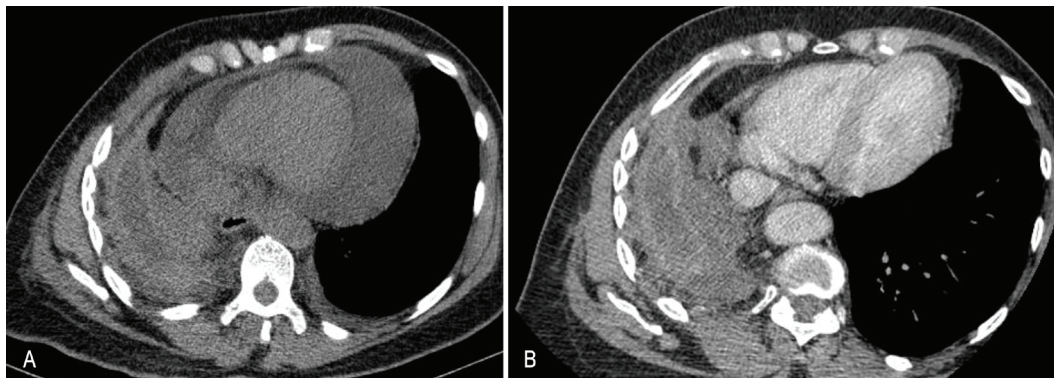
a entrada no saco pericárdio se faça através do diafragma, um balão dilatador inserido sob fluoroscopia estabelece uma comunicação pericárdio – peritoneal<sup>38</sup>. Alternativamente, a punção pode ser feita de modo a estabelecer a uma comunicação pericárdio-mediastinal ou pericárdio-pleural com balão de valvuloplastia pulmonar<sup>39</sup>, com relato de índice baixo de complicações<sup>40,41</sup>.

A drenagem cirúrgica por via subxifoidiana pode ser realizada com anestesia local ou geral, sendo um procedimento seguro com baixa taxa de complicações. Após a ressecção de uma pequena porção pericárdica é inserido um dreno torácico convencional retirado por contra-abertura ou pela própria incisão e adaptado à sistema subaquático. Tem sido considerado um procedimento padrão e resolutivo na quase totalidade dos casos<sup>42</sup>.

A janela pericárdio-pleural pode ser feita por toractomia anterior ou vídeo toracoscopia. Realiza-se uma janela anterior ao nervo frênico com cerca de 3 a 4 cm de diâmetro, podendo ser realizada outra complementar em posição retrofrênica para evitar coleções septadas e taponamento seletivo. O paciente fica com um dreno pleural que posteriormente é retirado. Admite-se há várias décadas que o escoamento completo do derrame permite o aparecimento de adesões entre os dois folhetos<sup>43</sup> impedindo a recorrência do derrame. O procedimento tem sido eficiente em conseguir a remissão mais duradoura, o que é importante para pacientes em tratamento com terapias moleculares ou imunoterapia com perspectiva de uma sobrevida maior (figuras 3A e 3B). No entanto, sua eficiência tem sido semelhante à da drenagem subxifoidiana<sup>44,45</sup>.

A injeção de esclerosante no pericárdio tem sido recomendada para evitar a recorrência. Com este intuito foram propostos a tetraciclina, bleomicina, tiotepa, mitoxantrona e radionuclídeos. À semelhança da instilação pleural tem sido observada dor torácica forte com a instilação pericárdica de tetraciclina<sup>46</sup>. Por outro lado, é também admitida a possibilidade de evolução para pericardite constrictiva<sup>47</sup> o que contribui para um uso mais restrito.





**Figura 3.** A (à esquerda) - Derrame pleural encistado à direita pós-pleurodese e derrame pericárdico com comprometimento hemodinâmico em paciente com adenocarcinoma pulmonar à direita com mutação no Exon 21 (L858R). B (à direita) - Resolução do derrame pericárdico do paciente da figura 3 A através da realização de janela pleuro-pericárdica por minitoracotomia esquerda de urgência. O paciente encontra-se com doença controlada após 2 anos e 8 meses de terapia com inibidor de tirosina-quinase.

A janela cirúrgica entre o pericárdio e peritônio é outra opção descrita para evitar um dreno subxifoidiano e pode ser realizada com anestesia local suturando-se as bordas da comunicação que abrangem o pericárdio, diafragma e peritônio. A cúpula hepática preveniria a entrada de conteúdo abdominal e o líquido pericárdico drenaria para os dois espaços subfrênicos onde seriam absorvidos<sup>48</sup>. Apesar dessa janela, em tese, ser considerada segura, recentemente, têm sido relatados casos de herniação visceral do cólon transverso<sup>49</sup> e jejuno<sup>50</sup> para dentro do saco pericárdico, tratados com laparotomia e laparoscopia, respectivamente.

Além da drenagem subxifoidiana e da janela pericárdica por toracotomia esquerda foi descrito o uso do *shunt* de Denver para uma derivação pericárdio-peritoneal, verificando-se menor tempo de hospitalização pela não utilização de dreno externo. Evolutivamente, não se notou recidiva do derrame e a sobrevida foi compatível com a progressão da doença<sup>51</sup>. Na prática, este procedimento tem sido pouco executado, talvez pela sua maior sofisticação e dificuldade de acessibilidade ao *shunt*. Seu uso, no entanto, foi recentemente descrito para a efusão benigna<sup>52</sup>.

## »» OBSTRUÇÃO DA VIA AÉREA CENTRAL PELO CÂNCER DE PULMÃO

Admite-se que por volta de 30% pacientes com câncer de pulmão terão dispneia por obstru-

ção tumoral central da via aérea, definida como a redução do lúmen da traqueia, carina, brônquios fontes e brônquio intermediário<sup>53</sup>. Embora a tendência no câncer de pulmão seja de mudança do perfil epidemiológico, pelo aumento da detecção mais precoce com aumento dos casos de adenocarcinoma – mais periférico – em detrimento aos de carcinoma epidermóide, a apresentação em estágios avançados ainda é frequente em nosso meio.

Na maior parte dos casos a dispneia, geralmente associada ao estridor, é proveniente de um câncer de pulmão avançado com compressão traqueal, carinal ou de brônquio principal, provocada pelo tumor primário ou por linfonodos metastáticos. Compondo a massa, com frequência há retenção de muco e exudação de líquidos pelos capilares pulmonares. Neste material impactado, pode também coexistir um quadro infeccioso, com febre e leucocitose. O diagnóstico pode ser sugerido pelo Raio-X de Tórax, mas é confirmado habitualmente pela Tomografia Computadorizada do Tórax e a Broncoscopia.

Existem três possibilidades básicas de obstrução ao fluxo aéreo: 1- Compressão extrínseca; 2- Tumor endobrônquico; 3- Obstrução mista, uma combinação das duas primeiras – considerada a mais frequente<sup>54</sup>. Já o grau de estenose pode ser classificado em Grau 1: normal; Grau 2: >25% e < de 50%; Grau 3: > 50% e < 75%; Grau 4: >75% e < 90% e Grau 5: > 90%<sup>55</sup>.

Quando a dispneia é importante, raramente o tratamento convencional de quimioterapia e/ou radioterapia proporcionará alívio imediato, sendo que a quimioterapia pode até mesmo ser contraindicada caso haja infecção associada<sup>56</sup>. Por outro lado, a radioterapia externa pode levar de três a quatro semanas para manifestar um efeito desobstrutivo e, mesmo assim, em cerca de 50% dos casos<sup>57</sup>.

Neste cenário, a desobstrução por broncoscopia, mesmo que parcial, tem sido demonstrada efetiva para obter melhora imediata e estatisticamente significativa da saturação, volume expiratório forçado do primeiro segundo (FEV1), capacidade vital (CV), índice de dispneia e qualidade de vida. Este efeito pode repercutir até mesmo em pacientes com ventilação mecânica, sendo referida a extubação em 24 horas em algumas circunstâncias<sup>58</sup>. Em recente revisão, foi descrita uma mortalidade relativamente baixa, na faixa de 1,9%, para a terapêutica desobstrutiva<sup>57</sup>.

A terapêutica endobrônquica é realizada por dilatação, debridamento tumoral mecânico, eletrocirúrgico, por laser, crioterapia, braquiterapia ou terapia fotodinâmica com colocação de *stent* endobrônquico. O método escolhido, naturalmente, depende da disponibilidade do material, da experiência do profissional que irá realizar o procedimento e das características de cada método.

### **Dilatação**

A dilatação é o tratamento mais intuitivo para aumentar de imediato o fluxo aéreo. Em situações críticas pode ser feita por uma entubação orotraqueal com tubo de menor calibre enrijecido pela presença de um guia metálico se a compressão é extrínseca, a um nível traqueal mais alto. No entanto, geralmente será necessária a broncoscopia rígida, capaz de avançar por toda a traqueia e insinuar-se nos brônquios principais. O eventual componente intrínseco pode ser visualizado e, muitas vezes permeado, com a própria extremidade em bisel do broncoscópio que dilata a fenda existente ou pelo menos expõe a lesão para um debridamento mecânico ou térmico. O fluxo aéreo é preservado com uma eficaz aspiração

de sangue e secreções. A ventilação com pressão positiva se faz com uma bolsa-reservatório pelo canal de ventilação do broncoscópio ou pelo acoplamento de dispositivo para ventilação a jato de alta frequência (100 a 200/min) e baixo volume (2 a 3 mL/Kg)<sup>54</sup>.

Para realizar a broncoscopia rígida é quase sempre necessária uma sedação com anestésico de curta duração como o propofol, associado a um opióide de meia vida curta como o remifentanil, sob monitorização estrita. Atualmente, em recente revisão bibliométrica, vem sendo manifesta uma crescente opção pela dexmedetomidina em lugar do propofol<sup>59</sup> para a realização da broncoscopia intervencionista.

Ocasionalmente, para preservar uma respiração espontânea e não romper um equilíbrio respiratório em paciente colaborativo, a broncoscopia rígida pode ser iniciada com anestesia local, ficando o paciente deitado ou mesmo sentado se assim respirar melhor. Neste último caso, o próprio peso do broncoscópio facilita a sua introdução.

Em situações menos dramáticas, para obter a dilatação da via aérea, acompanhada ou não de aplicação de *stent*, pode ser usado um balão dilatador introduzido pelo canal de trabalho de um broncoscópio flexível, melhor tolerado que o rígido. O balão é inflado com soro fisiológico até atingir de 3 a 6 atmosferas de pressão. No contexto da doença maligna, entretanto, pode não ser suficiente realizar apenas a dilatação da área obstruída para a sustentação da melhora sintomática, sobretudo na compressão extrínseca. A tendência é prosseguir com o uso de *stent*<sup>60</sup>.

### **Debridamento mecânico**

O debridamento mecânico de um componente intraluminal traqueobrônquico é usualmente feito com o broncoscópio rígido e pinça de biópsia. Os pontos sangrantes podem ser cauterizados com eletrocautério ou diminuídos pela lavagem com uma solução de adrenalina/noradrenalina<sup>54</sup>.

Uma alternativa é o microdebridador com lâminas rotacionais, em torno de um eixo, acoplado a um tubo de sucção, como é geralmente usado em Otorrinolaringologia. A vantagem deste pro-

cesso é conseguir um debridamento rápido, pela sucção concomitante dos debrís e sangue, além de evitar o uso de ressecção térmica quando há risco de incêndio na via aérea, em especial, quando é absolutamente necessário um FiO<sub>2</sub> maior do que 0,4 para satisfazer a necessidade de oxigenação. O aparelho tem 45 cm de comprimento e 4 mm de diâmetro e é introduzido pelo broncoscópico rígido, atingindo até o brônquio intermediário. A ponta pode ser reta ou angulada em 15° e pode girar em velocidade de até 5.000 rotações por minuto. Quanto menor a velocidade mais a lâmina apreende o tecido e o desgasta. O campo cirúrgico é mantido sempre limpo pela sucção contínua. Em uma série de 51 casos foram descritas apenas duas complicações: um pneumomediastino tratado conservadoramente e uma danificação de *stent*, colocado previamente, que teve de ser substituído<sup>61</sup>. Com a melhora da ventilação, mas persistência do sangramento, o eletrocautério ou plasma de argônio têm sido usados para a hemostasia. A manutenção do lúmen obtido pode ser feita com o uso de *stent*. A repermeação da via aérea se acompanha de melhora significativa dos volumes respiratórios com o VEF1 e CVF, além de índices de dispneia e de qualidade de vida<sup>62</sup>.

### **Eletrocirurgia**

O eletrocautério funciona com o calor gerado por uma corrente elétrica de alta frequência (gerador), no modo monopolar. Para a realização da eletrorressecção pode ser usado o eletrodo de coagulação, a alça diatérmica, habitualmente empregada para a ressecção de pólipos e uma pinça de biópsia que coagula os tecidos circunvizinhos denominada de *hot biopsy*. É um dispositivo prático, de custo muito inferior ao Laser, fornecendo bons resultados em mais de 90% dos casos<sup>57</sup>.

Recentemente, vem sendo descrita a possibilidade de uso de pequenos braços robóticos, articulados por dois tubos concêntricos, introduzidos através do broncoscópico rígido. O sistema permitiu oito graus de liberdade ao todo. Em um dos braços havia um *probe* eletrocirúrgico e no outro um afastador tecidual. O sistema mos-

trou-se eficaz na liberação do lumen traqueal de uma obstrução experimentalmente criada em traqueia de ovino. Em modelo cadavérico, foi também medida a transmissão de pressões em um *overtube* que vestia o broncoscópico rígido, com ou sem o sistema robótico inserido. Agindo-se manualmente, eram geradas pressões nos tecidos circunvizinhos na ordem de  $80,6 \pm 24,6$  N ao passo que, manipulando-se com os braços robóticos, foram observados valores muito menores, na ordem de  $4,1 \pm 3,03$  N<sup>63</sup>.

O desenvolvimento de plataformas robóticas para manipulações por broncoscopia está em constante evolução, porém a atenção tem sido mais focada na área diagnóstica, sobretudo do nódulo pulmonar periférico<sup>64</sup>. No entanto, prosseguem os ensaios para o desenvolvimento de braços robóticos flexíveis, em cujos campos de aplicação figura a broncoscopia intervencionista<sup>65</sup>.

### **Plasma de Argônio**

Tem vantagem sobre a eletrocoagulação principalmente nas ressecções de obstruções dos lobos superiores. O argônio leva a corrente elétrica através do fluxo sanguíneo para os vasos e a hemostasia pode ser conseguida mesmo sem determinar o ponto exato de sangramento. Tem boa efetividade para o controle da hemoptise<sup>57</sup>. A profundidade de penetração, de 2 a 3 mm, faz com que a técnica seja considerada relativamente segura<sup>54</sup>. Para ablação tem sido referido o uso da energia de pulso de 40 Watts e duração de 0,6 segundos<sup>66</sup>.

### **Laser**

Têm sido empregados dois tipos de Laser para o debridamento térmico: o de gás carbônico - CO<sub>2</sub> e o *Neodymium Yttrium Aluminum Garnet Laser* - (Nd-YAG). A vantagem do Laser é ser transmitida por fibras de quartzo envolvidas por Teflon e, portanto, flexíveis, possibilitando ao mesmo tempo a vaporização e a fotocoagulação dos vasos. Comparativamente, o Laser de CO<sub>2</sub> é mais preciso, mas tem efeito limitado na coagulação. A desvantagem é o custo da

aparelhagem e o risco de incêndio na via aérea quando a  $FiO_2$  é maior que 0,4<sup>57</sup>.

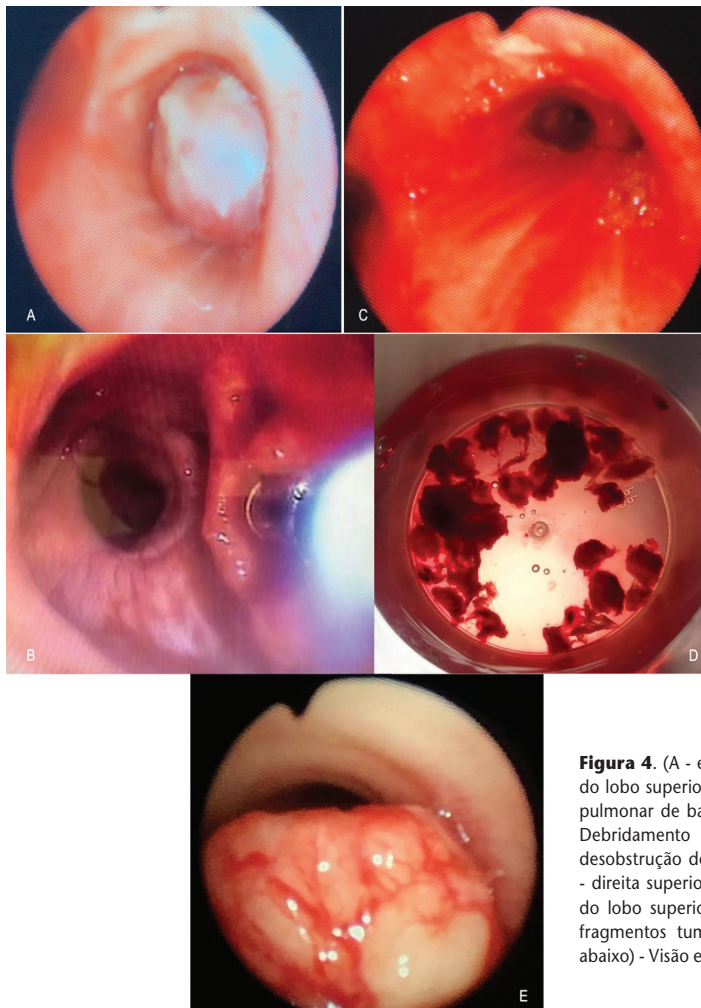
O Nd-YAG Laser, com maior penetração do que o Laser de  $CO_2$  é usado para as obstruções mais proximais, restaurando o diâmetro da via aérea. Tem sido reportada baixa mortalidade e melhora da troca gasosa, CVF, VEF1 e do índice de Karnofsky<sup>67</sup>. No entanto, embora pouco frequentes, têm sido descritos acidentes potencialmente fatais como perfuração vascular, embolia gasosa e mediastinite.

### Crioterapia

Neste método há a liberação de temperaturas muito baixas ( $-89,5^\circ C$ ) através do contato tumoral com um *probe* metálico, congelando a

lesão. Tem sido indicado para tratar tumores com sangramento em locais não bem estabelecidos, com preservação da cartilagem normal que é criorresistente. Tem baixo risco de perfuração, mas necessita nova broncoscopia após 24 a 48 horas para remover debris e outras aplicações para tratar porções residuais<sup>54</sup>.

Alternativamente, pode também ser usado para fazer o debridamento mecânico. Durante a congelação o *probe* adere firmemente ao tumor e caso esse dispositivo seja retirado estando a congelação ativa trará consigo um fragmento tumoral, à semelhança do que ocorre com a chamada criobiópsia (figuras 4, 5, 6, 7). Com a desobstrução, tem sido descrita melhora do VEF1, CVF, atelectasia e índice de Karnofsky<sup>57</sup>.



**Figura 4.** (A - esquerda superior) - Obstrução do brônquio do lobo superior direito por um carcinoma neuroendócrino pulmonar de baixo grau. **Figura 5.** (B - esquerda inferior) Debridamento mecânico com sonda de criobiópsia para desobstrução do lúmen e coleta de material. **Figura 6.** (C - direita superior) - Aspecto pós desobstrução do brônquio do lobo superior direito. **Figura 7.** (D - direita inferior) - fragmentos tumorais debridados. **Figura 8.** (E - centro abaixo) - Visão endoscópica de tumor obstructivo de traqueia.

### **Terapia fotodinâmica**

Nesta forma de terapia a destruição tumoral endoluminal ocorre pela exposição do tumor a uma luz com comprimento de onda específico, por volta de 630 nm, aplicada por broncoscopia, após injeção venosa de derivado da hematoporfirina. O fotossensibilizador entra no interior das células malignas por endocitose e acaba retido por sua maior permeabilidade, pH ácido e dificuldade de drenagem linfática em relação às células normais<sup>68</sup>. A exposição induz a uma reação fototóxica com liberação de radicais livres e indução de trombose vascular e apoptose. A melhora dos sintomas, expressa no VEF1 e CVF é mais tardia, necessitando-se de nova broncoscopia para remoção de debris. Além das células neoplásicas, a droga injetada se acumula na pele, fígado e baço. Por isso, é recomendado ao paciente não se expor à luz solar por cerca de 4 a 6 semanas. Não é método empregado quando há necessidade de alívio imediato de sintomas obstrutivos<sup>57</sup>, porém sua seletividade para células tumorais é um diferencial em relação aos outros métodos.

### **Injeção de Álcool**

Inspirado na técnica de injeção de álcool nos carcinomas hepatocelulares introduzida na década de 80, vem sendo realizada por via broncoscópica na indisponibilidade de outros métodos. É feita, habitualmente, a injeção de 3 a 5 mL de álcool etílico desidratado no próprio tumor com agulha de Wang. O método tem sido mais utilizado quando a lesão é circunscrita a um dos brônquios o que permite a espera de 48/72 horas para uma nova broncoscopia que remove a pseudomembrana formada no tecido injetado. A trombose vascular que se desenvolve permite o debridamento com pouco ou nenhum sangramento<sup>69</sup>. Em revisão recente foram reportados resultados satisfatórios<sup>66</sup>, principalmente quando é associada à colocação de *stent* para manter a desobstrução.

### **Braquiterapia**

Na braquiterapia uma fonte radioativa, geralmente de Irídio 192, é introduzida por dentro

de um cateter radiopaco introduzido na via aérea por broncoscopia. Há liberação de alta dose de radiação (*High – Dose- Radiation – HDR*), porém com penetração limitada. Não tem sido usada como primeira linha no tratamento da obstrução brônquica com grave estenose, mas pode complementar um tratamento de *debulking* previamente realizado. Embora tenham sido descritas complicações pela bronquite actínica e quadros hemorrágicos<sup>57</sup>, técnicas 3D para a aplicação de alta taxa de dose têm, aparentemente, contribuído para tornar mais seguro e eficaz o tratamento, pela maior proteção aos órgãos vizinhos, em especial, pulmão, coração e medula espinhal<sup>70</sup>.

### **Radioterapia externa**

A Radioterapia externa, com intenção paliativa, tem sido usada para a desobstrução brônquica. A dose média aplicada tem sido de 39 Gy, geralmente em 13 frações. A melhora depende da *Performance Status (PS)* do paciente, estágio da doença, grau de obstrução, comprimento tumoral e o tempo de evolução até a radioterapia. Em série recente foi notado, para um paciente com *performance status* de 3, uma sobrevida de 2 a 3 meses com melhora da qualidade de vida. Em pacientes com melhor PS e doença localmente avançada foi notada uma mediana de sobrevida de 46,7% em um ano<sup>71</sup>.

### **Stents**

Para sustentar as medidas desobstrutivas ou reabrir o lúmen diminuído por compressão extrínseca têm sido indicados pequenos tubos denominados *stents*. Os *stents*, de modo geral, podem ser classificados, em função do material que são feitos, em três principais tipos: 1-Silicone; 2- Metálicos autoexpansíveis e 3- Híbridos, onde há a incorporação de membrana siliconizada a um *stent* metálico. Os *stents* biodegradáveis de polidoxana – ainda em estudo - são geralmente utilizados em estenoses benignas<sup>57</sup>.

Os *stents* são aplicados por broncoscopia rígida ou flexível, e quase sempre precedidos de dilatação ou desbridamento mecânico, por ele-

trocirurgia, plasma de argônio ou criocirurgia. Os *stents* de silicone são os mais antigos, tendo como precursor o *stent* de Dumon caracterizado por ter sua superfície externa com múltiplos pontos de elevação de modo a diminuir a possibilidade de migração. Um fator limitante é que a espessura do *stent* de silicone necessária para manter sua estrutura faz com que sua espessura faça decrescer o diâmetro interno onde transita o fluxo aéreo. Os *stents* metálicos são geralmente ligas de níquel e titânio evoluindo em três gerações podendo ou não ser recobertos por fina membrana sintética. *Stents* de segunda ou terceira geração podem ser colocados pelo canal de trabalho do broncoscópio flexível e introduzidos nas vias aéreas através de guias metálicos<sup>54</sup>. Com prática e em condições estruturadas, foi referido que esse tipo de *stent* pode ser colocado em cerca de 60 segundos, em média, trazendo melhora sintomática imediata na maior parte dos casos<sup>72</sup>. Esta característica, os fazem bastante úteis na palição do câncer pulmonar.

Estudo recente confirmou que o uso de *stents* metálicos autoexpansíveis recobertos, posicionados por broncoscopia flexível, pode melhorar de forma importante a sintomatologia obstrutiva ou a aspiração através da fístula esofagorrespiratória originada do câncer pulmonar<sup>73</sup> - um evento bem mais raro do que aquela oriunda do câncer de esôfago<sup>74</sup>.

As principais complicações do uso de *stent* são a migração, formação de granulomas nas extremidades, obliteração por tumor, sangramento, impactação de muco, fratura das malhas e fistulização pelo atrito entre o *stent* e a mucosa. O *stent* de silicone é mais facilmente sujeito a migrações e impactações de muco. Os *stents* metálicos não recobertos podem ser incorporados rapidamente à mucosa tornando difícil a retirada, principalmente se suas extremidades são obliteradas por granulomas ou pelo próprio crescimento neoplásico em seu interior. De modo geral, em pacientes com câncer pulmonar têm sido mais usados os *stents* recobertos para manutenção do lúmen na obstrução endoluminal e mista<sup>75</sup>. Para a compressão extrínseca, com preservação mucosa, podem ser usados *stents* não-recobertos, que possuem menor incidência de migração.

Recente revisão comparando complicações de *stents* não recobertos e recobertos, mostra uma menor incidência de migração (0% vs. 50%) e retenção de secreções (20% vs. 66,7%) nos *stents* não recobertos, mas uma maior incidência de hemoptise (10% vs. 0%) e crescimento tumoral endoluminal (26,7% vs. 0%)<sup>76</sup>.

Os *stents* podem também ser impregnados por substâncias que inibem a formação de granuloma, crescimento tumoral ou microorganismos. Com esta finalidade têm sido testadas: Mitomicina C, Cisplatina, Fluorouracil, Pirfenidona, Everolimus, Sirolimus ou Rapamicina, Paclitaxel e Doxíciclina<sup>77,78</sup>. Mais recentemente, foi descrito um *stent* com inibidor de tirosina – quinase<sup>79</sup> para pacientes com mutação do EGFR. O *stent* farmacológico ideal tem sido caracterizado por: 1- Possuir força para manter o lumen; 2- Ser biocompatível, não provocando irritação; 3- prover a liberação farmacêutica por mais tempo; 4- Ser biodegradável, sem necessitar de retirada. Apesar disso, ainda não foi conseguido este intento.

Mais recentemente, tem havido interesse na personalização de *stents* manufaturados em impressora 3D, seja de maneira direta para produzi-los, ou indireta para produção de um molde com manufatura posterior. Têm surgido estudos experimentais para avaliar a possibilidade de produção de *stents* personalizados, biodegradáveis, em polímero<sup>80</sup> e de *stents* matematicamente conformados onde poros são dimensionados e distribuídos na busca de uma melhor compressibilidade e resistência<sup>81</sup>. A personalização computadorizada de *stents* a partir de estereolitografia parece se constituir em forte tendência em breve futuro, embora acompanhada de maior complexidade nos seus aspectos legais<sup>82</sup>.

## PNEUMONIA PÓS-OBSTRUTIVA <<

Uma situação especial é a pneumonia que aparece em um segmento, lobo ou pulmão com lesão neoplásica endobrônquica ou promotora de compressão extrínseca em paciente portador de câncer pulmonar avançado. Nesta circunstância, apenas a antibioticoterapia pode não ser

suficiente para resolver a infecção, mesmo quando acompanhada por medidas para fluidificação das secreções e drenagem postural. Podem ser necessárias medidas mais invasivas de permeação da via aérea, principalmente se há evolução para dispneia progressiva e infecção sistêmica.

Em alguns casos, o diagnóstico de câncer é sugerido por conta de uma pneumonia comunitária de evolução mais longa que o usual em paciente com história epidemiológica sugestiva de câncer de pulmão, muitas vezes associada à descompensação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) prévia. Este tipo de pneumonia tem sido diferenciado da pneumonia bacteriana comunitária não-obstrutiva pela maior duração de sintomas, maior perda de peso, menor leucocitose, menor nível de pró-calcitonina, maior percentual de lesões cavitárias, maior incidência de hemoptóicos e mortalidade mais alta. As bactérias mais frequentemente isoladas são dos gêneros *Estafilococcus* e *Streptococcus*. As neoplasias mais frequentemente reportadas são o carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma e carcinoma epidermóide<sup>83</sup>. Em pacientes com câncer pulmonar em quimioterapia e obstrução brônquica pode haver infecção por bactérias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomas maltophilia*, *Anaeróbios* e *Fungos*<sup>84</sup>. Neste cenário, tem sido referida a resistência a antimicrobianos usuais, talvez por conta da própria dificuldade de resolução imposta pela conformação anormal da via aérea. Embora os trabalhos nessa área específica sejam escassos, o achado de *Estafilococos* resistentes à Meticilina (MRSA) e Gram negativos produtores de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) tem feito surgir uma tendência para a utilização de Vancomicina ou Linezolida e Carbapenem (Imipenem/Cilastina ou Meropenem) visando uma cobertura mais ampla, inclusive de germens anaeróbios<sup>85</sup>.

Os quadros infecciosos em pacientes com obstrução brônquica devem ser vigorosamente tratados para conseguir diminuir a possibilidade de evolução para abscesso pulmonar e de complicações pleurais como pneumotórax, derrame pleural e empiema que podem exigir a drenagem torácica<sup>84,85</sup>. Além

disso, o tratamento melhora a sepsis e a liberação de mediadores inflamatórios que trazem desconforto e pioram a qualidade de vida do paciente.

## SÍNDROME DE COMPRESSÃO DA VEIA CAVA SUPERIOR

A Obstrução da Veia Cava Superior resulta em dificuldade do fluxo do sistema venoso proveniente da cabeça e membros superiores ingressar no átrio direito. Isto acarreta uma síndrome caracterizada por cianose, edema de face, pescoço, membros superiores, porção alta do tórax e dorso, turgência jugular fixa e presença de circulação colateral na face anterior do tórax. Os sintomas respiratórios mais frequentes são dispneia, tosse, rouquidão e estridor. Os sintomas neurológicos podem ser cefaleia, tonteira, confusão mental, síncope e coma<sup>86</sup>. Os exames mais utilizados para avaliar o quadro são o Raio-X simples do Tórax, a Ultrassonografia, a Tomografia Computadorizada, a Ressonância Magnética e a Cavografia superior contrastada, esta última como pré-requisito para uma possível colocação de *stent*.

A congestão cefálica e cervical é a principal determinante da gravidade clínica pelo acometimento neurológico e das vias aéreas que se soma aos efeitos hemodinâmicos da compressão direta provocada pelo tumor. Para avaliar a gravidade tem sido usada a classificação de Kishi em quatro graus: Grau I – qualquer sinal de congestão venosa: pescoço, face e braços; Grau II – presença de edema nasal ou facial; Grau III – presença de edema laríngeo: estridor e dispneia e Grau IV- sintomas do Sistema Nervoso Central: coma, desordens visuais e vertigem<sup>87</sup>.

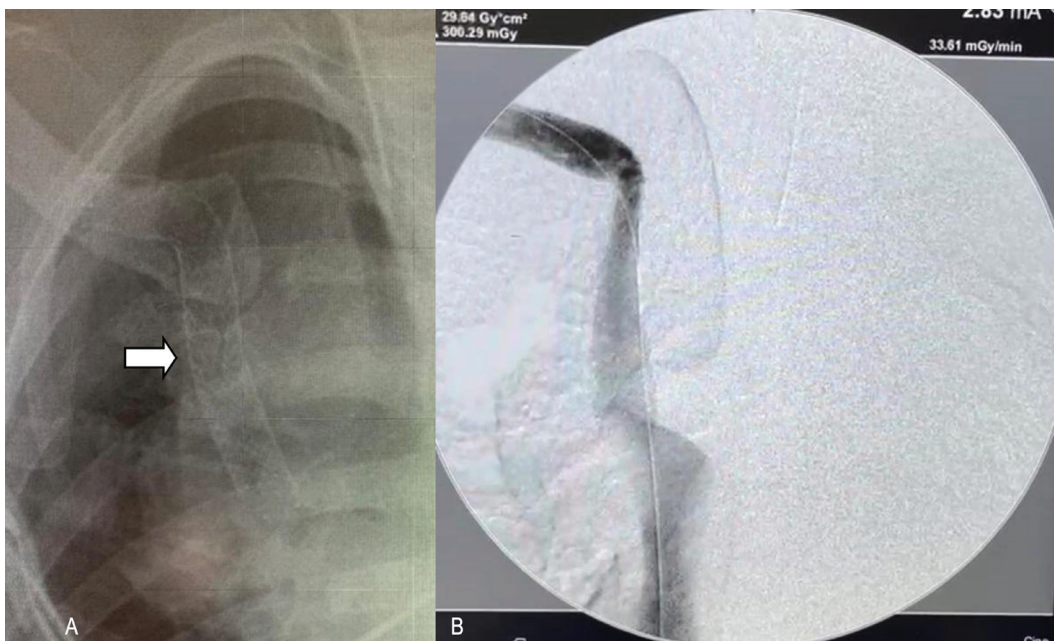
A Síndrome de compressão da veia cava superior (SCVCS) pode ser causada pelo próprio tumor pulmonar em si ou por linfonodos mediastinais metastáticos que comprimem ou invadem diretamente a veia, preenchendo-a. Outro mecanismo obstrutivo é a trombose desencadeada pela invasão da camada íntima da veia. Stanford propôs a classificação de quatro padrões hemodinâmicos: I – estenose parcial da veia cava superior de até 90%, com veia ázigos patente; II- estenose

quase total (90 a 100%), com fluxo anterógrado da veia ázigos diretamente para o átrio direito; III- completa oclusão da veia cava superior, com fluxo reverso da veia ázigos; IV- completa obstrução da veia cava superior com pelo menos a veia ázigos obstruída, entre as colaterais que procuram manter uma drenagem<sup>88</sup>. O fluxo colateral inclui também a veia hemiázigos, torácica interna, torácica lateral e plexo venoso vertebral<sup>89</sup>.

O carcinoma pulmonar de pequenas células costuma ter boa resposta à quimioterapia com melhora rápida da SCVCS, recomendando-se fortemente que as medicações sejam injetadas no território da Veia Cava Inferior, para não precipitar uma trombose venosa maciça no território da veia cava superior<sup>91</sup>. A SCVCS também é considerada uma indicação de urgência para a Radioterapia que pode trazer boa resposta em duas a três semanas no câncer pulmonar em geral<sup>92,93</sup>. No entanto, a radioterapia exige biópsia prévia, pode não ser eficaz em cerca de 20% dos casos e seu efeito pode demorar em obter melhora da condição respiratória e/ou neurológica nos casos críticos<sup>94,95</sup>.

Embora o tratamento padrão da SCVCS com frequência seja a quimio e/ou radioterapia,

a terapia endovascular com *stent* metálico autoexpansível está ocupando, progressivamente, desde a década de 90, uma posição de destaque para obter uma remissão mais imediata do quadro com resolução rápida dos edemas e dispneia, antes do tratamento específico<sup>96</sup>. Em revisão sistemática recente de 643 casos de síndrome da compressão da veia cava superior devida ao câncer e tratada com aplicação de *Wallstent* foi verificada uma mortalidade de 3% e complicações de 8,2%, entre elas: migração, mau posicionamento, fracasso na expansão do *stent*, colapso do *stent* e trombose imediata. Na série estudada, além dos bons resultados de curto prazo na regressão dos sintomas a patência média cumulativa foi de 120 dias - atribuída ao desfecho da doença de base<sup>97</sup>. A aplicação do *stent* deve ser feita por profissionais treinados, pois existe a possibilidade de complicações imediatas importantes como a ruptura da veia cava superior, tamponamento cardíaco e embolia pulmonar que acarretam alta mortalidade<sup>98</sup>. A descompressão de apenas um sistema braquiocefálico venoso (direito ou esquerdo) tem alta probabilidade de ser bem sucedida para a melhora da síndrome (figuras 9 e 10), o quer



**Figura 9.** (A - à esquerda) - Radiografia simples mostrando *stent* (seta branca) inserido para tratamento de Síndrome de Compressão da Veia Cava Superior por neoplasia mediastinal. **Figura 10.** (B - à direita) - Venografia pós-colocação de *stent*, com contraste injetado por acesso no membro superior direito. Notar o fluxo desimpedido para o átrio direito e a presença do cateter que guiou a inserção.



pode ser solução se houver dificuldade técnica ou disponibilidade de apenas um *stent*<sup>99</sup>. Deve ser observado que, logo após o restabelecimento do fluxo venoso, os líquidos represados no terceiro espaço reentram na circulação podendo acarretar sobrecarga cardíaca<sup>100</sup>. Também é possível fazer, com bom resultado, a aplicação do *stent* a título de resgate caso a terapêutica antineoplásica específica não tenha obtido sucesso<sup>86</sup>.

Apesar de controvérsias no uso de anticoagulantes, ou não, após a colocação de *stent* na SCVCS, a tendência atual é usar um agente antiagregante plaquetário do tipo ácido acetil-salicílico (AAS), na faixa de 75 a 325 mg/dia<sup>101</sup>.

## »» CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS

Por ser afecção de grande mortalidade e com sintomas capazes de gerar importante sofrimento, o câncer de pulmão sempre ocupa lugar de destaque no cenário dos Cuidados Paliativos. Considerando-se que as ações clínicas ou cirúrgicas empregadas no contexto paliativo estão em constante evolução buscando a maior eficácia com o menor desconforto, a principal dificuldade está justamente em estabelecer “o que se deve fazer” e “quando fazer”, de modo que por um lado não haja falta de alívio e, por outro, não haja excesso que aumente desnecessariamente a carga que o paciente tem de suportar.

No cenário paliativo do câncer de pulmão, as tomadas de decisão que envolvem a equipe de saúde, o paciente e a família, têm sido regidas, normativamente, pelos dispositivos legais vigentes - em especial do Código de Ética Médica, que, em essência, é de natureza deontológica.

Os fundamentos da ética médica são guardados ao longo do tempo pela própria organização dos médicos como profissão, uma tendência que remonta ao final da Idade Média com as chamadas guildas. Há relatos que, ainda na Idade Média, médicos reuniram-se para uma proteção mútua e melhor socorrer os pacientes. Apesar do primeiro Código de Ética Médica ter sido formalizado somente em 1803, na Inglaterra, pelo filósofo e escritor Thomas Percival, a Medicina, desde os seus primórdios mile-

nares, já reconhecia na figura do médico Hipócrates a referência ética do exercício profissional<sup>102</sup>.

Hipócrates viveu na ilha de Kós na Grécia de 460 a 377 A.C. até os 63 anos. O seu acervo constitui o chamado *Corpus Hippocraticum* com cerca de 70 escritos, possivelmente de autoria compartilhada com seus discípulos. Nesses escritos, o raciocínio era conduzido para o controle da enfermidade. Empregava-se um modelo epistêmico, ou seja, que dispunha de uma reflexão filosófica para aplicar a sua metodologia e ensiná-la. Conceitos usados até hoje, tais como: diagnóstico, terapia e dieta eram citados no *Corpus Hippocraticum*. As doenças não eram descritas com bases anatômicas e fisiológicas - uma evolução mais adiante, com outras escolas. As enfermidades eram ainda definidas como desequilíbrio dos humores: do sangue, fleuma ou secreções glandulares, pela bilis amarela e negra<sup>103</sup>.

No entanto, a despeito do conhecimento médico mudar várias vezes de paradigma em dois milênios, a questão ética do agir perante o paciente, descrita por Hipócrates, pouco se alterou, mostrando que os principais valores éticos da profissão médica têm natureza perene. Um reflexo disso é a repetição ainda hoje, em muitos locais, do juramento de Hipócrates em sua versão original onde, facilmente, se identificam dois grandes princípios em relação aos pacientes: fazer o bem e evitar o mal. Diz o texto: “*Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda. Do mesmo modo não darei a nenhuma mulher uma substância abortiva*”. Por outro lado, com a evolução tecnológica das ciências biomédicas, em especial, a partir da segunda metade do século XX, emergiram cada vez mais complexas questões e para auxiliar na solução dessas situações, surgiu a Bioética<sup>104</sup>.

A Bioética é uma disciplina relativamente recente, cuja impulsão conceitual tem sido atribuída a Van Rensselaer Potter, um oncologista norte-americano. Em 1970, Potter lançou a obra *Bioethics: Science of survival* e, em 1971, seu mais famoso trabalho: *Bioethics: Bridge to the future*.

Em sua visão, Potter mostrava que as ciências biomédicas não deveriam ser deixadas sozinhas, pois não saberiam como dirimir certas questões complexas de aplicabilidade, já que nem tudo o que é tecnicamente possível deve ser feito. Ele pregava que deveria haver uma ponte entre o conhecimento biomédico e as Ciências Humanas<sup>105</sup>.

No entanto, o problema não era tão simples, já que do outro lado da ponte existiam várias formas de pensar impregnadas na sociedade, originando diferentes teorias, por vezes contraditórias, que potencialmente poderiam gerar confusão na aplicação nos casos concretos e trazer perplexidades. Por isso, se faz importante em um capítulo sobre palição no câncer de pulmão proporcionar pelo menos um panorama da complexidade ética que rege o tema, para ajudar na compreensão de certos posicionamentos dissonantes dos valores da medicina hipocrática clássica, alguns até mesmo acolhidos em certas legislações. Com este intuito, serão brevemente apresentados os principais modelos de bioética, referindo as suas bases históricas.

## 1- Princípioalismo

O princípioalismo foi desenvolvido inicialmente nos Estados Unidos da América a partir do famoso relatório Belmont, instituído pelo Senado Americano, para avaliar experimentações que transgrediam os direitos humanos feitas em solo americano. Essas ações ficaram em evidência principalmente após a Segunda Guerra Mundial, com o Código de Nuremberg, enunciado em 1947, e a própria Declaração dos Direitos Humanos, divulgada em 1948, pouco após a criação da Organização das Nações Unidas (ONU) no final de 1945<sup>106</sup>.

A Comissão criada em 1974, foi denominada "National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research" (NC-PHSBRR) e concluiu o "Belmont Report" em 1978. Neste relatório, foram definidos três princípios éticos básicos para pesquisa envolvendo seres humanos: 1- Respeito às pessoas; 2- Beneficência e 3- Justiça. Também em 1978, Tom Lamar Beauchamp e James Franklin Childress, publicaram o livro "Principles of

*Biomedical Ethics*" - Princípios de Ética Biomédica, onde ampliavam os princípios enunciados no relatório Belmont e o cenário de sua aplicação. Assim, o Princípio de respeito às pessoas foi denominado Princípio da Autonomia e o Princípio da Beneficência foi desdobrado em dois: beneficência e não-maleficência. Esta prevalência de princípios originou o chamado "princípioalismo"<sup>106</sup>.

O Princípio da Autonomia significa o respeito à auto-determinação da pessoa que é a capacidade de agir em consciência e sem constricção. Deste princípio deriva a necessidade do consentimento informado. O Princípio da Beneficência radica-se em fazer o bem, evitando o mal. O princípio da Não-Maleficência refere-se a não fazer algo que prejudique ou seja nocivo ao paciente, do latim *primum non nocere*. O Princípio da Justiça em essência preconiza a igualdade de tratamentos e a justa distribuição de verbas do Estado para a saúde<sup>105</sup>.

Embora o princípioalismo - a corrente bioética mais difundida no Brasil - possa solucionar uma grande parte das questões éticas, a falta de uma hierarquia definida entre os quatro princípios pode resultar em choque entre eles. Nenhum princípio é absoluto, todos provêm da moralidade comum e dependem uns dos outros. Assim, por exemplo, o Princípio da Autonomia choca-se com os Princípios da Beneficência e Não-Maleficência, caso, em uma dada situação clínica, o paciente venha a pedir ao médico para morrer - o que pode ocorrer na situação do câncer pulmonar. Também, essa ausência de hierarquia entre os princípios condiciona flexibilidade de interpretações, que podem originar proposições contraditórias de soluções éticas em função de outras teorias éticas<sup>102,107</sup>.

Desta forma, para um paciente que deseja uma injeção letal "para terminar o seu sofrimento" pode prevalecer o sentido comum da beneficência e não maleficência em que praticar a eutanásia é um ato intrinsecamente mau e essencialmente contrário ao fim último da Medicina que visa preservar a vida até o seu termo natural, sem antecipá-lo ou postergá-lo. A consequência prática dessa interpretação seria a obrigatória revisão

e aprimoramento dos cuidados paliativos que estavam sendo oferecidos ao paciente, mas não fazer a injeção letal requerida. No bojo desses cuidados, para os quadros de sofrimento intenso não-responsivo à terapêutica, existe também a opção da sedação paliativa exercida sob consentimento<sup>108</sup>. Aqui, contudo, visa-se tratar os sintomas refratários, mesmo que, com o tratamento, a morte possa ser antecipada. Esta situação estaria prevista no Princípio da Ação de Duplo Efeito, que será descrito posteriormente.

Opostamente, na mesma situação clínica, poderia prevalecer o Princípio da Autonomia lastreado na interpretação de algumas correntes bioéticas de que a eutanásia e o suicídio assistido poderiam ser aceitos como um bem ou beneficência para esse mesmo paciente que expressa a sua vontade de encerrar a sua vida<sup>109</sup>. A consequência dessa interpretação seria a possibilidade de realizar a injeção letal requerida – como é feito em alguns poucos locais do mundo. Neste posicionamento, diferentemente do anterior, visa-se diretamente antecipar a morte. No entanto, deve ser feita uma ressalva de ordem lógica. Em se considerando o conceito de dor total de Cicely Saunders (1918 - 2005) - expresso pelo somatório das dimensões física, psicológica, social e espiritual do sofrimento da pessoa humana<sup>110,111,112</sup> - nada poderia ser dito, do ponto de vista científico, quanto à dimensão espiritual do sofrimento do paciente, principalmente no que tange à sua extinção ou não. Isto limitaria o argumento de que provocar a antecipação da morte, quer pela eutanásia, quer pelo suicídio assistido, se constituiria, de fato, em verdadeiro bem. Apenas poder-se-ia concluir que, após a ação letal, o corpo da pessoa não mais se manifestaria e poderia ser sepultado ou cremado – os efeitos práticos que embasam a emissão do atestado de óbito. Além do mais, mesmo que o paciente tenha a autonomia de pedir a eutanásia, a mesma só acontece quando outro a executa. Neste caso, há também a questão da autonomia do médico.

## 2- Utilitarismo

Diferentemente do principialismo, o utilitarismo procura dar um sentido ou fim (*telos*) para a

solução ética. O utilitarismo nasceu da necessidade de mitigar a lógica absoluta da razão proposta por Immanuel Kant (1724-1804), um dos principais nomes do Iluminismo.

Na Renascença, com o advento dos trabalhos de Kant, entre outros filósofos iluministas, passou a existir uma desconexão entre a ética e os princípios filosóficos, culturais e religiosos. Abandonava-se, por exemplo, os mandamentos originados da revelação divina, passando o embasamento dos princípios éticos serem apenas aquele proporcionado pela razão. Ou seja, o projeto filosófico de matriz iluminista, preocupado em dar à moral uma justificativa racional independente de vínculos sociais, culturais ou religiosos, havia deixado a crença em princípios morais universais como instrumentos de validação crítica e de conduta moral<sup>113</sup>.

Para Kant, o princípio seria testado com a universalização teórica de seu conteúdo. Assim, por exemplo, mentir seria uma má prática, já que não só teria um caráter desestruturante em uma relação interpessoal como para toda a sociedade, na medida em que a prática fosse generalizada. Haveria, portanto um “Imperativo Categórico” do dever de não mentir. Este dever seria independente das razões para fazê-lo, como gozar de prestígio entre seus pares, medo de ter uma má fama ou de receber uma represália. Essas últimas razões – sujeitas às variações individuais – seriam classificadas como um “Imperativo Hipotético”. No entanto, o agir moral, seria apenas um: o dever de fazer o certo, conforme expresso no “Imperativo Categórico” - um agir deontológico e não teleológico.

Os filósofos Jeremy Bentham (1748-1832) e John Stuart Mill (1806 -1873) fundaram o Utilitarismo no qual a solução ética passa a ser definida pela utilidade para o indivíduo, ou mesmo o interesse geral, sem considerar interesses particulares. O mais vantajoso é o que traz menos sofrimento para o maior número de indivíduos de uma mesma sociedade. A ação não é vinculada a uma norma, mas às suas consequências (consequencialismo). O *telos* seria a obtenção do prazer e a rejeição da dor<sup>114</sup>. Nessa corrente ética, os fins poderiam justificar os meios, um parâmetro moral altamente controverso. Mill adicionou o

conceito da liberdade, à proposta utilitarista inicial. Ou seja, o indivíduo não deve prestar contas à sociedade desde que suas ações não interessem a mais ninguém. A intervenção na liberdade somente aconteceria para salvaguardar o prejuízo à liberdade de alguém<sup>15</sup>.

Como já exposto, o Utilitarismo de Bentham e Mill procurou recolocar uma finalidade aos princípios éticos da ação puramente deontológica. A maximização do prazer e a minimização da dor seriam, por exemplo, a finalidade prática das ações - a consequência pela qual se agiria. Com isto, pode ser dito que o conceito de autonomia para Kant é diferente do de Mill.

Peter Singer, que contemporaneamente defende a ética utilitarista, leva em consideração para estabelecer o fim da ação, o interesse de todas as pessoas envolvidas no processo decisório e não a maior felicidade possível para o maior número possível de pessoas. O particular cederia em nome do coletivo. Pessoas em estado vegetativo não participariam da comunidade moral por perda de sua auto-determinação<sup>16</sup>.

A corrente bioética utilitarista aceita a eutanásia, suicídio assistido, interrupção de hidratação e alimentação para pessoas em estado vegetativo.

### 3- Ética das Virtudes

A busca do bem na vida do homem, não é apenas proveniente do pensamento de Hipócrates, ela aparece também nos legados dos principais filósofos gregos como Sócrates (469 A.C. a 399 A.C.), Platão (428 A.C. a 347 A.C.) e Aristóteles (384 A.C. a 322 A.C.) que viveram em períodos e locais relativamente próximos de Hipócrates. Essa busca tinha como meta um valor maior que unisse os homens: o Bem. Para conseguir o determinado fim (*telos*), especialmente representado pela felicidade (*eudaimonia*), o homem se dedicaria à prática das virtudes, considerada a forma ideal de viver.

Dentre os filósofos gregos clássicos, Aristóteles foi quem melhor delineou as virtudes, situando-as, objetivamente, entre o seu excesso e a sua falta, ambos considerados como vícios<sup>17</sup>. Assim, por exemplo, a coragem era a virtude cujo vício, por deficiência, era a covardia e por excesso,

a temeridade. Da mesma forma, a temperança era a virtude cujo vício, por deficiência, era a insensibilidade e, por excesso, a libertinagem.

As virtudes representavam as desejáveis qualidades do agente que as praticava segundo o fim de sua profissão - no caso da Medicina hipocrática este fim seria o bem do paciente. Ou seja, a ética de Aristóteles tinha uma conotação teleológica, pois visava um fim.

Enquanto no plano das teorias éticas vigentes na sociedade havia um fomentar contínuo de mudanças, a ética profissional na área de saúde só começou a experimentar novos conceitos justamente quando foi estabelecida a ponte bioética entre a área Biomédica e a das Ciências Humanas, em especial, a Filosofia e Sociologia. Desta forma, o principialismo de Beauchamp e Childress exercido através dos princípios da autonomia, beneficência, não - maleficência e justiça passou ocupar, especialmente nos países de origem anglo-saxônica, uma posição de maior destaque na orientação ética, que, anteriormente, eram de raízes hipocráticas<sup>104</sup>.

No entanto, como já referido, havia problema nas aplicações desses princípios que, em certos momentos dependeriam do suporte de teorias éticas para evitar conflitos. Foi neste contexto que, filósofos como Elizabeth Anscombe, Alasdair MacIntyre e Edmund Pellegrino, este último do *Kennedy Institute of Bioethics*, deram início a um modelo bioético que ganhou a denominação de "Ética das Virtudes", revivendo aspectos da teleologia Aristotélica, por considerá-la melhor adaptável a uma sociedade heterogênea e plural. Desta forma, Edmund Pellegrino, médico, e David C. Thomasma, filósofo, se lançaram ao trabalho de promovê-la para conviver com o principialismo, uma corrente ainda forte nos Estados Unidos - e também no Brasil. Esses autores consideram que na medicina existem verdades morais inerentes à profissão que vêm desde os seus primórdios e elas constituiriam sua "moralidade interna", cujo fim último é cuidar do paciente com o intuito inicial de curá-lo<sup>118</sup>.

No cenário real, a medicina é exercida no espectro fenomenológico da relação médico-paciente,

sendo o médico o agente moral encarregado de aplicá-la. Seu *modus operandi* seria a prática das virtudes necessárias para atuar do modo mais perfeito possível em benefício do paciente, sempre com a aquiescência deste. Para Pellegrino e Thomasma, as virtudes mais necessárias para o bom exercício profissional médico seriam: Fidelidade ao compromisso com o paciente, Compaixão, Prudência, Justiça, Coragem, Moderação, Integridade e Altruísmo. Em outras publicações Pellegrino, também incorpora as virtudes da Benevolência, Cuidado, Honestidade intelectual, Humildade e Veracidade<sup>104</sup>.

Essas virtudes seriam exercidas no escopo da moralidade interna da profissão médica e com elas seriam solucionadas as dificuldades éticas porventura existentes. Temas controversos e polêmicos na área da saúde como eutanásia e suicídio assistido, por exemplo, seriam temas considerados de moralidade externa à relação médico-paciente e não inseridos em sua prática.

#### **4- Personalismo Ontologicamente fundado**

A Ética Personalista provem de três raízes, uma comunicativa relacional de Paul Ricoeur (1913-2005) e Emmanuel Levinas (1906-1995), outra hermenêutica (interpretativa) de Hans George Gadamer (1900 - 2002) e, mais recentemente, a ontologicamente fundada de Elio Sgreccia (1928-2019)<sup>102</sup>.

Nesse modelo, a pessoa humana é uma unidade, um todo, composto de corpo e espírito, que constitui a sua essência. Dentre todos os animais o homem é o único capaz de refletir sobre si mesmo. Sua ontologia (estudo do ser) revela que todos os seus atributos – inclusive um dos mais nobres que é a liberdade de decidir - derivam primariamente da vida, que corresponde ao valor maior a proteger.

Essa corrente é caracterizada principiologicamente por: 1- Princípio da Defesa da Vida Física; 2- Princípio da Liberdade-Responsabilidade; 3- Princípio da Totalidade ou Princípio Terapêutico; 4- Princípio da Sociabilidade e da Subsidiariedade.

A defesa da vida física implica no reconhecimento da vida da pessoa humana em todos os seus estágios desde o primeiro momento da

fertilização, respeitando sua dignidade intrínseca. Sem a vida corpórea não é possível haver a unidade corpo-espírito, essência da pessoa humana. Como para se exercer a liberdade é necessário antes estar vivo, este princípio tem precedência sobre os demais.

O binômio liberdade - responsabilidade é expressão de que o arbítrio da pessoa humana deve ser vinculado à responsabilidade: não somente com relação à própria vida, mas também em relação à vida do outro. Diz Sgreccia: “A vida e a saúde são confiadas prioritariamente à responsabilidade do paciente e o médico não tem sobre o paciente outros direitos superiores aos que o próprio paciente tem sobre si mesmo”. Por outro lado, quando o médico julgar eticamente inaceitáveis decisões do paciente deve, então, instar o paciente a refletir ou a procurar outro profissional<sup>105</sup>.

O Princípio da Totalidade baseia-se que a corporeidade humana é um todo e compõe-se de partes distintas com uma hierarquia entre elas. Há uma interpretação mais ampla de que esse todo abrange a totalidade física, moral e espiritual da pessoa. O princípio serve, por exemplo, para embasar ressecções de tumores com extensa margem de segurança configurando uma situação lícita que implica em sacrificar um ou vários órgãos para manter o todo. Por essa aplicabilidade comum, o princípio chama-se também de terapêutico.

O Princípio da Socialidade obriga a pessoa também a participar na realização do bem dos próprios semelhantes. A socialidade faz parte espontânea da vida das pessoas, mas não deve ser confundida com política da socialização. Por este princípio, associado ao Princípio da Liberdade-Responsabilidade é possível justificar uma doação para transplante, embora o procedimento comporte um prejuízo para o doador.

O Princípio da Subsidiariedade – que deve associar-se ao primeiro – implica em uma inversão do conceito anterior. Nele é a sociedade que deve apoiar onde é maior a necessidade, sem suprimir iniciativas livres de cada um ou de grupos na resolução de problemas de pessoas mais vulneráveis, mas garantindo também o apoio. Este princípio

não deve ser confundido com alocações do tipo custo - benefício nas quais se privilegiam camadas mais produtivas em detrimento às menos produtivas, deixando para trás os doentes incuráveis, deficientes graves e doentes mentais<sup>102</sup>.

O modelo bioético do personalismo não dá suporte à eutanásia e ao suicídio assistido principalmente pelos Princípios de Defesa da Vida Física e da Liberdade-Responsabilidade. Em contrapartida, pelo Princípio da Subsidiariedade favoreceria os gastos em cuidados paliativos, protegendo-o de uma ética do tipo custo-benefício que tenderia a investir mais em populações que dariam maior retorno à sociedade.

## »» PRINCÍPIOS ÉTICOS GERAIS APLICADOS ÀS SITUAÇÕES DE PALIAÇÃO NO CÂNCER DE PULMÃO

### a- Princípio da proporcionalidade terapêutica

No paciente com câncer pulmonar localmente avançado as situações clínicas mais comuns são o derrame pleural progressivo, as obstruções de vias aéreas, a infecção pulmonar, a síndrome de compressão da veia cava superior, a síndrome de compressão medular, o derrame pericárdico, a linfangite pulmonar carcinomatosa e as fístulas aero - digestivas. No câncer pulmonar já acometendo órgãos à distância, os sintomas das metástases cerebrais e ósseas, para vértebras e ossos longos, são os mais frequentes. Mais raramente, na doença metastática de origem pulmonar pode mais raramente haver sintomas abdominais como hepatomegalia vultosa, ascite, icterícia, obstrução e perfuração intestinal.

Essas situações podem gerar a possibilidade de procedimentos invasivos específicos que geram riscos e desconforto adicional, além de custos financeiros. São exemplos: *stent* para a veia cava superior, drenagem pleural com sistemas descartáveis para a coleta de líquido pleural, *stent* traqueal ou brônquico, prótese esofagiana revestida para fístula aero-digestiva, realização de janela pericárdica, pleuroscopia, drenagem torácica, pleurodese, ressecção de metástases

cerebrais ou radiocirurgia. Segundo uma visão bioética, a conveniência desses procedimentos deve ser avaliada à luz das condições clínicas do paciente e dos riscos e benefícios que trarão uma vez indicados. A decisão deve ser compartilhada com o paciente e/ou família.

Para as situações, sem a expectativa de uma longa sobrevida, visa-se o alívio sintomático e a melhora da qualidade de vida. Neste cenário, aplica-se o chamado Princípio da Proporcionalidade Terapêutica. Este princípio permite discernir entre o que é moralmente obrigatório fazer, o que pode ser ou não feito (opcional) e o que não deve ser feito. Uma adequada indicação deve respeitar uma proporcionalidade entre os meios empregados e os resultados esperados. Constatada a desproporcionalidade, seria preferível não realizar o procedimento e essa omissão não seria considerada uma eutanásia passiva<sup>105</sup>.

Os critérios que norteiam a aplicação do Princípio da Proporcionalidade Terapêutica são<sup>119</sup>:

- 1- *A certeza do diagnóstico*
- 2- *Os potenciais riscos e/ou efeitos adversos que a intervenção pode acarretar*
- 3- *As alternativas de ação, com seus benefícios e riscos*
- 4- *O prognóstico do paciente com e sem a implementação da medida*
- 5- *Os custos, entendidos no sentido amplo do termo, ou seja, as cargas físicas, psicológicas, morais, familiares, sociais, econômicas, etc.*
- 6- *As circunstâncias concretas da pessoa enferma*
- 7- *A vontade, a hierarquia de valores e as preferências do paciente*

A chave do juízo de proporcionalidade é a determinação da utilidade da medida. Uma das formas para avaliar esta utilidade é aferir não somente o efeito local, mas, sobretudo, o sistêmico, em que pese seu forte acento subjetivo<sup>119</sup>. Essa avaliação pode também ser feita através de dados estatísticos, obtidos de trabalhos científicos retrospectivos ou prospectivos, interpretando e aplicando-os ao caso concreto - uma tarefa que cabe à equipe de saúde responsável pelo atendimento do paciente.

No cenário eletivo - que comporta algum tempo para uma reflexão decisória - uma vez existindo o consentimento do paciente e da família e uma proporcionalidade no âmbito da realização e resultados, o procedimento pode ser executado. Caso exista certo equilíbrio entre os prós e os contras em relação aos critérios anteriormente descritos que impliquem no estabelecimento de dúvida quanto ao sucesso de sua realização, o procedimento pode ser classificado como opcional, não sendo moralmente obrigatório realizá-lo ou deixar de realizá-lo. Devem, no entanto, ser sempre resguardados os cuidados ordinários devidos ao paciente, como a hidratação, alimentação, higiene e o impecável tratamento da dor e outros sintomas.

Uma simples toracocentese de alívio, indicada para diminuir a dispneia de um paciente com volumoso derrame pleural, pode acarretar alguma dor após cessar o efeito da anestesia, hipotensão mediada pela ação vagal, depleção de líquido e proteínas, sangramento intrapleural com hemotórax, pneumotórax e até edema de reexpansão pulmonar. No entanto, aliviar o sintoma dispneia com expectativa inicial de baixa incidência de complicações, faz desta ação uma medida proporcional.

No cenário emergencial, a avaliação da proporcionalidade, embora sumária, deve também ser realizada, com a ressalva de que a aferição dos efeitos adversos, riscos e benefícios, alternativas e prognóstico, fica prejudicada pela iminência da possibilidade de morte. Um exemplo é a insuficiência respiratória por um câncer pulmonar obstrutivo das vias aéreas centrais, uma circunstância quase sempre expressão de doença avançada e que não admite retardos na conduta. Neste caso, em que pesem limitações e efeitos adversos, há evidências que mostram o imediato alívio e melhora da qualidade de vida trazido pela broncoscopia intervencionista, mesmo em pacientes em ventilação mecânica<sup>58,60</sup>. Desta forma, apesar de invasiva, a desobstrução da via aérea seria uma medida proporcional.

Por outro lado, é importante discernir uma situação emergencial, onde é ainda passível algum tipo de recuperação - até mesmo para ofertar um tratamento específico posterior - da situação dita

terminal, quando há o dever moral de aceitar a morte, como parte da vida. Os excessos terapêuticos nesta última circunstância, objetivando manter a vida a qualquer preço, são indicativos da prática de distanásia. É o caso da falência respiratória por um câncer pulmonar avançado com comprometimento metastático múltiplo e refratário ao tratamento específico. Entretanto, é também importante ressaltar que a chamada refratariedade ao tratamento vem, pouco a pouco, ganhando nova perspectiva.

Com o melhor conhecimento das ciências biomédicas aplicadas à Oncologia, especialmente com o advento das chamadas terapias - alvo e dos inibidores imunológicos de *check-point*<sup>120</sup>, o câncer pulmonar avançado, vem sendo cada vez mais segmentado em doença oligometastática e polimetastática - uma denominação instituída há relativamente pouco tempo<sup>121</sup> e cuja linha demarcatória tem sido mais arbitrária do que científica<sup>122</sup>. A doença oligometastática, por sua vez, tem sido classificada como doença sincrônica, metacrônica e aquela proveniente da própria doença polimetastática submetida à terapia prévia<sup>123</sup>. Verifica-se, portanto, a introdução de novos conceitos e, junto com estes, proposições de inovações e novas seqüências terapêuticas para tentar transformar o câncer avançado em uma doença crônica com maior sobrevida e melhor qualidade de vida<sup>124,125</sup>.

Acontece que o denominador comum dessa nova tendência é o alto custo dos diagnósticos e, sobretudo, dos tratamentos. Desta forma, há um risco real de que se não houver acesso a esses medicamentos e tecnologias, certa gama de pacientes seria enviada para cuidados de suporte ao passo que, em havendo o acesso, outra gama de pacientes seria remetida para as novas opções de tratamento. Ou seja, estes avanços, de certa forma, podem não somente acarretar mudanças no campo da palição quanto, ao mesmo tempo, implicar em problemas éticos profundos.

De fato, já é realidade hoje que essas terapias em casos específicos, como, por exemplo, no adenocarcinoma pulmonar com rearranjo ALK<sup>126</sup>, podem redundar em evidente melhora da qualidade de vida e sobrevida, mesmo em pacientes

com doença polimetastática, porém a um custo financeiro muito elevado que, em tese, passaria a ser o fator determinante do tratamento. Ou seja, se um hipotético paciente nesta situação recebe o medicamento, ele tem uma grande chance de melhorar significativamente. Por outro lado, se ele não fizer uso da referida medicação seu prognóstico torna-se muito ruim e a ele restaria apenas o tratamento de suporte, com uma sobrevivência menor e de pior qualidade de vida. Do ponto de vista prático, a terapêutica específica cumpriria todos os critérios de proporcionalidade, exceto pela carga financeira que a família poderia não suportar. Neste aspecto, caso o paciente não possua um seguro de saúde para arcar com a despesa, somente uma ação externa, seja por parte da sociedade, da indústria farmacêutica, do estado ou de um esforço combinado entre eles, poderia proporcionar o acesso à medicação. Esta ação estaria em consonância com o Princípio da Subsidiariedade da ética personalista pelo qual mais se aplicam recursos onde é maior a necessidade. Naturalmente, em sendo os recursos finitos o tratamento acabaria por depender de uma priorização das necessidades.

Analisando a mesma situação pela ótica principialista, e desde que o paciente concorde com o tratamento, a proporcionalidade continua sendo o ponto chave da indicação. Uma vez estabelecida, no caso concreto, uma indiscutível beneficência e não – maleficência da medida proposta, o princípio da justiça - que prima pela igualdade de tratamento – estaria em consonância para avaliar o seu uso. No entanto, o princípio da justiça também embasa uma justa distribuição dos recursos para a saúde. Dada uma limitação destes recursos, poderia ser questionado se seria ético deixar de tratar um expressivo número de pacientes do setor público para convergir os recursos para apenas um paciente. Ou seja, poderia haver, em tese, um conflito entre esta última interpretação do Princípio da Justiça com os outros três princípios. Neste ponto, é importante não confundir o papel do médico ou profissional da saúde, comprometido diretamente com o pa-

ciente, com o do economista ou administrador da saúde, comprometido com questões coletivas, inclusive o próprio financiamento de medicações dispendiosas, pois esses papéis constituem níveis operacionais distintos<sup>127</sup>. No entanto, a par desses diferentes níveis, o médico assistente, uma vez convencido da adequação da terapêutica ao caso concreto, deveria pela virtude de fidelidade ao seu compromisso com o paciente colaborar ativamente na busca de uma solução.

O fato é que no tratamento do câncer pulmonar, os casos de terapias muito onerosas, mas relativamente eficazes, suscitam complexas discussões multifacetadas sob o prisma econômico, legislativo, político e ético de formatação do seu custeio, desafiando, pelas altas cifras envolvidas, até mesmo os países mais desenvolvidos. Foge ao escopo deste trabalho aprofundar esta questão, mas é importante compreender que em função da corrente ética exercitada, pode haver diferença na abordagem do tema. Assim por exemplo, uma corrente utilitarista poderia respaldar uma solução de proporcionar o tratamento a quem desse algum tipo de retorno à sociedade, o que de certa forma facilitaria a solução econômica. Uma corrente personalista tenderia a valorizar o ser humano pela sua própria natureza e dignidade, independentemente de sua produção individual, o que, por sua vez, dificultaria a solução econômica e demandaria um maior esforço a ser recompensado pelo atendimento a uma solução ética mais exigente. Em nosso meio, o debate ainda é incipiente e os conflitos têm sido encaminhados ao judiciário.

### **b- Princípio do duplo efeito**

É fato conhecido que medicações que visam um efeito principal têm efeitos colaterais, assim como as cirurgias têm seus efeitos indesejados. Da mesma forma, uma ação moralmente boa e necessária pode implicar em consequências negativas.

Para a aplicação do Princípio do duplo-efeito existem critérios a ser observados que se encontram a seguir<sup>102</sup>:



1- Que a intenção do agente seja informada pela finalidade positiva;

2- Que o efeito direto da intervenção seja positivo;

3- Que o efeito positivo seja proporcionalmente superior ou pelo menos equivalente ao seu efeito negativo;

4- Que a intervenção não tenha uma alternativa com menores efeitos negativos.

O exemplo clássico para a aplicação do Princípio do duplo efeito é o do uso da morfina em pacientes com quadros dolorosos intensos como acontece, por exemplo, na Síndrome de Pancoast provocada pelo câncer pulmonar e que acarreta uma dor intensa. Embora a morfina possua efeitos negativos como retenção urinária, constipação, sedação e até depressão respiratória, o medicamento traz um grande alívio à dor refratária aos fármacos usuais. Naturalmente, aqui se pressupõe o opióide corretamente administrado e titulado individualmente, para obter o efeito analgésico,

com um mínimo de efeitos colaterais, em especial a depressão respiratória. A prescrição deve ser associada a um acompanhamento atento que permita prevenir e tratar os eventuais efeitos colaterais, incluindo a aplicação de dose de resgate caso haja dor no intervalo das doses.

No entanto, em sendo a medicação mal aplicada, com predomínio da ação tóxica - situação em que o efeito nocivo é manifestamente negativo e superior ao positivo - não se trataria do Princípio de duplo efeito, mas sim de imperícia no uso da medicação associada à negligência no devido acompanhamento. É o caso de infusões contínuas não tituladas pelos sintomas que ultrapassam em muito a necessidade analgésica, levando o paciente à sonolência excessiva, depressão respiratória e morte. Nesta última hipótese, caso houvesse a intenção precípua de antecipar a morte, ficaria caracterizada uma prática de eutanásia, não permitida em nossa legislação.

## »» REFERÊNCIAS

- 01- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33.
- 02- Delahaye C, Figarol S, Pradines A, Favre G, Mazieres J, Calvayrac O. Early Steps of Resistance to Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 May 25;14(11):2613.
- 03- Baldotto C, Gelatti A, Accioly A, Mathias C, Mascarenhas E, Carvalho H, et al. Lung Cancer and the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Brazilian Thoracic Oncologic Group. *CLINICS* 2020;75:e2060.
- 04- Reyes R, López-Castro R, Auclin E, García T, Chourio MJ, Rodriguez A, et al. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2021 Mar;16(3):S141.
- 05- Castilho RK, Silva VCS, Pinto CS. Manual de Cuidados Paliativos ANCP, 3 Edição. São Paulo: Atheneu; 2021. 624p.
- 06- Velasco IT, Ribeiro SCC. Cuidados Paliativos na Emergência. 1 Edição. São Paulo: Manole; 2021. 496p.
- 07- Watson M, Campbell R, Vallath N, Nard S, Wells J. *Oxford Handbook of Palliative Care.* 3 Edition. New York: Oxford University Press; 2019. 976 p.
- 08- Carvalho RT, Rocha JÁ, Franck EM, Crispim DH, Jales SMCP, Souza MRB. Manual da Residência de Cuidados Paliativos – Abordagem multidisciplinar. 2 Edição. São Paulo: Manole; 2022. 786 p.
- 09- Bruera E, Higginson IJ, VonGunten CF, Morita T. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care.* 3 Edition. New York: CRC Press; 2021. 962 p.
- 10- Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 6 Edition. New York: 2021. 1408p.
- 11- Rodríguez-Panadero F. Effusions from malignancy. In: Light GL editor(s). *Textbook of Pleural Diseases.* 2nd Edition. London (UK): Hodder Arnold; 2008, p.323.

- 12- Karaday S, Sahin E. Surgical treatment in malignant pleural effusion. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021 Oct 20;29(4):577-585.
- 13- Hudson JL, Puri V. In: General thoracic surgery. LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. Malignant pleural effusions; pp. 8242–8366.
- 14- Thomas R, Kalomenidis I, Jett J, Gary Lee YC. Effusion from malignant causes In: Light RW, Gary Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases.* New York: Taylor & Francis Group; 2016, pp. 278–294.
- 15- Hansell L, Milross M, Delaney A, Tian DH, Ntoumenopoulos G. Lung ultrasound has greater accuracy than conventional respiratory assessment tools for the diagnosis of pleural effusion, lung consolidation and collapse: a systematic review. *J Physiother.* 2021 Jan;67(1):41-48.
- 16- Sagar AES, Landaeta MF, Adrianza AM, Aldana GL, Pozo L, Armas-Villalba A, et al. Complications following symptom-limited thoracentesis using suction. *Eur Respir J.* 2020 Nov 19;56(5):1902356.
- 17- Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, Doelken P. Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis. *Chest.* 2006 Oct;130(4):1173-84.
- 18- Inada S, Sugimoto H, Nakata K. Re-expansion pulmonary edema after chest tube drainage of malignant pleural effusion. *Clin Case Rep.* 2022 Aug 24;10(8):e6088.
- 19- Bertolaccini L, Viti A, Gorla A, Terzi A. Home-management of malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: ten years experience. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Dec;38(12):1161-4.
- 20- Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1313-1322.
- 21- Saito EH; Higa C; Nunes RA. Pleurodesis. *Pulmão RJ* 2006;15(2):110-116.
- 22- Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 21;4(4):CD010529.
- 23- Kara M, Alzafer S, Okur E, Halezeroglu S. The use of single incision thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Acta Chir Belg.* 2013 Jul-Aug;113(4):270-4.
- 24- Ng BH, Nik Abeed NN, Abdul Hamid MF, Soo CI, Low HJ, Ban AY. Resolution of refractory chylothorax with a combination of talc pleurodesis and CPAP. *Respirol Case Rep.* 2020 Jul 15;8(7):e00624.
- 25- Komatsu, Shuheji, et al. "A case of severe chylothorax after esophagectomy successfully treated by a new combination of continuous positive-pressure ventilation plus chemical pleurodesis." *Esophagus* 2006; 3(2): 75-79.
- 26- D'Ambrosio PD, de Araújo PHXN, Junior ER, Filho MR, Pêgo-Fernandes PM, Terra RM. Risk factors related to pleural empyema after talc slurry pleurodesis. *Clinics (Sao Paulo).* 2022 Aug 27;77:100098.
- 27- Lester M, Maldonado F, Rickman OB, Roller LJ, Avsarala SK, Katsis JM, Lentz RJ. Association between terminal pleural elastance and radiographic lung re-expansion after therapeutic thoracentesis in patients with symptomatic pleural effusion: a post-hoc analysis of a randomised trial. *BMJ Open.* 2022 Jul 12;12(7):e053606.
- 28- Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Aug;18(2):143-6.
- 29- Wang X, Kong M, Jin J, Lin Y, Jia L, Ye M. The efficacy and safety of intrapleural hyperthermic perfusion in patients with malignant pleural effusion undergoing video-assisted thoracic surgery: a single-arm clinical trial. *J Thorac Dis* 2022; 14(5): 1497 -1503.
- 30- Berzenji L, Debaenst S, Hendriks JMH, Yogeswaran SK, Lauwers P, Van Schil PE. The role of the surgeon in the management of oligometastatic non-small cell lung cancer: a literature review. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3409-3419.
- 31- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2109-2119.

- 32- Sen M, Hausler RM, Dulmage K, Black TA, Murphy W, Pletcher CH Jr, et al. Transcriptional profiling of single tumour cells from pleural effusions reveals heterogeneity of epithelial to mesenchymal transition and extracellular matrix marker expression. *Clin Transl Med.* 2022 Jul;12(7):e888.
- 33- Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol.* 2007 Jan;60(1):27-34.
- 34- Nunes RA, Higa C, Saito EH, Ribeiro-Netto A. Tamponamento cardíaco. In: Maurício Rocha e Silva. (Org). Choque. 1ª Ed, São Paulo: Atheneu; 1996, v.3, p.105-130.
- 35- Dessalegn N, Felux K, Seid E, Mohammed A. Primary Lung Adenocarcinoma Presenting as Cardiac Tamponade in a 40-Year-Old Non-Smoker. *Cureus.* 2022 Jan 26;14(1):e21631.
- 36- Chye AM, Nordman IIC, Sverdlov AL. Successful immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related pericarditis: Clinical case series. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 9;9:964324.
- 37- Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart.* 2015 Oct;101(20):1619-26.
- 38- Ruiz-García J, Jiménez-Valero S, Moreno R, Galeote G, Sánchez-Recalde Á, Calvo L, et al. Percutaneous balloon pericardiotomy as the initial and definitive treatment for malignant pericardial effusion. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 May;66(5):357-63.
- 39- Bhardwaj R, Gharib W, Gharib W, Warden B, Jain A. Evaluation of Safety and Feasibility of Percutaneous Balloon Pericardiotomy in Hemodynamically Significant Pericardial Effusion (Review of 10-Years Experience in Single Center). *J Interv Cardiol.* 2015 Oct;28(5):409-14.
- 40- Irazusta FJ, Jiménez-Valero S, Gemma D, Meras P, Galeote G, Sanchez-Recalde A, Rial V, Moreno R, Lopez-Sendon JL. Percutaneous balloon pericardiotomy: Treatment of choice in patients with advanced oncological disease and severe pericardial effusion. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017 Jul-Aug;18(5S1):S14-S17.
- 41- Aqel R, Elqadi M, Hammouri A, Alqadi MS. Percutaneous Balloon Pericardiotomy (PBP) Revisited: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Cardiol.* 2020 May 31;2020:8121763.
- 42- Susini G, Pepi M, Sisillo E, Bortone F, Salvi L, Barbier P, Fiorentini C. Percutaneous pericardiocentesis versus subxiphoid pericardiotomy in cardiac tamponade due to postoperative pericardial effusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Apr;7(2):178-83.
- 44- Schusler R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 20;20(10):92.
- 45- Balla S, Zea-Vera R, Kaplan RA, Rosengart TK, Wall MJ Jr, Ghanta RK. Mid-Term Efficacy of Subxiphoid Versus Transpleural Pericardial Window for Pericardial Effusion. *J Surg Res.* 2020 Aug;252:9-15.
- 46- Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Cardinale D, Lamantia G, Colleoni M, et al. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. *Herz.* 2000 Dec;25(8):787-93.
- 47- Schusler R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 20;20(10):92.
- 48- Kallianpur AA, Samra SS, Nimbran V, Gupta R, Akkarappatty C, Gupta N, Gupta G. Pericardial-peritoneal window: a novel palliative treatment for malignant and recurrent cardiac tamponade. *Indian J Palliat Care.* 2013 May;19(2):116-8.
- 49- Docekal J, Fabian T. Pericardial window formation complicated by intrapericardial diaphragmatic hernia. *Case Rep Surg.* 2014;2014:132170.
- 50- Racine M, Kohler R, Chautems R. Incarcerated Small-Bowel Pericardial Diaphragmatic Hernia After Pericardio-Peritoneal Window Creation: Report of a Rare Case. *Am J Case Rep.* 2021 Apr 14;22:e930441.
- 51- Wang N, Feikes JR, Mogensen T, Vyhmeister EE, Bailey LL. Pericardioperitoneal shunt: an alternative treatment for malignant pericardial effusion. *Ann Thorac Surg.* 1994 Feb;57(2):289-92.
- 52- Masaru I, Tetsuya K, Hisashi S. Pericardioperitoneal Shunt for Treatment of Refractory Nonmalignant Pericardial Effusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Aug 22;35(3):ivac215.

- 53- Qian HW, Zhang P, Wang X, Zhang Y, Li J, Zhong EJ, et al. Survival and prognostic factors for patients with malignant central airway obstruction following airway metallic stent placement. *J Thorac Dis.* 2021 Jan;13(1):39-49.
- 54- Guedes F, Branquinho MV, Sousa AC, Alvites RD, Bugalho A, Maurício AC. Central airway obstruction: is it time to move forward? *BMC Pulm Med.* 2022 Feb 19;22(1):68.
- 55- Freitag L, Ernst A, Unger M, et al. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J* 2007;30:7-12.
- 56- Rolston KVI, Nesher L. Post-Obstructive Pneumonia in Patients with Cancer: A Review. *Infect Dis Ther.* 2018 Mar;7(1):29-38.
- 57- Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):378-91.
- 58- Benn BS. Therapeutic bronchoscopy facilitates liberation from mechanical ventilation and improves quality of life for critically ill patients with central airway obstruction. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):5135-5138.
- 59- Min K, Wu Y, Wang S, Yang H, Deng H, Wei J, et al. Developmental Trends and Research Hotspots in Bronchoscopy Anesthesia: A Bibliometric Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 30;9:837389.
- 60- Qian HW, Zhang P, Wang X, Zhang Y, Li J, Zhong EJ, et al. Survival and prognostic factors for patients with malignant central airway obstruction following airway metallic stent placement. *J Thorac Dis.* 2021 Jan;13(1):39-49.
- 61- Casal RF, Iribarren J, Eapen G, Ost D, Morice R, Lan C, et al. Safety and effectiveness of microdebrider bronchoscopy for the management of central airway obstruction. *Respirology.* 2013 Aug;18(6):1011-5.
- 62- Mahmood K, Wahidi MM, Thomas S, et al. Therapeutic bronchoscopy improves spirometry, quality of life, and survival in central airway obstruction. *Respiration* 2015;89:404-13.
- 63- Gafford JB, Webster S, Dillon N, Blum E, Hendrick R, Maldonado F, et al. A Concentric Tube Robot System for Rigid Bronchoscopy: A Feasibility Study on Central Airway Obstruction Removal. *Ann Biomed Eng.* 2020 Jan; 48(1):181-191.
- 64- Reisenauer J, Duke JD, Kern R, Fernandez-Bussy S, Edell E. Combining Shape-Sensing Robotic Bronchoscopy With Mobile Three-Dimensional Imaging to Verify Tool-in-Lesion and Overcome Divergence: A Pilot Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022 Apr 23;6(3):177-185.
- 65- Li Z, Wang L, Wu L, Alambeigi F, Cheng SS. Editorial: Flexible Surgical Robotics: Design, Modeling, Sensing and Control. *Front Robot AI.* 2022 Apr 19;9:854024.
- 66- Jantz MA, Omballi M, Alzghoul BN, Fernandez Bussy S, Becnel D, Majid A, Mehta HJ. Utility of bronchoscopic intra-tumoral alcohol injection to restore airway patency. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):4956-4964.
- 67- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Mercadante E, Francioni F, Pugliese F, et al. Nd:YAG laser resection of lung cancer invading the airway as a bridge to surgery and palliative treatment. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):995-8.
- 68- Singh H, Benn BS, Jani C, Abdalla M, Kurman JS. Photodynamic therapy for treatment of recurrent adenocarcinoma of the lung with tracheal oligometastasis. *Respir Med Case Rep.* 2022 Mar 10;37:101620.
- 69- Olive G, Yung R, Marshall H, Fong KM. Alternative methods for local ablation-interventional pulmonology: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3432-3445.
- 70- Sawicki M, Łyczek J, Szutkowski Z. Analysis of dose distribution between contemporary and standard planning in high-dose-rate endobronchial brachytherapy based on three-dimensional imaging. *J Contemp Brachytherapy.* 2019 Oct;11(5):462-468.
- 71- Choi HS, Jeong BK, Jeong H, Ha IB, Kang KM. Role of radiotherapy in the management of malignant airway obstruction. *Thorac Cancer.* 2020 Aug;11(8):2163-2169.
- 72- Jiang M, Xu H, Yu D, Yang L, Wu W, Wang H, et al. Risk-score model to predict prognosis of malignant airway obstruction after interventional bronchoscopy. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3173-3190.

- 73- Bai Y, Zhan K, Chi J, Jiang J, Li S, Yin Y, et al. Self-Expandable Metal Stent in the Management of Malignant Airway Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 7;9:902488.
- 74- Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis*. 2017 Apr;11(4):173-180.
- 75- Schulze AB, Evers G, Tenk FS, Schliemann C, Schmidt LH, Görlich D, Mohr M. Central airway obstruction treatment with self-expanding covered Y-carina nitinol stents: A single center retrospective analysis. *Thorac Cancer*. 2022 Apr;13(7):1040-1049.
- 76- Tian S, Huang H, Hu Z, Dong Y, Bai C. A narrative review of progress in airway stents. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1674-1683.
- 77- Liu Y, Zhang J, Long J, Qiu X, Wang T, Wang J. The Effects of Rapamycin on the Proliferation, Migration, and Apoptosis of Human Tracheal Fibroblasts (HTrF) and Human Tracheal Epithelial Cells (HTePiC). *J Clin Med*. 2022 Jan 25;11(3):608.
- 78- Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatis G, Ng AW, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007; 134: 974-81.
- 79- Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Pitsiou G, Linsmeier B, Tsavlis D, Kioumis I, et al. Drug Eluting Stents for Malignant Airway Obstruction: A Critical Review of the Literature. *J Cancer*. 2016 Jan 13;7(4):377-90.
- 80- Paunovic N, Bao Y, Coulter FB, Masania K, Geks AK, Klein K, et al. Digital light 3D printing of customized bioresorbable airway stents with elastomeric properties. *Sci Adv*. 2021 Feb 3;7(6):eabe9499.
- 81- Andrew A. Ziskind, A. Craig Pearce, Cyndi C. Lemmon, Steven Burstein, Lawrence W. Gimple, et al. Percutaneous balloon pericardiotomy for the treatment of cardiac tamponade and large pericardial effusions: Description of technique and report of the first 50 cases. *JACC* 1993 January; 21 (1): 1-5.
- 81- Yilmaz B, Kara BY. Mathematical surface function-based design and 3D printing of airway stents. *3D Print Med*. 2022 Aug 6;8(1):24.
- 82- Freitag L, Gördes M, Zarogoulidis P, Darwiche K, Franzen D, Funke F, et al. Towards Individualized Tracheobronchial Stents: Technical, Practical and Legal Considerations. *Respiration*. 2017;94(5):442.
- 83- Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 15;62(8):957-61.
- 84- Kubecek O, Paterová P, Novosadová M. Risk Factors for Infections, Antibiotic Therapy, and Its Impact on Cancer Therapy Outcomes for Patients with Solid Tumors. *Life (Basel)*. 2021 Dec 11;11(12):1387.
- 85- Rolston KV. Postobstructive Pneumonia in cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(5):707-708.
- 86- Leung ST, Sung TH, Wan AY, Leung KW, Kan WK. Endovascular stenting in the management of malignant superior vena cava obstruction: comparing safety, effectiveness, and outcomes between primary stenting and salvage stenting. *Hong Kong Med J*. 2015 Oct;21(5):426-34.
- 87- Kishi K, Sonomura T, Mitsuzane K, Nishida N, Yang RJ, Sato M, et al. Self-expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations. *Radiology*. 1993 Nov;189(2):531-5.
- 88- Stanford W, Jolles H, Ell S, Chiu LC. Superior vena cava obstruction: a venographic classification. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Feb;148(2):259-62.
- 89- Lacout A, Marcy PY, Thariat J, Lacombe P, El Hajjam M. Radio-anatomy of the superior vena cava syndrome and therapeutic orientations. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Jul;93(7-8):569-77.
- 90- Spiro SG, Shah S, Harper PG, Tobias JS, Geddes DM, Souhami RL. Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1983;38:501—5.
- 91- Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DW. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus*. 2016 Feb 29;5:229.

- 92- Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of patients with superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531—9.
- 93- Patriarcheas V, Grammoustianou M, Ptohis N, Thanou I, Kostis M, Gkiozos I, et al. Malignant Superior Vena Cava Syndrome: State of the Art. *Cureus*. 2022 Jan 4;14(1):e20924.
- 94- van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. Palliative radiotherapy--new approaches. *Semin Oncol*. 2011 Jun;38(3):443-9.
- 95- Talapatra K, Panda S, Goyle S, Bhadra K, Mistry R. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):515-9.
- 96- Tacke J, Antonucci F, Stuckmann G, Mattias P, Espinosa N, Zollikofer CL. The palliative treatment of venous stenoses in tumor patients with self-expanding vascular prosthese. *Rofo* 1994;160:433—40.
- 97- Kordzadeh A, Askari A, Hanif MA, Gadhvi V. Superior Vena Cava Syndrome and Wallstent: A Systematic Review. *Ann Vasc Dis*. 2022 Jun 25;15(2):87-93.
- 98- Kuo TT, Chen PL, Shih CC, Chen IM. Endovascular stenting for end-stage lung cancer patients with superior vena cava syndrome post first-line treatments - A single-center experience and literature review. *J Chin Med Assoc*. 2017 Aug;80(8):482-486.
- 99- Gaines PA, Belli AM, Anderson PB, McBride K, Hemingway AP. Superior vena caval obstruction managed by the Gianturco Z Stent. *Clin Radiol* 1994;49:202—6.
- 100- Yamagami T, Nakamura T, Kato T, Lida S, Nishimura T. Hemodynamic changes after self-expandable metallic stent therapy for vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 635—9.
- 101- Scalese MJ, Hayes SL, Lott S. Antithrombotic Therapy Post Endovascular Stenting for Superior Vena Cava Syndrome. *Hosp Pharm*. 2017 Nov;52(10):666.
- 102- Sgreccia E. Manual de Bioética – I Fundamentos e ética biomédica. 3 Edição. São Paulo: Loyola; 2009, 782 p.
- 103- Marques RG. Cirurgia Arte e Ciência. In: Marques RG. Técnica Operatória e Cirurgia Experimental. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005, p.3-18.
- 104- Cruz JS. *Rev Med (São Paulo)*. 2020 nov-dez; 99(6):591-600.
- 105- Ramos DLP. Bioética Pessoa e Vida. 1. ed.São Paulo:Difusão Editora; 2009. 374p.
- 106- Beauchamp T; Childress J. Princípios de Ética Biomédica.Tradução de Luciana Pudenzi. São Paulo: Edições Loyola; 2002.
- 107- Serodio A. *Revista Brasileira de Bioética* 2008; 4(1-2):69-79.
- 108- Have H, Welie JVM. Palliative Sedation Versus Euthanasia: An Ethical Assessment. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Jan;47(1):123-133.
- 109- Añez C. *Kínesis*. Julho 2015; 7(13): 208-227.
- 110- Wood J. Cicely Saunders, 'Total Pain' and emotional evidence at the end of life. *Med Humanit*. 2021 May 12:medhum-2020-012107.
- 111- Richmond C. Dame Cicely Saunders. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):238.
- 112- Ong CK, Forbes D. Embracing Cicely Saunders's concept of total pain. *BMJ*. 2005 Sep 10;331(7516):576.
- 113- Soares AMM. Bioética y transcendencia: la perspectiva cristiana en el mundo secular. *Vida y Ética*. 2009 Jun;10(1): 146-163.
- 114- Benthon, J. Uma Introdução aos Princípios da Moral e da Legislação.Tradução de Luiz João Baraúna. 3 Edição. São Paulo: Abril Cultural, 1984.
- 115- Mill S. Utilitarismo. Introdução, tradução e notas de Pedro Galvão. Porto:Porto Editora; 2005.
- 116- Singer P. Ética Prática. Tradução de Jefferson Luiz Camargo. 4. Edição. São Paulo: Martins Fontes; 2018.
- 117- Aristóteles. Ética a Nicôno. Livro 5. Tradução de Lucas Angioni. *Dissertatio, UFPel* 2011; 34:285 – 300.

- 118- Pellegrino ED, Thomasma DC. The virtues in medical practice. New York: Oxford University Press; 1993. p.169.
- 119- Taboada RP. El principio de proporcionalidad terapéutica en las decisiones de limitar tratamientos / Therapeutic proportionality principle in limiting treatment decisions Bol Esc Med. 1998; 27(1): 17-23.
- 120- Guan X, Qin T, Qi T. Precision Medicine in Lung Cancer Theranostics: Paving the Way from Traditional Technology to Advance Era. Cancer Control. 2022 Feb 20;29:10732748221077351.
- 121- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):8-10.
- 122- Pacifico P, Colciago RR, De Felice F, Boldrini L, Salvestrini V, Nardone V, Desideri I, Greco C, Arcangeli S. A critical review on oligometastatic disease: a radiation oncologist's perspective. Med Oncol. 2022 Sep 7;39(12):181.
- 123- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):e18-e28.
- 124- Ferini G, Parisi S, Lillo S, Viola A, Minutoli F, Critelli P, et al. Impressive Results after "Metabolism-Guided" Lattice Irradiation in Patients Submitted to Palliative Radiation Therapy: Preliminary Results of LATTICE\_01 Multicenter Study. Cancers (Basel). 2022 Aug 12;14(16):3909.
- 125- Santos PMG, Li X, Gomez DR. Local Consolidative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2022 Aug 17;14(16):3977.
- 126- Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, Wan Y. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2022 Sep 19;12(9):e060782
- 127- Sgreccia E. Manual de Bioética – II Aspectos Médico-Sociais. 2 Edição. São Paulo: Loyola; 2004. 455 p.