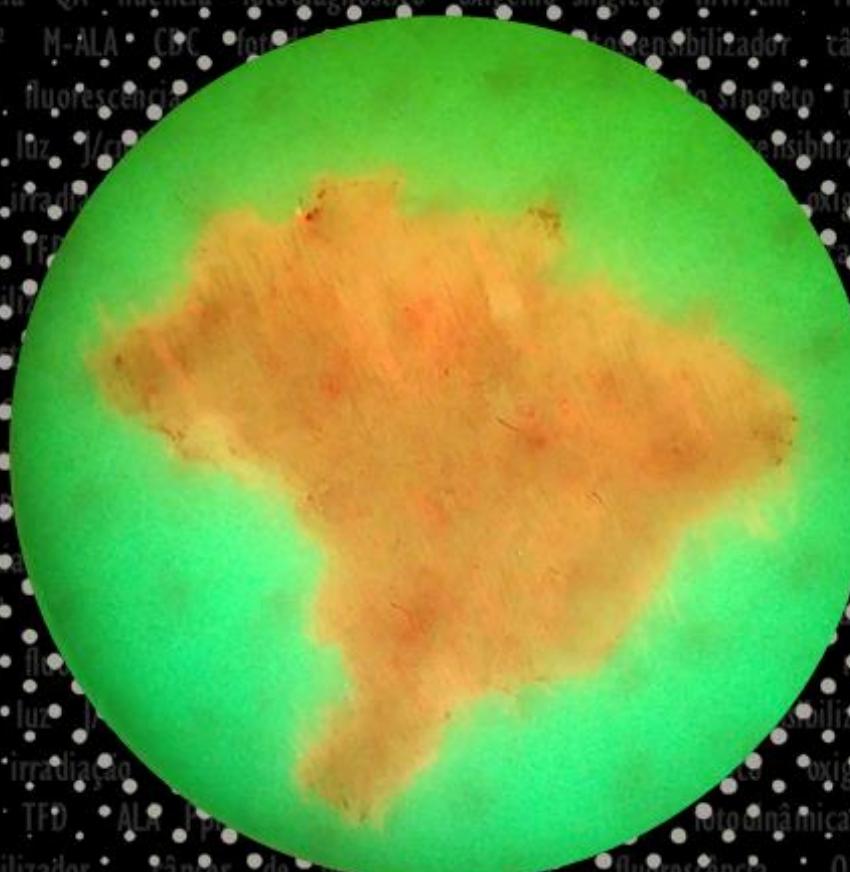


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA PROGRAMA TFD BRASIL

VOLUME 2
EDIÇÃO



VANDERLEI S. BAGNATO
MICHELLE B. REQUENA
ORGANIZADORES

Copyright© dos autores

Todos os direitos garantidos. Qualquer parte desta obra pode ser reproduzida, transmitida ou arquivada desde que levados em conta os direitos dos autores.

Vanderlei S. Bagnato e Michelle B. Requena [Organizadores]

Terapia fotodinâmica. São Carlos: Even3 Publicações Editora, 2023. 312 p.

ISBN 978-85-5722-550-3

1. Terapia fotodinâmica. 2. Câncer de pele não melanoma. 3. Lesões pré-malignas. 4. Estudo clínico. 5. Autores. I. Terapia fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil

CDD - 610

Capa: Michelle B. Requena. Mirian D. Stringasci, Lilian T. Moriyama e Dianeth Sara L. Bejar

Editor: Michelle Barreto Requena

Editora do e-book: Even3 Publicações

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programma-tfd-brasil-309087

Utilização da termografia na discriminação e no monitoramento de lesões de pele

Mirian D. Stringasci¹, Ana Gabriela Salvio², Lilian Tan Moryiama¹, David Sbrissa Neto³, Vanderlei Salvador Bagnato¹ e Cristina Kurachi¹

¹ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

² Departamento de Pele e Partes Moles, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

³ Departamento de ciências e tecnologia, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil

Devido às alterações metabólicas e de vascularização, os tumores apresentam temperaturas diferentes de um tecido sadio. As câmeras termográficas modernas apresentam boa qualidade de imagem e sensibilidade para diferenciar até 0,025 °C, além de ser uma técnica segura, não invasiva e que não causa dor ou desconforto ao paciente. Em nossos estudos temos mostrado que a termografia é promissora para auxiliar no diagnóstico de lesões de pele. Ela demonstrou grande sensibilidade e especificidade na discriminação de lesões clinicamente semelhantes e, se usada em conjunto com outra técnica, como a dermatoscopia, pode aumentar o poder individual de cada técnica no diagnóstico de lesões. Além disso, sua utilização no monitoramento do tratamento de lesões, por terapia fotodinâmica ou terapia fototérmica, por exemplo, podem garantir segurança e efetividade dos tratamentos.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605427

1 Introdução

Lesões tumorais, geralmente, apresentam diferença de temperatura se comparada ao tecido sadio. Isto ocorre devido à alteração vascular e do metabolismo celular. [1] Estas lesões apresentam grande crescimento celular, que aumenta a demanda de nutrientes no local, estimulando a angiogênese, ou seja, a vascularização da região, resultando na variação da temperatura. [2]

A radiação infravermelha emitida pela sua superfície pode ser detectada utilizando a técnica de termografia. Uma câmera termográfica registra a distribuição de temperatura na superfície de um corpo, detectando uma faixa de comprimentos de onda entre 7 e 14 μm no infravermelho distante. [2]

Na área da saúde, os primeiros usos da termografia ocorreram para o diagnóstico de câncer de mama na década de 1960, porém, o avanço de outras técnicas, como a mamografia e a ultrassonografia, que demonstraram maior sensibilidade e especificidade, levaram ao desuso da termografia a partir do fim da década de 1970. [2] Ao fim dos anos 2000, as câmeras termográficas mais modernas sofreram importantes avanços. Essas câmeras tiveram melhorias tanto na qualidade de imagem quanto na velocidade de sua aquisição, além de melhorias nas lentes que resultaram em alta resolução e [3] os detectores são capazes de diferenciar variações da ordem de 0,025 $^{\circ}\text{C}$. [2, 4]

Atualmente, aplicações médicas utilizando termografia têm despertado cada vez mais interesse, pois se trata de um técnica não-invasiva, que não causa incômodo ou dor ao paciente e é totalmente inofensiva à saúde (o paciente não recebe dose qualquer de radiação ionizante, ao contrário de outras técnicas). [5, 6]

O uso clínico da termografia tem se expandido e, além da detecção do câncer de mama, o uso para diagnóstico e monitoramento de outras doenças vêm sendo explorados, pois se sabe que a variação da temperatura de uma região pode ser alterada tanto pela presença de tumor, como por

outros fatores devido a mudanças endócrino-metabólicas e presença de inflamação. [2] Desta forma vários outros estudos vêm sendo desenvolvidos, como detecção de doenças vasculares, de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (LER/DORT), reumatismo, melanoma, doenças da glândula tireoide, entre outros. [7–11]

Em nosso grupo de pesquisa, vários estudos vêm sendo realizados com o uso da termografia em lesões de pele. Nestes estudos temos explorado a possibilidade de discriminar lesões clinicamente semelhantes, assim como monitorar o crescimento tumoral e o tratamento de lesões utilizando terapia fotodinâmica (TFD) e terapia fototérmica (TFT). [12–16]

2 Discriminação de lesões clinicamente semelhantes

Existem lesões que muitas vezes são clinicamente semelhantes a outras, sejam elas malignas, pré-malignas ou benignas. Ou seja, casos em que uma lesão benigna pode ter o mesmo aspecto visual de uma lesão maligna e vice-versa. O diagnóstico preciso destas lesões é de extrema importância, uma vez que as indicações de tratamentos para cada tipo de lesão podem ser completamente distintas.

Foi realizado um estudo na Fundação Hospital Amaral Carvalho com aprovação do Comitê de Ética (Parecer nº 1.171.682), no qual se buscou diferenciar lesões malignas de lesões benignas clinicamente semelhantes utilizando imagens termográficas. Foram incluídos os seguintes pares de lesões clinicamente semelhantes: carcinoma basocelular (CBC) nodular e nevo intradérmico (100 lesões de cada); carcinoma espinocelular (CEC) e queratose actínica (QA) (35 lesões de cada); melanoma e queratose seborreica pigmentada (QSP) (20 lesões de cada). [13]

A Figura 1 exemplifica uma imagem termográfica de uma lesão do tipo CEC, a região da lesão foi delimitada pelo círculo preto na imagem.

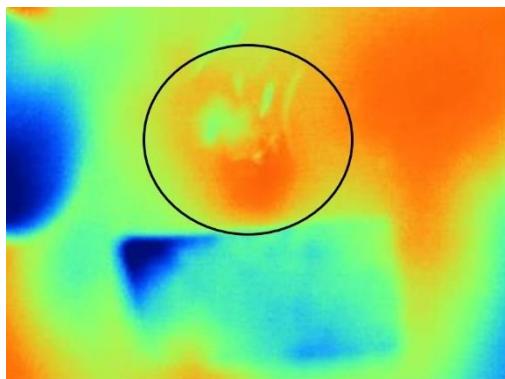


Figura 1. Imagem termográfica de uma lesão do tipo CEC. Área da lesão demarcada pelo círculo preto.

Na figura é possível observar aumento de temperatura ao redor da lesão (em vermelho), este aumento deve-se às características da lesão, como crescimento rápido e alta agressividade, o que também aumenta fatores angiogênicos. [17]

As imagens passaram por uma série de processamentos computacionais utilizando os softwares MatLab® e Weka® para utilização de um classificador binário chamado Máquina Vetorial de Suporte (MVS) para discriminar as lesões. Os valores encontrados de sensibilidade e de especificidade, ou seja, as taxas em que as lesões malignas e não malignas, respectivamente, foram identificadas corretamente estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 3. Valores de sensibilidade e especificidade para cada par de lesões clinicamente semelhante usando termografia

Lesões	Sensibilidade	Especificidade
CBC nodular e nevo intradérmico	0,74	0,64
CEC e QA	0,83	0,86
Melanoma e QSP	0,65	0,70

Se as características das lesões tivessem sido padronizadas (como tamanho, espessura e presença ou ausência de ulceração) estes valores poderiam ter sido maiores, apresentando maior poder de discriminação.

Porém, a baixa incidência de algumas lesões, como o melanoma, não permitiu que, ao longo dos 36 meses em que o estudo foi conduzido, obter número suficiente de dados de lesão. Um estudo mais longo certamente permitirá melhorar a sensibilidade e especificidade do método.

Ainda assim, os resultados sugerem que a termografia, associada a um software de processamento adequado das imagens, pode ser usada como ferramenta clínica auxiliar no diagnóstico de lesões de pele. Além disso, sugere-se que a utilização da termografia de maneira conjunta com outra técnica, como a dermatoscopia, pode melhorar o resultado individual de cada técnica na discriminação destes tipos de lesões.

A TFD tem sido indicada cada vez mais para o tratamento de CBC e de lesões pré-malignas, como as QA. Nos casos de CEC e melanoma, porém, este tratamento ainda é contraindicado devido à agressividade e o potencial de metastatização destas lesões. [18] Garantir que a lesão seja corretamente indicada à TFD é o primeiro passo para o sucesso no tratamento.

3 Monitoramento termográfico de lesões do tipo CBC tratadas com TFD

O monitoramento de 40 lesões do tipo CBC foi realizado durante a TFD usando imagens térmicas. Este estudo foi importante para melhor compreensão da conversão da dose de energia depositada no tecido durante o tratamento. [15] A figura 2 mostra um exemplo da termografia de uma lesão inicial e após uma sessão de tratamento por TFD.

No geral, as lesões demonstraram aumento de temperatura ao redor da lesão após a aplicação da luz. No processamento dessas imagens utilizando uma rotina em MatLab® para cálculo da temperatura média na região da lesão e na região circundante.

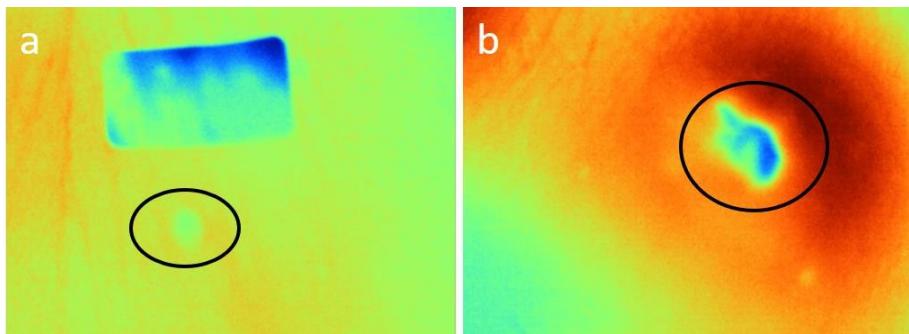


Figura 2. Imagens termográficas de uma lesão do tipo CBC durante uma sessão de TFD (a) inicialmente e (b) ao fim da irradiação.

Com base nos valores de temperaturas média calculados e equações para cálculos das taxas de energias, estimou-se que, apesar das aproximações realizadas:

- a maior parte da energia depositada é convertida em ação fotodinâmica (53,8%);
- a segunda maior parcela foi dissipada pela perfusão do sangue (37,2%);
- menos de 1% da energia total depositada se converteu em aquecimento local do tecido, demonstrando que o protocolo de TFD utilizado não apresentou componente térmica relevante para dano tecidual.

4 Monitoramento termográfico em tumor de modelo animal tratado com TFT

A TFT é uma opção de tratamento de tumores na qual um agente fototérmico se acumula nas células tumorais e, ao irradiar o tecido, a luz é absorvida por esse agente fototérmico e então convertida em calor que pode levar à morte celular por dano térmico. [19] Garantir que o tecido atinja temperaturas suficientes para causar dano é essencial para garantir a efetividade do tratamento.

Um estudo *in vivo* foi realizado com tumor induzido em pele de

camundongos. Como agente fototérmico utilizou-se o óxido de grafeno administrado sistemicamente por via intraperitoneal. O tratamento foi realizado com irradiação em comprimento de onda de 808 nm (infravermelho). Os tratamentos foram monitorados com imagens termográficas que mostraram que os tumores tratados alcançaram temperaturas de até 71,5 °C (aumento aproximado de 40 °C) causando morte tecidual na região do tumor irradiada. [16]

A termografia nesse tipo de tratamento aumenta a garantia de sua eficiência, pois é possível observar se toda área do tumor atingiu temperaturas suficientes para causar dano. Além disso, também é possível assegurar que o tecido sadio circundante não sofra aquecimento significativo para causar dano, tornando o procedimento mais seguro.

Referências bibliográficas

- [1] Gore JP, Xu LX. Thermal Imaging for Biological and Medical Diagnostics. In: Vo-dinh T (ed) *Biomedical Photonics*. 2003, pp. 446–457.
- [2] Kennedy D a, Lee T, Seely D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 9–16.
- [3] Ring FJ, Jones BF. Historical Development of Thermometry and Thermal Imaging in Medicine. In: *Medical infrared imaging - principles and practices*. 2013, pp. 2.1-2.6.
- [4] Niklaus F, Decharat A, Jansson C, *et al.* Performance model for uncooled infrared bolometer arrays and performance predictions of bolometers operating at atmospheric pressure. *Infrared Phys Technol* 2008; 51: 168–177.
- [5] Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17: 1019–1027.
- [6] Kerr J, Zealand N. *Review of the effectiveness of infrared thermal imaging (thermography) for population screening and diagnostic testing of breast cancer*. 2004.
- [7] Brioschi ML, Macedo JF, Macedo RDAC. Termometria cutânea: novos conceitos. *J Vasc Br* 2003; 2: 151–160.

Técnicas ópticas para diagnóstico e processamento de dados

- [8] Brioschi ML, Cherem AJ, Ruiz RC, *et al.* O uso da termografia infravermelha na avaliação do retorno ao trabalho em programa rehabilitation program (PRA). *Acta Fisiatr* 2009; 16: 87–92.
- [9] Brioschi ML, Yeng LT, Matilde E, *et al.* Utilização da Imagem Infravermelha em Reumatologia Infrared Imaging Use in Rheumatology. 2007; 42–51.
- [10] Shada AL, Dengel LT, Petroni GR, *et al.* Infrared thermography of cutaneous melanoma metastases. *J Surg Res* 2013; 182: e9–e14.
- [11] Helmy A, Holdmann M, Rizkalla M. Application of thermography for non-invasive diagnosis of thyroid gland disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55: 1168–1175.
- [12] Stringasci MD, Moriyama LT, Salvio AG, *et al.* Thermographic diagnostics to discriminate skin lesions: a clinical study. In: Kurachi C, Svanberg K, Tromberg BJ, *et al.* (eds). 2015, p. 953135.
- [13] Stringasci MD, Salvio AG, Neto DS, *et al.* Discrimination of benign-versus-malignant skin lesions by thermographic images using support vector machine classifier. *J Appl Phys* 2018; 124: 044701.
- [14] Stringasci MD, Moriyama LT, Grecco C, *et al.* Monitoring of Ehrlich tumor growth using thermal image. In: *Biomedical Optics 2016*. Washington, D.C.: OSA, 2016, p. JM3A.40.
- [15] Stringasci MD, Salvio AG, Moriyama LT, *et al.* Energy analysis of PDT using thermography during the treatment of basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 29: 101586.
- [16] Romero MP, Buzzo HH, Stringasci MD, *et al.* Graphene Oxide Theranostic Effect: Conjugation of Photothermal and Photodynamic Therapies Based on an *in vivo* Demonstration. *Int J Nanomedicine* 2021; Volume 16: 1601–1616.
- [17] Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, *et al.* Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 469–475.
- [18] Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, *et al.* European dermatology forum guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatology*; 25. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1684/ejd.2015.2570.
- [19] Jianbo C, Hengqing A, Xinglu H, *et al.* Monitoring of the tumor response to nano-graphene oxide-mediated photothermal/photodynamic therapy by diffusion-weighted and BOLD MRI. *Nanoscale* 2016; 8: 10152–10159.