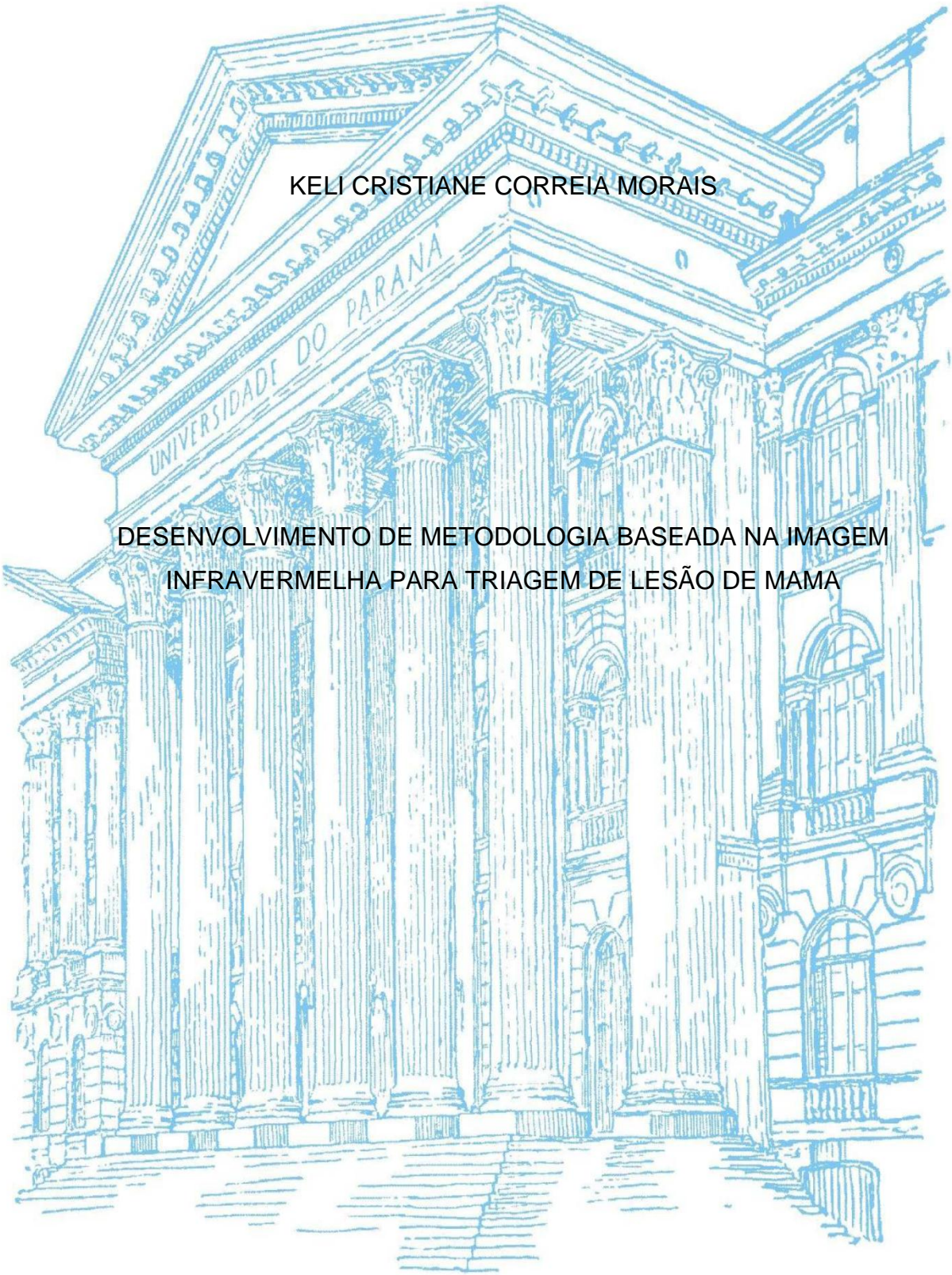


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KELI CRISTIANE CORREIA MORAIS

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA BASEADA NA IMAGEM
INFRAVERMELHA PARA TRIAGEM DE LESÃO DE MAMA



CURITIBA

2015

KELI CRISTIANE CORREIA MORAIS

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA BASEADA NA IMAGEM
INFRAVERMELHA PARA TRIAGEM DE LESÃO DE MAMA

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de Doutor. Área de concentração: Engenharia e Ciência dos Materiais, Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais - PIPE. Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. José Viriato Coelho Vargas, Ph.D.

Coorientador: Marcos Leal Brioschi D. Sc.

CURITIBA

2015

M827d

Morais, Keli Cristiane Correia

Desenvolvimento de metodologia baseada na imagem infravermelha para triagem de lesão de mama/ Keli Cristiane Correia Moraes. – Curitiba, 2015. 106 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais - PIPE, 2015.

Orientador: José Viriato Coelho Vargas – Co-orientador: Marcos Leal Brioschi.

Bibliografia: p. 90-96.

1. Mama - Diagnóstico por imagem. 2. Imageadores infravermelhos. 3. Métodos do gradiente conjugado. I. Universidade Federal do Paraná. II. Vargas, José Viriato Coelho. III. Brioschi, Marcos Leal . IV. Título.

CDD: 618.190754



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais
Setor de Tecnologia

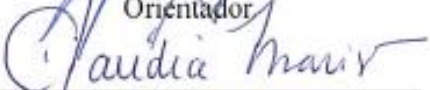
RELATÓRIO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

Aos trinta dias do mês de outubro de 2015, na Sala do NPDEAS - no Centro Politécnico - UFPR, foi instalada pela Prof.^a Dr.^a Ana Sofia C. M. de Oliveira, coordenadora do PIPE – Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais, a Banca Examinadora para a septuagésima quinta defesa de tese de doutorado na área de concentração: Engenharia e Ciência dos Materiais. Estiveram presentes no ato, professores, alunos e visitantes. A Banca Examinadora, atendendo a determinação do colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais, foi constituída pelos professores doutores: José Viriato Coelho Vargas (UFPR), André Bellin Mariano (UFPR), Cláudia Eliana B. Marino (UFPR), Jeferson Ávila de Souza (FURG), José Alberto dos Reis Parise (PUC-Rio). Às 9:00 horas, a banca iniciou os trabalhos, convidando a candidata **KELI CRISTIANE CORREIA MORAIS** a fazer a apresentação da tese de doutorado intitulada “**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA BASEADA NA IMAGEM INFRAVERMELHA PARA TRIAGEM DE LESÕES DE MAMA**”. Encerrada a apresentação, iniciou-se a fase de arguição pelos membros participantes. Tendo em vista a tese e a arguição, a banca decidiu pela APROVAÇÃO do candidato, (de acordo com a determinação dos artigos 68 e 69 da resolução 65/09 de 09.11.2009).

Curitiba, 30 de outubro de 2015.



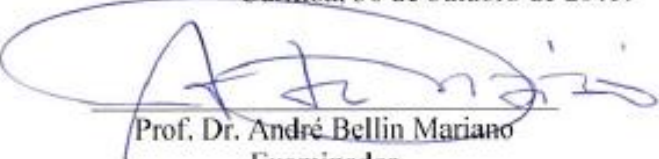
Prof. Dr. José Viriato Coelho Vargas
Orientador



Prof.ª Dr.ª Cláudia Eliana B. Marino
Examinador




Prof. Dr. José Alberto dos Reis Parise
Examinador



Prof. Dr. André Bellin Mariano
Examinador



Prof. Dr. Jeferson Ávila de Souza
Examinador



Prof.ª Dr.ª Ana Sofia C. M. d'Oliveira
Coordenadora do PIPE

*À Luiza minha filha, ao meu marido
e companheiro Roberto Mendes,
pelo incentivo, carinho e paciência
que sempre demonstrou.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças e persistência nessa jornada mostrando-me por meio de obstáculos que com perseverança, sabedoria e disciplina alcançamos nossos objetivos.

Aos meus maravilhosos pais Francisco e Lázara que sempre estiveram atentos a todas às minhas preocupações, me incentivaram e me animaram diante de todas as dificuldades, pela confiança e pelo amor que me fortalece todos os dias.

Às minhas queridas irmãs Karina e Keythi que sempre se mostraram interessadas, atenciosas e solícitas para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu marido Roberto Mendes por ter me dado todo o apoio em momentos difíceis além de me ajudar com seu conhecimento em física e matemática no qual se baseia alguns princípios deste trabalho. E, nessa reta final, por compartilhar pacientemente comigo a abençoada espera da nossa filha Luiza que está no terceiro trimestre gestacional.

A todas as mulheres da minha família, amigas e desconhecidas que acreditaram no desenvolvimento deste trabalho e participaram voluntariamente deste estudo.

Ao Prof. PhD. José Viriato Coelho Vargas, que demonstrou confiança em mim desde o início do trabalho, me orientando e discutindo para que o trabalho fosse desempenhado com muita disciplina e persistência apesar dos desafios enfrentados.

Aos membros de bancas de projeto, qualificação e tese: André B. Mariano, Cyro Ketzer Saul, Claudia Eliana Marino Zarbin, Jeferson Ávila de Souza, José Alberto dos Reis Parise e ao coorientador Marcos Leal Brioschi, as discussões que foram levantadas aprimoraram o trabalho e contribuíram para o direcionamento necessário para a conclusão do mesmo.

À equipe de pesquisa, Gladis, Stella, Rafael, Carlos, e em especial, à estagiária de IC Fernanda pela organização e envolvimento com o trabalho.

Ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas e a todos os médicos envolvidos no projeto, pelo apoio e confiança numa técnica promissora de triagem de pacientes com câncer de mama. Em especial à mastologista Dr. Maria Helena Louveira que compartilhou seu espaço de trabalho sempre demonstrando muito interesse.

Aos integrantes do Centro de Atenção a Saúde (CASA III) da UFPR, que sempre com muita alegria nos acolheram e contribuíram imensamente para alcançarmos o número de pacientes voluntárias necessárias.

A todas as pacientes voluntárias, com e sem diagnóstico de câncer de mama, que acreditam que a pesquisa é um meio de sanar ou amenizar problemas enfrentados pela população.

Aos chefes do departamento de Zoologia da UFPR, especialmente à chefe imediata Luciane Marinoni, que incentivam a qualificação profissional dos servidores.

Ao CNPq pela bolsa concedida para a realização desta pesquisa.

À UFPR e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais pela oportunidade de realização deste doutorado. Aos servidores do PIPE que sempre se mostraram prestativos em minhas dúvidas e solicitações.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi de avaliar o potencial de utilização de uma metodologia estruturada para a seleção de lesões mamárias, com base em medições de temperatura por imagem infravermelha de um grupo de controle saudável para estabelecer intervalos de normalidade esperados, e de pacientes com câncer de mama, diagnosticado previamente através de biópsias nas regiões afetadas. Por comparação direta com as medições de temperatura de um termistor de alta precisão uma análise do erro sistemático das medições da temperatura da pele através da câmara infravermelha foi realizada em várias regiões diferentes do corpo, mostrando que as temperaturas das câmaras infravermelhas são consistentemente em torno de 2 °C acima da temperatura do termistor. Por conseguinte, é proposto um método de gradientes conjugados para eliminar a imprecisão da medição de temperatura direta da câmara infravermelha, calculando-se a diferença de temperatura entre dois pontos para cancelamento do erro. O método leva em consideração a aproximada simetria bilateral do corpo humano, e compara valores de temperaturas adimensionais ($\Delta\bar{\theta}$) entre duas regiões simétricas da mama do paciente, que leva em consideração a região da mama, o ambiente circundante e a temperatura individual do corpo do paciente, do núcleo individuais, sendo assim, a interpretação dos resultados para diferentes indivíduos tornam-se simples e não subjetiva. A faixa média de diferenças de temperaturas adimensionais da mama para 101 indivíduos saudáveis foi determinada, e admitindo que as temperaturas das mamas exibem uma distribuição normal unimodal, a faixa normal saudável para cada região foi considerada com sendo a diferença de temperatura adimensional mais/menos o dobro do desvio padrão das medições, $\overline{\Delta\theta} + 2\sigma_{\Delta\theta}$, de forma a representar 95% da população. Quarenta e sete pacientes com câncer de mama diagnosticado anteriormente por meio de biópsias foram examinados com o método, que foi capaz de detectar anormalidades da mama em 45 casos (96%). Portanto, o método de gradientes conjugados foi considerado eficaz em rastreio de lesões da mama por meio de imagens infravermelhas, a fim de recomendar uma biópsia, mesmo com a utilização de uma câmara de baixa resolução óptica (160×120 pixels) e uma resolução térmica de 0,1 °C, cujos resultados foram comparados aos resultados de uma câmara de maior resolução (320×240 pixels). A principal conclusão é que os resultados demonstram que o método tem potencial para utilização como um exame de triagem não invasivo para as pessoas com queixas mamárias, que indica se o paciente deve ser submetido a uma biópsia ou não.

Palavras-chave: anormalidades da mama; imagem infravermelha; método de gradientes conjugados

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the potential of utilizing a structured methodology for breast lesions screening, based on infrared imaging temperature measurements of a healthy control group to establish expected normality ranges, and of breast cancer patients, previously diagnosed through biopsies of the affected regions. An analysis of the systematic error of the infrared camera skin temperature measurements was conducted in several different regions of the body, by direct comparison to high precision thermistor temperature measurements, showing that infrared camera temperatures are consistently around 2°C above the thermistor temperatures. Therefore, a method of conjugated gradients is proposed to eliminate the infrared camera direct temperature measurement imprecision, by calculating the temperature difference between two points to cancel out the error. The method takes into account the human body approximate bilateral symmetry, and compares measured dimensionless temperature difference values ($\Delta\bar{\theta}$) between two symmetric regions of the patient's breast, that takes into account the breast region, the surrounding ambient and the individual core temperatures, and doing so, the results interpretation for different individuals become simple and non subjective. The range of normal whole breast average dimensionless temperature differences for 101 healthy individuals was determined, and admitting that the breasts temperatures exhibit a unimodal normal distribution, the healthy normal range for each region was considered to be the dimensionless temperature difference plus/minus twice the standard deviation of the measurements, $\overline{\Delta\bar{\theta}} \pm 2\sigma_{\Delta\bar{\theta}}$, in order to represent 95% of the population. Forty-seven patients with previously diagnosed breast cancer through biopsies were examined with the method, which was capable of detecting breast abnormalities in 45 cases (96%). Therefore, the conjugated gradients method was considered effective in breast lesions screening through infrared imaging in order to recommend a biopsy, even with the use of a low optical resolution camera (160×120 pixels) and a thermal resolution of 0.1 °C, whose results were compared to the results of a higher resolution camera (320×240 pixels). The main conclusion is that the results demonstrate that the method has potential for utilization as a noninvasive screening exam for individuals with breast complaints, indicating whether the patient should be submitted to a biopsy or not.

Keywords: breast abnormalities; infrared imaging; conjugated gradients methodology

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 –	Mama humana feminina: vista anterior mostrando região da aureola e localização de linfonodos, e vista lateral em corte mostrando lóbulo, ducto, tecido adiposo e vasos sanguíneos.....	22
Figura 2.2 –	Simetria das mamas pelo método de divisão dos quadrantes.....	23
Figura 2.3 –	Diferenças de carcinomas de acordo com a localização na mama.....	25
Figura 2.4 –	Posicionamento para obtenção de imagem mamográfica.....	28
Figura 2.5 –	Exame de ultrassonografia de mamas.....	30
Figura 2.6 –	Imagens infravermelhas de pacientes a) indivíduo saudável, mamas com temperaturas simétricas; b) indivíduo com lesão em mama esquerda, temperaturas assimétricas	33
Figura 4.1 –	Regiões de interesse simetricamente marcados com um círculo.....	53
Figura 4.2 –	Imagem infravermelha de mamas com a ocorrência de duas regiões assimétricas (C01 / C02 e C03 / C04) que foram marcados com círculos.....	53
Figura 4.3 –	Câmeras infravermelhas utilizadas a) ThermaCAM T400 b) SAT S160.....	57
Figura 4.4 –	Equipamentos usados para verificação de temperatura a) termômetro auditivo digital b) multímetro.....	57
Figura 4.5 –	Mudança no padrão de cor mostra surgimento de pontos heterogêneos a) imagem com assimetrias não visíveis; b) refinamento da escala de cores e círculo delimitando região de interesse; c) refinamento de cor que evidencia regiões assimétricas	63
Figura 5.1 –	Diferença de temperatura em diferentes partes do corpo	67
Figura 5.2 –	Imagens infravermelhas de mamas obtidas com diferentes câmeras a) obtida com a câmera FLIR T400; b) obtida com a câmera SAT S160	68
Figura 5.3 –	Medidas de $\Delta\bar{\theta}$ para 101 indivíduos do grupo II (controle), a média de todo o grupo, $\overline{\Delta\theta}$, e o limite superior da faixa de normalidade (linha sólida).....	70

Figura 5.4 –	Imagens infravermelhas de mamas de três pacientes do grupo controle com círculos mostrando a região simétrica analisada: a) paciente 008, b) paciente 012 e c) paciente 021.....	75
Figura 5.5 –	Valores de $\Delta\bar{\theta}$ de 47 pacientes previamente diagnosticados por histopatologia com carcinoma de mama, isto é, grupo I (a) calculado com base na imagem da mama toda, e (b) com técnica de localização de temperaturas assimétricas, com o limite superior da faixa de normalidade, $\overline{\Delta\theta} + 2\sigma_{\overline{\Delta\theta}}$ (linha sólida)..	79
Figura 5.6 –	Imagem infravermelha da paciente 249 com identificação de uma localização assimétrica de temperaturas	81
Figura 5.7 –	Imagens da paciente 257 (a) imagem infravermelha com assimetria na união dos quadrantes superiores; e (b) imagem mamográfica indicando a existência do nódulo	83
Figura 5.8 –	Imagens de exames de paciente saudável. a) imagem infravermelha de mamas; b) imagem ultrassonográfica da mama direita.....	84
Figura 5.9 –	Imagens infravermelhas de mamas de três pacientes do grupo afetado (grupo I) com círculos mostrando a região simétrica analisada: a) paciente 207, b) paciente 215 e c) paciente 217.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Nomenclatura utilizada para identificar regiões da mama com lesão	23
Tabela 2.2 – Aplicações e interpretações da imagem infravermelha para diagnóstico de câncer mama	44
Tabela 5.1 – Diferenças de temperaturas obtidas com câmera infravermelha e termistor em diferentes regiões do corpo	65
Tabela 5.2 – Cálculo do erro sistemático câmera infravermelha por meio de medições de temperatura em quatro regiões do corpo	66
Tabela 5.3 – Comparação de medidas de $\Delta\bar{\theta}$ obtidas por duas câmeras infravermelhas de diferentes resoluções em seis regiões do corpo em 4 diferentes indivíduos	69
Tabela 5.4 – Lista de 101 indivíduos (grupo II) com código do paciente, idade, temperaturas absolutas e adimensionais das mamas direita e esquerda e $\Delta\bar{\theta}$ calculado.....	71
Tabela 5.5 - Lista de 47 pacientes (grupo I) com localização do tumor, classificação BI-RADS obtido via mamografia ou ultrassonografia, local da lesão e histopatologia	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Nomenclatura

A_{Ω}	área da região afetada (m^2)
B_a	bias limit da quantidade a
U_a	incerteza da quantidade a
P_a	limite de precisão da quantidade a
\bar{x}	média da amostra
N_p	número do paciente
T	temperatura ($^{\circ}C$)
n	número de indivíduos da amostra
p	probabilidade em distribuição t de Student
R	resistência (Ω)
t	teste de distribuição Student
x, y	coordenadas cartesianas (m)
z	número desejado de desvios padrão
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
CASA III	Centro de Atenção à Saúde da UFPR
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
FIR	(<i>far infrared</i>) faixa do infravermelho distante
HC	Hospital de Clínicas da UFPR
IDT	índice de distribuição térmica
IC	intervalo de confiança

IIV	imagem infravermelha
IT	índice termográfico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MLO	médio lateral oblíquo
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> - imagem de ressonância magnética
NPDEAS	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Energia autossustentável
PA	prolongamento axilar
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
PET	<i>(pósitron emission tomography)</i> - tomografia por emissão de pósitron
QIL	quadrante inferior lateral
QIM	quadrante inferior medial
QSL	quadrante superior lateral
QSM	quadrante superior medial
RNA	redes neurais artificiais
ROC	receiver operating characteristic
RRA	região retroareolar
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton
SQP	programação sequencial quadrática
TC	tomografia computadorizada
UQ	união dos quadrantes
US	ultrassonografia
UFPR	Universidade Federal do Paraná

Símbolos gregos

α	região do corpo
ΔT	diferença de temperatura (°C)
$\Delta \bar{\theta}$	media de diferença adimensional de temperatura para uma região da pele
$\bar{\Delta \theta}$	media de todas as $\Delta \bar{\theta}$ no grupo II (controle)
ε	erro calculado
θ	diferença de temperatura adimensional em um ponto
λ	faixa de normalidade
μ	media da população
σ_a	desvio padrão de uma quantidade a
Ω	domínio de uma região afetada

Subscrito

b	corpo
c	câmera infravermelha
FLIR	câmera infravermelha FLIR T400
max	valor máximo de uma região de um indivíduo
min	valor mínimo de uma região de um indivíduo
SAT	câmera infravermelha SAT-S160
t	alta precisão do termistor
∞	ambiente
inf	inferior
sup	superior
med	medial
lat	lateral

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	12
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 MOTIVAÇÃO	17
1.2 ORGANIZAÇÃO DA TESE	20
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 ESTRUTURA DA MAMA	21
2.2 PRINCIPAIS PATOLOGIAS DE MAMAS	24
2.2.1 CÂNCER DE MAMA.....	24
2.3 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA INVESTIGAÇÃO DE PATOLOGIAS MAMÁRIAS	26
2.3.1 Mamografia.....	27
2.3.2 Ultrassonografia.....	29
2.3.3 Ressonância Magnética	30
2.3.4 Cintilografia.....	31
2.3.5 Tomografia Computadorizada	31
2.3.6 PET e SPECT	32
2.3.7 Termografia ou Imagem Infravermelha (IIV)	32
2.4 IMAGEM INFRAVERMELHA (IIV)	34
2.4.1 Aplicação da imagem infravermelha na medicina.....	36
2.4.1.1 Métodos de diagnóstico e interpretação de imagens	36
2.4.1.2 Imagem infravermelha para diagnóstico de alterações da mama ...	39
3 DESAFIOS E OBJETIVOS	46
3.1 DESAFIOS	46
3.2 OBJETIVO GERAL.....	47
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4 MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1 SUBMISSÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR	48
4.2 DEFINIÇÃO DE DOIS GRUPOS DE ESTUDO	48
4.3 A UTILIZAÇÃO DO MÉTODO DE GRADIENTES CONJUGADOS.....	49
4.3.1 Descrição do método.....	50

4.3.2	Tamanho amostral.....	54
4.3.3	Reprodutibilidade de imagens infravermelhas.....	55
4.3.4	Medições de temperaturas.....	56
4.3.5	Análise de incertezas.....	57
4.4	DETERMINAÇÃO DE ERRO SISTEMÁTICO DA CÂMERA INFRAVERMELHA.....	58
4.5	COMPARAÇÃO DE CÂMERAS INFRAVERMELHAS COM DIFERENTES RESOLUÇÕES DE IMAGENS.....	59
4.6	ESTABELECIMENTO DE UMA FAIXA DE NORMALIDADE PARA DIFERENÇA ADIMENSIONAL DE TEMPERATURAS DAS MAMAS.....	60
4.7	A APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA IDENTIFICAR TUMORES MALIGNOS DE MAMAS ATRAVÉS DE IMAGENS INFRAVERMELHAS.....	60
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	64
5.1	APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR.....	64
5.2	DETERMINAÇÃO DO ERRO SISTEMÁTICO DA CÂMERA INFRAVERMELHA.....	65
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE DUAS CÂMERAS INFRAVERMELHAS COM DIFERENTES RESOLUÇÕES DE IMAGENS.....	67
5.4	ESTABELECIMENTO DE UMA FAIXA DE NORMALIDADE DE TEMPERATURAS ADIMENSIONAIS DE MAMAS.....	69
5.5	APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA IDENTIFICAR CRESCIMENTOS MALIGNOS DE MAMAS A PARTIR DE IMAGENS INFRAVERMELHAS.....	75
6	CONCLUSÕES.....	87
7	SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS.....	89
8	REFERÊNCIAS.....	90
	ANEXO.....	97
	APÊNDICE.....	103

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO

A maioria dos tumores da mama são invasivos, isto é, eles podem infiltrar-se em outros tecidos. Começam nos lóbulos da mama ou ductos, mas com o rompimento do ducto, os tecidos circundantes da mama são invadidos. A malignidade invasiva do câncer de mama é fortemente influenciada pela fase de doença, isto é, a extensão ou a disseminação do câncer quando é diagnosticada pela primeira vez. Assim o diagnóstico precoce torna-se fase essencial para um bom prognóstico (EDWARDS et al., 2015).

A incidência de novos casos de câncer de mama nos Estados Unidos foi de 145,6 / 100.000 indivíduos, enquanto no Brasil foi de 66,8 / 100.000 indivíduos em 2012. No mesmo ano, a taxa de mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos foi de 27,5 / 100.000 e 16,3 / 100.000 no Brasil (TORRE et al., 2015). As atuais taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. O Instituto Nacional de Câncer (INCA), e o Ministério da Saúde estima que 576.000 novos casos de câncer tenham ocorrido em 2014, a partir do qual o câncer de mama corresponderia a 57.000 novos casos, o mais comum entre as mulheres de diferentes tipos listados de câncer (SILVA, 2014).

Com base em tais fatos, existe uma necessidade para o desenvolvimento de métodos não invasivos para melhorar o diagnóstico precoce e rastreamento de nódulos sólidos (FEIG, 1988; KEYSERLINGK et al., 1998; WISHART et al., 2010). Uma direção possível é o uso de imagens de infravermelho.

A temperatura da pele do corpo humano é um bom indicador de saúde, embora as diferenças de temperatura entre um indivíduo saudável e um indivíduo doente sejam muito pequenas (VILLASEÑOR-MORA et al., 2008). No caso de câncer, as células são maiores do que as células normais. Assim, as células necessitam de mais energia, causando um aumento da irrigação local e na temperatura da pele, isto é, existem mais vasos sanguíneos para fornecer a energia adicional necessária para eles o que pode ser detectado pela câmera infravermelha (GUYTON, 2001; QUEK et al., 2010). Além disso, a temperatura ambiente, os

parâmetros do metabolismo e calibração individuais da câmera infravermelha são fatores que afetam os resultados em imagens infravermelhas (VARGAS et al., 2009).

Várias estratégias de diagnósticos menos invasivos relacionados a doenças da mama têm sido propostos nos últimos anos, mas nenhuma técnica de imageamento infravermelho alcançou o possível status de triagem dos pacientes, antes de recomendar a realização de uma biópsia. Modalidades de imagem comumente usadas incluem mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética (MRI), cintilografia, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (HERRANZ & RUIBAL, 2012).

A mamografia é considerada o método diagnóstico principal do câncer de mama no estágio inicial, capaz de detectar pequenos tumores ainda não perceptíveis ao toque de mão, e, portanto, favorecendo o tratamento precoce e eficaz, não agressivo, com bons resultados estéticos e poucos eventos adversos. O exame revela lesões malignas pequenas e escondidas em mulheres assintomáticas, ou seja, na fase inicial, permitindo um prognóstico mais favorável do que o auto exame (SCLOWITZ et al., 2005; WISHART et al., 2010; MAITRA & BANYOPADHYAY, 2010). No entanto, há indícios de que os raios X podem potencialmente provocar o câncer, e é bem conhecido que o exame mamográfico requer um tamanho do tumor de, pelo menos, alguns milímetros a ser detectado (HONDERMARCK, 2003). Sabe-se também que, em tal fase, o tumor já possui em torno de uma centena de milhões de células (HONDERMARCK, 2003).

Apesar do valor da mamografia em revelar malignidades da mama, muitas das lesões radiologicamente identificadas vêm a ser benignas na avaliação histopatológica. Segundo as estatísticas americanas, em torno de dois terços a quatro quintos de todas as biópsias realizadas são lesões benignas (LIBERMAN, 2000; PARISKY et al., 2003). Portanto, são necessários métodos não invasivos para distinção entre lesões benignas e malignas.

O ultrassom em imagem de mama tem sido largamente utilizado em aplicações tais como a distinção entre cisto e massas sólidas, avaliação de massas palpáveis, e acompanhamento de biópsia de agulha. Nos últimos anos, o número de indicações tem se expandido e ultrassonografia de mama é agora uma modalidade essencial na imagiologia mamária. Ensaios clínicos independentes para as mulheres

com alto risco hereditário de câncer de mama indicam uma maior sensibilidade com ressonância magnética de mama do que a mamografia, mas com especificidade variável (HERRANZ & RUIBAL, 2012).

Apesar de promissoras, Ressonância Magnética de Imagem (MRI) e imagens de Tomografia Computadorizada (CT) são técnicas consideradas muito caras para uso rotineiro. Para a ressonância magnética não foi encontrado custo eficaz em pacientes jovens devido à identificação de um grande número de lesões benignas em comparação com lesões malignas. Para tecidos moles, a ressonância magnética é um dos principais recursos para diagnóstico médico devido aos detalhes anatômicos internos que são claramente mostrados, e a qualidade da imagem é melhor do que a tomografia de raios X (ALVARES & MICHELL, 2003; SANCHES, 2009). Por conseguinte, a evolução tecnológica de projetos de câmera infravermelha tem aumentado a popularidade de imageamento infravermelho na prática da medicina nos últimos anos, uma vez que é de baixo custo, não-invasivo e uma técnica de grande aplicação (VILLASEÑOR-MORA et al., 2008).

Em busca de uma metodologia de análise de imagem infravermelha para o diagnóstico de câncer de mama, Santos et al. (2009) recomendou o desenvolvimento de um protocolo padronizado para a aquisição de imagens térmicas de mama, incluindo a concepção, construção e instalação de um aparelho mecânico. Além disso, foi apresentada uma metodologia para estimar propriedades térmicas da mama com base em imagens infravermelhas. No entanto, a dificuldade para o cálculo numérico de perfis de temperatura de mama é causada pela incerteza dos valores reais dos parâmetros termo físicos de alguns tecidos. O método sequencial de programação quadrática (SQP) foi usado para resolver o problema inverso, e estimar a condutividade e a perfusão sanguínea do tecido mamário. Acharya (2009) aplicou técnicas de imagem de infravermelhos para análise da temperatura da superfície ocular do olho de 67 indivíduos saudáveis. A temperatura média absoluta e desvio-padrão foram determinados para estudar a variabilidade da superfície ocular, mostrando faixas de temperatura diferentes para diferentes grupos etários.

Os aspectos levantados caracterizam a necessidade da descoberta de técnicas alternativas às existentes para a triagem de lesões de mama. Além disso, é desejável que essas técnicas sejam não invasivas. No entanto, a imagem

infravermelha ainda não se mostrou como uma técnica suficientemente precisa em medicina.

1.2 ORGANIZAÇÃO DA TESE

Esta tese está dividida em sete capítulos. Neste capítulo introdutório foi apresentada uma demanda de saúde pública em decorrência da alta incidência de câncer de mama em mulheres. Em torno disto, são apresentados métodos de rastreamento da doença, bem como o uso da imagem infravermelha para diagnósticos de câncer de mama. No Capítulo 2 são apresentados conceitos básicos para o entendimento desta tese, que abordam a estrutura da mama, principais patologias mamárias e os métodos de diagnóstico existentes para detecção destas patologias. Também é apresentado o conceito de imagem infravermelha, suas aplicações na medicina e para o diagnóstico de câncer de mama. É apresentado o estado da arte acerca das metodologias empregadas para interpretação de imagens infravermelhas de mamas. Com base na revisão de literatura, no Capítulo 3 são descritos os desafios encontrados e os objetivos propostos são listados. No Capítulo 4 é apresentada a metodologia desenvolvida nesta tese abordando etapas como: submissão do projeto de pesquisa ao Comitê de Ética, definição de grupos de estudo (Grupo I e Grupo II), a descrição e utilização do método de gradientes conjugados, assim como sua aplicação nos grupos de pacientes. No Capítulo 5 os resultados são apresentados da seguinte maneira: (i) aprovação de projeto junto ao comitê de ética (ii) determinação do erro sistemático da câmera infravermelha, (iii) comparação de resultados entre imagens obtidas com câmeras de diferentes resoluções, (iv) determinação de uma faixa de normalidade com base nas imagens infravermelhas de pacientes que compuseram o grupo II e por fim, (v) a aplicação do método em pacientes com câncer de mama diagnosticados por biópsia. No Capítulo 6, são apresentadas as conclusões desta tese, e o Capítulo 7 finaliza com algumas sugestões para trabalhos futuros.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Historicamente vários métodos têm sido propostos para triagem de lesões de mama e eventual diagnóstico de câncer. Essencialmente, esses métodos podem ser classificados como a) não invasivos, e b) invasivos. Os métodos não invasivos são caracterizados pela obtenção de imagens de diagnóstico, sem que haja agressão ao tecido ou órgão analisado, como a mamografia e ultrassonografia, porém, estes causam algum desconforto aos pacientes devido à necessidade de comprimir as mamas, além da dificuldade de compressão quando as mamas são pequenas. Por outro lado, métodos invasivos afetam os tecidos e órgãos envolvidos, e os métodos existentes consistem na utilização de radiação ionizante, acesso venoso, contrastes radiológicos, ou na coleta de células do tecido para posterior análise histopatológica, como por exemplo, a biópsia (KENNEDY et al., 2009)

A fim de obter maior precisão no diagnóstico de lesões mamárias, a realização de um exame invasivo como a biópsia percutânea do tipo punção aspirativa por agulha fina (PAAF), pode ser orientada por um exame não invasivo como a ultrassonografia (US). Este exame é utilizado para diagnosticar a presença de nódulos, sendo capaz de mostrar as estruturas internas da mama baseado na emissão e recepção de ondas sonoras de alta frequência (ZANETTI & RIBEIRO-SILVA, 2010).

Já o exame de imagem infravermelha consiste na obtenção de imagens realizadas por uma câmera infravermelha que não implica quaisquer procedimentos invasivos. O procedimento não requer contato com a pele, e não provoca nenhum dano ou desconforto ao paciente.

2.1 ESTRUTURA DA MAMA

O desenvolvimento da glândula mamária ocorre em estágios definidos que estão ligados ao desenvolvimento sexual e reprodutivo (embrionário, pré-puberdade, puberdade, gestação, lactação e involução). A glândula mamária possui uma estrutura complexa e heterogênea controlada principalmente pela ação hormonal. A mama fica apoiada ao músculo peitoral e é composta por diversos tecidos e estruturas conforme mostrado na Figura 2.1. Os lóbulos têm conectados às suas extremidades dezenas de pequenos bulbos com a finalidade de produzir leite que são transportados por pequenos tubos, chamados de ductos (ou dutos). Além disto,

as mamas possuem vasos sanguíneos e vasos linfáticos. Os vasos linfáticos transportam a linfa, um líquido transparente responsável por auxiliar as células no combate a infecções e outras doenças. A união em massa de vasos linfáticos formam os linfonodos, que filtram a linfa e armazenam os linfócitos (células de defesa presentes no sangue). Os linfonodos estão localizados em toda a extensão dos vasos linfáticos e também são chamados de glândulas linfáticas (ONCOGUIA, 2015). Conforme apresentado na Figura 2.1, os linfonodos estão localizados principalmente na região axilar, supraclavicular e na região interna da mama (ONCOGUIA, 2015; WEBMD, 2014).

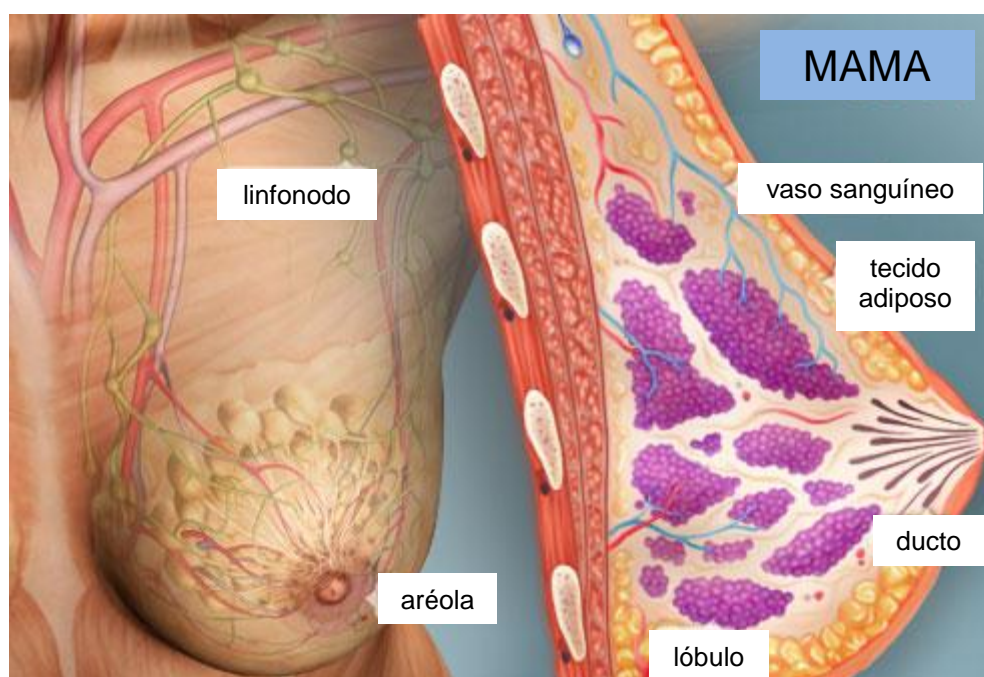


Figura 2.1 – Mama humana feminina: vista anterior mostrando região da aureola e localização de linfonodos, e vista lateral em corte mostrando lóbulo, ducto, tecido adiposo e vasos sanguíneos (FONTE: WEBMD, 2014 *adaptado*).

Devido à simetria bilateral do corpo humano existe a possibilidade de comparação entre uma mama e outra. Nesse tipo de simetria existe um plano sagital, que divide o corpo humano e nos possibilita identificar o lado esquerdo e direito, face ventral e dorsal e extremidade anterior e posterior. Apesar de não existir organismos perfeitamente simétricos, podemos considerar uma aproximação simétrica ideal (LIU, 2009).

Para facilitar a localização das alterações observadas na mama, muitos métodos de diagnósticos frequentemente realizam a divisão em pequenas áreas

como forma de melhor identificar uma lesão. O método dos quadrantes divide a mama em quatro partes principais utilizando o mamilo como referência. A Figura 2.2 mostra como o método é utilizado e a nomenclatura correspondente aos pontos simétricos. A Tabela 2.1 apresenta a descrição das nomenclaturas utilizadas para referir-se a determinada região da mama. Outro método utilizado faz uma analogia com as horas, recorrendo aos ponteiros do relógio para identificar a localização de um nódulo.

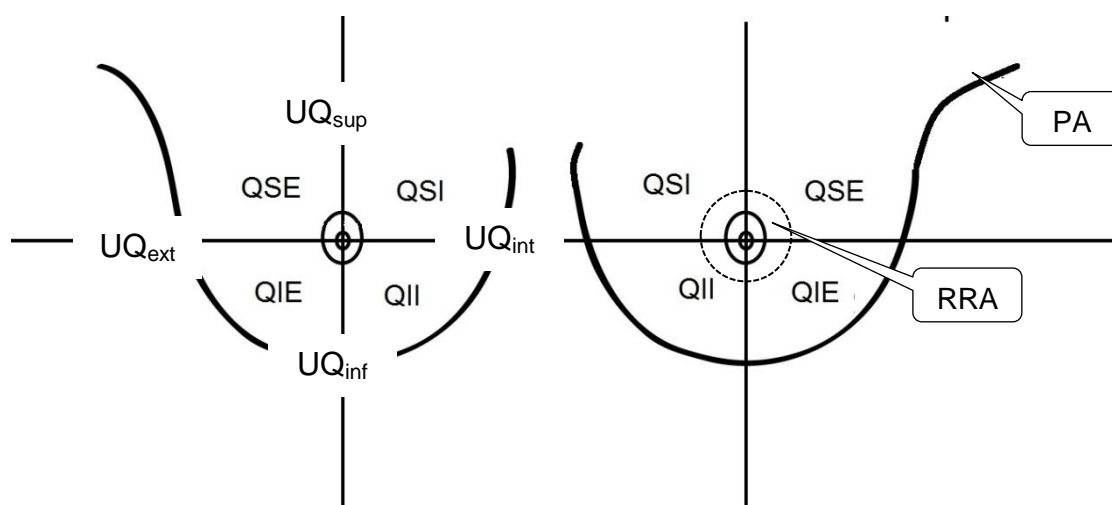


Figura 2.2 – Simetria das mamas pelo método de divisão dos quadrantes. (FONTE: O AUTOR, 2015)

Tabela 2.1 – Nomenclatura utilizada para identificar regiões da mama com lesão

Nomenclatura	Localização
QSE	Quadrante superior externo
QSI	Quadrante superior interno
QIE	Quadrante inferior externo
QII	Quadrante inferior interno
UQ _{ext}	União dos quadrantes externos
UQ _{int}	União dos quadrantes internos
UQ _{sup}	União dos quadrantes superiores
UQ _{inf}	União dos quadrantes inferiores
RC/RRA	Região central da mama ou região retroareolar (RRA)
PA	Prolongamento axilar

2.2 PRINCIPAIS PATOLOGIAS DE MAMAS

Entre as principais doenças encontradas na mama feminina estão o cisto, o fibroadenoma e o carcinoma, sendo o carcinoma o câncer de mama propriamente dito.

O cisto é uma modificação benigna na estrutura da mama, não sendo cancerígeno ou originário de células mutantes. O cisto é constituído por uma formação (solitária ou múltipla) de epitélio preenchido por substâncias líquidas, podendo desaparecer espontaneamente ou aumentar seu tamanho (NAZÁRIO et al., 2007)

O fibroadenoma é o tumor benigno mais comum em mamas, mais comum em mulheres jovens. É formado pela proliferação celular dos tecidos epitelial e estromal (tecido não funcional com função conectiva). Manifesta-se através de um nódulo, geralmente indolor, com consistência firme e elástica, e raramente crescem mais do que 3 a 4 cm. Em muitos casos a paciente pode apresentar múltiplos nódulos (NAZÁRIO et al., 2007; VIJAYKUMAR et al., 2012).

Um tumor é considerado benigno quando as células neoplásicas permanecem agregadas formando uma massa única. Entretanto um tumor é considerado um câncer apenas se for maligno, isto é, somente se suas células tiverem adquirido a capacidade de invadir tecidos adjacentes. Quanto mais metástases um câncer for capaz de induzir, mais difícil será a sua erradicação (ALBERTS et al., 2004).

2.2.1 CÂNCER DE MAMA

De acordo com os dados do INCA, carcinoma de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, i.e., é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano (INCA, 2010). O câncer de mama atinge uma em cada oito mulheres nos Estados Unidos e está em segundo lugar em causa de óbito por câncer. Estudos aleatórios controlados e de grande escala têm mostrado que o rastreamento periódico na detecção precoce do câncer de mama tem reduzido sua mortalidade (OESTREICHER et al., 2005; KENNEDY et al., 2009; HERRANZ & RUIBAL, 2012; WISHART et al., 2010).

O câncer é uma doença com localizações e aspectos clínico-patológicos múltiplos, podendo ser detectado em vários estágios de evolução histopatológica e clínica. Deste fato resulta, em grande parte, a dificuldade do seu diagnóstico e a

afirmativa de que a suspeita de câncer pode surgir diante dos mais variados sintomas. Se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é relativamente bom.

Alguns cânceres de mama são chamados *in situ* porque estão confinados dentro dos ductos (carcinoma ductal *in situ*) ou lóbulos (carcinoma lobular *in situ*) da mama. A Figura 2.3 exemplifica os dois tipos de cânceres mostrando a proliferação de células anormais dentro da estrutura correspondente a cada tipo de câncer. Quase todos os cânceres nesta fase podem ser curados. Muitos oncologistas acreditam que o carcinoma lobular *in situ* (também conhecido como neoplasia lobular) não é um verdadeiro câncer, mas sim um indicador de risco aumentado para desenvolver câncer invasivo da mama (REED, et al., 2015, BURSTEIN et al., 2004).

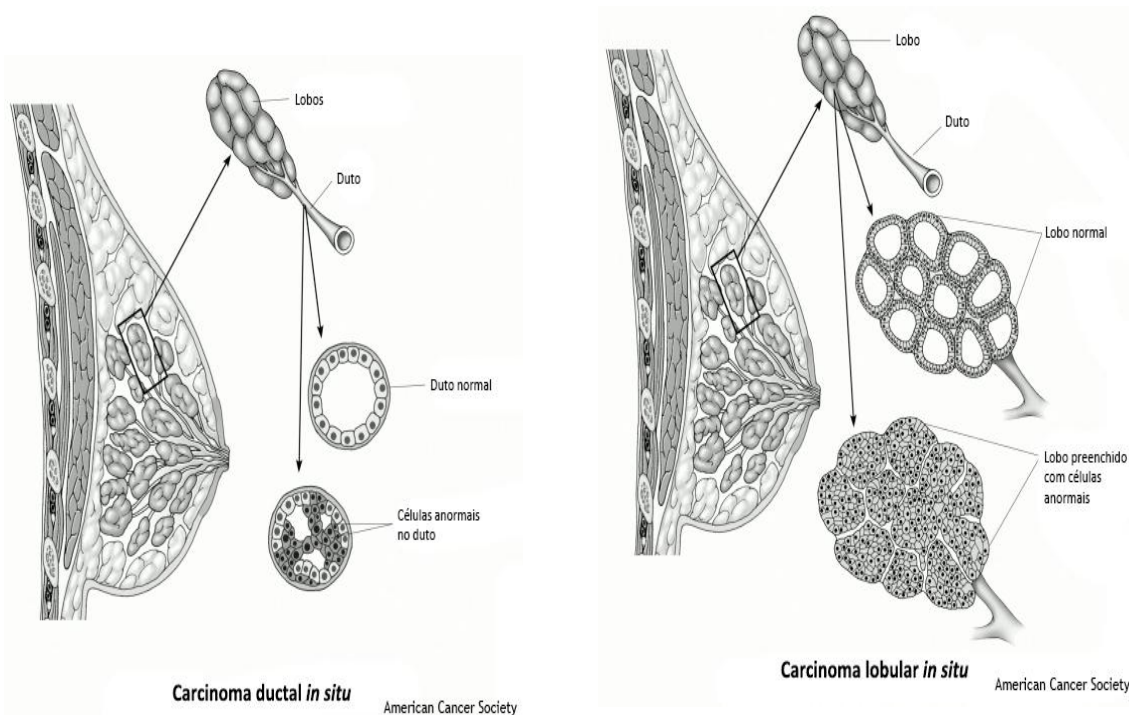


Figura 2.3 – Diferenças de carcinomas de acordo com a localização na mama (FONTE: ONCOGUIA, 2015).

A maioria dos tumores de mama cancerosos são invasivos, ou seja, podem se infiltrar em outros tecidos. Estes cânceres começam nos lóbulos ou ductos da mama, mas ao romperem o ducto invadem os tecidos circundantes da mama. A gravidade do câncer de mama invasivo é fortemente influenciada pelo estágio da doença, i.e., a extensão ou disseminação do câncer quando é diagnosticado pela primeira vez (ACS, 2011). O carcinoma inflamatório de mama é um câncer mais raro e normalmente se apresenta de forma agressiva caracterizada pela rápida

progressão comprometendo toda a mama, deixando-a vermelha, inchada e quente (ZELMANOWICZ, 2001; ROBERTSON et al., 2010).

2.3 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA INVESTIGAÇÃO DE PATOLOGIAS MAMÁRIAS

Atualmente, autoexame e mamografia regularmente após os 40 anos são as técnicas mais efetivas na detecção do câncer de mama (KENNEDY et al., 2009; HERRANZ & RUIBAL, 2012). A mamografia é classificada como o exame “padrão ouro” ou “padrão de referência” por revelar lesões malignas pequenas e ocultas em mulheres assintomáticas, isto é, em estágio precoce, produzindo um prognóstico mais favorável do que o autoexame (WISHART et al., 2010; MAITRA & BANDYOPADHYAY, 2010).

Apesar do valor da mamografia em revelar malignidades mamárias, muitas das lesões identificadas radiologicamente se revelam benignas na avaliação histopatológica após biópsia. Segundo estatística americana cerca de dois terços a quatro quintos de todas as biópsias são lesões benignas (LIBERMAN et al., 2000; PARISKY et al., 2003). Assim, são necessários métodos não invasivos que sejam capazes de distinguir lesões mamárias benignas de malignas. Por isso, pesquisas para avaliar a precisão dos métodos de diagnóstico comparando com diversos fatores são muito importantes para que o tratamento seja realizado precocemente.

As técnicas de imagem utilizadas em conjunto com a mamografia e o exame físico incluem geralmente a ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Apesar de promissoras, as imagens por TC e RM são consideradas muito caras para uso de rotina. A RM não tem se mostrado eficiente em pacientes jovens devido à identificação de um inaceitável número de lesões benignas em comparação a lesões malignas. Em se tratando de tecidos moles, a ressonância magnética é um dos principais recursos para diagnóstico médico por mostrar detalhes anatômicos internos e melhor qualidade de imagens em relação à tomografia por raios X. (SANCHES, 2009; ALVARES & MICHELL, 2003).

O exame clínico das mamas (CBE) é realizado pelo clínico ou pelo próprio paciente (conhecido por autoexame). Procura-se detectar anormalidades da mama, como nódulos mamários palpáveis numa fase mais precoce de progressão. Para

médio-risco, mulheres com idade inferior a 40 anos, é o exame mais indicado. Depois dos 40 anos torna-se um exame adjuvante, recomendável associá-lo à mamografia. É amplamente praticada em diversos países e continua a ser recomendado por muitas organizações líderes de saúde para detecção mais precoce de câncer de mama (SASLOW et al., 2007).

Estudos com o objetivo de determinar o potencial do exame clínico no rastreamento de lesões de mama ainda são amplamente discutidos (SASLOW et al., 2007; OESTREICHER et al., 2005). O balanço de riscos e benefícios deve ser cuidadosamente ponderado quando se avalia a inclusão do exame clínico como um exame de triagem. Oestreicher et al. (2005) ao longo de cinco anos acompanharam mais de sessenta mil pacientes com idade superior a 40 anos que realizaram o exame clínico associado ao exame de mamografia sob investigação de câncer de mama. A mamografia apresentou sensibilidade de 78% enquanto a sensibilidade da mamografia associada ao exame clínico foi de 82%. Apesar do modesto benefício adicional, o exame clínico da mama elevou a taxa de resultados falso-positivos, mas, em contrapartida, diagnosticou precocemente um maior número de pacientes.

Park et al., (2000) realizaram um estudo com 489 mulheres assintomáticas, dentre as quais 46 foram identificadas com câncer de mama. Destas 46 mulheres diagnosticadas, 54% foram detectados apenas pela mamografia, 13% foram detectadas por CBE e 32% foram detectadas por ambos os métodos de rastreio. Este estudo mostrou que a mamografia apresenta taxa de falso-negativo na detecção de câncer de mama de cerca de 13%, o que poderia retardar o diagnóstico e tratamento.

2.3.1 Mamografia

A mamografia é apontada como o principal método diagnóstico do câncer de mama em estágio inicial, capaz de detectar alterações ainda não palpáveis. Sendo assim, favorece o tratamento precoce, mais efetivo, menos agressivo e com melhores resultados estéticos. Entretanto, embora vários estudos mostrem redução da mortalidade por câncer de mama por meio do rastreamento mamográfico em massa, também é alvo de controvérsias quanto a sua efetividade, sobretudo em mulheres abaixo dos 50 anos devido às características do tecido mamário. Apesar disso, o rastreamento mamográfico em massa tem sido estimulado e praticado em

mulheres a partir dos 40 anos, e apesar de suas limitações, ainda é o melhor método de rastreamento do câncer mamário disponível (SCLOWITZ *et al.*, 2005). Em pacientes abaixo dos 40 anos, não se recomenda a realização da mamografia, exceto, de forma individualizada, em mulheres com alto risco para câncer de mama (URBAN *et al.*, 2012).

A mamografia é realizada em um aparelho de raios X apropriado, chamado mamógrafo. Nele, a mama é comprimida de forma a fornecer melhores imagens, e, portanto, melhor capacidade de diagnóstico (INCA, 2010). Vários posicionamentos podem ser exigidos durante o exame de mamografia. A Figura 2.4 apresenta a compressão da mama direita de uma paciente durante a realização do exame de mamografia para obtenção da imagem em posicionamento crânio-caudal.

A sensibilidade do exame de mamografia na população em geral varia entre 75% a 90% e, depende de fatores tais como: tamanho e localização da lesão, densidade do tecido mamário (mulheres mais jovens apresentam mamas mais densas), qualidade dos recursos técnicos e habilidade de interpretação do radiologista (KENNEDY *et al.*, 2009).



Figura 2.4 – Posicionamento para obtenção de imagem mamográfica. FONTE: <http://migre.me/rJrRy>

Em 2003, o *American College of Radiology (ACR)*, por meio do *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*, atualizou e classificou os padrões

mamográficos. A interpretação das características das imagens seguem as seguintes categorias:

- Categoria 0 – Inconclusivo, ou seja, achados que necessitam de avaliação adicional
- Categoria 1 – sem achados benignos (negativa)
- Categoria 2 – achados benignos
- Categoria 3 – achados provavelmente benignos
- Categoria 4 – achados suspeitos de malignidade (subdividida em A, B e C de acordo com baixa, média e alta suspeição, respectivamente)
- Categoria 5 – achados altamente suspeitos de malignidade
- Categoria 6 – lesões já diagnosticadas como malignas

2.3.2 Ultrassonografia

A ultrassonografia de mama é largamente utilizada na prática clínica em pacientes com alterações detectáveis ao exame físico ou à mamografia. Na presença de lesões mamográficas, a ultrassonografia auxilia não só na caracterização e a realização de biópsias, como também identifica lesões adicionais em 14% das mulheres com mamas densas (NASTRI et al., 2011; KENNEDY et al., 2009).

A ultrassonografia é muito mais custo-efetiva do que a imagem por TC e RM, mas tem limitações (CALAS et al., 2007). Como a mamografia, a ultrassonografia depende da habilidade de quem faz e interpreta o exame.

Apesar de ser uma ferramenta útil para diagnosticar lesões, sua adição à mamografia eleva os custos e gera grande número de exames falsos positivos, levando a procedimentos desnecessários. Algumas técnicas aplicadas à ultrassonografia podem melhorar sua especificidade, diminuindo os casos falsos positivos, como por exemplo, o uso de agentes de contraste ultrassonográficos (NASTRI et al., 2011).

Osako et al. (2007) realizaram um estudo com 165 mulheres e levaram em consideração o tamanho do tumor, detectado por palpação, e densidade da mama e comparou a eficácia da mamografia e ultrassonografia na detecção desses tumores. Verificou-se que sensibilidade de mamografia diminui com a diminuição do tamanho

do tumor e o aumento da densidade da mama, enquanto que o ultrassom permaneceu eficaz, independentemente do tamanho do tumor. No entanto, a sensibilidade do ultrassom declinou na detecção de tumores não palpáveis e em mamas com microcalcificações.

Durante o exame o paciente deve permanecer em posição dorsal com braços atrás da cabeça enquanto o profissional desliza o transdutor sobre a mama conforme mostra a Figura 2.5, a fim de detectar algum nódulo.



Figura 2.5 – Exame de ultrassonografia de mamas. FONTE: <http://migre.me/rJduW>

2.3.3 Ressonância Magnética

O exame de ressonância magnética consiste na absorção da energia ressonante emitida por átomos de hidrogênio, alinhados a partir de forte campo magnético, associados a eles, sistemas computadorizados formam imagens tridimensionais. É possível analisar características morfológicas detalhadas do tecido assim como a impregnação de contraste que está relacionada à vascularização e à permeabilidade vascular aumentada na região com lesão.

De acordo com Kuhl et al., (2007) a ressonância magnética apresenta sensibilidade de 92% para carcinoma ductal *in situ* de mama. Na detecção de lesões mamárias a RM com o uso do gadolínio como substância de contraste, a sensibilidade é de 88% a 100% (ALVARES & MICHELL, 2003).

2.3.4 Cintilografia

A cintilografia é um exame que utiliza substâncias radioativas para formar imagens. O tipo de substância radiotiva é escolhido de acordo com sua aplicação e tipo de tecido que está sendo averiguado. O agente radiofármaco MIBI-99mTc (Metoxi-isobutil-isonitrila - Tecnécio^{99M}) tem sido utilizado para um diagnóstico diferencial de carcinomas mamários. O paciente recebe o radiofármaco por via intravenosa e aguarda alguns minutos antes da obtenção das imagens em diferentes projeções (COSTA et al., 2001). Uma câmara (Gama Câmara) possui detectores especiais que captam a imagem dos materiais radioativos dentro do corpo do indivíduo. A imagem apresenta diversas graduações de cores de acordo com a radiação detectada, significando uma concentração maior da substância marcadora e características da lesão. Esse método mostrou-se 90% efetivo na detecção de tumores em mulheres que apresentaram lesões palpáveis e não palpáveis em suas mamografias (KOTZ, 1995).

Um estudo conduzido por pesquisadores de 42 instituições dos Estados Unidos e Canadá, envolveu 673 mulheres que possuíam indicação de biópsia e/ou cirurgia. A sensibilidade total obtida neste estudo foi de 85%, enquanto que a especificidade foi de 81%. Lesões não palpáveis mostraram sensibilidade de 55% a 72%. A utilização das imagens de mama obtidas com MIBI-99mTc depende de aplicações específicas nas quais esse radiofármaco se mostre superior às outras modalidades de imagens (COSTA et al., 2001).

As desvantagens desta técnica incluem o alto custo, duração do exame e a exposição do paciente a irradiação ionizante.

2.3.5 Tomografia Computadorizada

A imagem tridimensional produzida num exame de tomografia computadorizada (TC) é realizada através de cortes virtuais da mama a partir de um tubo emissor de raios-X que gira ao redor do paciente. O exame para diagnóstico de câncer de mama deve ser feito com contraste. O benefício de uma imagem tomográfica consiste na remoção de imagens sobrejacente ou subjacente à região de interesse que mostra detalhes anatômicos não observados em imagens mamográfica (MIRANDA et al., 2012; BOONE et al., 2006)

2.3.6 PET e SPECT

Vários radiofármacos têm sido propostos como métodos de imagem adjuntos para caracterizar lesões em mamas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET – Positron Emission Tomography) consiste na formação de imagens computadorizadas de alterações químicas, tais como o metabolismo do açúcar, que ocorre no tecido. O paciente recebe uma substância (via intravenosa) que consiste de uma combinação de um açúcar e uma pequena quantidade de açúcar marcado radioativamente. O açúcar radioativo pode ajudar na localização de um tumor, porque as células cancerosas absorvem o açúcar mais avidamente do que outros tecidos no corpo. Quando a substância radioativa emite um pósitron, e este colide com o elétron, ocorre liberação de raios gama, que são captados pelo aparelho de PET. Quando a emissão não é pósitron, mas sim um fóton, o método passa a se chamar (SPECT - Single-Photon Emission Computed Tomography). Estudos demonstram que a utilização da PET na avaliação de lesões mamárias suspeitas, apresentam sensibilidade variando entre 80 e 90%, e os valores de especificidade entre 71 e 95% (BÉNARD & TURCOTTE, 2005; SERGIEVA et al., 2012).

2.3.7 Termografia ou Imagem Infravermelha (IIV)

O ponto comum dos métodos de diagnósticos até então apresentados é o de serem invasivos em maior ou menor grau. Portanto, uma modalidade promissora no auxílio da diferenciação entre lesões malignas e benignas de mama é a imagem infravermelha. Esta é uma modalidade não invasiva que detecta muito mais a resposta fisiológica tecidual do que as características anatômicas. O infravermelho é irradiado pelo corpo humano e uma de suas características é o calor que pode ser mensurado na forma de temperatura. O tecido maligno apresenta diversas características fisiológicas que podem contribuir para uma imagem infravermelha específica, como aumento do fluxo sanguíneo na área peritumoral, angiogênese e a produção de substâncias vasoativas (VALPAL & HOCKEL, 2000).

O termo termografia consiste na gravação da temperatura ou da distribuição de temperatura de um corpo (querem obtidas por condução, convecção ou radiação). Em um sentido mais restrito, é utilizado o termo termograma para referir-se a um método de formação de uma imagem da distribuição de temperatura sobre a

superfície de um corpo. A termografia infravermelha refere-se à gravação da distribuição de temperatura de um organismo usando radiação infravermelha emitida pela superfície desse corpo em comprimentos de onda entre 0,8 e 1,0 mm (JONES, 1998).

A imagem térmica infravermelha tem sido usada há várias décadas para monitorar a distribuição de temperatura da pele humana. Anormalidades tais como doenças malignas, inflamação, e infecções aumentam a temperatura localizada e se apresentam como pontos quentes ou padrões assimétricos em uma imagem infravermelha. As Figuras 2.6a e 2.6b mostram imagens infravermelhas de pacientes com mamas normais e anormais, respectivamente. A escala de cores faz correspondência a determinadas temperaturas. As cores azul e verde indicam regiões mais frias, temperaturas intermediárias correspondem às cores amarelo e vermelho, e as regiões mais quentes são apresentadas na cor branca. Cabe ressaltar que as cores não representam uma temperatura particular, mas sim, correspondem a uma ilustração com a finalidade de auxiliar na visualização das diferentes temperaturas na imagem. A Figura 2.6a apresenta cores simétricas em relação à mama contralateral, enquanto a Figura 2.6b apresenta uma paciente com a mama esquerda com temperaturas mais elevada que a mama direita.

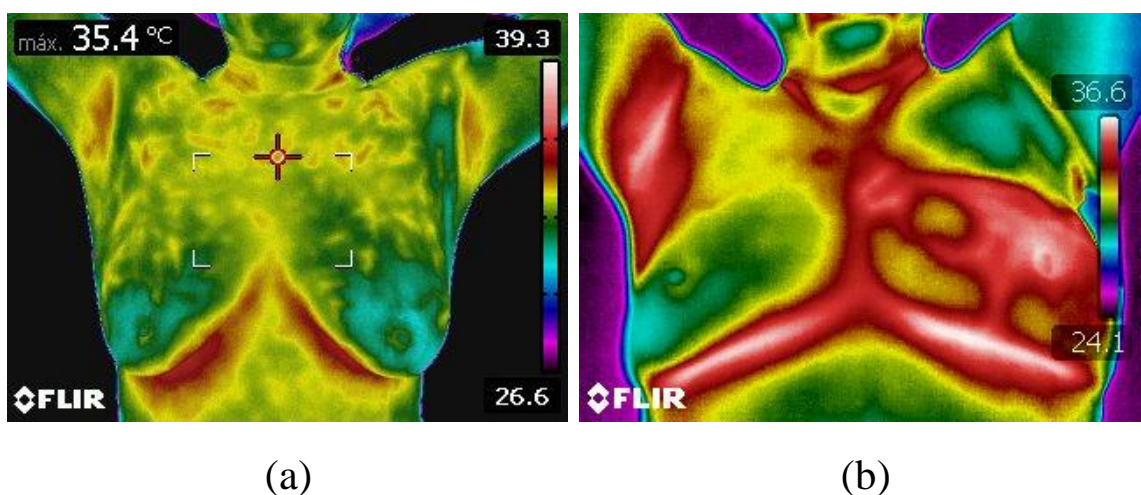


Figura 2.6 – Imagens infravermelhas de mamas a) indivíduo saudável, mamas com temperaturas simétricas; b) indivíduo com lesão em mama esquerda, temperaturas assimétricas

2.4 IMAGEM INFRAVERMELHA (IIV)

Todos os objetos com uma temperatura acima do zero absoluto ($T = -273\text{ }^{\circ}\text{C} = 0\text{K}$) emitem radiação infravermelha proporcional a sua temperatura absoluta (K) elevada à quarta potência, inclusive o corpo humano, em especial no espectro do infravermelho longo (BRIOSCHI et al., 2007). A Lei de Stefan-Boltzmann define a relação entre a energia irradiada e temperatura ao afirmar que o total de radiação emitida por um objeto é diretamente proporcional à sua área. A emissividade ε da pele humana é bastante alta ($\varepsilon_{pele} \cong 0,98$, sendo que um corpo negro tem $\varepsilon_{\text{corpo negro}} \cong 1$).

A emissividade da pele humana depende de vários parâmetros tais como temperatura, umidade, tecido adiposo (gordura), contaminação e rugosidade, especialmente na faixa espectral considerada para a medida. Pois isso diversos autores utilizaram diferentes métodos para efetuar essas medidas.

Steketee (1973) reportou uma emissividade da pele saudável de $0,98 \pm 0,01$ na faixa de $3\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$ e concluiu que a pigmentação da pele não afeta este valor. Togawa (1989) reportou a emissividade da pele da mão como sendo de $0,972 \pm 0,004$ para a faixa de $8\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$. Villaseñor-Mora et al., (2009), concluíram em seu estudo que a emissividade da pele saudável medida pelo método indireto de feixe de laser de CO_2 é de $0,976 \pm 0,006$ enquanto que a emissividade da pele medida pelo método direto (que usa a razão da energia emitida pelo corpo em estudo e a energia emitida por um corpo negro à mesma temperatura) é de $0,978 \pm 0,008$, valores muito semelhantes. Os desvios padrões de $0,008$ e $0,006$ indicam que a variabilidade devido a propriedades individuais da pele é mínima a $10,6\mu\text{m}$. Segundo vários autores (Steketee, 1973; Togawa, 1989; Togawa e Saito, 1994), a emissividade da pele saudável na faixa de $8\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$ é praticamente constante.

Apesar de Steketee (1973) ter reportado para seres humanos um valor de emissividade de $0,98 \pm 0,01$ na faixa de $3\mu\text{m}$ a $14\mu\text{m}$, outros autores reportaram diferentes valores, e observa-se que mesmo pequenas variações nesse valor podem acarretar erros consideráveis (da ordem de 2 a $3\text{ }^{\circ}\text{C}$) no valor absoluto da temperatura local na superfície em análise (Bejan, 1993).

Flores_Sahagun (2010) constatou um erro sistemático na medição da temperatura local da pele medida com a câmera infravermelha usando $\varepsilon_{pele} = 0,98$

utilizando o sensor de temperatura posicionado diretamente em contato com o mesmo local.

As medições de radiação infravermelha emitida pela pele podem ser convertidas diretamente em valores de temperatura conforme se segue (Bejan, 1993):

$$q''_{pele \rightarrow camera} = \varepsilon_{pele} \sigma T_{pele}^4 F_{pele-camera} \quad (2.1)$$

onde $q''_{pele \rightarrow camera}$ é a fração da radiação por unidade de área (fluxo de radiação) que é emitida pela pele e é interceptada (i.e., totalmente absorvida) pela câmera, Wm^{-2} ; $\sigma = 5.67 \times 10^{-4} Wm^{-2} K^{-4}$ a constante de Stefan-Boltzmann; T_{pele} , a temperatura da

pele a determinar, K; e $F_{pele-c\u00e2mera} = \frac{q''_{pele \rightarrow c\u00e2mera}}{q''_{pele \rightarrow todas\ as\ dire\u00e7oes}} \leq 1$, o fator de forma, que

representa a fração da energia radiante total emitida pela pele em todas as direções que atinge a câmera, sendo que é um parâmetro puramente geométrico, mas que demonstra que a temperatura medida pela câmera é função da posição relativa da mesma em relação ao objeto que se deseja medir a temperatura.

Como o sensor da câmera detecta e mede a radiação emitida pela pele, $q''_{pele \rightarrow camera}$, adotando-se $\varepsilon_{pele} \cong 0,98$, por exemplo, e uma posição relativa conhecida tal que $F_{pele-camera}$ tenha o mesmo valor em todas as medições, a única incógnita a determinar na Eq. (2.1) é a temperatura da pele.

Sistemas de detecção de radiação infravermelha utilizam câmeras infravermelhas ultrasensíveis e computadores sofisticados para detectar, analisar e produzir imagens de alta resolução de diagnóstico de emissões de infravermelho. As análises termográficas são comumente realizadas em um ambiente com condições de temperatura e umidade controladas, devido à natureza da fisiologia humana (MITAL, 2004).

A imagem infravermelha vem sendo aplicada na área da saúde em diversas especialidades, tais como na investigação de doenças neurológicas, vasculares, reumáticas, oculares, distúrbios dermatológicos e viabilidade de diferentes tecidos. Também vem sendo utilizada no acompanhamento em tempo real de cirurgias e em

pós-operatório (BRIOSCHI et al., 2003; JONES, 1998; FLORES-SAHAGÚN, 2010; ACHARYA et al., 2009), inclusive o câncer de mama, que é foco de muitas pesquisas biomédicas nos últimos anos (ARORA et al., 2008; WISHART et al., 2010; KONTOS et al., 2011; POELLINGER, 2012; RASSIWALA et al., 2014;).

2.4.1 Aplicação da imagem infravermelha na medicina

De acordo com Wallace & Cade (1975), o uso da imagem infravermelha na medicina foi concebido e primeiramente aplicado a pacientes com câncer de mama por Lawson (1956) em Montreal, mostrando temperatura aumentada sobre o sítio do tumor. Williams et al. (1960, 1961) documentaram uma pesquisa de 200 casos de câncer de mama, também detectando temperatura aumentada nas regiões de pele afetadas. Estes estudos podem ser considerados os pontos de início da aplicação da imagem térmica infravermelha em medicina.

2.4.1.1 Métodos de diagnóstico e interpretação de imagens

Devido a diferenças de metabolismos relacionados a fatores como idade, sexo, resposta da superfície corporal a estímulos externos e hábitos de vida tais como a ingestão de bebidas alcoólicas, ser fumante e não realizar atividades físicas, a utilização de valores absolutos de temperatura para diagnóstico não é suficiente para uma adequada comparação entre indivíduos. Por isso, métodos de quantificação térmica por imagem infravermelha vêm sendo desenvolvidas.

Um método de quantificação térmica por imagem infravermelha baseado na análise multi-isotérmica de áreas articulares pré-definidas foi desenvolvido por Collins et al., (1974). Para determinar o índice termográfico (IT), áreas de cada isoterma, determinadas a cada 0,5 °C, foram verificadas dentro de uma área superficial da articulação. A equação para determinar o índice termográfico leva em consideração a diferença de temperatura entre o isoterma, a área da região definida pelo isoterma e a área total pré definida na imagem infravermelha. Os índices termográficos em pacientes saudáveis variavam entre 0,35 e 2,30 com uma média de 1,20. Com isso, Ring et al., (1974) e Collins, (1976^a), verificaram que em pacientes com reumatismo, o índice termográfico apresenta uma média de 3,96. O índice termográfico mostrou-se um meio factível para mensurar articulações com inflamações, porém um rigoroso controle de temperatura da sala a 20 °C e

estabilização térmica do paciente por 15 minutos além da realização do exame na mesma hora do dia deveria ser seguido a fim de garantir fidedignidade nos resultados devido as variações do metabolismo (termoregulação) dos indivíduos. Além disto, as isotermas foram consideradas a cada 0,5 °C, valor este, pré-determinado, o que ocasionou dúvida quanto à subjetividade do método. Collins et al. (1976^{a,b}), realizaram outros estudos em lesões inflamatórias e correlacionaram com o índice termográfico (IT) e imagens de raios x, concluindo que ambos métodos são complementares. A imagem infravermelha demonstra alterações vasculares na fase aguda e a radiologia demonstra alterações estruturais.

O índice de distribuição térmica (IDT) criado em 1983, permite verificar a temperatura cutânea média de determinada região de interesse. Salisbury et al., (1983) criaram um índice de distribuição térmica (IDT), cutânea média após avaliarem 618 articulações normais e 1.362 afetadas por sinovite. Nenhuma articulação com achados clínicos de sinovite tinha um padrão térmico normal ao contrário do grupo controle.

A maioria dos métodos propostos para análise de imagens infravermelhas consiste basicamente em mensurar a temperatura local (região de interesse). Essa temperatura, entretanto, é significativamente afetada pela temperatura ambiente e o metabolismo do paciente. Para corrigir estes erros, foi publicado por Vargas et al. (2009) o uso de valores normalizados de temperatura adimensional, variando entre 0 e 1. Sendo 0 quando a temperatura (θ) é igual à do ambiente (T_{∞}), e 1 quando igual à temperatura do indivíduo, denominada temperatura central (T_b).

A utilização da temperatura média adimensional para a análise infravermelha em paciente com hanseníase e hepatite C foi investigada por Vargas *et al.* (2009). Foi possível investigar a eficácia do tratamento da hanseníase em 87 dias, mesmo sob condições ambientais variáveis, enquanto que a repigmentação do paciente iniciou visualmente apenas em 182 dias. A metodologia normalizada proposta indicou alto potencial para a produção de critérios de análise de leituras de imagem infravermelha para o diagnóstico e acompanhamento de lesões de pele. Possivelmente, a metodologia pode ser utilizada para outras doenças da pele detectáveis por alterações de temperatura cutâneas, sem a necessidade de um ambiente com protocolos laboratoriais controlados e complexos.

A metodologia normalizada foi utilizada por Flores-Sahagun (2011) usando a imagem infravermelha para obter medidas de temperatura da pele em um grupo de pacientes saudáveis e um grupo de pacientes com carcinoma basocelular (um tipo de câncer de pele).

Foi proposto o método dos gradientes conjugados a fim de comparar a diferença de temperatura adimensional entre duas regiões simétricas do corpo do paciente, levando em conta a temperatura do corpo (temperatura central), a temperatura do ambiente circundante e as temperaturas da região afetada para normalização das temperaturas. Ao comparar a diferença de temperatura adimensional com a faixa de normalidade, 88,9% dos casos foram detectados.

Recentemente, Reiserberger (2014) utilizou a metodologia de normalização de temperaturas proposta por Vargas (2009) para avaliar imagens termográficas de mama. Constituiu um grupo controle de 32 pacientes voluntárias com mamas saudáveis e estabeleceu uma faixa de normalidade de $0,0139 \pm 0,0155$. Ou seja, o limite máximo para que a mama fosse considerada normal seria de 0,0294. Com o estabelecimento dessa faixa de normalidade foi possível comparar mamas saudáveis com lesões benignas por meio de dois métodos diferentes. O primeiro método utilizou a temperatura média de toda a mama e, no segundo, considerou-se a média de temperaturas dos pontos de assimetrias visíveis na mama, com isso foi determinado a diferença adimensional de temperatura. Os resultados indicaram ocorrência de falsos negativos em ambos os métodos. No entanto, na análise que considera pontos de assimetrias, o percentual de falsos negativos foi de apenas 11,8%, valor muito menor do que o método que utilizou a temperatura média total das mamas (70,6%). Esses resultados indicam que o método foi capaz de identificar anormalidades nas mamas em 15 dos 17 pacientes, isto é, 88,2%. Os métodos consagrados de rastreamento de lesões de mama como a ultrassonografia e a mamografia também apresentam taxas de falsos negativos da mesma ordem. Assim, a metodologia de gradientes conjugados pode vir a contribuir para tornar a análise via imagem infravermelha uma ferramenta confiável no rastreamento de câncer de mama.

2.4.1.2 Imagem infravermelha para diagnóstico de alterações da mama

A termografia traz uma contribuição significativa para a avaliação de pacientes com suspeita de câncer de mama, pois o termograma obviamente anormal carrega consigo um alto risco de câncer. Estudos mostram que a combinação de imagem infravermelha e mamografia têm aumentado tanto a sensibilidade como a especificidade, fornecendo excelente previsibilidade, sugerindo o caminho a seguir para uma abordagem dupla de imagem, em especial para pacientes mais jovens para melhorar a utilidade de imagens infravermelhas de mamas na prática clínica (KENNEDY *et al.*, 2009; WISHART *et al.*, 2010).

Durante o desenvolvimento de um câncer de mama, o tumor recruta vasos sanguíneos resultando em pontos quentes e em uma mudança do padrão vascular e, portanto, uma assimetria entre as distribuições de temperatura das duas mamas. Por isso, a metodologia comumente adotada para avaliação de imagens infravermelhas de mamas, bem como em outras regiões do corpo, consiste na avaliação da diferença de temperatura entre pontos simétricos. A diferença de temperatura absoluta maior que 0,3 °C pode caracterizar uma disfunção, enquanto, maior que 1 °C, pode representar uma alteração mais significativa (USHIDA *et al.*, 1979; SCHAEFER *et al.*, 2009). De acordo com Keyselingk *et al.*, (2000), o tamanho médio de tumores que podem ser detectados na mamografia é de 1,66 mm enquanto que na imagem termográfica é de 1,28 mm.

Como todo método diagnóstico, é necessária uma padronização mínima que deve ser seguida para sua realização (BRIOSCHI *et al.*, 2003). Por isso, para aquisição de imagens termográficas de mamas existem protocolos e recomendações especiais a serem seguidas pelo paciente antes e durante o exame.

Diversos estudos tem seguido um protocolo de estabilização da superfície da pele (mamas) do paciente com o ambiente. A estabilização, que ocorre de 10 a 20 minutos antes da captura das imagens termográficas, pode ser estática ou dinâmica. Estudos sugerem a estabilização estática (paciente permanece parado), ocorra numa sala à temperatura ambiente de 22°C, porém encontram-se diferenças que variam desde 18° a 28°C (E.Y & K.Ng, 2009; KONTOS *et al.*, 2011; ACHARYA *et al.*, 2009; BEZERRA *et al.*, 2013). Na estabilização dinâmica o resfriamento ocorre com ventilação ou borrifamento com álcool, no intuito de intensificar o aumento de

diferenças de temperatura entre os tecidos vizinhos e a região do tumor (WILLIAMS et al., 1961; KOAY et. al. 2004; ARORA et al., 2008; WISHART et al., 2010).

Além disto, antes do exame os pacientes são orientados a não usar loções, não fumar, não usar medicamentos, não ingerir bebidas alcoólicas, evitar que a circulação sanguínea fique restrita por roupas apertadas como sutiãs evitando-se áreas de compressão, pois estes fatores podem influenciar na temperatura da pele (E. Y & K. NG, 2009; BRIOSCHI, 2011).

Adotando protocolo estabelecido para obtenção de imagens infravermelhas, Ng et al. (2002) analisaram imagens infravermelhas de 82 pacientes (30 saudáveis, 48 benignos e 4 casos de câncer) considerando o padrão vascular das mamas. O critério térmico das imagens consistiu em encontrar aumentos unilaterais de temperatura acima de 1 °C. Para análise das imagens, redes neurais artificiais (RNA) foram utilizadas. Com auxílio de um software, histogramas da distribuição de temperatura das mamas foram obtidos separadamente para cada indivíduo. A média, mediana e moda das temperaturas foram obtidas e o desvio padrão das assimetrias foi determinado. O método identificou no grupo das pacientes saudáveis que os valores de temperatura média diferem por 0,05 °C, no grupo de pacientes com alteração benigna da mama diferem 0,04 °C e em pacientes com tumores malignos a diferem por 0,12 °C. Entretanto, ao utilizar o teste *t* para as amostras apresentadas os resultados não apresentaram nenhuma diferença estatística. Concluiu que a temperatura da mama em locais com lesão deveria ser significativamente mais quente, no entanto, o calor dissipa-se para tecidos adjacentes.

Com o intuito de avaliar a precisão das imagens infravermelhas para detecção de câncer de mama em mulheres indicadas à biópsia, Arora et al. (2008) avaliaram 92 termogramas de mamas seguindo um protocolo padronizado de obtenção de imagens. A sensibilidade do método pela interpretação das imagens por redes neurais (RNA) foi de 97%, enquanto a especificidade foi de 44%.

Dois anos mais tarde Wishart et al. (2010), seguindo o mesmo protocolo que Arora et al. (2008), avaliaram 100 imagens infravermelhas de mamas utilizando quatro formas de interpretação de imagens: relatório de triagem, revisão manual de um profissional, e duas configurações de redes neurais artificiais. As sensibilidades obtidas foram: 53% em relatório de triagem que analisa os dados brutos de

temperatura por meio de inteligência artificial, 48% na configuração de rede neural que classifica os termogramas em taxas de risco com base na soma de parâmetros assimétricos de temperatura entre as mamas, 70% na configuração de rede neural com modificação nos algoritmos que identificam anormalidades e 78% na revisão manual de um especialista que foi previamente informado sobre o local que a biopsia foi realizada, mas não o seu resultado. A sensibilidade combinada também variou ao apresentar resultados separados por grupos com diferentes faixas etárias, tamanho do tumor, morfologia e invasão vascular do tumor.

Os resultados obtidos por Wishart et al. (2010), na utilização de redes neurais não coincidiram com os resultados publicados por Arora et al. (2008) que apresentou sensibilidade de 97%. Este fato pode ser parcialmente explicado pela diferença no tamanho médio dos tumores que no trabalho de Wishart et al. (2010) foi de 19mm e no trabalho de Arora et al. (2008) o tamanho médio dos tumores foi de 14mm.

A análise termográfica utilizando memórias neurais com o método “fuzzy” foi estudado por Schaefer et al. (2009) e Tan et al. (2007) demonstrando a partir de vários métodos de validação, que a sensibilidade da técnica pode ultrapassar 70% em termogramas de pacientes diagnosticados com câncer devido a assimetria de temperaturas presentes nessas mamas.

No intuito de estabelecer uma técnica para análise de imagens infravermelhas, Borchardt (2013) utilizou imagens disponíveis num banco de dados público para detectar pacientes saudáveis de pacientes com alguma alteração das mamas. Após utilizar técnicas manuais ou automáticas para obter regiões de interesse na mama com auxílio de um profissional (médico) experiente na análise de imagens infravermelhas, dados foram extraídos. As características utilizadas foram baseadas em medidas estatísticas, histograma, dimensão fractal de Higuchi e em três métodos de geoestatística: Coeficiente de Geary, Índice de Moran e função K de Ripley. A classificação dessas características foi realizada usando a máquina de vetores de suporte, que é um classificador linear binário não probabilístico baseado em um método de aprendizado de máquina supervisionado. Para validar a classificação realizada pela máquina de vetores de suporte foram utilizadas as medidas de especificidade, sensibilidade bem como a relação entre elas, representada através das Curvas de Características de Operação do Receptor - *ROC (receiver operating characteristic)*, acurácia, que consiste no grau de proximidade de um valor medido

em relação à sua definição real ou a sua referência padrão e o índice de Youden que tem como objetivo medir a performance geral de testes diagnósticos. Durante os testes foi utilizada uma amostra de 51 imagens infravermelhas, sendo 37 de pacientes com algum problema na mama e 14 pacientes com mamas saudáveis. Os resultados obtidos pela máquina de vetores de suporte foram otimizados utilizando a técnica de algoritmo genético. O método apresentado obteve os seguintes resultados: especificidade de 79%, sensibilidade de 92%, acurácia de 88%, área sob a curva ROC de 0,852 e índice de Youden de 0,705.

Shahari & Wakankar (2015) apresentaram uma técnica para análise de imagens termográficas de mamas que consiste na segmentação de imagens agrupando pixels de acordo com a coloração apresentada na imagem. Várias imagens puderam ser apresentadas de acordo com a temperatura específica que se pretende analisar. O método permitiu excelente visualização de regiões mais quentes apresentadas nas imagens infravermelhas. Foi possível visualizar assimetrias térmicas em uma paciente com lesão na união dos quadrantes internos da mama esquerda. Apesar de detectar assimetrias, o método apresentou limitações como a dificuldade em prever a quantidade de agrupamentos de pixels, ou seja, particionamento do conjunto em subconjuntos. Esse fato pode mascarar uma região onde se encontra a lesão.

Com base na revisão dos métodos utilizados para interpretação de imagens infravermelhas de mamas, a Tabela 2.2 apresenta uma síntese de trabalhos publicados nas últimas décadas. Avaliando a coluna objetivo, verifica-se o intenso interesse em encontrar uma técnica efetiva e não subjetiva para interpretação de imagens infravermelhas. A Tabela 2.2 também destaca o protocolo utilizado para obtenção de imagens, se houve o emprego da metodologia de gradientes de temperatura das mamas, que leve em consideração as assimetrias mamárias, bem como, se houve uma normalização (ou adimensionalização) de temperaturas para interpretação dos dados obtidos. Na coluna conclusão, os resultados obtidos, a sensibilidade e especificidade do método são apresentados. A sensibilidade e especificidade são medidas estatísticas que avaliam o desempenho de técnicas, que é fundamental para definição da técnica mais precisa. Nas últimas décadas pesquisas com imagens infravermelhas na medicina vem crescendo, o que proporcionou estimar valores de sensibilidade e especificidade média de cerca de

90% (TAN et al., 2009), conforme se observa na Tabela 2.2, a sensibilidade dos métodos para mama vem alcançando essa média.

Constata-se um grande empenho na busca de um método automatizado de análise que não dependa exclusivamente de um profissional capacitado para tal fim. Apesar da preocupação com a preparação da sala durante o exame e um protocolo específico a ser seguida para obtenção de imagens, a necessidade de normalizar as temperaturas tem sido um parâmetro que não tem sido levado em consideração. A investigação de avaliação de imagens infravermelhas utilizando uma normalização de temperaturas com o uso de temperaturas adimensionais pode elevar a sensibilidade do método na detecção de câncer de mama especialmente combinado à tecnologia de *softwares* e sistema automatizado de análises.

Tabela 2.2 – Aplicações e interpretações da imagem infravermelha para diagnóstico de câncer mama.

Autor, ano	Objetivos	Método de obtenção de imagem	Ambiente Controlado	Gradientes de temperatura	Resultado normalizado	Conclusão
Ng et al., 2002	Analisar padrão vascular das imagens infravermelhas de 82 pacientes (4 com nódulos malignos), considerando área localizada com temperatura superior a 1 °C RNA (média, mediana e moda)	20 a 22 °C para estabilização térmica	Sim	Sim	Não	Não encontrou diferença significativa entre os grupos analisados
TAN et al., 2007	Analisar 78 termogramas (saudáveis, benignos e malignos), e usar classificação baseada em fuzzy a partir da média, mediana, moda, desvio padrão e assimetria de cada temperatura de mama	15 a 20 min para estabilização da temperatura de 20 a 22 °C	Sim	Sim	Não	Desempenho geral próximo a 90%.com sensibilidade de até 76% para tumores malignos
ARORA et al., 2008	Analisar 92 termogramas de pacientes com câncer de mama através de Rede Neural Artificial	Resfriamento de mamas com fluxo de ar	Não informado	Sim	Não	Detecção de pacientes com câncer de mama 97% de sensibilidade

Continua

Conclusão

SCHAEFER et al., 2009	Analisar 150 termogramas de pacientes com tumores benignos e malignos para identificar assimetrias bilaterais usando sistema fuzzy	Não informado	Não informado	Sim	Não	Precisão de 80% de classificação de termogramas anormais
WISHART et al., 2010;	Analisar 100 termogramas de pacientes com câncer de mama através de rastreamento, exame clínico e duas configurações de Redes Neurais Artificiais.	Resfriamento de mamas com fluxo de ar	Não informado	Sim	Não	Especificidades: 53% em rastreamento, 78% em exame clínico, 48% e 70% em configurações de redes neurais
KONTOS et al., 2011	Analisar 63 termogramas de pacientes com suspeita de câncer de mama, através de análise de quantidades de áreas com cores assimétricas.	10 a 15 min para estabilização térmica a 22 °C	Sim	Sim	Não	Método teve 25% de sensibilidade e 85% de especificidade
Presente trabalho	Avaliar imagens infravermelhas de mama de pacientes com lesões mamárias e comparar imagens de 100 pacientes com mamas saudáveis	Registro da temperatura local no momento do exame, sem estabilização térmica prévia do ambiente	Não	Sim	Sim	método normalizado acoplado a uma técnica de assimetrias identificou 96% dos 47 casos estudados em pacientes com carcinoma mamário

3 DESAFIOS E OBJETIVOS

3.1 DESAFIOS

A revisão bibliográfica mostra que a alta resolução de imagem infravermelho ainda é uma ferramenta de monitoramento de diagnóstico e tratamento emergente na medicina, embora seu primeiro uso médico ocorreu em meados da década de 1950 (LAWSON, 1956; WALLACE & CADE, 1975). No entanto, é um campo bem estabelecido em engenharia. A principal razão para isso é a falta de contraste de um protocolo não subjetiva na medicina para associar as leituras de temperatura da pele para fenómenos fisiológicos, uma vez que a superfície exposta do corpo humano é altamente dependente das condições metabólicas e do ambiente circundante.

Além disso, de modo diferente do que ocorre em engenharia onde diferenças de temperaturas podem ser significativamente comparadas (normalmente são valores elevados), no campo da medicina temperaturas normais ou anormais são ligeiramente diferentes. Portanto, as metodologias para normalizar as leituras de temperatura para qualquer local e indivíduo seria de grande utilidade em medicina. Além disso, a eliminação da subjetividade na interpretação das leituras de temperatura da pele da mama pode eventualmente transformar o imageamento infravermelho médico em uma técnica confiável para triagem de lesões mamárias.

Portanto, o problema a ser tratado nesta tese pode ser sumarizado como a busca por responder às seguintes perguntas:

- a. a técnica não invasiva de IIV é eficiente para triagem de pacientes com diagnóstico do câncer de mama?;
- b. a simetria térmica entre as duas mamas, dentro de uma faixa de tolerância a determinar, pode ser utilizada para a proposta de um método inovador matemático-experimental que seja capaz de detectar alterações com precisão?

O desafio principal consiste na apresentação de resultados que proporcionem uma maior confiabilidade na interpretação de imagens infravermelhas da mama.

3.2 OBJETIVO GERAL

Investigar a viabilidade da utilização da imagem infravermelha como um exame não-invasivo para rastreamento de lesões mamárias suspeitas antes de recomendar uma biópsia.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para atingir o objetivo geral foram definidos os seguintes objetivos específico

1. Submissão e aprovação de projeto junto ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR
2. Definir dois grupos de estudo, pacientes com lesões malignas de mamas (Grupo I) e pacientes com mamas saudáveis (Grupo II);
3. Propor metodologia normalizada para análise do campo de temperaturas superficial em mamas;
4. Determinar erro sistemático de câmera infravermelha;
5. Comparar diferentes resoluções de câmeras infravermelhas;
6. Definir faixa de normalidade de temperaturas adimensionais para mamas;
7. Aplicação da metodologia para identificar tumores malignos nas mamas através da imagem infravermelha.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 SUBMISSÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR

Para desenvolvimento de estudos que envolvem pesquisas com seres humanos é necessário submeter projeto a um comitê que o avalia e aprova. Por isso, antes de iniciar o presente estudo, um projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR conforme parecer consubstanciado do CEP sob o número 339.545 que segue em anexo (Anexo 1). O Comitê possui o intuito de contribuir para o desenvolvimento da pesquisa científica respeitando princípios éticos preconizados pela Resolução CNS196/96 e suas complementares por isso, são formadas por um grupo de relatores, especialistas de diversas áreas e pessoas da comunidade, credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde que analisa a intenção das pesquisas em defesa dos interesses dos seus sujeitos, em sua integridade e dignidade.

O encaminhamento do projeto de pesquisa para avaliação do CEP/HC/UFPR foi enviado pelo sistema denominado Plataforma Brasil, o qual exige que todos os participantes envolvidos sejam cadastrados e uma série de documentos (termos e declarações devidamente assinada pelo pesquisador responsável e outros participantes) devem estar anexados.

4.2 DEFINIÇÃO DE DOIS GRUPOS DE ESTUDO

Neste trabalho foram definidos os seguintes grupos de estudo:

- Grupo I: afetado - pacientes com lesões malignas, e
- Grupo II: controle - indivíduos do sexo feminino sem queixas.

O Grupo I foi composto por quarenta e sete pacientes com mamografia ou ultrassonografia da mama com categoria de avaliação BI-RADS igual ou superior a 4 (anormalidade suspeita) ou igual a 0 (inconclusiva), e diagnosticada com câncer de mama por uma biópsia. Para o Grupo II, cento e um indivíduos do sexo feminino sem queixas em relação às mamas, e mamografias ou ultrassonografias de mama com a categoria de avaliação BI-RADS menor ou igual a 3 (provavelmente benigno),

e diferente de 0 (inconclusiva) foram selecionados para compor o grupo II. Portanto, o grupo incluiu mulheres saudáveis que poderiam representar estatisticamente a população inteira humana feminina saudável, considerando todas as idades.

Com o objetivo de reduzir a influência de variáveis que não estão relacionados com o âmbito de aplicação da metodologia, ou seja, o diagnóstico precoce não invasivo de tumores malignos, critérios de inclusão e exclusão de mama foram estabelecidos principalmente para o grupo controle, mas critérios de exclusão também são necessários para o grupo I. Os critérios selecionados estão listados a seguir:

Critérios de inclusão:

- i. indivíduos sem queixas mamárias;
- ii. indivíduos com mamografia ou ultrassonografia normal, e
- iii. indivíduos sem assimetrias visíveis de temperatura localizados na imagem infravermelha.

Critérios de exclusão:

- i. pacientes que haviam sido submetidos ao procedimento de mastectomia, cirurgia de câncer de mama anterior ou tratamento, perda de um ou ambos os mamilos, ou com inflamação aguda da mama;
- ii. pacientes que tiveram implantes mamários, para ambos os grupos;
- iii. pacientes que usavam medicação hormonal oral ou estavam em terapia hormonal, e
- iv. pacientes que estavam passando por um período de amamentação, para ambos os grupos.

O critério de ausência de assimetrias visíveis de temperatura localizadas na imagem infravermelha é indispensável, uma vez que podem existir anomalias vasculares inatas, mesmo em mulheres jovens, e sem anomalias mamárias. A análise exige que a câmera seja ajustada adequadamente, a fim de identificar claramente as assimetrias na distribuição da cor da imagem infravermelha.

4.3 A UTILIZAÇÃO DO MÉTODO DE GRADIENTES CONJUGADOS

Com a evolução da tecnologia de câmera infravermelha, o interesse médico em tal técnica não-invasiva para diagnóstico precoce de uma doença voltou a crescer

devido ao baixo custo e potencial para ampla aplicação. No entanto, os parâmetros de calibração da câmera, temperatura ambiente, e o metabolismo do indivíduo são fatores que afetam resultados de imagens infravermelhas. Portanto, é geralmente reconhecido que é difícil determinar com precisão a diferença de medidas de câmera entre um indivíduo saudável e um doente.

A fim de lidar com os problemas listados no parágrafo anterior, nesta tese, a metodologia de normalização proposta por Vargas (2009) e o método de gradientes conjugados proposto por Flores-Sahagun et al. (2011) foi utilizado para avaliação de mamas de pacientes com tumores malignos. O método compara as medições de temperatura entre duas regiões simétricas (neste caso, mamas direita e esquerda).

O princípio da conservação da energia estabelece que para qualquer intervalo de tempo, a variação de energia de um sistema resulta da troca de energia ou massa com o exterior, sendo que a variação de energia do sistema é igual e oposta à variação da energia externa. Considerando que o sistema é a região da pele de um indivíduo onde está o carcinoma mamário, sua variação de energia é o resultado da troca de massa e energia com o ambiente e o resto do corpo do indivíduo. Assim, como a energia é diretamente relacionada à temperatura, uma metodologia geral para a interpretação das leituras da pele de um indivíduo deve considerar a temperatura ambiente e o metabolismo do indivíduo (Vargas et al., 2009).

Em análise numérica, os métodos de gradientes conjugados têm despertado muito interesse para a resolução de problemas de minimização devido à sua grande vantagem de não precisar guardar qualquer matriz, obtendo com isso um baixo custo computacional. Inspirado nessa metodologia, o presente trabalho propõe o uso de uma metodologia de gradientes conjugados de temperaturas de mamas, a fim de inferir de forma objetiva diferenças entre a resposta normal esperada das mamas e a resposta em presença de alguma anormalidade mamária.

4.3.1 Descrição do método

A metodologia utiliza a temperatura adimensional (θ) proposto por Vargas et al. (2009) para interpretar as leituras de temperatura de câmeras infravermelhas. A metodologia combina a temperatura da pele na região de interesse (T) com a temperatura central ou corporal que é medida através do canal auditivo (T_b), e a temperatura ambiente (T_∞), tornando assim uma medição adimensional, isto é,

independente de unidades físicas e condições ambientais circundantes (VARGAS et al. 2009), como segue:

$$\theta = \frac{T - T_{\infty}}{T_b - T_{\infty}} \quad (4.1)$$

Medições de temperatura de imagens infravermelhas com uma câmera infravermelha exigem a atribuição de um valor de emissividade da superfície alvo. Emissividade é uma propriedade de superfície que está relacionado com a quantidade de radiação uma superfície emite e absorve (VILLASEÑOR-MORA et al., 2008). Estudos anteriores relataram (JONES et al., 1998; BEJAN, 1993) que a emissividade da pele humana é aproximadamente $0,98 \pm 0,01$. A câmera infravermelha mede a radiação refletida pela superfície analisada e a transforma em uma leitura de temperatura.

O valor de emissividade da pele com pequenas variações entre indivíduos pode acarretar erros significativos na medição da temperatura local na superfície da pele, que é sistemático. Para uma proposta de medição de temperaturas de valores baixo como as temperaturas do corpo humano erros de 2 a 4 °C podem comprometer o diagnóstico. Tais erros não são importantes nas análises estruturais de engenharia, em que as temperaturas dos sistemas atingem e até ultrapassam a casa dos 1000 °C.

Pequenas variações na emissividade podem resultar em um erro considerável (2 °C a 3 °C) no valor da temperatura da superfície local (KIM et al., 1993). Por conseguinte, a fim de evitar erros sistemáticos devido à calibração de câmeras infravermelhas, duas regiões simétricas são definidos (por exemplo, regiões C01 e C02 na Figura 4.1; regiões C03 e C04 na Figura 4.2). O erro sistemático de calibração da câmera (Bias limit), (principalmente devido à atribuição de um valor inadequado da emissividade da superfície da pele da paciente) é então cancelada, e o erro único remanescente é o limite de precisão da medição da temperatura (LIPSCHUTZ & LIPSON, 2000). Como resultado, a diferença de temperatura média adimensional $\Delta\bar{\theta}$ entre as duas regiões é analisado, o que é calculada como se segue:

$$\Delta\bar{\theta} = |\bar{\theta}_1 - \bar{\theta}_2| \rightarrow 0 \quad (4.2)$$

$$\frac{T_1 - T_\infty}{T_b - T_\infty} - \frac{T_2 - T_\infty}{T_b - T_\infty} \quad (4.3)$$

$$(T_{real_1} + B_f) - (T_{real_2} + B_T) \quad (4.4)$$

$$\frac{T_1 - T_2}{T_b - T_\infty} \quad (4.5)$$

Com base na simetria bilateral encontrada na espécie humana, espera-se que a temperatura em qualquer ponto da superfície do corpo seja aproximadamente igual ao seu ponto simétrico em relação ao eixo de simetria do corpo humano. Assim, para uma pele normal, o $\Delta\bar{\theta}$ calculado a partir Equação (4.2) para duas posições simétricas se espera que seja próximo de zero. Por outro lado, para uma pele anormal, o $\Delta\bar{\theta}$ calculado a partir da Equação (4.2) está previsto para ser maior do que zero.

A metodologia de gradientes conjugados por análise de imagens infravermelhas para medicina consiste em definir uma região da mama individual de análise que inclui o ponto de interesse, isto é, a região afetada, como mostrado na Figura 4.1, na qual um círculo ou uma linha poligonal define um domínio (Ω) em relação a dois eixos cartesianos X e Y.

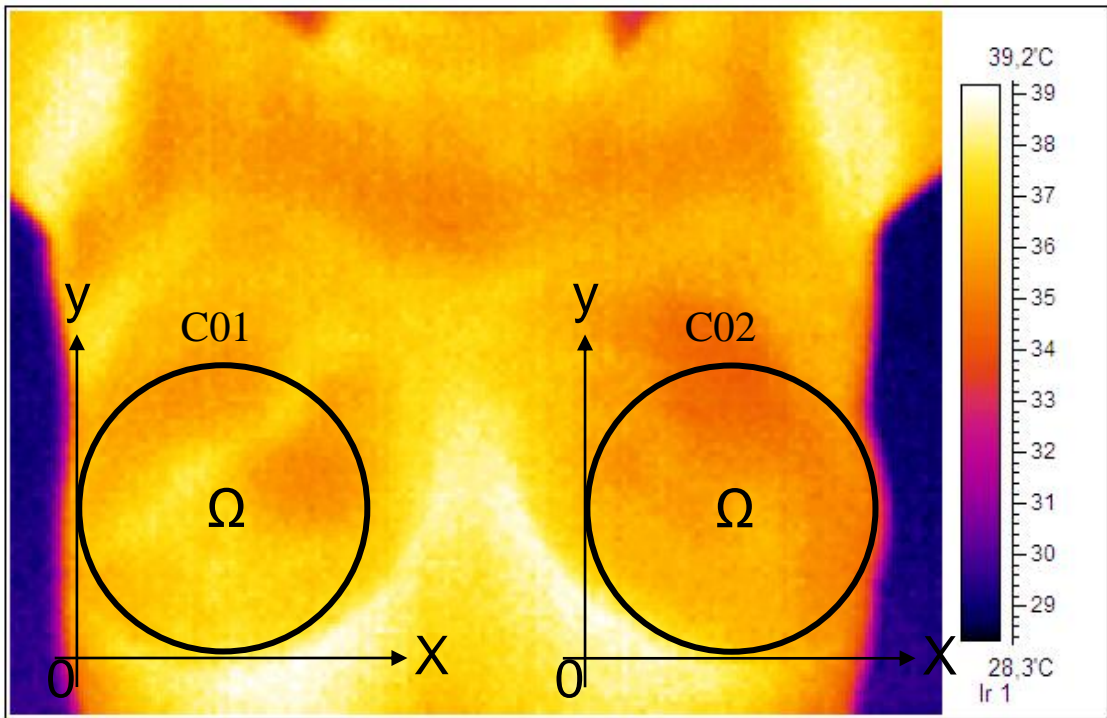


Figura 4.1 – Regiões de interesse simetricamente marcados com um círculo

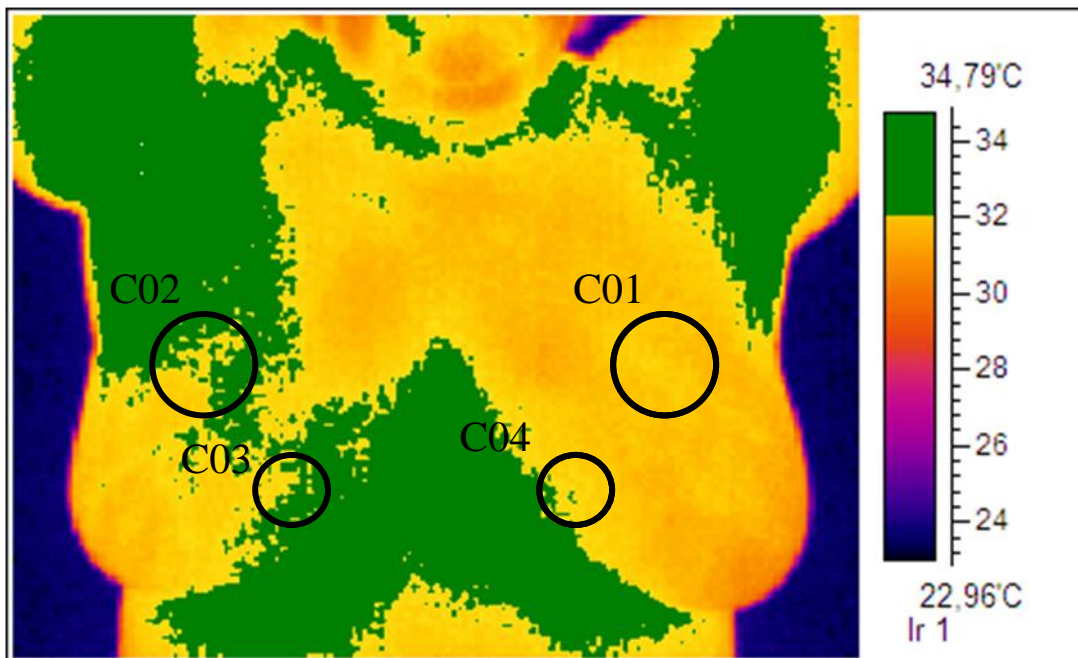


Figura 4.2 –Imagem infravermelha de mamas com a ocorrência de duas regiões assimétricas(C01 / C02 e C03 / C04) que foram marcados com círculos.

Cada região proporciona um campo de temperatura adimensional, o que depende de X e Y, isto é, usando o teorema do valor médio para integrais, a temperatura adimensional média para toda a região de interesse é, por conseguinte, avaliada por:

$$\bar{\theta} = \frac{1}{A_{\Omega}} \iint_{\Omega} \theta(x, y) \, dx dy = \frac{\bar{T} - T_{\infty}}{T_b - T_{\infty}} \quad (4.6)$$

A interpretação da metodologia normalizada de gradientes conjugados baseia-se na comparação de gradientes de temperatura de pacientes com a faixa de normalidade estabelecida através de medições de imagem infravermelho realizados no grupo controle de pacientes saudáveis. Portanto, um resultado anormal é sugerido quando gradiente de temperatura do paciente estiver fora dos intervalos de normalidade esperados.

4.3.2 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral neste estudo foi feito segundo as seguintes hipóteses: ❶ para temperaturas de mamas de população feminina que segue aproximadamente uma distribuição normal unimodal simétrica; ❷ com desvio padrão populacional, σ ❸ para amostras maiores do que 30, $n > 30$, e ❹ para populações infinitas. Para que, de acordo com a teoria de probabilidade e estatísticas, seja possível estimar o tamanho da amostra a partir de um erro desejado, ou o erro a partir de um dado tamanho de amostra (LIPSCHUTZ & LIPSON, 2000):

$$n = \left(z \frac{\sigma}{\varepsilon} \right)^2 ; \varepsilon = x\sigma = z \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ i.e., } x = \frac{z}{\sqrt{n}} \quad (4.7)$$

onde n é o número de indivíduos na amostra; z é o número de desvios padrão desejado de modo que a média da amostra corresponde à média populacional dentro de um intervalo de confiança (IC) desejado; ε é o erro calculado por $\varepsilon = \bar{x} - \mu$ em que \bar{x} é a média da amostra e μ a média da populacional que é estabelecido

neste estudo como uma fração do desvio padrão da população, de acordo com o interesse de investigação.

Desta maneira, um erro desejado igual a 20% do desvio padrão da população foi estabelecido, isto é, para IC = 95%, $z = 2$ (LIPSCHUTZ & LIPSON, 2000). Assim, o tamanho da amostra calculado de acordo com a Equação (4.7) é $n=100$. Como resultado, 101 indivíduos saudáveis do sexo feminino foram selecionados para o Grupo II, que também cumpriu com os critérios listados no item 4.2.

Após as medições das imagens infravermelhas dos grupos I e II, com 101 e 47 indivíduos, respectivamente, o teste t de Student (LIPSCHUTZ; LIPSON, 2000) foi realizado a fim de verificar a aceitação ou não da hipótese nula (grupos não têm diferenças significativas). O valor de p foi inferior a 5%, portanto a hipótese nula falhou, e os dois grupos apresentaram diferenças significativas, com IC = 95%.

4.3.3 Reprodutibilidade de imagens infravermelhas

Foi realizada uma experiência para avaliar a reprodutibilidade das imagens infravermelhas, por meio da análise da variação da temperatura com o tempo de obtenção de várias imagens de um mesmo indivíduo. Para o experimento, as imagens infravermelhas foram tomadas a partir de uma voluntária de 48 anos de idade com mamografia normal, BI-RADS 2 (achado benigno), conforme laudo apresentado no Anexo 2, e cumpriu os critérios estabelecidos na seção 4.2. A paciente permaneceu em posição ântero-posterior por um período aproximado de 30 minutos, de modo que fossem tiradas 100 imagens das mamas para determinação das temperaturas médias.

Cem imagens consecutivas das mamas da paciente foram analisadas e o método de gradientes conjugados foi aplicado. A possível variação calculada com a Equação (4.2) foi analisada, o que incluiu a possível variação em pele, ambiente, e a temperatura do corpo. O objetivo foi investigar se haveria ou não uma necessidade de realizar várias medições de um mesmo indivíduo ou não. O desvio padrão das 100 imagens foi calculado, e uma vez que foi inferior a 1% da média, verificou-se que não havia necessidade de tomar mais de uma imagem infravermelha de cada um de todos os indivíduos testados neste estudo.

4.3.4 Medições de temperaturas

O mesmo protocolo de obtenção de imagens foi seguido para os dois grupos de pacientes. As imagens do grupo controle (grupo II) foram obtidas no Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Energia Sustentável (NPDEAS) e no Centro de Atenção à Saúde (CASA III) e as imagens de pacientes do grupo afetado (grupo I) foram obtidas no Hospital de Clínicas (HC) da UFPR.

Duas câmeras de infravermelho foram utilizadas no estudo: i) Sensor ThermaCAM T400 (FLIR Systems Inc, North Billerica, Suécia), 320 x 240 pixels, que atua na faixa espectral de onda eletromagnética entre 7,5 e 13 μ m, correspondente à faixa de infravermelho distante (FIR – *Far Infrared*), a precisão de temperatura é de ± 1 °C bias limit, e temperatura de resolução de 0,05°C e, conforme mostra a Figura 4.3a; ii) SAT-S160 (Guangzhou SAT Infrared Technology Co., Ltd., China), 160 x 120 pixels, faixa espectral de onda eletromagnética entre 7,5 e 14 mm, correspondente ao infravermelho distante range (FIR), a precisão de temperatura (Bias limit) é de ± 2 °C, e temperatura de resolução de 0,1 °C conforme mostra a Figura 4.3b.

A câmera de obtenção de imagens infravermelha foi colocada sobre um tripé fixo horizontalmente a 1 m de distância da região de interesse, ou seja, distante da mama da paciente, que ficou na postura de pé, a fim de assegurar o mesmo fator de visão e as dimensões da região de interesse selecionados em todas as imagens. Deste modo, a lente da câmera ficou paralela à superfície da região de interesse. A paciente ficou mantida sem roupas na região anterior do corpo, ou seja, com as mamas nuas. A emissividade da pele foi considerada como sendo 0,98. A temperatura corporal (equivalente à temperatura oral) foi obtida com um termômetro digital (Geratherm, Alemanha) no canal auditivo conforme mostra a Figura 4.4a. A média de três medições efetuadas com o mesmo termômetro digital foi usada para estimar a temperatura ambiente perto do paciente na sala de teste. As janelas e portas estavam sempre fechadas, a fim de manter o ambiente livre de correntes térmicas, com baixa umidade e flutuações térmicas.

Para estimar o erro sistemático da câmera infravermelha, medições de temperatura também foram realizadas com termistores de alta precisão do tipo YSI44004 (YSI Inc., EUA), tipo padrão Bead I, com um diâmetro máximo de 2,4 mm. O termistor é mostrado na Figura 4.4b.



(a)

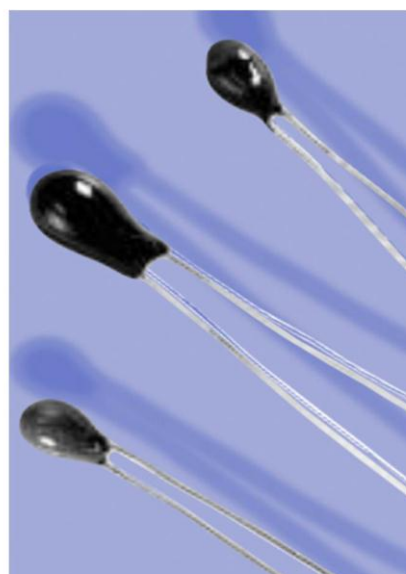


(b)

Figura 4.3 – Câmeras infravermelhas utilizadas a) ThermaCAM T400 (FONTE: <http://www.aikencolon.com>), b) SAT S160 (FONTE: O AUTOR, 2015).



(a)



(b)

Figura 4.4 – Equipamentos usados para verificação de temperatura a) Termômetro auditivo digital b) termistor de alta precisão (FONTE: (a) O AUTOR, 2015, (b) www.YSI.com)

4.3.5 Análise de incertezas

Neste trabalho, as incertezas de medições de temperatura foram estimados de acordo com os critérios e normas da American Society of Mechanical Engineers,

ASME (KIM et al., 1993). As medições de temperatura são, por conseguinte, as incertezas obtidas como se segue:

$$U_T = \sqrt{P_T^2 + B_T^2}, \quad (4.8)$$

onde B_T é o bias limit da câmera infravermelha, e P_T é o limite de precisão, que é calculado como duas vezes o desvio padrão de todas as medições realizadas para um caso particular, $2\sigma_T$. Portanto, U_T é a incerteza de medidas de temperatura.

Com base na Equação. (4.3), verifica-se que:

$$U_{\Delta\bar{\theta}} \cong \frac{U_{\Delta\bar{T}}}{T_b - T_\infty} \cong \frac{P_{\Delta\bar{T}}}{T_b - T_\infty} = P_{\Delta\bar{\theta}} = 2\sigma_{\Delta\bar{\theta}} \quad (4.9)$$

onde T_b e T_∞ são assumidos aproximadamente constantes durante as medições e $P_{\Delta\bar{T}} \gg B_{\Delta\bar{T}}$ de acordo com a discussão apresentada antes da Eq.(4.2), no qual é mostrado que o bias limit para $\Delta\bar{\theta}$ é praticamente cancelado através da metodologia de gradientes conjugados.

4.4 DETERMINAÇÃO DE ERRO SISTEMÁTICO DA CÂMERA INFRAVERMELHA

Foi conduzida uma análise para determinar o erro sistemático observado nas medidas de temperaturas realizados com a câmera infravermelha. O objetivo foi demonstrar que as medições de temperatura feitas com a câmera infravermelha numa superfície apresenta erros nos valores obtidos após a transformação da variação de radiação em valores de temperatura. Como foi discutida na seção 4.3.1 a transformação depende do valor de emissividade da superfície, que é um parâmetro que tem que ser configurada na câmera, e que leva a um erro no valor final da temperatura medida. Tal fenômeno acontece porque a emissividade apresenta variações de um tipo de superfície para outra, como por exemplo, a pele de dois indivíduos diferentes. Esta é uma das razões para a utilização da metodologia de gradientes conjugados conforme discutido anteriormente.

A fim de determinar o erro sistemático câmera, várias regiões da pele foram selecionados (mãos, pés, mamas e braços). As medições de temperatura foram tomadas com termistores de alta precisão ao encostar o termistor na região analisada e com a câmera infravermelha, seguindo o protocolo de obtenção de imagens. Depois disso, a diferença entre as duas medições foi calculada.

As medições de temperatura das imagens infravermelhas, T_c , e os termistores, T_t , foram comparados como segue:

$$\Delta T = T_c - T_t \quad (4.10)$$

A temperatura do termistor foi realizada através da colocação do sensor em contato direto com a superfície da pele, e foi fixado com uma fita de isolamento térmico, a fim de minimizar o contato térmico com o ambiente.

4.5 COMPARAÇÃO DE CÂMERAS INFRAVERMELHAS COM DIFERENTES RESOLUÇÕES DE IMAGENS

Imagens infravermelhas foram obtidas com duas câmeras: SAT-S160 e FLIR T400 a fim de comparar resultados obtidos a partir de imagens de diferentes resoluções. De diferentes fabricantes, ambas as câmeras têm quase as mesmas especificações técnicas, possuem um detector que opera na faixa espectral a partir do infravermelho distante. A principal diferença consiste na resolução da imagem. Quanto maior a resolução mais detalhes uma imagem vai mostrar. A câmera FLIR T400 possui uma resolução de 320×240 pixels, a qual é maior do que a resolução de 160×120 pixels oferecido pela câmera SAT-S160. Portanto, a pergunta a ser respondida é: qual é o efeito das diferentes resoluções de câmera no cálculo de acordo com a Eq. (4.2) para a aplicação da metodologia de gradientes conjugados?

A fim de responder à questão colocada no parágrafo anterior, imagens foram obtidas das seguintes regiões simétricas: olhos, mamas, mãos e pés (regiões plantares e dorsais). Totalizando seis imagens de cada paciente realizou-se uma comparação de medidas de $\Delta \bar{\theta}$ obtidos com as duas câmeras conforme segue:

$$\left| \Delta \bar{\theta}_{SAT} - \Delta \bar{\theta}_{FLIR} \right| \quad (4.11)$$

Para obter as imagens infravermelhas, um simples protocolo foi estabelecido a fim de certificar se as comparações foram precisas. Todos os adornos, como anéis, e pulseiras, foram removidos das mãos, os dedos foram separados na mesma direção sobre uma superfície, em seguida, as imagens infravermelhas foram tomadas, primeiramente do dorso e, em seguida, da palma da mão, e a mesma metodologia foi seguida para os pés. As regiões de interesse das imagens

infravermelhas para calcular o $\Delta\bar{\theta}$ foram selecionadas com círculos de mesma área, i.e., com o mesmo diâmetro.

4.6 ESTABELECIMENTO DE UMA FAIXA DE NORMALIDADE PARA DIFERENÇA ADIMENSIONAL DE TEMPERATURAS DAS MAMAS

O intervalo de normalidade, isto é, a faixa de diferenças de temperatura adimensionais normais esperadas de acordo com a metodologia gradientes conjugados, foi determinada assumindo que a população segue uma distribuição normal unimodal simétrica. Desta forma, 95% das diferenças de temperatura adimensionais medidas espera-se estar dentro do valor médio mais ou menos duas vezes o desvio padrão de todas as medições realizadas no grupo I (grupo controle) (LIPSCHUTZ & LIPSON, 2000).

O cálculo de $\Delta\bar{\theta}$ resultou das medições de temperatura de imagens infravermelhas da mama direita e esquerda que foram marcados com dois círculos iguais, como se mostra na Figura 4.1, que visualmente apresentaram distribuições térmicas aproximadamente simétricas. Em seguida, o desvio padrão da amostra da população definido por grupo II (101 indivíduos) foi calculado, e de forma a representar 95% da população, o intervalo de normalidade, λ , foi dado por:

$$\lambda = \Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma_{\Delta\bar{\theta}} \quad (4.12)$$

em que $\Delta\bar{\theta}$ é a média de todos os valores de $\Delta\bar{\theta}$ do grupo II e $\sigma_{\Delta\bar{\theta}}$ é o desvio padrão das medições.

4.7 A APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA IDENTIFICAR TUMORES MALIGNOS DE MAMAS ATRAVÉS DE IMAGENS INFRAVERMELHAS

O método de gradientes conjugados descrito na seção 4.3. foi aplicado a um grupo de mulheres sem queixas, que por ultrassonografia ou mamografia foram consideradas saudáveis (Grupo II - controle), e para um grupo de pacientes previamente diagnosticada com tumores malignos de mama através de biópsias (Grupo I). Durante a aquisição de imagens infravermelhas, percebeu-se que existiam

pequenas assimetrias localizadas em alguns pacientes, isto é, em comparação com o tamanho total da mama. Nestes casos, o cálculo do $\Delta\bar{\theta}$ com a Eq. (4.2) com base no total da mama conduziu a um valor dentro do intervalo de normalidade λ , ou seja, para a ocorrência de alguns resultados falsos negativos. Portanto, houve a necessidade de um método mais específico com potencial de detectar todos os casos de crescimento maligno.

Como resultado, a fim de realizar um rastreio de indivíduos por meio da imagem infravermelha, sugere-se que a metodologia de gradientes conjugados deve ser acoplada à identificação de assimetrias localizadas de temperaturas de mamas e os passos seguintes são propostos:

- i) procurar a ocorrência de assimetrias localizadas visíveis entre as duas mamas com base na distribuição da cor da imagem infravermelha. Um procedimento não subjetivo é explicado com a ajuda da Figura 4.5 que mostra uma sequência de três imagens da mesma paciente. A partir da Figura 4.5a – 4.5c, a escala de cores da imagem (refinamento) é alterada gradualmente até o ponto de temperaturas assimétricas ou regiões tornam-se visíveis em comparação entre as duas mamas. Na Figura 4.5a assimetrias não são vistas, em seguida, refinando a escala de cores, na Figura 4.5b um círculo é desenhado em torno da mama esquerda destacando a ocorrência de regiões assimétricas, que se tornam mais evidentes com mais refinamento de cor na Figura 4.5c. Desta forma, é possível localizar um ou mais pontos (regiões), onde a temperatura é diferente em uma das mamas em relação a outra, e executar a análise com o método de gradientes conjugados apenas nas regiões seleccionadas que são menores do que o total da mama. Por exemplo, a Figura 4.2 permite a comparação de regiões C01 e C02, e regiões C03 e C04;
- ii) após o procedimento do passo i), se assimetrias de cores não são claramente identificáveis, executar o desenho de círculos de análise em torno de toda a mama como mostra a Figura 4.1, e calcular o valor correspondente de $\Delta\bar{\theta}$;
- iii) quando as assimetrias são visíveis e se encontram de acordo com o passo i), como é mostrado na Figura 4.2, por exemplo, desenhar círculos em

- torno das das regiões assimétrica, e calcular os valores correspondentes de $\Delta\bar{\theta}$. É importante salientar que mais de uma região pode ser selecionada, tantos quantos julgar necessário quem analisa a imagem, e
- iv) Em todas as situações, verificar se $\Delta\bar{\theta}$ das regiões analisadas estão fora do intervalo de normalidade, λ , definido pela Eq. (4.12). Nesse caso, recomenda-se que o paciente seja submetido aos procedimentos tradicionais de ultrassonografia, mamografia e biópsia. Por outro lado, se as regiões de analisadas estão dentro do intervalo de normalidade, o exame de imagem infravermelha não indica a necessidade de proceder à realização de exames adicionais.

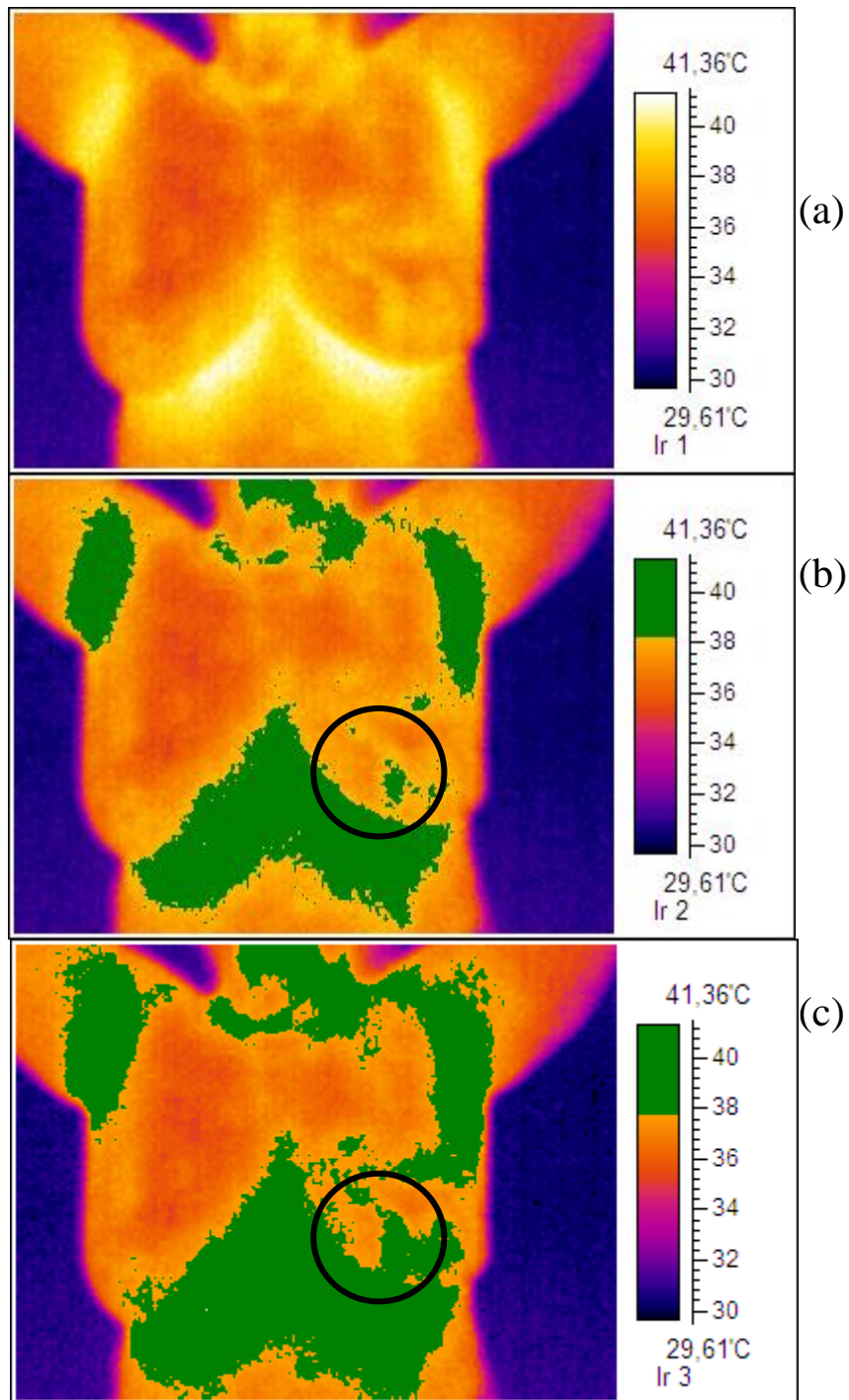


Figura 4.5 – Mudança no padrão de cor da mesma imagem mostra surgimento de pontos heterogêneos. a) imagem com assimetrias não visíveis; b) refinamento da escala de cores e círculo delimitando região de interesse; c) refinamento de cor que evidencia regiões assimétricas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado na metodologia apresentada no capítulo anterior, entre os meses de agosto 2013 e fevereiro de 2015, as imagens infravermelhas de mama foram obtidas de 47 pacientes do sexo feminino sob investigação de tumores malignos de mamas que também realizaram biópsias no serviço de Mastologia no Centro da Mama do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), Curitiba, Paraná, Brasil a fim de constituir o grupo I. Imagens infravermelhas de mama também foram obtidas de 101 indivíduos do sexo feminino sem queixas, que não tinham assimetrias visíveis entre as mamas direita e esquerda, e/ou que possuíam resultados de ultrassonografias ou mamografias com categoria de avaliação abaixo de 3 (provavelmente benigna) de acordo com Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS), sendo assim constituiu-se o grupo II.

Os resultados obtidos são aqui apresentados e discutidos. Sequencialmente, o erro sistemático da câmera infravermelha é avaliado, imagens infravermelhas de duas câmeras com diferentes resoluções são comparadas, o intervalo normal de temperatura adimensional de mamas é retratado e, finalmente, a metodologia de gradientes conjugados é utilizado para identificar mamas com tumores malignos.

5.1 APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR

Após um ano da submissão de projeto de pesquisa, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR em julho de 2013. Houve demora na aprovação do projeto enviado ao CEP devido às devoluções para correção, falta ou ajuste de alguma documentação exigida e aguardo de reuniões agendadas mensalmente, para que o parecer fosse emitido. A burocracia se faz necessária, entretanto compromete o avanço de pesquisas em seres humanos.

Concomitante ao início das atividades no HC, também iniciou coleta de dados no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Energia Autossustentável (NPDEAS) e no Centro de Atenção à Saúde (CASA III) localizado na UFPR - Centro Politécnico.

Todos os pacientes que participaram deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) concordando com os procedimentos

para a realização do exame. Antes da obtenção das imagens uma ficha de avaliação (Apêndice 2) foi preenchida com base em entrevista realizada com a paciente na qual obteve-se informações sobre idade, exames realizados em relação às mamas, se a mesma é fumante, além de aferição de pressão arterial e temperatura corporal através do canal auditivo.

5.2 DETERMINAÇÃO DO ERRO SISTEMÁTICO DA CÂMERA INFRAVERMELHA

De acordo com a metodologia apresentada na seção 4.4 o erro sistemático da câmera infravermelha foi determinado. A Tabela 5.1 mostra as medidas de temperatura coletadas de diferentes regiões do corpo humano, α (mãos: 1- esquerda, 2- direita, pés: 3-esquerdo; 4-direito, mamas: 5- esquerda; 6 direita e braços: 7-esquerdo; 8-direito) uma vez tomada, utilizando um termistor de alta precisão e câmera infravermelha, a diferença entre elas foi determinada de acordo com a Equação (4.7).

Tabela 5.1 – Diferenças de temperaturas obtidas com câmera infravermelha e termistor em diferentes regiões do corpo.

α	$T_t(^{\circ}\text{C})$	$T_c(^{\circ}\text{C})$	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$
1. Mão esquerda	31,63	33,9	2,26
2. Mão direita	31,63	33,9	2,26
3. Pé esquerdo	29,53	31,8	2,26
4. Pé direito	29,14	31,4	2,25
5. Mama esquerda	32,23	34,5	2,26
6. Mama direita	32,08	34,3	2,21
7. Braço esquerdo	33,31	35,6	2,28
8. Braço direito	34,12	36,4	2,27

A fim de produzir os resultados da Tabela 5.2, uma série de medições de temperatura foi realizada em triplicata, com um termistor de alta precisão, e com a câmera de infravermelhos a partir das diferentes partes do corpo humano. Em seguida, as diferenças de temperatura média entre termistor e câmera infravermelha $\Delta \bar{T}$, e o desvio padrão $\sigma_{\Delta \bar{T}}$ foram calculados para as regiões do corpo humano

investigadas. Os resultados mostram que existe de fato um erro sistemático das temperaturas medidas com a câmera infravermelha utilizada neste estudo (SAT-S160) entre 2,2 e 2,4 ° C, ou seja, $(B_T)\Delta T = T_c - T_r \cong 2^\circ C$, o que é provavelmente devido à calibração do dispositivo e o valor de emissividade da pele adotada, como discutido anteriormente no texto. Os mesmos resultados são mostrados graficamente na Figura 5.1. A análise da Tabela 5.2 e Figura 5.1 demonstra a existência de um erro sistemático da câmera de infravermelhos em qualquer medição direta da temperatura da superfície da pele, por conseguinte, qualquer interpretação das medições de temperatura poderia ser polarizada por tal erro. A metodologia de gradientes conjugados é uma maneira possível para corrigir o erro sistemático da câmera infravermelha, de acordo com a explicação apresentada na seção 4.3.

Tabela 5.2 – Cálculo do erro sistemático câmera infravermelha por meio de medições de temperatura em quatro regiões do corpo.

α	$\Delta\bar{T} - 2\sigma_{\Delta\bar{T}}(^{\circ}C)$	$\Delta\bar{T} + 2\sigma_{\Delta\bar{T}}(^{\circ}C)$	$\Delta\bar{T}(^{\circ}C)$	$P_{\Delta\bar{T}} = 2\sigma_{\Delta\bar{T}}(^{\circ}C)$
1. Mão esquerda	2,2	2,4	2,3	0,1
2. Mão direita	2,0	2,7	2,3	0,4
3. Pé esquerdo	2,0	2,6	2,3	0,3
4. Pé direito	2,2	2,6	2,4	0,2
5. Mama esquerda	2,2	2,6	2,4	0,2
6. Mama direita	2,1	2,7	2,4	0,3
7. Braço esquerdo	1,8	2,7	2,2	0,5
8. Braço direito	2,2	2,6	2,4	0,2

$$\Delta\bar{T}(\text{°C}) \quad \begin{array}{c} \Delta\bar{T} + 2\sigma_{\Delta\bar{T}} \\ \Delta\bar{T} \\ \Delta\bar{T} - 2\sigma_{\Delta\bar{T}} \end{array}$$

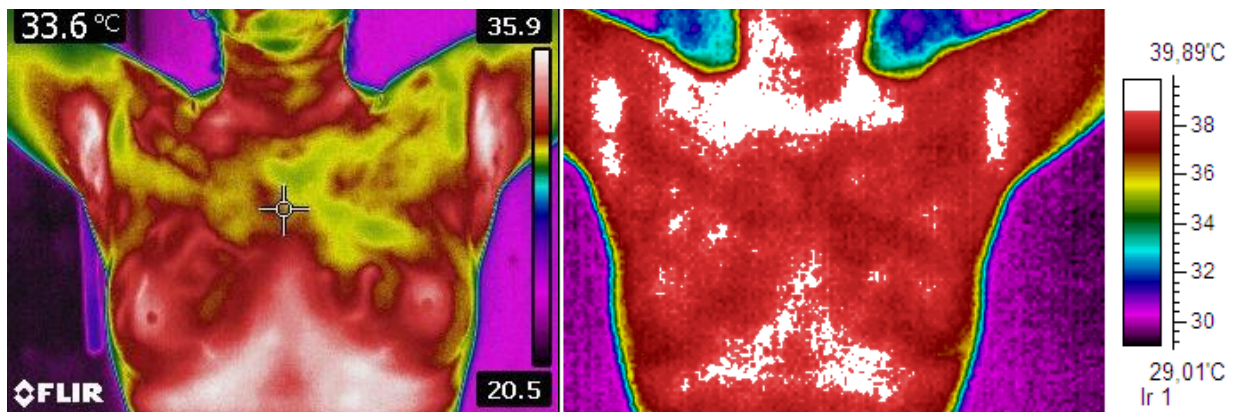
α

Figura 5.1 – Diferença de temperatura em diferentes partes do corpo. 1: mão esquerda, 2: mão direita, 3: pé esquerdo, 4: pé direito, 5: mama esquerda, 6: mama direita, 7: braço esquerdo, 8: braço direito.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE DUAS CÂMERAS INFRAVERMELHAS COM DIFERENTES RESOLUÇÕES DE IMAGENS

Quatro voluntárias do grupo II (controle – 101 indivíduos livres de lesão nas mamas) participaram da análise apresentada nesta seção. A Tabela 5.3 mostra a comparação das medições. Cinco regiões do corpo humano foram selecionadas para realizar a comparação, i.e., mamas, olhos, dorso e palma das mãos e planta e dorso dos pés. O método de gradientes conjugados foi aplicado para calcular $\Delta\bar{\theta}$ de cada região com ambas as câmeras. A comparação foi efetuada em termos da diferença de temperatura média para cada região que é mostrada na última coluna da Tabela 5.3. Baseada nas diferenças observadas entre os dados obtidos com as duas câmeras utilizadas neste estudo para o valor médio $|\Delta\bar{\theta}_{\text{SAT}} - \Delta\bar{\theta}_{\text{FLIR}}|$ foi calculado como 0,002, com o desvio padrão de 0,003. A análise dos resultados da Tabela 5.3 mostram que as diferenças observadas são, pelo menos, uma ordem de grandeza (10 vezes) menor do que o $\Delta\bar{\theta}$ medido. Por isso, é razoável constatar que com a metodologia de gradientes conjugados, é indiferente usar uma ou outra câmera, apesar da resolução da câmera FLIR T400 ser muito melhor. Essa característica pode ser visualizada na Figura 5.2 que mostra duas imagens

infravermelhas da mesma paciente, uma obtida com a câmera SAT S160 e outra com a câmera FLIR T400. Especificamente para as mamas, a menor diferença foi de 0,0003 ao passo que a maior é de 0,0008, isto é, significativamente menor do que a diferença observada em outras regiões, que é, provavelmente, devido ao fato das mamas estarem localizadas numa região altamente irrigada do corpo, por conseguinte minimizando os benefícios que poderiam resultar da aquisição de imagem com uma câmera de alta resolução.



(a)

(b)

Figura 5.2 – Imagens infravermelhas de mamas obtidas com diferentes câmeras a) obtida com a câmera FLIR T400; b) obtida com a câmera SAT S160

Com base nos dados da Tabela 5.3, a distribuição t de Student foi utilizada para verificar se havia diferença significativa entre as medidas obtidas pelas câmeras SAT S160 e FLIR T400. O resultado foi $p=0,91$, portanto é possível concluir que não há diferenças significativas entre as medidas obtidas a partir das duas câmeras, uma vez que $p>0,05$. Esta conclusão é importante no sentido de que a resolução superior, mais cara será a câmera. Portanto, os resultados demonstram que a metodologia de gradientes conjugados tem potencial para permitir aquisição de dados e interpretação confiável, mesmo com baixo custo de câmeras infravermelhas.

Tabela 5.3 – Comparação de medidas de $\Delta\bar{\theta}$ obtidas por duas câmeras infravermelhas de diferentes resoluções em seis regiões do corpo em 4 diferentes indivíduos.

Indivíduos	Regiões do corpo	$\Delta\bar{\theta}$		$ \Delta\bar{\theta}_{SAT} - \Delta\bar{\theta}_{FLIR} $
		SAT S160	FLIR T400	
1	Mamas	0,0394	0,0391	0,0003
	Olhos	0,0243	0,0279	0,0036
	Dorso das mãos	0,0117	0,0112	0,0006
	Palma da mão	0,0142	0,0168	0,0025
	Dorso do pé	0,0444	0,0447	0,0003
	Planta do pé	0,0562	0,0559	0,0003
2	Mamas	0,0241	0,0247	0,0006
	Olhos	0,0010	0,0000	0,0010
	Dorso das mãos	0,0452	0,0432	0,0020
	Palma da mão	0,0060	0,0062	0,0001
	Dorso do pé	0,0312	0,0309	0,0003
	Planta do pé	0,0814	0,0802	0,0012
3	Mamas	0,0008	0,0000	0,0008
	Olhos	0,0176	0,0185	0,0009
	Dorso das mãos	0,0168	0,0185	0,0018
	Palma da mão	0,0168	0,0185	0,0018
	Dorso do pé	0,0176	0,0185	0,0009
	Planta do pé	0,0243	0,0247	0,0004
4	Mamas	0,0121	0,0124	0,0004
	Olhos	0,0060	0,0062	0,0002
	Dorso das mãos	0,0586	0,0559	0,0027
	Palma da mão	0,0870	0,0745	0,0125
	Dorso do pé	0,0121	0,0031	0,0090
	Planta do pé	0,0009	0,0000	0,0009

5.4 ESTABELECIMENTO DE UMA FAIXA DE NORMALIDADE DE TEMPERATURAS ADIMENSIONAIS DE MAMAS

De acordo com os critérios e metodologia estabelecidos nas seções 4.2, 4.3, e 4.6, 101 mulheres foram avaliadas e consideradas livres de lesões de mamas para constituir o grupo II (controle). Baseados nos valores de $\Delta\bar{\theta}$ encontrados para o grupo II (controle) foi possível estabelecer a faixa de normalidade de acordo com a Equação (4.8), $\lambda = \Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma_{\Delta\bar{\theta}} = 0,0130 \pm 0,0170$. A Figura 5.3 mostra graficamente

a distribuição dos valores medidos $\Delta\bar{\theta}$. A linha tracejada representa a média dos valores obtidos, $\overline{\Delta\bar{\theta}}$, e a linha contínua mostra o limite superior do intervalo de normalidade, i.e., $\lambda = 0,0130 + 0,0170$. Por isso, é razoável afirmar que qualquer indivíduo que apresenta um valor de medição $\Delta\bar{\theta}$ dentro desse intervalo é esperado que não possuisse anormalidades da mama, com $IC = 95\%$, caso contrário, o paciente deve ser dirigido a realizar outros exames.

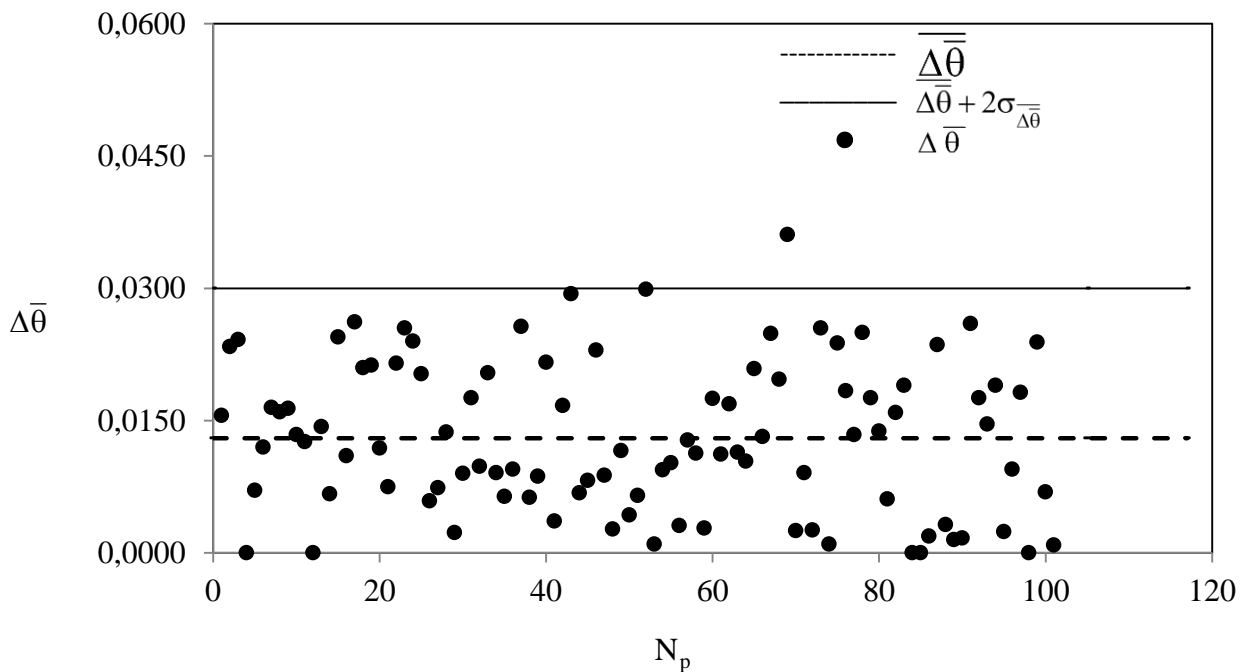


Figura 5.3 – Medidas de $\Delta\bar{\theta}$ para 101 indivíduos do grupo II (controle), a média de todo o grupo, $\overline{\Delta\bar{\theta}}$, e o limite superior da faixa de normalidade (linha sólida)

Informações sobre o código do paciente, idade, valores absolutos de temperatura média das mamas, temperatura do ambiente e do corpo dos 101 pacientes que compuseram o grupo controle (grupo II) são apresentados na Tabela 5.4.

Os valores de $\Delta\bar{\theta}$ apresentados na Figura 5.3 e Tabela 5.4 foram determinados adotando a metodologia que delimita toda a região da mama com um círculo para determinar a temperatura média. A Figura 5.4a-c apresenta imagens infravermelhas das mamas das pacientes 008, 012 e 020, respectivamente. Na imagem destas pacientes, a partir dos círculos desenhados ao redor das mamas foi

possível obter a temperatura média e determinar os valores de $\Delta\bar{\theta}$ que variaram de 0 a 0,0160. Ao comparar as mamas direita e esquerda do mesmo indivíduo que compõe o grupo controle não se notam assimetrias, conforme se observa na Figura 5.4a-c. Por isso, admite-se que pacientes com inexistência de assimetrias visíveis nas imagens infravermelhas não possuem lesões mamárias.

A faixa média estabelecida de diferenças de temperaturas adimensionais da mama assemelha-se aos resultados encontrados por Reisemberger (2014) que adotou o mesmo protocolo de obtenção de imagens e metodologia de análise apresentada neste trabalho. A faixa de normalidade estabelecida a partir da imagem infravermelha de 32 pacientes saudáveis foi de $\lambda = 0,0139 + 0,0155$ (REISEMBERGER, 2014). Portanto, o limite superior da faixa de normalidade em ambos os trabalhos coincidiram ao não ultrapassar o valor aproximado de 0,0300 para que o indivíduo seja considerado saudável.

Tabela 5.4 – Lista de 101 indivíduos (grupo II) com código do paciente, idade, temperaturas absolutas e adimensionais das mamas direita e esquerda e $\Delta\bar{\theta}$ calculado.

Número de pacientes	Código do paciente	Idade	T_{∞}	T_b	$\bar{T}_{Mama\ direita}$	$\bar{T}_{Mama\ esquerda}$	$\bar{\theta}_{Mama\ direita}$	$\bar{\theta}_{Mama\ esquerda}$	$\Delta\bar{\theta}$
1	001	18	24,0	36,8	34,60	34,80	0,8281	0,8438	0,0156
2	003	18	23,3	36,1	34,10	34,40	0,8438	0,8672	0,0234
3	004	47	22,7	35,1	33,00	33,30	0,8306	0,8548	0,0242
4	005	26	24,5	37,1	35,60	35,60	0,8810	0,8810	0,0000
5	006	29	23,0	37,0	34,30	34,40	0,8071	0,8143	0,0071
6	008	55	20,7	37,3	33,40	33,60	0,7651	0,7771	0,0120
7	009	31	23,5	35,6	32,30	32,50	0,7273	0,7438	0,0165
8	010	43	23,0	35,5	33,40	33,60	0,8320	0,8480	0,0160
9	012	46	24,2	36,4	32,30	32,10	0,6639	0,6475	0,0164
10	013	46	21,0	35,9	32,00	32,20	0,7383	0,7517	0,0134
11	016	18	20,4	36,3	32,40	32,60	0,7547	0,7673	0,0126
12	017	22	20,1	36,3	34,80	34,80	0,9074	0,9074	0,0000
13	018	54	21,6	35,6	33,00	32,80	0,8143	0,8000	0,0143
14	019	35	20,0	35,0	33,20	33,30	0,8800	0,8867	0,0067
15	021	45	23,2	37,1	34,79	35,13	0,8355	0,8600	0,0245

16	026	72	24,1	36,8	35,92	36,06	0,9276	0,9386	0,0110
17	030	50	26,5	36,8	34,87	34,60	0,8126	0,7864	0,0262
18	032	60	22,4	36,7	33,00	32,70	0,7413	0,7203	0,0210
19	034	54	25,7	37,9	30,74	30,48	0,4121	0,3908	0,0213
20	035	55	28,7	37,1	35,78	35,88	0,8478	0,8597	0,0119
21	038	67	24,9	37,0	37,31	37,22	1,0257	1,0182	0,0075
22	041	44	28,7	37,1	36,39	36,57	0,9175	0,9390	0,0215
23	042	38	26,5	37,5	35,26	35,54	0,7974	0,8230	0,0255
24	043	54	26,4	36,8	33,84	34,09	0,7150	0,7390	0,0240
25	044	46	26,4	36,7	35,98	35,77	0,9266	0,9063	0,0203
26	050	22	28,1	36,5	36,89	36,84	1,0414	1,0355	0,0059
27	051	55	24,0	36,1	34,10	34,19	0,8347	0,8421	0,0074
28	052	47	23,8	36,9	33,13	33,31	0,7110	0,7247	0,0137
29	056	26	28,8	37,6	39,37	39,39	1,2043	1,2066	0,0023
30	058	24	28,4	37,4	36,89	36,97	0,9484	0,9574	0,0090
31	060	27	27,8	36,9	37,38	37,22	1,0540	1,0364	0,0176
32	061	28	27,7	36,8	36,33	36,24	0,9466	0,9368	0,0098
33	063	24	27,0	36,8	36,75	36,95	0,9918	1,0122	0,0204
34	064	29	26,9	36,7	35,26	35,17	0,8497	0,8406	0,0091
35	065	30	25,2	36,1	33,13	33,20	0,7276	0,7340	0,0064
36	066	63	26,0	36,6	32,96	32,86	0,6584	0,6490	0,0095
37	067	42	24,4	36,5	36,80	37,11	1,0273	1,0530	0,0257
38	068	48	25,8	36,8	36,82	36,89	0,9991	1,0054	0,0063
39	072	20	25,1	36,7	36,22	36,12	0,9602	0,9515	0,0087
40	073	18	25,7	36,3	36,53	36,76	1,0197	1,0412	0,0216
41	074	44	25,5	36,6	36,75	36,79	1,0099	1,0135	0,0036
42	075	39	25,0	37,0	35,53	35,33	0,8774	0,8607	0,0167
43	076	19	25,5	37,1	35,52	35,86	0,8634	0,8928	0,0294
44	077	18	25,1	36,9	34,92	34,84	0,8339	0,8271	0,0068
45	078	43	25,5	36,5	37,45	37,54	1,0883	1,0965	0,0082
46	079	52	25,3	36,2	35,01	35,26	0,8942	0,9172	0,0230
47	080	33	25,8	36,0	35,33	35,24	0,9315	0,9227	0,0088
48	081	27	25,7	36,8	36,14	36,17	0,9370	0,9397	0,0027

49	083	27	25,7	36,8	37,29	37,16	1,0411	1,0295	0,0116
50	084	19	27,3	36,6	36,47	36,43	0,9849	0,9806	0,0043
51	086	34	28,3	37,6	36,59	36,53	0,8920	0,8855	0,0065
52	087	27	27,7	37,4	35,41	35,12	0,7992	0,7693	0,0299
53	088	26	27,3	37,0	35,78	35,79	0,8771	0,8781	0,0010
54	090	21	26,6	36,2	36,51	36,60	1,0291	1,0385	0,0094
55	091	42	26,8	37,6	36,90	36,79	0,9380	0,9278	0,0102
56	092	23	26,9	36,7	36,01	36,04	0,9316	0,9346	0,0031
57	093	22	26,1	36,3	36,78	36,91	1,0482	1,0610	0,0128
58	094	23	25,7	36,3	35,02	34,90	0,8764	0,8651	0,0113
59	096	21	25,8	36,4	36,05	36,02	0,9678	0,9649	0,0028
60	099	55	25,2	36,1	32,58	32,77	0,6774	0,6949	0,0175
61	100	48	26,3	37,0	39,23	39,11	1,2082	1,1970	0,0112
62	101	19	24,0	36,4	35,84	35,63	0,9548	0,9379	0,0169
63	103	21	23,1	36,3	35,01	35,16	0,9050	0,9164	0,0114
64	105	21	21,7	33,2	29,54	29,42	0,6800	0,6696	0,0104
65	107	29	25,7	37,7	36,27	36,02	0,8795	0,8586	0,0209
66	108	35	26,4	37,0	35,30	35,16	0,8318	0,8186	0,0132
67	109	34	26,1	37,3	34,52	34,24	0,7444	0,7195	0,0249
68	111	54	22,5	35,7	34,83	34,57	0,9341	0,9144	0,0197
69	112	28	23,5	35,4	34,02	34,45	0,8840	0,9202	0,0361
70	113	21	23,5	35,3	36,54	36,57	1,1051	1,1076	0,0025
71	114	23	23,5	34,5	35,61	35,71	1,1009	1,1100	0,0091
72	115	32	23,8	35,2	36,96	36,99	1,1544	1,1570	0,0026
73	117	19	24,6	35,2	37,42	37,69	1,2094	1,2349	0,0255
74	118	19	25,0	35,4	37,01	37,02	1,1548	1,1558	0,0010
75	119	22	25,5	35,6	36,11	35,87	1,0505	1,0267	0,0238
76	120	20	25,7	35,5	36,97	36,79	1,1500	1,1316	0,0184
77	121	22	26,4	37,6	36,20	36,35	0,8750	0,8884	0,0134
78	122	45	24,4	36,8	37,72	38,03	1,0742	1,0992	0,0250
79	123	51	24,8	36,7	36,13	35,92	0,9521	0,9345	0,0176
80	124	41	24,3	36,6	36,19	36,02	0,9667	0,9528	0,0138
81	125	26	25,4	36,8	36,90	36,83	1,0017	0,9956	0,0061

82	126	21	19,4	36,4	33,49	33,22	0,8288	0,8129	0,0159
83	128	58	19,9	36,2	34,37	34,68	0,8877	0,9067	0,0190
84	129	26	20,0	36,8	35,75	35,75	0,9375	0,9375	0,0000
85	130	21	20,0	37,0	35,93	35,93	0,9371	0,9371	0,0000
86	131	24	20,5	36,5	36,41	36,38	0,9944	0,9925	0,0019
87	132	30	20,5	37,0	34,94	35,33	0,8752	0,8988	0,0236
88	134	20	20,8	36,6	36,49	36,54	0,9930	0,9962	0,0032
89	135	62	22,6	35,6	33,62	33,64	0,8477	0,8492	0,0015
90	136	27	24,1	36,2	33,89	33,87	0,8091	0,8074	0,0017
91	137	55	23,4	36,5	35,34	35,68	0,9115	0,9374	0,0260
92	139	19	23,0	37,2	36,17	36,42	0,9275	0,9451	0,0176
93	140	19	22,6	36,3	37,89	38,09	1,1161	1,1307	0,0146
94	141	19	22,6	37,3	39,25	39,53	1,1327	1,1517	0,0190
95	142	50	22,9	35,2	32,97	32,94	0,8187	0,8163	0,0024
96	144	27	23,4	37,1	36,99	36,86	0,9920	0,9825	0,0095
97	145	24	23,6	36,8	35,69	35,93	0,9159	0,9341	0,0182
98	147	20	25,3	37,3	40,18	40,18	1,2400	1,2400	0,0000
99	148	24	26,0	36,9	36,69	36,43	0,9807	0,9569	0,0239
100	149	21	25,1	36,6	34,89	34,97	0,8474	0,8543	0,0069
101	150	45	25,6	36,2	34,17	34,18	0,8049	0,8058	0,0009

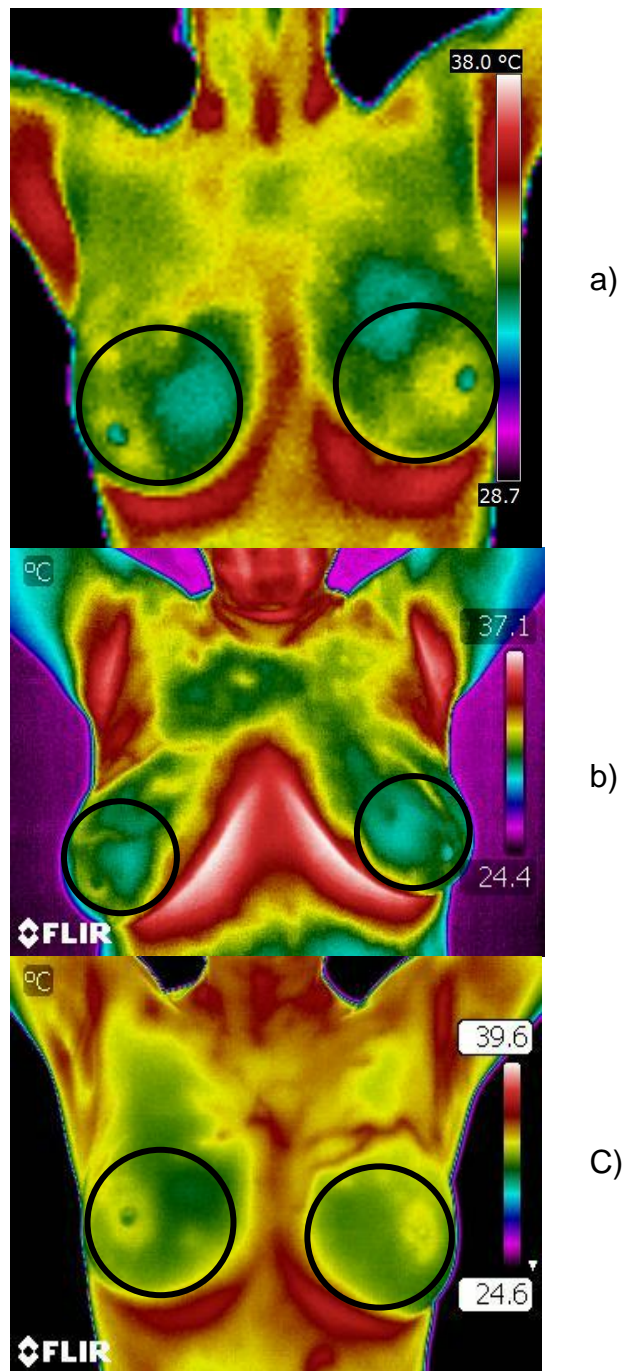


Figura 5.4 – Imagens infravermelhas de mamas de três pacientes do grupo controle com círculos mostrando a região simétrica analisada: a) paciente 008, b) paciente 012 e c) paciente 021.

5.5 APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA IDENTIFICAR CRESCIMENTOS MALIGNOS DE MAMAS A PARTIR DE IMAGENS INFRAVERMELHAS

A fim de validar experimentalmente a faixa de normalidade encontrada na seção 5.4, nesta seção serão avaliadas as imagens infravermelhas obtidas de 47

pacientes diagnosticados por histopatologia após biópsia (Grupo I). O método de gradientes conjugados foi aplicado e obtiveram-se valores de $\Delta\bar{\theta}$ que foram comparados com a taxa de normalidade como mostrou a Figura 5.3. A Tabela 5.5 apresenta o número e código dos pacientes, a mama em que se verificou a lesão, a categoria de avaliação BI-RADS/ local da lesão na mama e finalmente o tipo de carcinoma histopatológico encontrado através da biópsia.

Tabela 5.5 – Lista de 47 pacientes (grupo I) com localização do tumor, classificação BI-RADS obtido via mamografia ou ultrassonografia, local da lesão e histopatologia.

N_p	Código da paciente	Mama (Direita/Esquerda)	BI-RADS Categoria de Avaliação / localização da lesão na mama	Tipo de carcinoma (Histopatologia)
1	206	D	BI-RADS IV (Mamografia)	carcinoma ductal in situ
2	207	D	BI-RADS 0 (Mamografia)	carcinoma ductal invasivo
3	210	E	BI-RADS IV (Ultrassonografia)	carcinoma ductal invasivo
4	214	D	BI-RADS IV (Mamografia) / QSM	carcinoma ductal invasivo
5	215	D	(Ultrassonografia) / UQlat	carcinoma ductal invasivo
6	216	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
7	217	D	BI-RADS V (Mamografia)	carcinoma ductal in situ
8	221	D	BI-RADS IVB (Ultrassonografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
9	226	D	BI-RADS V (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
10	236	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSM	carcinoma ductal invasivo
11	239	E	BI-RADS IV (Mamografia) / UQsup	carcinoma ductal invasivo
12	240	E	BI-RADS IV (Mamografia) / RRA	carcinoma ductal invasivo
13	241	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
14	242	D	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
15	245	D	BI-RADS IVA (Ultrassonografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
16	247	D	BI-RADS IVc (Ultrassonografia) / QIM	carcinoma ductal invasivo
17	249	E	BI-RADS IVc (Ultrassonografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
18	257	D	BI-RADS IV (Mamografia) / UQlat	carcinoma ductal invasivo
19	261	D/E	BI-RADS 0 (Mamografia) / Direita:	carcinoma ductal

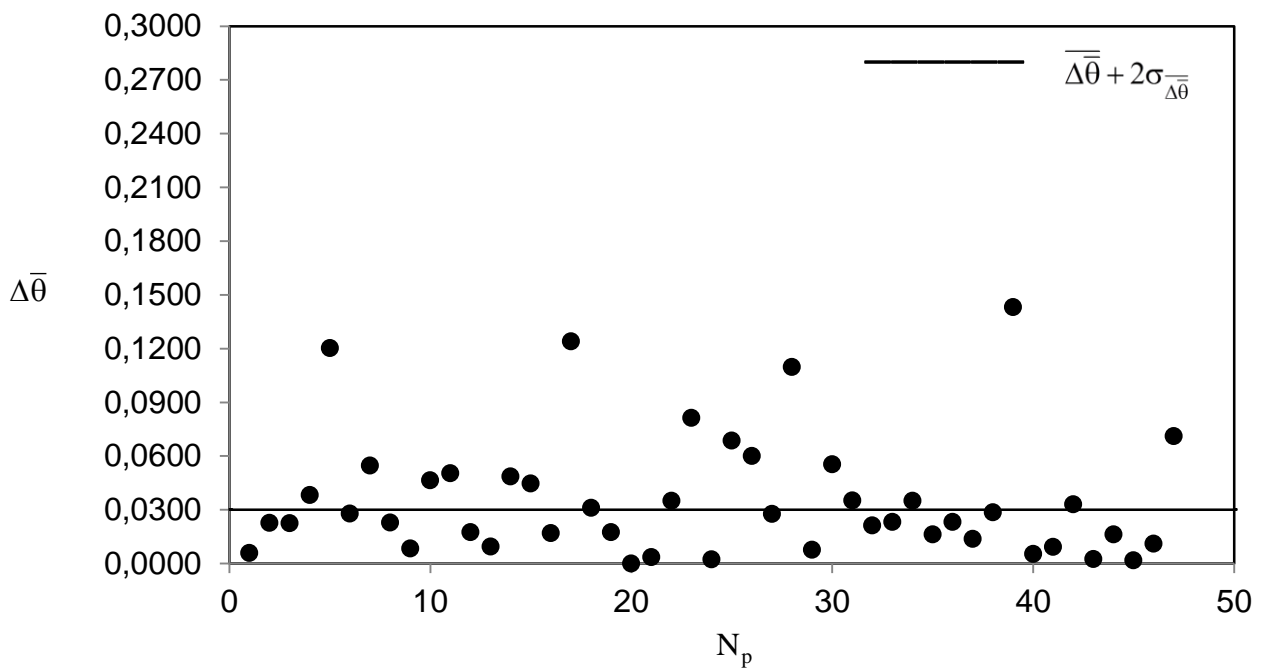
			QSM. e Esquerda: RRA	invasivo
20	269	E	BI-RADS IV (Mamografia) / RRA	carcinoma ductal invasivo
21	270	E	BI-RADS IVc (Mamografia)	carcinoma ductal invasivo
22	274	E	BI-RADS IVc (Mamografia)	carcinoma ductal in situ
23	275	E	BI-RADS V (Mamografia)	carcinoma ductal invasivo
24	279	E	BI-RADS IV (Ultrassonografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
25	281	D	BI-RADS V (Ultrassonografia e Mamografia) / UQ _{sup}	carcinoma ductal invasivo e carcinoma ductal in situ
26	283	D	BI-RADS V (Ultrassonografia e Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo
27	291	D	BI-RADS IV (Ultrassonografia) / UQ _{inf} e PA	carcinoma lobular invasor
28	295	E	BI-RADS V (Ultrassonografia) / UQ _{lat}	carcinoma ductal invasivo
29	298	E	BI-RADS II (Mamografia) / Recente retração de mamilo em mama esquerda com linfonodo axilar palpável	carcinoma lobular invasor
30	300	D	BI-RADS V (Mamografia) / dois nódulos: UQ _{sup} e QSM	carcinoma ductal invasivo
31	301	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
32	303	D	(Ultrassonografia) / QIL	carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasor
33	307	E	BI-RADS IVb (Ultrassonografia) / QSL – nódulo na mama esquerda com linfonodos axilares	carcinoma ductal invasivo
34	311	D	BI-RADS V (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
35	312	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSM	carcinoma lobular invasor
36	313	D	BI-RADS IV (Ultrassonografia) / QIM	carcinoma ductal invasivo
37	314	E	BI-RADS IV (Ultrassonografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
38	315	D	BI-RADS IVc (Mamografia e Ultrassonografia) / QIM	carcinoma lobular invasor
39	316	E	BI-RADS IVa (Ultrassonografia)	carcinoma ductal in situ
40	320	D	BI-RADS V (Mamografia) / QSL and PA	carcinoma ductal invasivo
41	323	E	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL	carcinoma ductal invasivo
42	325	D	BI-RADS V (Mamografia) / QIM	carcinoma ductal

43	330	D	BI-RADS IV (Mamografia) / UQ _{sup}	invasivo carcinoma ductal invasivo
44	335	E	BI-RADS IV (Mamografia) / UQ _{sup} e RRA	carcinoma ductal invasivo
45	336	D	BI-RADS IV (Mamografia) / QSL e PA	carcinoma ductal invasivo
46	339	E	BI-RADS III (Ultrassonografia) / UQ _{sup} e PA	carcinoma ductal invasivo
47	344	D	BI-RADS III (Mamografia) / UQ _{lat}	carcinoma ductal invasivo

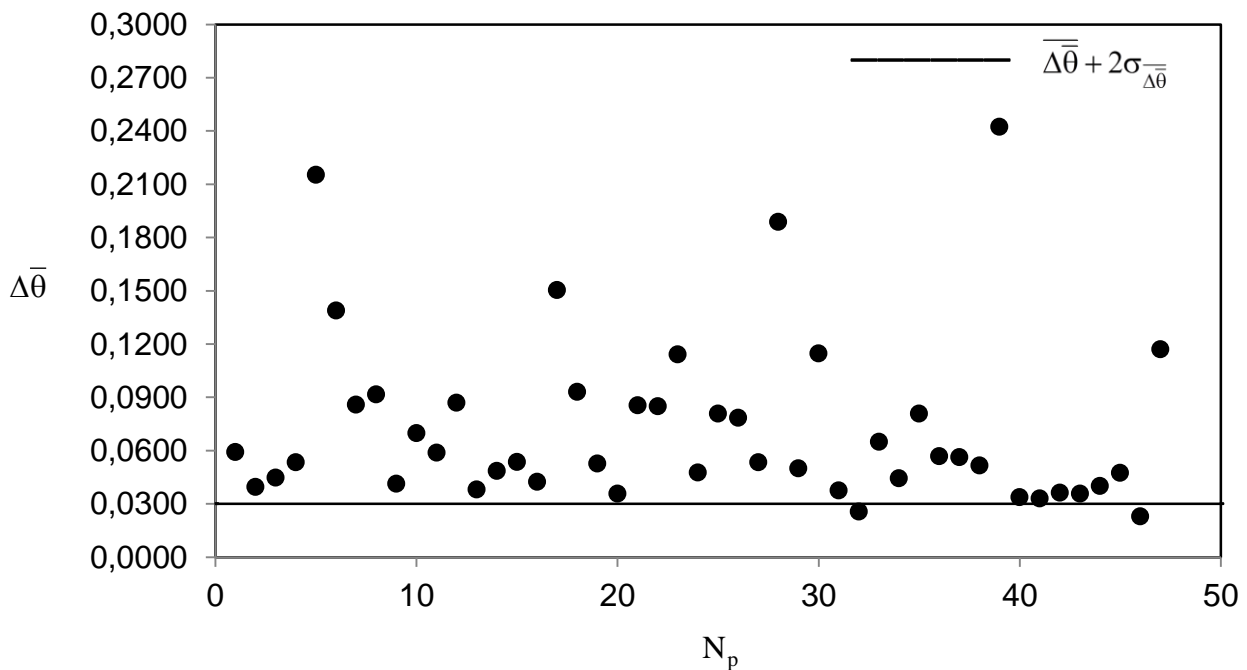
A Figura 5.5a mostra os resultados do método considerando apenas a mama toda, ou seja, desenhando círculos ao redor de toda a mama e calculado $\Delta\bar{\theta}$ de acordo com a Equação (4.2). Isto verificou a ocorrência de 25 casos falso negativos, i.e, pacientes diagnosticados com lesões malignas de mamas que ficaram dentro da faixa de normalidade. A razão física para que isto aconteça é que para uma pequena lesão em relação ao tamanho total da mama devido a um aumento não significativo na vascularização local, o aumento de temperatura correspondente não é suficiente para afetar a temperatura média de toda a mama. Esta observação inspirou o desenvolvimento de uma metodologia refinada do método de gradientes conjugados conforme apresentado na seção 4.7, o qual foi testado com o mesmo grupo de pacientes.

Os valores de $\Delta\bar{\theta}$ medidos para 47 (quarenta e sete) pacientes do grupo I são apresentados na Figura 5.5b. A aplicação do método de gradientes conjugados seguiu as etapas descritas na seção 4.7, ou seja, identificando assimetrias de temperaturas devidamente localizadas nas mamas e desenhando um círculo apenas na região em torno deles para a realização da análise. Como resultado, apenas 2 (dois) pacientes enquadraram-se na faixa de normalidade, caracterizados como falso negativos.

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que sejam selecionadas mais de uma região assimétrica nas mamas. O método de refinamento de cores na imagem poderá auxiliar na escolha destas regiões. Sendo assim, vários $\Delta\bar{\theta}$ poderão ser calculados numa mesma mama com suspeita de lesão.



(a)



(b)

Figura 5.5 – Valores de $\Delta\bar{\theta}$ de 47 pacientes previamente diagnosticados por histopatologia com carcinoma de mama, isto é, grupo I (a) calculado com base na imagem da mama toda, e (b) com técnica de localização de temperaturas assimétricas, com o limite superior da faixa de normalidade, $\bar{\Delta\theta} + 2\sigma_{\bar{\Delta\theta}}$ (linha sólida).

Os resultados mostram que a metodologia de gradientes conjugados acoplados a uma técnica de assimetria de temperaturas localizadas de mamas ainda apresenta falsos negativos (2 casos em 47 pacientes). Uma possível explicação para isso é que esses casos falsos negativos correspondem a tumores muito pequenos (diâmetro < 1 mm), por conseguinte, com uma morfologia que não implica no aumento significativo na vascularização local.

Neste ponto, é importante notar que os métodos consagrados de triagem de mamas, tais como ultrassonografia e mamografia também exibem falsos negativos em taxas similares. Portanto, espera-se que a imagem infravermelha aplicada com o método de gradientes de conjugado possa ser uma ferramenta de rastreio útil na detecção precoce de anormalidades da mama.

Após a determinação dos resultados, o teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre os dois grupos. O resultado obtido foi $p = 0$, isto é, $p < 0,05$ (5%), portanto, há diferença significativa entre os dois grupos. A análise foi realizada considerando os resultados do grupo I obtidos com o método de gradientes conjugados acoplado à técnica de assimetrias de temperaturas localizadas.

Em seguida, a fim de ilustrar a aplicação da metodologia, alguns casos são discutidos. Pacientes são analisados por imagem infravermelha, ultrassonografia e histopatologia.

Os laudos de mamografia e ultrassonografia da paciente código 215, indicaram a presença de um nódulo na mama direita, ambos com categoria IVc (BI-RADS). A paciente foi, portanto, encaminhada ao hospital de clínicas para realização da biópsia percutânea por agulha grossa orientada por ultrassonografia. A biópsia identificou um nódulo sólido de limites e contornos imprecisos medindo 2,03 x 1,98 x 1,9 cm na posição 5-6 horas a 5 cm da papila, mesma posição identificada nos exames de ultra e mamografia, e cinco fragmentos foram encaminhados para histopatologia. O laudo da realização da biópsia (Anexo 3) apontou que a lesão é compatível com a categoria V (BI-RADS). Aplicando a metodologia de gradientes conjugados na imagem infravermelha obteve-se $\Delta\bar{\theta} = 0,0285$ na técnica que considera a mama toda na análise, ou seja, um valor muito próximo da faixa de normalidade que levou a ocorrência de um caso falso negativo. Adotando a técnica de análise selecionando apenas a região assimétrica o valor passou para

$\Delta\bar{\theta} = 0,0515$, sendo assim, o método identificou a lesão na imagem, considerando o caso como verdadeiro positivo.

A paciente código 249, 59 anos, possui um nódulo palpável na mama esquerda associado ao sangramento do mamilo. A ultrassonografia revelou a existência de um nódulo sólido hipoecóico¹ com bordas irregulares, oblíquo a pele com vascularização interna, localizado no quadrante superior externo (QSE), junto a linha axilar anterior, medindo 14 x 11 x 16 mm e classificação da lesão BI-RADS IVc, ou seja, uma anormalidade suspeita de alto grau. A imagem termográfica de mamas da paciente é mostrada na Figura 5., onde há uma evidente assimetria de temperaturas entre as mamas direita e esquerda. A mama esquerda apresenta temperaturas mais elevadas do que a mama direita. Provavelmente devido à descarga de sangue do mamilo, a vascularização da mama é aumentada, e a temperatura é elevada, não só na região do nódulo, mas também em toda a mama. Histopatologia após a biópsia diagnosticou um carcinoma ductal invasivo.

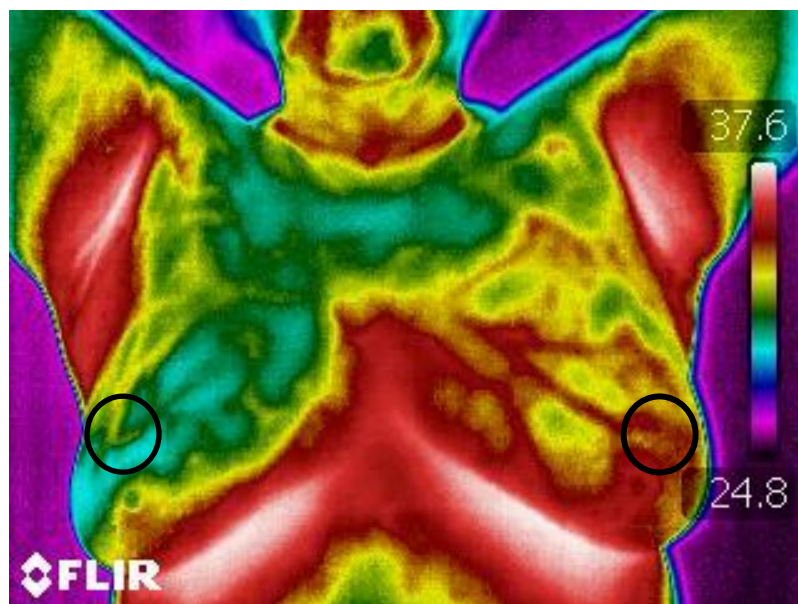


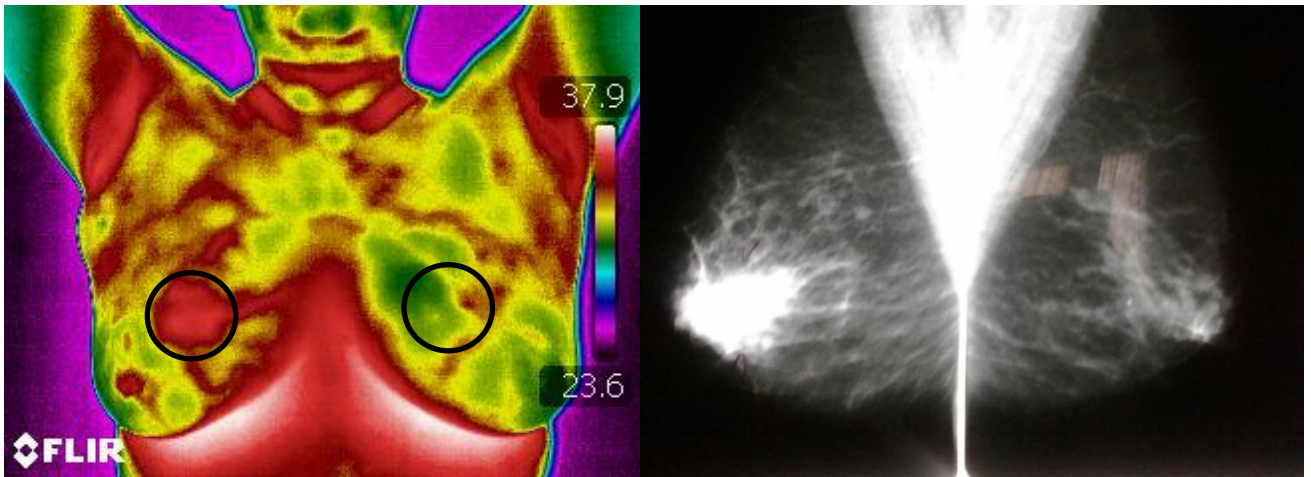
Figura 5.6 – Imagem infravermelha da paciente 249 com identificação de uma localização assimétrica de temperaturas

¹Quando o nódulo reflete pouco ou quase nada no exame de ultrassonografia

Na aplicação do método de gradientes conjugados com desenho de círculos ao redor das mamas, $\Delta\bar{\theta} = 0,1239$, considerando a análise acoplada com a técnica de assimetrias de temperatura de mama localizada, isto é, selecionando apenas o quadrante superior externo (QSL) de acordo com os círculos mostrados na Figura 5.6 o valor passa para, $\Delta\bar{\theta} = 0,1504$, ambos os resultados são muito maiores do que o limite superior do intervalo de normalidade encontrado no Grupo II (controle). Neste caso, o exame de imagem infravermelha foi eficaz para uma triagem inicial do paciente para indicar anormalidade, que por sua vez recomenda-se uma investigação mais aprofundada por métodos de rastreamento convencionais, isto é mamografia e ultrassonografia.

Após biópsia, a paciente 257, 69 anos, histopatologicamente diagnosticada a existência de um carcinoma ductal invasivo na mama direita. A ultrassonografia detectou microcalcificações na união dos quadrantes mediais, UQ_{med} , e um nódulo na união dos quadrantes laterais, UQ_{int} (<10 mm), ambos na mama direita, classificado como BI-RADS IV. A Figura 5.7a mostra a imagem infravermelha da região anterior das mamas, e a Figura 5.7b mostra a imagem mamográfica da posição médio-laterais oblíqua (MLO). Ao comparar as Figuras 5.7a e 5.7b, verifica-se que imagem infravermelha indica claramente uma região distinta de temperatura elevada na mama direita que corresponde exatamente à região afetada detectada pela mamografia. No entanto, para uma avaliação concreta, é necessária uma metodologia não-subjetiva da análise de imagem infravermelha.

A aplicação do método de gradientes conjugados desenhando um círculo em torno das mamas obteve-se $\Delta\bar{\theta} = 0,031$, indicando que o valor é praticamente em cima do limite superior do intervalo de normalidade, de modo que a interpretação poderia ser inconclusiva, que não é correta, uma vez que a mamografia classifica a imagem como BI-RADS IV. No entanto, a análise acoplada a técnica de assimetrias de temperaturas de mama localizado, isto é, selecionando apenas a união dos quadrantes laterais (UQ_{int}) de acordo com a Figura 5.7a, encontra-se $\Delta\bar{\theta} = 0,093$, que é aproximadamente três vezes o valor do limite superior do intervalo de normalidade, ou seja, indicando claramente uma anormalidade, o que está correto.

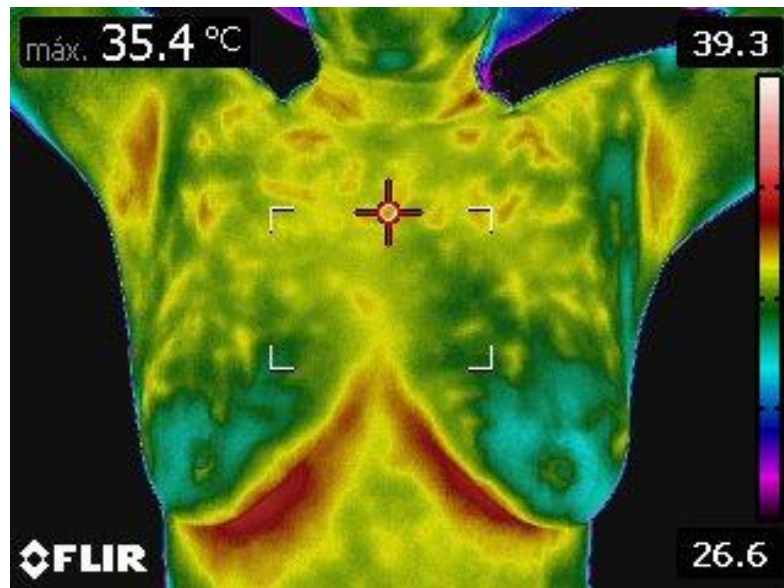


(a)

(b)

Figura 5.7 – (a) Imagem infravermelha da paciente 257 com assimetria na união dos quadrantes superiores; e (b) imagem mamográfica indicando a existência do nódulo.

A distribuição de cores observada numa imagem infravermelha é facilmente visualizada para detectar se a mama apresenta ou não alguma anormalidade. A Figura 5.8a mostra uma imagem infravermelha da paciente 006, com 31 anos de idade que não apresenta alterações mamárias, comprovada por ultrassonografia conforme laudo anexo (Anexo 4). A Figura 5.8b apresenta a imagem da ultrassonografia da mesma paciente realizada no mesmo período. A imagem ultrassonográfica é extremamente dependente da interpretação de um profissional experiente que emita um laudo após a análise da imagem apresentada na Figura 5.8b. Portanto, na imagem infravermelha apresentada na Figura 5.8a visualmente nota-se um padrão de cores simétricas, indicando inexistência de alterações mamárias, conforme discutido anteriormente e mostrado na Figura 5.4a-c.



(a)

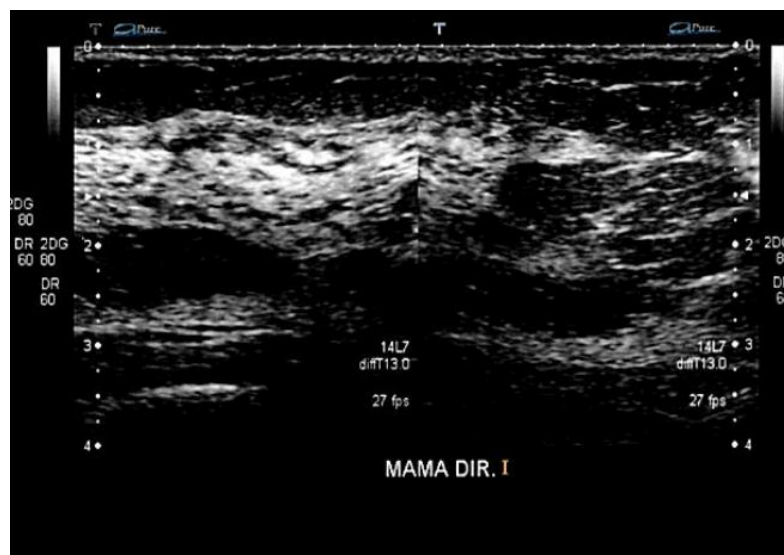


Figura 5.8 – Imagens de exames de paciente saudável. a) imagem infravermelha de mamas; b) imagem ultrassonográfica da mama direita.

A fim de comparar imagens infravermelhas de mamas de pacientes saudáveis com imagens de pacientes com lesão, é mostrado na Figura 5.9a-c, imagens infravermelhas das mamas de três pacientes que compõem o grupo I. Através de estudo histopatológico, ficou comprovado que a paciente 207 e 215 (Figuras 5.9a e Figura 5.9b) apresentam carcinoma ductal invasor, ambos na mama direita, e que a paciente 217 (Figura 5.9c) apresenta um carcinoma ductal *in situ*, também na mama direita. Ao analisar essas imagens, nota-se visualmente a presença de assimetrias entre as mamas de cada paciente. Ao desenhar círculos nas regiões assimétricas é

possível identificar alterações suspeitas que correspondam ao local da lesão. De acordo com o padrão simétrico/assimétrico, comparando as Figuras 5.4a-c com as Figuras 5,9a-c, fica nítida a diferença entre imagens de pacientes com mamas livres de lesão e pacientes com lesão nas mamas.

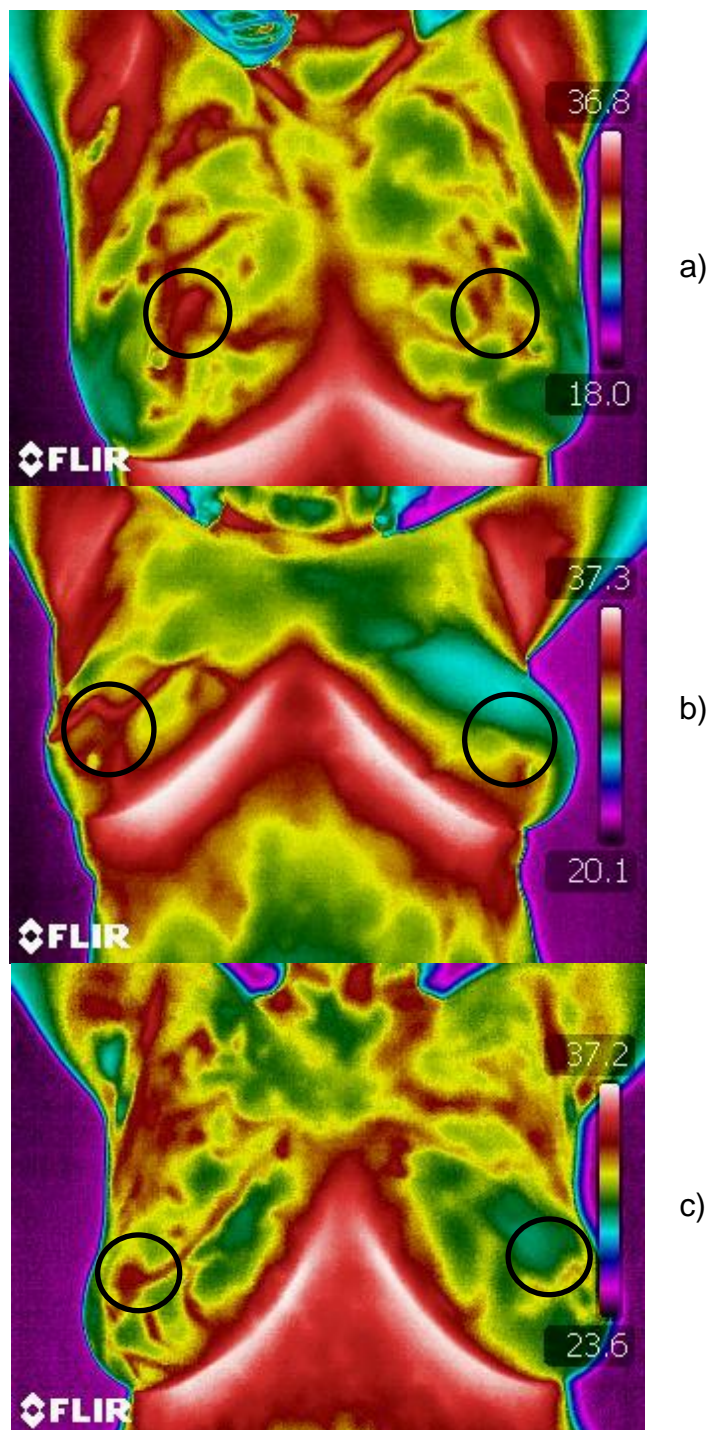


Figura 5.9 – Imagens infravermelhas de mamas de três pacientes do grupo afetado (grupo I) com círculos mostrando a região assimétrica analisada: a) paciente 207, b) paciente 215 e c) paciente 217.

Ao avaliar o potencial de utilização de uma metodologia estruturada para a seleção de lesões mamárias, os resultados demonstram que o método tem potencial para utilização como um exame de triagem não invasivo para as pessoas com queixas mamárias, que indica se o paciente deve ser submetido a uma biópsia ou não.

Ao realizar um experimento com obtenção de temperaturas absolutas da pele com um termistor de alta precisão e com uma câmera infravermelha constatou-se diferença de 2°C nas medições realizadas. Por conseguinte, é proposto um método de gradientes conjugados para eliminar a imprecisão da medição de temperatura direta da câmera infravermelha, calculando-se a diferença de temperatura entre dois pontos para cancelamento do erro. O método leva em consideração a aproximada simetria bilateral do corpo humano, e compara valores de temperaturas adimensionais ($\Delta\bar{\theta}$) entre duas regiões simétricas da mama do paciente.

Com base em medições de temperatura por imagem infravermelha de um grupo de controle saudável e de pacientes com câncer de mama, o método de gradientes conjugados foi considerado eficaz em rastreio de lesões da mama por meio de imagens infravermelhas.

A faixa média de diferenças de temperaturas adimensionais da mama para 101 indivíduos saudáveis foi determinada, e admitindo que as temperaturas das mamas exibem uma distribuição normal unimodal, a faixa normal saudável para cada região foi considerada com sendo a diferença de temperatura adimensional mais/menos o dobro do desvio padrão das medições, $\overline{\Delta\theta} + 2\sigma_{\overline{\Delta\theta}}$, de forma a representar 95% da população.

O refinamento de escala cores numa imagem termográfica permitiu adotar uma metodologia para selecionar regiões da mama desenhando diversos círculos numa imagem com a finalidade de diminuir ocorrência de casos falsos negativos, ou seja, detectar com maior precisão paciente com lesões de mamas evitando que ficassem dentro da faixa de normalidade. Sendo assim, quarenta e sete pacientes com câncer de mama diagnosticado anteriormente por meio de biópsias foram examinados com o método, que foi capaz de detectar anormalidades da mama em 45 casos (96%).

6 CONCLUSÕES

Este trabalho propôs e investigou a utilização do método de gradientes conjugados normalizados acoplados a técnica de temperaturas assimétricas localizadas para análise de imagens infravermelhas. Para isso, a metodologia foi teoricamente apresentada e aplicada a um conjunto de pacientes que foram previamente diagnosticados com carcinoma da mama através de biópsias, seguido por exame histopatológico.

As principais conclusões deste estudo são:

- 1) o projeto de pesquisa ao CEP foi aprovado, no entanto, houve demora devido às devoluções para correção, falta ou ajuste de alguma documentação exigida e aguardo de reuniões agendadas mensalmente. A burocracia se faz necessária, entretanto compromete o avanço de pesquisas em seres humanos;
- 2) dois grupos de estudos foram constituídos neste trabalho. O grupo I foi composto por 47 pacientes com carcinoma comprovado após análise histopatológica e o grupo II constituído por 101 pacientes com mamas livres de lesão;
- 3) foi proposto a utilização de uma temperatura adimensional $\bar{\theta}$ que compensa as leituras de temperatura em relação às variações no metabolismo do indivíduo e na temperatura ambiente, acoplado a uma técnica que busca assimetrias nas mamas a metodologia de gradientes conjugados foi empregada;
- 4) a medição direta da temperatura da superfície da pele realizada com a câmera infravermelha apresenta um erro intrínseco ao equipamento o que poderia levar a uma interpretação errônea das medições de temperatura, portanto, a metodologia de gradientes conjugados mostrou-se uma maneira possível para corrigir o erro sistemático da câmera infravermelha;
- 5) ao comparar imagens obtidas com câmeras de diferentes especificações não houve diferença significativa entre as medições realizadas, este é um importante aspecto, pois há um custo significativamente maior para adquirir câmeras com maiores resoluções;
- 6) por meio da aplicação do método proposto em imagens infravermelhas de 101 indivíduos do grupo controle foi possível estabelecer a faixa de

normalidade $\lambda = \Delta\bar{\theta} \pm 2\sigma_{\Delta\bar{\theta}} = 0,0130 \pm 0,0170$, sendo assim qualquer indivíduo que apresenta um valor de medição $\Delta\bar{\theta}$ dentro desse intervalo é esperado que não possuísse anormalidades da mama;

- 7) a aplicação do método de gradientes conjugados normalizado acoplado a uma técnica de assimetrias de temperatura localizada foi eficaz para detectar anormalidades da mama, ou seja, identificou 96% dos 47 casos estudados de carcinoma da mama, ao passo que o método de gradientes conjugados normalizado aplicado para a mama toda detectou apenas 53% dos 47 casos estudados de carcinoma da mama.

A partir da metodologia de normalização proposta para análise de mamas, na qual não é dependente de um ambiente com condições controladas e ideais, foi possível apontar indicativo de lesão de mama ou não, isto é, se há indicativo para a realização de outros exames ou se o indivíduo permanece numa faixa de normalidade.

A imagem infravermelha em medicina ainda não é um método consagrado devido ao grau de subjetividade inerente as técnicas propostas desde o início das pesquisas. No entanto, a metodologia de interpretação de imagens apresentada nesta tese mostra-se como um método a ser considerado nas estratégias de triagem de lesões de mama. Além disso, pode ser utilizado como um exame de acompanhamento pré e pós-operatório.

A imagem infravermelha destaca-se por ser obtida com uma câmera infravermelha portátil, além possui um custo relativamente baixo em relação aos métodos atualmente utilizados no rastreamento de lesões como a ultrassonografia e mamografia.

Foi demonstrado neste trabalho que não houve diferença significativa entre medições realizadas com câmeras de diferentes resoluções. Isto é um aspecto importante, pois há um custo significativamente maior em câmeras de alta resolução. Uma das câmeras utilizadas (SAT - Guangzhou SAT Infrared Technology Co., Ltd., China) adquirida no ano de 2005 custou vinte mil dólares americanos. Atualmente, em decorrência do avanço tecnológico e competitividade no mercado é possível adquirir uma câmera infravermelha por menos de vinte mil reais.

7 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

A seguir são listadas algumas sugestões que podem ser aplicadas e exploradas em trabalhos futuros para contribuir no avanço da interpretação de imagens infravermelhas de mama:

1. disponibilização de um banco de dados com imagens infravermelhas de mamas para que possa ser usada em pesquisas visando aumentar o tamanho amostral analisado;
2. associar um software de processamento de imagem para identificar as áreas assimétricas de temperatura, a fim de evitar a dependência de um profissional treinado para a detecção visual das áreas afetadas na imagem infravermelha.
3. desenvolvimento de um software que avalie imagens infravermelhas de mamas utilizando especificamente o método de normalização de temperaturas;
4. utilizar a imagem infravermelha para estudos de monitoramento, de tratamento, bem como detecção precoce de tumores ou de mamas de risco, fazendo exames repetitivos ao longo do tempo para verificar se há gradientes conjugados indicativos de anormalidade ainda em fase assintomática da doença;
5. investigação da imagem infravermelha e a metodologia de gradientes conjugados, a fim de verificar sua utilização para a definição de uma margem segura de excisão de tumor de mama, de modo que a recidiva possa ser evitada;
6. o método proposto de análise de imagens infravermelhas poderia ser utilizado na investigação de tumores de mama durante o tratamento e acompanhamento após a retirada do tumor de mama;
7. avaliar a possibilidade de diagnóstico diferencial em pós-operatório de câncer de mama entre recidiva e necrose gordurosa;
8. determinar a sensibilidade e especificidade do método utilizando a metodologia de gradientes conjugados;
9. comparar o tamanho do nódulo mamário com a eficiência da metodologia proposta.

8 REFERÊNCIAS

- ACHARYA, U. R. ; NG E. Y. K.; YEE G. C. HUA T. J. KAGATHI M. Analysis of normal human eye with different age groups using infrared images. **J. Med. Syst.** v.33, p.207-213, 2009.
- COLLINS, A.J. *et al.* Thermography and radiology complimentary methods for the study of inflammatory diseases. **Clin. Radiol.**, Edinburgh, v.27, p.237-43, 1976^a.
- COLLINS. A. J. Anti-inflammatory drug assessment by the thermographic index. **Acta Thermographica**, Padova, v.1, p.73-79, 1976^b.
- ACS - American Cancer Society – Breast Cancer Guidelines and Statistics, 2011. Disponível em: <<http://www.cancer.org/>>. Acesso em 12/11/2014.
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A; LEWIS, J; RAFF, M; ROBERTS, K; WALTER, P. **Biologia Molecular da Célula**. 4^o edição. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- ALVARES, B. R.; MICHELL, M. O Uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v.9, p.373-378, 2003.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System**. 4^a ed., Reston V. A., 2003.
- ARORA N.; MARTINS D.; RUGGERIO D.; TOUSIMIS E.; SWISTEL A. J.; OSBORNE M. P.; SIMMONS R. M. Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *Am J Surg*, v. 196, p. 523-526, 2008.
- BEJAN, A. **Heat Transfer**, 1^a edição. New York: Wiley, 1993.
- BÉNARD F.; TURCOTTE E. Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography. **Breast Cancer Research**, v.7, p.157-162, 2005.
- BEZERRA L. A.; OLIVEIRA M. M.; ROLIM T. L.; CONCI A.; SANTOS, F. G. S.; LYRA P. R. M.; LIMA R. C. F. Estimation of breast tumor thermal properties using infrared images. **Signal Processing**, v. 93, p. 2851-2863, 2013.
- BOONE, J. M.; KWAN A. L. C.; YANG K.; BURKETT, G. W.; LINDFORS K. K.; NELSON T. R. Computed tomography for imaging the breast. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 11, p. 103-11, 2006.
- BORCHARTT T. B. **Análise de imagens termográficas para a classificação de alterações na mama**. 118F. Tese (Doutorado em Computação Visual) – Universidade Federal Fluminense, 2013.
- BRIOSCHI, M. L. **Metodologia de Normalização de Análise do Campo de Temperaturas em Imagem Infravermelha Humana**. 114 f. Tese (Doutorado em

Engenharia Mecânica) – Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

- BRIOSCHI, M. L.; MACEDO, J. F.; MACEDO, R. A. C. Termometria cutânea: novos conceitos. **Jornal Vascular Brasileiro**, Rio de Janeiro, v. 2, p.151-160, 2003.
- BRIOSCHI, M. L.; YENG, L. T.; TEIXEIRA, M. J. Diagnóstico avançado em dor por imagem infravermelha e outras aplicações. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 50, p.93-98, 2007.
- BURSTEIN HJ, POLYAK K, WONG JS, LESTER SC, KAELIN CM. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. **The New England Journal of Medicine**, v.350, p.1430-1441, 2004.
- CALAS, M. J. G.; KOCH, H. A.; DUTRA, M. V. P. Ultrassonografia mamária: Avaliação dos critérios ecográficos na diferenciação das lesões mamárias. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 40, p. 1-7, 2007.
- COLLINS, A.J. *et al.* Quantitation of thermography in arthritis using multiisothermal analysis. I. The thermographic index. **Ann. Rheum. Dis.**, London, v.33, p.113-115, 1974.
- COSTA, M. G. F.; COSTA FILHO, C. F. F. E MOURA JR, L. A. Revisão bibliográfica sobre uso da cintilografia mamária com metoxi-isobutil-isonitrila-tecnécio^{99M} (MIBI-Tc^{99M}) no diagnóstico diferencial de câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 47, p.33 – 42, 2001.
- E.Y & K. NG, A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 48, p. 849-859, 2009.
- EDWARDS J. M.; HERZBERG S. M.; SHOOK J.W.; BEIRNE T.K. N; SCHOMAS D. A. Breast conservation therapy utilizing partial breast brachytherapy for early-stage cancer of the breast: a retrospective review from the Saint Luke's Cancer Institute. **American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials**, v.2, p. 174-178, 2015.
- FEIG, S.A. Decrease of breast cancer mortality through mammographic screening: results of clinical trials. **Radiology**, v. 167, p. 659-665, 1988.
- FLORES-SAHAGUN J. H. **Análise e diagnóstico de carcinoma basocelular a partir de imagem infravermelha**. 95 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
- FLORES-SAHAGUN J. H.; VARGAS J. V. C.; MULINARI-BRENNER F. A. Analysis and diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) via infrared imaging. **Infrared Physics & Technology**, Hong Kong v. 54, p.367-378, 2011.
- GUYTON A. C.; HALL J. E. Medical physiology treatment. 10th ed. Mexico, Mcgraw Hill Interamericana, 2001. (in Spanish)

- HERRANZ M.; RUIBAL A. Optical imaging in breast cancer diagnosis: the next evolution. **Journal of Oncology**, v. 2012, p. 1-10, 2012.
- HONDERMARCK, H. Breast câncer – when proteomics challenges biological complexity. **Molecular & Cellular Proteomics**, Rockville, vol. 2, p. 281-291, 2003.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em:
<<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/mammograms>>. Acesso em 01/04/2015.
- JONES B. F. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 17, p. 1019-1027, 1998.
- KENNEDY D. A.; LEE T.; SEELY D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. **Integrative Cancer Therapies**, v. 8, p. 9-16, 2009.
- KEYSELINGK J.R; AHLGREN P.D; YU, E; BELLIVEAU N. YASSA M. Functional infrared imaging of the breast .**IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, Houghton, v.19, n.3, p. 30-41, 2000.
- KEYSERLINGK JR, AHLGREN PD, YU E, BELLIVEAU N. Infrared imaging of breast: initial reappraisal using high-resolution digital technology in 100 successive cases of stage I and II breast cancer. **The Breast Journal**, v.4, p.241-251, 1998.
- KIM, J. H.; SIMON, T. W.; VISKANTA, R. Journal of heat transfer policy on reporting uncertainties in experimental measurements and results [editorial].**Journal of Heat Transfer**. v. 115, p. 5-6, 1993.
- KOAY J.; HERRY C.; FRIZE M. Analysis of breast thermography with an artificial neural network. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, vol. 2, pp. 1159–1162, 2004.
- KONTOS M.; WILSON R.; FENTIMAN I. Digital infrared thermal imaging (DITI) of breast lesions: sensitivity and specificity of detection of primary breast cancers. **Clinical Radiology**, v. 66, p. 536-539, 2011.
- KOTZ, D. Scintimammography: magic bullet or false promise? **J. Nucl Med**, v. 36, 1995.
- KUHL,C.; SCHRADING, S.; BIELING, H.; WARDELMANN, E.; LEUTNER, C.; KOENIG, R.; KUHN, W.; CHILD, H. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. **The lancet**, v. 370, p.485-492, 2007.
- LAWSON, R. N. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer. **Canadian Medical Association Journal**, vol. 75, p.309–315, 1956.
- LIBERMAN L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. **Radiologic Clinics of North America**, New York, vol. 38, p.791 – 807, 2000.

- LIPSCHUTZ, S., LIPSON, M.L. **Theory and Problems of Probability**. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 2000.
- LIU S. X. Symmetry and asymmetry analysis and its implications to computer-aided diagnosis: A review of the literature. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 42 p. 1056–1064, 2009.
- MAITRA, I. K.; BANDYOPADHYAY, S. K. Digital imaging in mammography towards detection and analysis of human breast câncer. **Computer Aided Soft Computing Techniques for Imaging and Biomedical Applications**. New York, v.1,p.29 – 34, 2010.
- MIRANDA C. M. N. R.; SANTOS, C. J. J.; MARANHÃO, C. P. M.; FARIAS L. P. G.; PADILHA I. G.; ANDRADE, A. C. M.; JATOBÁ M. S. A. Is multislice computed tomography an important tool for breast cancer staging and follow-up? **Radiol Bras.**, v. 45, p.105-112, 2012
- MITAL, M. M. S. **Thermal detection of embedded tumors using infrared imaging**.113 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Setor de Tecnologia, Virginia Polytechnic Institute and State University, 2004.
- NASTRI C. O.; MARTINS W. P.; LENHARTE R. J. Ultrassom no rastreamento do câncer de mama. **Femina**, v.39, p. 97-102, 2011.
- NAZÁRIO A. C. P.; REGO M. F.; OLIVEIRA V. M. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 29, p. 211-219, 2007.
- NG, E. Y. K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 48, p. 849–859, 2009.
- NG E. Y.; FOK S. C.; PEH Y. C.; NG F. C.; SIM L. S. Computerized detection of breast cancer with artificial intelligence and thermograms. **J Med Eng Technol**, v. 26, p.152-157, 2002.
- OESTREICHER N.; LEHMAN C. D.; SEGER D. J.; DIANA S. M. BUIST, D. S. M.; WHITE E. The Incremental Contribution of Clinical Breast Examination to Invasive Cancer Detection in a Mammography Screening Program. **AJR**, v. p 428 – 432, 2005
- ONCOGUIA. Disponível em <<http://www.oncoguia.org.br>>. Acesso em 25/08/2015.
- OSAKO T.; IWASE T.; TAKAHASHI K.; KOTARO L.; MIYAGI Y.; NISHIMURA S.; TADA K.; MAKITA M.; AKIYAMA F.; SAKAMOTO G.; KASUMI F. Diagnostic mammography and ultrasonography for palpable and nonpalpable breast cancer in women aged 30 to 39 years. **Breast cancer**, v. 14, p. 255-259, 2007.
- PARISKY, Y. R.; SARDI, A.; HAMM, R.; HUGHES, K. ESSERMAN, L.; RUST, S.; CALLAHAN, K. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate

- mammographically suspicious lesions. **American Journal of Roentgenology**.Leesburg, v.180, p. 63 – 269, 2003.
- PARK B. W.; KIM S. I.; KIM E. K.; PARK S. H.; LEE K. S. Clinical breast examination for screening of asymptomatic women: the importance of clinical breast examination for breast cancer detection. **Yonsei Med J**, v. 41, p. 312-318, 2000.
- POELLINGER A. Near-infrared imaging of breast cancer using optical contrast agents. **J. Biophotonics**, v. 5, p. 815-826, 2012.
- QUEK, C; IRAWAN, W; NG, E.Y.K. A novel brain inspired neural cognitive approach to SARS thermal image analysis. **Expert Syst. Applic.**, New York, v.37, p.3040-3054, 2010.
- RASSIWALA M.; MATHUR P.; MATHUR R.; FARID K.; SHUKLA S.; GUPTA P. K.; JAIN B. Evaluation of digital infra-red thermal imaging as an adjunctive screening method for breast carcinoma: a pilot study. **Int J Surg**, v. 12, p. 1439-1443, 2014.
- REED A. E. M.; KUTASOVIC J. R.; LAKHANI S. R.; SIMPSON P. T. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. **Breast Cancer Research**, v. 17, p. 1-11, 2015.
- REISEMBERGER G. A. G. S. **Análise e triagem de tumor benigno de mamas a partir de imagem infravermelha**. 84 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Setor Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.
- RING, E.F.J. *et al*. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. II. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on the thermographic index. **Ann. Rheum. Dis.**, London, v.33, p.353-356, 1974.
- ROBERTSON F. M.; BONDY M.; YANG W.; YAMAUCHI H.; WIGGINS S.; KAMRUDIN S.; KRISHNAMURTHY S.; LE-PETROSS H.; BIDAUT L.; PLAYER A. N.; BARSKY S. H.; WOODWARD W. A.; BUCHHOLZ T.; LUCCI A.; UENO N.; CRISTOFANILLI M.; Inflammatory Breast Cancer The Disease, the Biology, the Treatment. **CA Cancer J Clin**. V. 60, p. 351-375, 2010
- SALISBURY R. S.; PARR G.; SILVA M.; HAZLEMAN B. L.; PAGE-THOMAS D. P. Heat distribution over normal and abnormal joints: thermal pattern and quantification. **Ann. Rheum. Dis.**, v.42, p.494-499, 1983.
- SANCHES I. J. **Sobreposição de imagens de termografia e ressonância magnética: uma nova modalidade de imagem tridimensional**. 168f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica e Informática Industrial) – Setor de Tecnologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2009.
- SANTOS, L. C. BEZERRA, L. A. ROLIM, T. L. ARAÚJO, M. C.; SILVA, E. D. C.; CONCI, A.; LYRA, P. R. M. LIMA, R. C. F. Desenvolvimento de ferramenta computacional para análise paramétrica da influência da posição e do tamanho de um tumor de mama em perfis de temperatura. In: IX CONGRESSO IBEROAMERICANO DE INGENIERÍA MECÁNICA (CIBIM), 2009, Islas

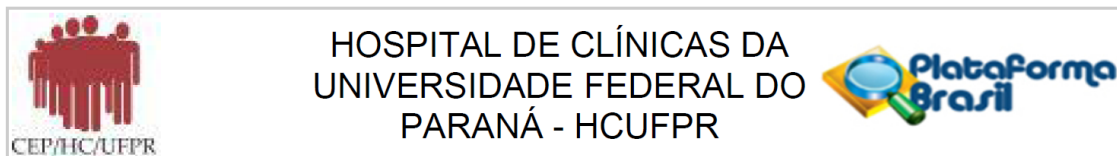
Canarias, Espanha. Disponível em: <<http://www2.ic.uff.br/~aconci/CIBIM9-Ladjane.pdf>>. Acesso em 02/04/2013.

- SASLOW D., BOETES C., BURKE W., HARMS S., LEACH M. O., LEHMAN C. D. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. **CA Cancer J Clin**, v. 57, p.75-89, 2007.
- SCHAEFER, G.; ZAVISEK, M.; NAKASHIMA, T. Thermography based breast cancer analysis using statistical features and fuzzy classification. **Pattern Recognition**, v.47, p. 1133-1137, 2009.
- SCLOWITZ, M. L.; MANEZES, A. M. B. GIGANTE, D. P.; TESSRO, S. Conduas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v.39, p.340 – 349, 2005.
- SERGIEVA S.; ALEXANDROVA E.; BAITCHEV; PARVANOVA V. SPECT-CT in breast cancer. **Arch Oncol**, v. 20, p. 127-31, 2012.
- SHAHARI S.; WAKANKAR A. Color analysis of thermograms for breast cancer detection. In: 2015 INTERNATIONAL CONFERENCE ON INDUSTRIAL INSTRUMENTATION AND CONTROL (ICIC), 2015, Pune, India.
- SILVA I. N. C. J. A. Estimativa 2014 – incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Vigilância e Prevenção, Ministério da Saúde de 2014 ISBN 978-85-7318-236-1. Procurar normas: (José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute. Estimate/2014 – cancer incidence in Brazil. Vigilance and Prevention General Coordination, Ministry of Health 2014. (in Portuguese) ISBN 978-85-7318-236-1).
- STEKETEE, J. Spectral emissivity of skin and pericardium. **Phys. Med. Biol.** v.18, p.686 – 694, 1973.
- TAN T. Z.; QUEK C.; NG G. S.; NG E. Y. K. A novel cognitive interpretation of breast cancer thermography with complementary learning fuzzy neural memory structure. **Expert Systems with Applications**, v. 33, p. 652-666, 2007.
- TAN, J.; NG E. Y. K.; ACHARYA, U. R. CHEE C. Infrared thermography on ocular surface temperature: A review. **Infrared Physics & Technology**, v.52, p. 97-108, 2009.
- TOGAWA, T. Non-contact skin emissivity: measurement from reflectance using step change in ambient radiation temperature. **Clin. Phys. Physiol. Meas.**, v. 10, p.39-48, 1989.
- TOGAWA, T; SAITO H. Non-contact imaging of thermal properties of the skin. **Physiological Measurement**, v. 15, p. 291- 298, 1994
- TORRE L. A., BRAY F., SIEGEL R. L., FERLAY J., LORTET-TIEULENT J., JEMAL A. Global cancer statistics, 2012. **CA-A Cancer Journal for Clinicians**, v.65, p. 87-108, 2015.

- URBAN L. *et al.* Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. **Radiol Bras**, v. 45, p. 334–339, 2012.
- USHIDA I *et al.* Quantitative diagnosis of breast thermograms by a computer. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi**. v.25, p.401-411, 1979.
- VALPAL P.; HOCKEL M. Blood supply, oxygenation status, and metabolic micromilieu of breast câncers: characterization and therapeutic relevance. **International Journal of Oncology**.Athens, v.17, p. 869-879, 2000
- VARGAS J. V. C.; BRIOSCHI M. L.; DIAS F. G.; PAROLIN, M. B.; MULINARI-BRENNER F. A.; ORDONEZ J. C.; COLMAN D. Normalized methodology for medical infrared imaging. **Infrared Physics & Technology**.Southampton, v.52, p.42 - 47, 2009.
- VIJAYKUMAR A.; AJITHA M. B.; SHIVASWAMY B. S.; SRINIVASAN N. A Systematic Study on Fibroadenoma of the Breast **European Journal of Surgical Sciences**, v. 3, p. 80-85, 2012
- VILLASEÑOR-MORA, C; SANCHEZ-MARIN F.J; CALIXTO-CANON S. An indirect skin emissivity measurement in the infrared thermal range through reflection of a CO2 laser beam. **Revista Mexicana de Física**, v. 55, p.387-392, 2009.
- VILLASEÑOR-MORA, C; SANCHEZ-MARIN, F.J; GARAY-SEVILLA, M.E. Contrast enhancement of mid and far infrared images of subcutaneous veins. **Infrared Phys. Technol.**, New York, v.51, p.221-228, 2008
- WALLACE, J. D.; CADE, C.M. **Clinical Thermography**.1ª edição. Cleveland (OH): CRC Press, 1975.
- WEBMD. Disponível em <http://migre.me/rJzzr>. Acesso em 28/07/2015.
- WILLIAMS, K. L.; HANDLEY, R. S.; WILLIAMS, F. L. Infrared thermometry in the diagnosis of breast disease.**The Lancet**, New York, v.721, p.1378–1379, 1961.
- WILLIAMS, K. L.; WILLIAMS, F. L.; HANDLEY, R. S. Infrared radiation thermometry in clinical practice, **The Lancet**, New York, v.2, p.958–959, 1960.
- WISHART G. C.; CAMPISI M.; BOSWELL M. CHAPMAN D.; SHACKLETON V.; IDDLES S.; HALLETT A.; BRITTON P. D. The accuracy of digital infrared imaging for breast cancer detection in women undergoing breast biopsy. **European Journal of Surgical Oncology**, v.36, p. 535-540, 2010.
- ZANETTI, J. S.; RIBEIRO-SILVA, A. Carcinoma mucinoso invasor da mama e seus diagnósticos diferenciais em biópsia por agulha grossa: revisão da literatura. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, p. 99-104, 2010.
- ZELMANOWICZ, A. M. Câncer de Mama, 2001. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?611>>. Acesso em 02/04/2014.

ANEXO

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do CEP com aprovação do projeto.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA VIA IMAGEM INFRAVERMELHA (IIV)

Pesquisador: Keli Cristiane Correia Morais

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17984413.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 339.545

Data da Relatoria: 23/07/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de Doutorado da aluna Keli Cristiane Correia Morais do programa de Pós - Graduação em engenharia e ciência de Materiais em que a termometria será utilizada na avaliação de pacientes com câncer de mama e indivíduos sadios utilizando o método dos gradientes conjugados, que compara valores de temperaturas de duas regiões simétricas (mama direita e mama esquerda). Os estudos teóricos previstos para este projeto estão ligados às propriedades da imagem infravermelha para diagnosticar e acompanhar o tratamento de pacientes com câncer de mama.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a viabilidade da utilização da imagem infravermelha como uma ferramenta de diagnóstico e acompanhamento no tratamento de câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 339.545

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas de forma adequada. Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 23 de Julho de 2013

Assinador por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 – Laudo de mamografia da paciente que se obteve imagens para experimento de reprodutibilidade de imagens.

Ministério da Saúde
Emissão: 31.07.2012
Hora: 16.42
Página: 1
UF: PR

Sismama - Sistema de Informações do Câncer de Mama

Laudo do Exame de Mamografia

Unidade de Saúde: Data da solicitação: 12.07.2012
Município: CAMPO LARGO UF: PR
Exame: 035937 Nº do prontuário: 035937

Nome:
Mãe:
Data do nascimento: 26.06.1964 Idade: 48
Endereço: Número: :
Complemento: Bairro: UF: PR CEP:
Município: Telefone: /
Ponto de referencia: CNPJ: 75802348000100
Prestador: HOSPITAL E MATERNIDADE N. S. ROCIO Data do recebimento: 31.07.2012
Município: CAMPO LARGO UF: PR

INDICAÇÃO

Mamografia de rastreamento.
DUM=25/07/2012

MAMOGRAFIA

2 Filmes

MAMA DIREITA

Pele Normal.

Mama predominantemente adiposa.

Outras calcificações de aspecto benigno (cutâneas, "casca de ovo", leite de cálcio, distróficas, etc.)

Linfonodos axilares não visibilizados.

MAMA ESQUERDA

Pele Normal.

Mama predominantemente adiposa.

Outras calcificações de aspecto benigno (cutâneas, "casca de ovo", leite de cálcio, distróficas, etc.)

Linfonodos axilares não visibilizados.

ACHADO - CATEGORIA

MAMA DIREITA - Categoria 2 (BI-RADS®)

MAMA ESQUERDA - Categoria 2 (BI-RADS®)

RECOMENDAÇÃO

MAMA DIREITA - Mamografia em 2 anos.

MAMA ESQUERDA - Mamografia em 2 anos.

Data da liberação do laudo: 31.07.2012

Responsável pelo resultado


Nome: IDEVAL FERRARINI


CNS: 204327442280008

MS/SECRETARIA EXECUTIVA/DATASUS/SIPPS

v 4 16

ANEXO 3 – Laudo da realização de biópsia percutânea orientada por ultrassonografia

 Centro Integrado da
mama

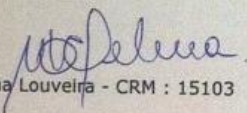
 **HOSPITAL DE CLÍNICAS**
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RG: [REDACTED] Data: 20/08/2014
Nome: [REDACTED] Sexo:
Solicitante: [REDACTED] Unidade:

**BIÓPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA GROSSA ORIENTADA POR
ULTRASSONOGRÁFIA**

Realizada biópsia percutânea por agulha grossa orientada por ultrassonografia de nódulo sólido, palpável, de limites imprecisos, contornos espiculados, com halo ecogênico e sombra acústica posterior medindo 2,03 x 1,98 x 1,9 cm, localizado na união dos quadrantes inferiores (5-6 horas a 5 cm da papila) da mama direita. Em região axilar direita, observa-se linfonodo hipoecogênico com espessamento cortical, medindo 0,98 cm no seu maior eixo, sugestivo de acometimento secundário, que não foi biopsiado.
Os 5 fragmentos obtidos foram acondicionados em formol e encaminhados para avaliação histopatológica.
O procedimento foi realizado sem intercorrências. A paciente foi orientada quanto aos cuidados locais e liberada em boas condições clínicas.


COMENTÁRIOS:
Lesão compatível com a categoria 5 da classificação Bi-RADS® (US)

Revisado por: 
Dra. Maria Helena Louveira - CRM : 15103

Denise Hübner e Camilo Dallagnol


ATENÇÃO:
SOLICITAMOS ORIENTAR A PACIENTE A TRAZER OS EXAMES ANTERIORES PARA COMPARAÇÃO QUANDO DA REALIZAÇÃO DE PRÓXIMA MAMOGRAFIA OU ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA.

ANEXO 4 – Laudo de ultrassonografia de paciente com imagens dentro do padrão de normalidade.




DAPI

Diagnóstico Avançado Por Imagem
Liga das Senhoras Católicas de Curitiba



CERTIFICADO DE QUALIDADE
ULTRASSONOGRAFIA

Dr. Ênio Rogacheski
DIRETOR TÉCNICO MÉDICO
CRM - PR 5190



Dr. Acir Rachid Filho
Dra. Ana Maria Gonzaga Corso
Dra. Ana Paula Bittencourt M. Lisboa
Dr. André Francisco Gomes
Dra. Andréa Maria Borges
Dr. Arildo Corrêa Teixeira
Dr. Arnolfo de Carvalho Neto
Dr. Carlos Eduardo Del Valle
Dra. Christiane Sayuri Kawasaki
Dr. Cristian Maio Hillesheim
Dr. Cristian Salevitz de Moraes
Dra. Cintia Lopes Raymundo
Dr. Danny Warszawiak
Dr. Dante Luiz Escussato
Dra. Débora Brighente Bertholdo
Dr. Eduardo Mendel Balbi Filho
Dr. Ênio Rogacheski
Dr. Enrique Antonio Vidal
Dr. Enick Przybysz Pinto
Dr. Fabiano Ferrari Lucaski
Dra. Fernanda Mota Felipe
Dr. Flávio Loureiro
Dr. Francisco de Paula Feijó
Dra. Gabriela de Melo Rocha
Dra. Glauce Adeline B. R. Bubicz
Dr. Graciliano José França
Dr. Guilherme Augusto Bertoldi
Dra. Karen Yurimi Kume
Dra. Linei Augusta Dellé Urban
Dr. Lucas Formighieri
Dr. Lucas Gennaro
Dr. Luiz Otávio de Mattos Coelho
Dra. Magda de Castro V. Tavares
Dr. Marcello Zapparoli
Dr. Marcus Adriano Trippia
Dr. Mauricio Zapparoli
Dra. Patrícia Danielle S. Zanatta
Dr. Paulo Henrique Stahke
Dr. Paulo Sergio Dalla Bona Stahke
Dr. Rafael Artigas Fauz
Dr. Renato Fauz
Dr. Rodrigo O. C. de Aguiar
Dra. Rosângela Trova Hidalgo
Dr. Sandro Zaleski Salloum
Dr. Sérgio Eiji Ono
Dr. Sérgio Mazer
Dr. Silvio Atsushi Ogata
Dra. Simone Zandoná Rodrigues
Dra. Tatiana Araújo Fernandes
Dra. Tuizy de Freitas Guimarães
Dr. Vinícius Chissini Paganella
Dra. Viviane Carvalho Franceschi

RELATÓRIO

Mama de Dois

Idade:	Data do Exame:	Nº do Paciente:
31 Anos	06/11/2014	7975850

A/C DR. GUILHERME CIDADE CRIPPA

ULTRASSOM DAS MAMAS

Mamas de ecotextura heterogênea, com predomínio do tecido fibroglandular.

Complexo aréolo-papilar sem anormalidades.

MAMA DIREITA: com parênquima de ecogenicidade habitual, sem evidências de lesões nodulares sólidas ou císticas.

MAMA ESQUERDA: com parênquima de ecogenicidade habitual, sem evidências de lesões nodulares sólidas ou císticas.


Prolongamentos axilares de aspecto habitual.

OPINIÃO:

Estudo ultrassonográfico das mamas dentro dos padrões de normalidade.

CLASSIFICAÇÃO ACR BI-RADS® US:

Categoria 1 (Negativo).



DRA. GLAUCE ADELINE BUBICZ
CRM 25649

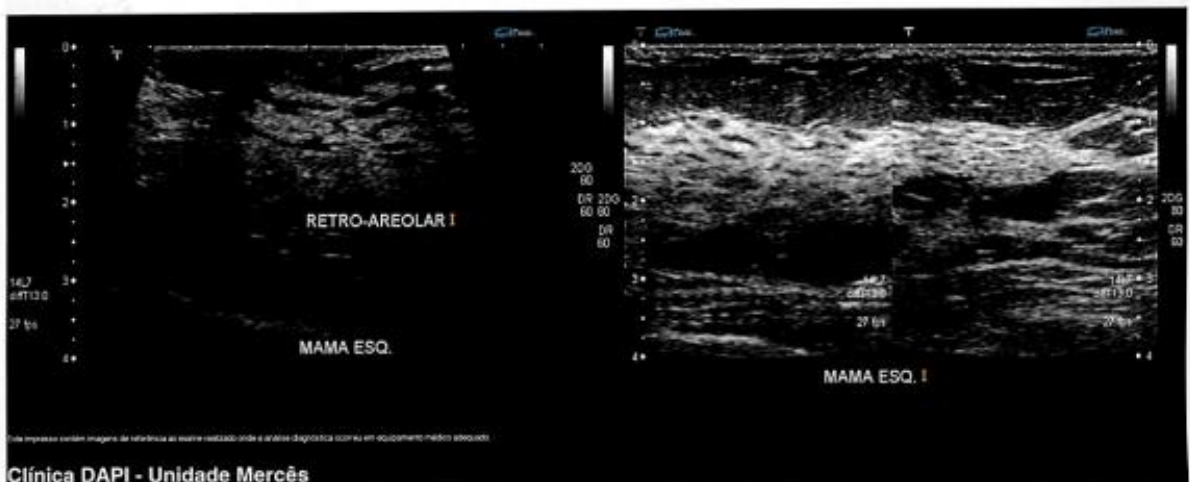
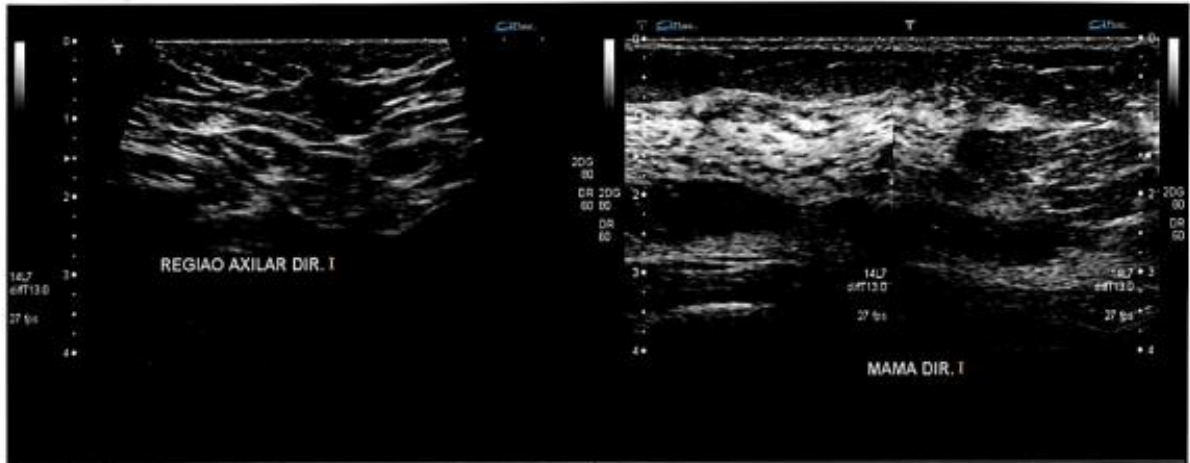
- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
- TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
 - ULTRASSONOGRAFIA
 - MAMOGRAFIA
 - DENSITOMETRIA ÓSSEA
 - RAIOS X

Unidade Mercês
Rua Brigadeiro Franco, 122 | Mercês
Curitiba PR | Cep 80.430-210

Unidade Shopping Palladium
Av. Pres. Kennedy, 4121 | G 2 | Portão
Curitiba PR | Cep 80.610-010

Central de Atendimento
41 3250 3000

www.dapi.com.br



Toda impressão contém imagens de referência ao exame realizado onde a análise diagnóstica ocorre em equipamento médico adequado.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – Ficha de avaliação utilizada com todas as pacientes deste estudo



Código:

Ficha de Avaliação – Exame de Termometria

Local do exame: _____ Data: __/__/__

Grupo: () Controle () Afetado

Código dos exames do paciente: _____

Dados do paciente

Nome: _____ Idade: _____
 CPF: _____ Data de Nasc.: __/__/__ Sexo: () F () M
 Endereço: _____ Nº _____ CEP: _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
 Telefone para contato: () _____ / () _____
 Câmera utilizada: [] SAT [] FLIR Disposição para retorno: [] SIM [] NÃO

Menopausa: () SIM () NÃO Última menstruação: __/__/__ Dia do ciclo: ____ Realiza reposição hormonal: () SIM () NÃO	Pressão Arterial: _____ Altura: _____ Massa: _____ Batimentos Cardíacos: _____ Fumante: () sim () não
--	---

Exame de mamografia: () SIM () NÃO	Exame de Ultrassonografia: () SIM () NÃO
---	---

Data: _____ Resultado: _____ Dir: [] Esq: []	Data: _____ Resultado: _____ Dir: [] Esq: []	Data: _____ Resultado: _____ Dir: [] Esq: []	Data: _____ Resultado: _____ Dir: [] Esq: []
--	--	--	--

Possui casos de câncer de mama na família: () SIM () NÃO
 Parentesco: () mãe () avó () irmã () prima () outros: _____
 Realizou cirurgia da mama: () SIM () NÃO
 Qual procedimento? _____ Há quanto tempo: _____

Dados da Biópsia
 Mama que fará biópsia: Dir: [] Esq: [] ou Marcação com carvão: () sim () não
 Resultado da Biopsia: [] Benigno [] Maligno _____

Observações: _____

Rubrica do avaliador: _____

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento assinado por todas as pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - A

Nós, Cleverton César Spautz, Fernando Gallego Dias, José Viriato Coelho Vargas, Gladis Reisinger, Keli Cristiane Correia Moraes, Marcos Leal Brioschi, Plínio Gasperin Jr, Stella Holzbach Oliari, Vivian C. Monteiro Pereira e Vinicius Budel, pesquisadores do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você que não teve o diagnóstico de câncer de mama a participar de um estudo intitulado "ANÁLISE E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA VIA IMAGEM INFRAVERMELHA (IIV)" onde será obtida a imagem de sua mama através de uma câmera que detecta a temperatura de sua mama através de imagem infravermelha. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.

O objetivo desta pesquisa é compreender melhor o câncer de mama e a forma de melhor diagnosticá-lo.

A pesquisa não envolve qualquer forma de tratamento, sendo que após a coleta das imagens, elas serão utilizadas para comparação com outros exames.

Caso você participe da pesquisa, será necessário submeter-se a um exame de termometria (avaliação da variação da temperatura da mama) e uma fotografia das mamas. Tanto a termometria quanto a fotografia são indolores e rápidas.

Um dos médicos ou residentes do Serviço de Mastologia deste Hospital, sob a orientação da Dr. Marcos Leal Brioschi, do Dr Vinicius Milani Budel, do Dr. Cleverton Spautz ou do Dr Plinio Gasparin serão responsáveis pelo seu atendimento respeitando o que consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

Para tanto você deverá comparecer no ambulatório de Mastologia do Hospital de Clínicas da UFPR para realizar o exame de termografia. Para a realização deste exame é necessário que você fique com a região do tronco desnuda posicionada em frente à câmera com as mãos elevadas a cabeça. Serão realizadas fotografias nas seguintes posições: frontal, oblíquas e laterais e da região dos olhos que levarão em torno de 20 (vinte) minutos.

Os benefícios esperados com essa pesquisa contribuirão com o avanço científico de forma a diagnosticar precocemente o câncer de mama. Além disto, a termografia é um exame que não apresenta contato direto com a mama e pode ser um aliado no acompanhamento do câncer de mama junto à mamografia e outros exames de diagnóstico de câncer de mama. Para tanto precisamos investigar por meio de pesquisas como esta a melhor maneira de interpretação dos exames termográficos.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanis do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Rua General Carneiro, 181 – Bloco Central – Térreo, Curitiba – PR. CEP 80.060-900. Telefone: (41) 3360-1041


MARIA JOSÉ MUCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do HC/UFPR
Matrícula 7462

A pesquisadora, bióloga e estudante de doutorado da Universidade Federal do Paraná (Telefone celular: [REDACTED], e-mail: [REDACTED] ou [REDACTED]), responsável por este estudo poderá ser contatada no Hospital de Clínicas, setor de mastologia, ou ainda por e-mail ou telefone para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. Caso você seja um paciente do HC, este fato não implicará na interrupção de seu atendimento que está assegurado dentro do Serviço de Mastologia do Hospital e em outros ambulatórios.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome e sim um código.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanis do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Rua General Carneiro, 181 – Bloco Central – Térreo, Curitiba – PR. CEP 80.060-900. Telefone: (41) 3360-1041

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo, do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do sujeito de pesquisa ou responsável legal)
Curitiba, ____/____/____.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE
Curitiba, ____/____/____.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanis do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Rua General Carneiro, 181 – Bloco Central – Térreo, Curitiba – PR. CEP 80.060-900. Telefone: (41) 3360-1041