

**Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto**



**Caracterização Funcional e Fisiológica de Pacientes  
com Neoplasia da Mama**

Joana Isabel Gonçalves Moreira

Dissertação realizada no âmbito do

Mestrado em Engenharia Biomédica

Orientador: Ricardo Vardasca, PhD

Co-orientador: Joaquim Gabriel Mendes, PhD

Outubro, 2017

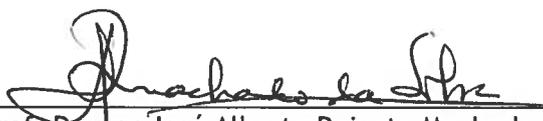


A Dissertação intitulada

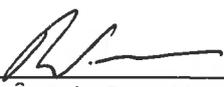
“Caracterização Funcional e Fisiológica de Pacientes com Neoplasia da Mama”

foi aprovada em provas realizadas em 11-10-2017

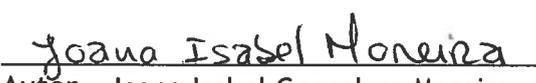
o júri

  
Presidente Prof. Doutor José Alberto Peixoto Machado da Silva  
Professor Associado do Departamento de Engenharia Eletrotécnica e de Computadores da  
FEUP - U.Porto

  
Prof. Doutor Luís João Rodrigues das Neves Correia Mourão  
Professor Adjunto do Instituto Superior de Engenharia do Porto do Instituto Politécnico do  
Porto

  
Doutor Ricardo Ângelo Rosa Vardasca  
Investigador externo do Departamento de Engenharia Mecânica da FEUP - U.Porto

O autor declara que a presente dissertação (ou relatório de projeto) é da sua exclusiva autoria e foi escrita sem qualquer apoio externo não explicitamente autorizado. Os resultados, ideias, parágrafos, ou outros extratos tomados de ou inspirados em trabalhos de outros autores, e demais referências bibliográficas usadas, são corretamente citados.

  
Autor - Joana Isabel Gonçalves Moreira

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



# Resumo

Uma neoplasia é o processo resultante do crescimento anormal, descontrolado e progressivo de tecido, através da proliferação celular. Quando uma neoplasia (ou tumor) é maligna, é designada por cancro. Neste contexto, destaca-se o cancro da mama, o tipo de cancro mais comum entre as mulheres e que corresponde à segunda causa de morte por cancro, na mulher. Em Portugal, anualmente são detetados cerca de 6.000 novos casos de cancro da mama. Atenção é requerida na identificação, monitorização e avaliação dos seus tratamentos.

A termografia é um método que permite monitorizar a distribuição da temperatura de largas áreas à superfície da pele, sendo inócuo, não invasivo e não ionizante. Na área da oncologia, nomeadamente na caracterização de neoplasias da mama, a termografia pode ter um papel na documentação dos casos de cancro da mama, uma vez que tem capacidade de monitorização em tempo real dos sistemas microvascular periférico e nervoso autónomo que estão sujeitos a alterações provocadas por neoplasias da mama.

Este projeto pretende investigar a utilização da termografia médica na avaliação fisiológica e funcional de pacientes já diagnosticados com neoplasia da mama. Para tal, foram correlacionados os achados dos termogramas da mama para as diferentes perspetivas/vistas (frontal e lateral esquerda e direita) com outros métodos de imagem médica, tais como Mamografia, Ressonância Magnética, Ultrassonografia (ecografia mamária) e Medicina Nuclear (ex: PET).

Desta investigação resultou a definição de um protocolo de recolha e análise de imagens termográficas das mamas de mulheres. Dada a necessidade de recolher várias imagens da mesma mulher e também entre mulheres diferentes, causando alterações na posição e tamanho nas regiões de interesse (ROI) das imagens térmicas, a padronização dessas ROIs foi fundamental para que o processo fosse automatizado. Apesar da elaboração de um protocolo de recolha e análise, não se verificou correlação entre os achados clínicos e os dados fisiológicos (distribuição da temperatura nas mamas).

Contudo, concluiu-se que um trabalho futuro mais completo é muito importante, pois possibilita o maior conhecimento da fisiologia do cancro da mama, que facilita a monitorização de tratamentos, e conseqüentemente, leva a uma melhoria no cuidado destes doentes.

**Palavras chave:** *Caracterização, Monitorização, Neoplasia da mama, Termografia médica.*



# Abstract

A neoplasm is a resulting process from an uncontrolled and progressive growth of tissue through cell proliferation. When a neoplasm (or tumor) is malignant, it is called cancer. In this context, breast cancer, the most common type of cancer among women and is the second leading death cause from cancer. In Portugal, about 6.000 new cases of breast cancer are detected each year. Attention is required in the treatments identification, monitoring and evaluation.

Thermography is a method that allows monitoring the temperature distribution of large areas of skin surface, being innocuous, non-invasive and non-ionizing. In oncology, namely in the characterization of breast neoplasm, thermography may have an important role in the documentation of breast cancer, since it has the ability of real-time monitoring of peripheral microvascular and autonomic nervous systems that are subject to changes caused by breast neoplasms.

This project aims to investigate the use of medical thermography in the physiological and functional evaluation of patients already diagnosed with breast neoplasia. To do this, the findings of breast thermograms of the different views (frontal, upper, as well as left and right side) will be correlated with other medical imaging methods, such as Mammography, Magnetic Resonance, Ultrasonography and Nuclear Medicine (e.g. PET).

This investigation resulted in the definition of a protocol for the collection and analysis of symptomatic women breast thermographic images. Given the need to collect several images of the same woman and between different women, causing changes in the position and size in the regions of interest (ROI) of thermal images, the standardization of these ROIs was fundamental so that the process was automated.

Despite the collection and analysis protocol elaboration, there was no correlation between the clinical findings and the physiological data (breast temperature distribution).

However, it was concluded that a complete future work is very important, since it makes possible a better knowledge of physiology of breast cancer, which facilitates the monitoring of treatments and, consequently, leads to a better care.

**Key-words:** *Breast neoplasm, Characterization, Medical Thermography, Monitoring.*



# Agradecimentos

Quero começar por agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Ricardo Vardasca por ter conduzido o trabalho de forma dedicada e ter estado sempre disponível para esclarecer qualquer tipo de dúvida que ia surgindo. Além disso, queria também agradecer pela tranquilidade transmitida, por todo o empenho, rigor científico, ideias, sugestões e opiniões durante todo o trabalho.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer ao meu co-orientador Prof. Doutor Joaquim Gabriel, pela simpatia e motivação desde o início deste estudo, para além da vontade em ajudar em qualquer dificuldade encontrada.

Gostava de demonstrar o apreço, que me foi sugerido, pelo projeto NORTE-01-0145-FEDER-000022 - SciTech - Science and Technology for Competitive and Sustainable Industries, cofinanciado pelo Programa Operacional Regional do Norte (NORTE2020), financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) e pela FCT - Fundação para a Ciência e Tecnologia sobre o projeto (PEst-OE/EME/LA0022/2013).

Ao Dr. Joaquim Abreu de Sousa pelo apoio e todas as sugestões que contribuíram para a conceção de um projeto melhor, e à Dr.<sup>a</sup> Cátia Ribeiro pela cooperação e disponibilidade cruciais para a finalização do estudo.

À equipa de enfermagem do IPO-Porto da clínica da mama pela ajuda e simpatia.

Às pacientes do IPO-Porto e às voluntárias da FEUP participantes no estudo, um grande obrigado pela colaboração.

Um grande obrigado aos meus amigos, aos de adolescência e aos de curso que me acompanharão para a vida e que se mantiveram persistentes ao meu lado neste percurso.

Por último, mas não menos importante, quero deixar um especial agradecimento à minha família. Em especial aos meus pais, ao meu irmão e namorado pela preocupação demonstrada, pelo apoio, paciência e carinho transmitidos durante este semestre.



# Índice

Resumo .....	i
Abstract .....	iii
Agradecimentos .....	v
Índice .....	vii
Lista de figuras .....	ix
Lista de tabelas .....	xiii
Abreviaturas e símbolos.....	xv
<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>17</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>17</b>
1.1 Motivação e enquadramento .....	17
1.2 Finalidade .....	20
1.3 Estrutura .....	20
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>23</b>
<b>Revisão da literatura .....</b>	<b>23</b>
2.1 Anatomia e fisiologia da mama .....	23
2.1.1 Vasculatura, sistema linfático e inervação da mama .....	24
2.1.2 Dermatomas .....	27
2.1.3 Avaliação da mama - método dos quadrantes e método do relógio .....	29
2.2 Classificação histológica das neoplasias da mama .....	30
2.3 O cancro da mama: fatores de risco .....	31
2.4 Técnicas de imagem médica para monitorização da mama .....	32
2.4.1 Mamografia .....	33
2.4.2 Ultrassonografia (US).....	34
2.4.3 Ressonância Magnética (MRI) .....	36
2.4.4 Tomografia por Emissão de Positrões (PET).....	38
2.4.5 Termografia.....	41
2.5 Tratamento quimioterápico .....	54
2.5.1 Quimioterapia primária ou neoadjuvante .....	54
<b>Capítulo 3 .....</b>	<b>57</b>

<b>Metodologia.....</b>	<b>57</b>
3.1 Questões éticas .....	57
3.2 Equipamento e <i>software</i> .....	58
3.3 Caracterização da amostra .....	59
3.4 Protocolo de captura .....	62
3.5 Protocolo de análise .....	65
3.6 Tratamento estatístico .....	66
<b>Capítulo 4.....</b>	<b>69</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>69</b>
4.1 Características individuais e temperatura superficial da mama .....	69
4.1.1 Grupo de controlo .....	69
4.1.2 Grupo oncológico .....	70
4.2 Características individuais e malignidade .....	79
4.3 Caracterização térmica da mama pelo método dos quadrantes .....	81
4.3.1 Região QSE .....	81
4.3.2 Região QSI .....	84
4.3.3 Região QIE.....	86
4.3.4 Região QII .....	89
4.3.5 Região Mamilo .....	91
4.4 Caso de estudo: caracterização térmica da mama após tratamento quimioterápico neoadjuvante .....	94
<b>Capítulo 5.....</b>	<b>97</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>97</b>
5.1 Características individuais e temperatura superficial da mama .....	97
5.2 Características individuais e malignidade .....	99
5.3 Caracterização térmica da mama pelo método dos quadrantes .....	100
5.4 Caso de estudo: caracterização térmica da mama após tratamento quimioterápico neoadjuvante .....	104
<b>Capítulo 6.....</b>	<b>105</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>105</b>
<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>107</b>

## Lista de figuras

Figura 1. Anatomia da mama. Cortes representativos da circulação sanguínea, glândulas mamárias e sistema ductal [13][15].	24
Figura 2. Vascularização arterial da glândula mamária [17]	25
Figura 3. Drenagem venosa da glândula mamária [18]	25
Figura 4. Inervação da glândula mamária [21]	26
Figura 5. Vasos e gânglios linfáticos da glândula mamária [20]	27
Figura 6. Representação dos dermatomas [24]	28
Figura 7. Método dos quadrantes - Frequência de neoplasias malignas da mama.	29
Figura 8. Modelo de localização da mama - Modelo de relógio	30
Figura 9. Espectro eletromagnético Infravermelho [81]	41
Figura 10. Esquematização do mecanismo de termorregulação [89]	43
Figura 11. Processos de transferência de calor [92]	44
Figura 12. 1- Síntese e liberação de óxido nítrico pelos tumores; 2- Ocorrência da vasodilatação, que promove o transporte de fatores de crescimento; 3 - Estimulação da angiogênese; 4 - Indução do aumento e proliferação do tumor. [108]	46
Figura 13. Fatores principais indicativos de termograma anormal [107]	49
Figura 14. Fatores secundários indicativos de termograma anormal [107]	50
Figura 15. Impacto da quimioterapia neoadjuvante na redução de um tumor de mama	55
Figura 16. Câmara térmica FLIR E60	58
Figura 17. Distribuição da humidade relativa das salas de recolha, para cada grupo	60
Figura 18. Distribuição da temperatura das salas de recolha, para cada grupo	60
Figura 19. Esquema exemplificativo da ordem de etapas do teste estático	63
Figura 20. Esquema exemplificativo da ordem de etapas do teste dinâmico	64
Figura 21. Esquema de análise tendo em conta as Regiões de Interesse	65

Figura 22. Distribuição média da temperatura por ROI	70
Figura 23. Simetria térmica média entre ROIs	70
Figura 24. Prevalência do tipo de neoplasia da mama	71
Figura 25. Prevalência da localização da neoplasia por quadrante	73
Figura 26. Prevalência da localização das neoplasias por mama e quadrante	73
Figura 27. Distribuição dos quadrantes afetados por tipo de neoplasia	74
Figura 28. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QSE da mama direita (N=8) e em doentes com neoplasia maligna no QSE da mama esquerda (N=4)	74
Figura 29. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QSE (N=12)	74
Figura 30. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QSI da mama direita (N=3) e em doentes com neoplasia maligna no QSI da mama esquerda (N=1)	75
Figura 31. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QSI (N=4)	75
Figura 32. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QIE da mama direita (N=3) e em doentes com neoplasia maligna no QIE da mama esquerda (N=3)	75
Figura 33. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QIE (N=6)	75
Figura 34. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QII da mama direita (N=1)	76
Figura 35. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QII (N=1)	76
Figura 36. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QSE da mama direita (N=2) e em doentes com neoplasia benigna no QSE da mama esquerda (N=1)	76
Figura 37. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QSE (N=3)	77
Figura 38. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QSI da mama esquerda (N=2)	77
Figura 39. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QSI (N=2)	77
Figura 40. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QIE da mama esquerda (N=1)	78
Figura 41. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QIE (N=1)	78
Figura 42. Distribuição da história familiar por tipo de neoplasia	80
Figura 43. Recuperação térmica do QSE da mama direita após estimulação	81
Figura 44. Recuperação térmica do QSE da mama esquerda após estimulação	82
Figura 45. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QSE afetado	83
Figura 46. Recuperação térmica do QSI da mama direita após estimulação	84
Figura 47. Recuperação térmica do QSI da mama esquerda após estimulação	84

Figura 48. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QSI afetado	86
Figura 49. Recuperação térmica do QIE da mama direita após estimulação	87
Figura 50. Recuperação térmica do QIE da mama esquerda após estimulação	87
Figura 51. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QIE afetado	89
Figura 52. Recuperação térmica do QII da mama direita após estimulação	89
Figura 53. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QII afetado	91
Figura 54. Recuperação térmica do Mamilo da mama direita após estimulação	91
Figura 55. Recuperação térmica do Mamilo da mama esquerda após estimulação	92
Figura 56. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o Mamilo	93
Figura 57. Imagens térmicas estáticas antes e após tratamento neoadjuvante	95
Figura 58. Imagens térmicas dinâmicas antes e após tratamento neoadjuvante	95
Figura 59. Distribuição da temperatura na mama afetada antes e depois do tratamento quimioterápico neoadjuvante	96
Figura 60. Padrão de recuperação térmica antes e após o tratamento quimioterápico	96
Figura 61. Simetria térmica entre as diferentes regiões da mama	96



# Lista de tabelas

Tabela 1. Vantagens e limitações da Mamografia	34
Tabela 2. Vantagens e limitações da Ultrassonografia	36
Tabela 3. Vantagens e limitações da Ressonância Magnética	38
Tabela 4. Vantagens e limitações do PET	40
Tabela 5. Vantagens e limitações da Termografia	53
Tabela 6. Comparação entre os diferentes métodos de imagem médica	53
Tabela 7. Principais especificações da câmara térmica FLIR E60 [154]	59
Tabela 8. Condições de temperatura e HR das salas de recolha	60
Tabela 9. Critérios de inclusão e exclusão do estudo	61
Tabela 10. Especificações gerais dos grupos em estudo - Parte I	61
Tabela 11. Especificações gerais dos grupos em estudo - Parte II	62
Tabela 12. Análise estatística - Testes paramétricos vs. não-paramétricos	66
Tabela 13. Especificações gerais do tamanho da lesão e da sua distância à pele	71
Tabela 14. Achados patológicos significativos	72
Tabela 15. Relação entre a forma de apresentação e o tamanho da lesão	73
Tabela 16. Prevalência da malignidade por faixas etárias	79
Tabela 17. Prevalência da malignidade por classes do IMC	79
Tabela 18. Prevalência da malignidade por tamanho da mama	79
Tabela 19. Prevalência da malignidade de acordo com a menarca	80
Tabela 20. Prevalência da malignidade com os antecedentes familiares	80
Tabela 21. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica	82
Tabela 22. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita	83
Tabela 23. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda	83
Tabela 24. Teste de U Mann-Whitney do gradiente térmico entre regiões da mama	84
Tabela 25. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica	85
Tabela 26. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita	85
Tabela 27. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda	85

Tabela 28. Teste de U Mann-Whitney do gradiente entre regiões da mama	86
Tabela 29. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica	87
Tabela 30. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita	88
Tabela 31. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda	88
Tabela 32. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama	89
Tabela 33. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica	90
Tabela 34. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita	90
Tabela 35. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama	91
Tabela 36. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica	92
Tabela 37. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita	93
Tabela 38. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda	93
Tabela 39. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama	94
Tabela 40. Condições de temperatura e HR antes e após tratamento quimioterápico	94

# Abreviaturas e símbolos

## Lista de abreviaturas

ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
AWBU	Automated Whole Breast Ultrasonography
BCDDP	Breast Cancer Detection Demonstration Project
BI-RADS	Breast Imaging - Reporting and Data System
CDI	Carcinoma Ductal Invasor
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CEDM	Mamografia Digital com Contraste
CLI	Carcinoma Lobular Invasor
CLIS	Carcinoma Lobular In Situ
CT	Tomografia Computorizada
DTI	Imagem Térmica Dinâmica
FDG	Fluorodesoxiglicose
FEUP	Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto
HLA	Hiperplasia Lobular Atípica
HR	Humidade Relativa
IMC	Índice de Massa Corporal
ISO	International Organization for Standardization
IPO	Instituto Português de Oncologia
MRI	Ressonância Magnética
MRS	Espectroscopia por Ressonância Magnética
NEDT	Noise Equivalent Differential Temperature
NPV	Valor Preditivo Negativo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEM	Mamografia por Emissão de Positrões
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PIB	Produto Interno Bruto
PPV	Valor Preditivo Positivo
QIE	Quadrante Inferior Externo
QII	Quadrante Inferior Interno
QSE	Quadrante Superior Externo
QSI	Quadrante Superior Interno
ROI	Regiões de Interesse
T	Temperatura
US	Ultrassonografia

## Lista de símbolos

$\varepsilon$	Emissividade
$\sigma$	Constante de Stefan-Boltzman

# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1 Motivação e enquadramento

As principais motivações para a realização deste estudo é a problemática do cancro da mama aliada à procura eminente de novos métodos de imagem médica que permitam identificar de forma cada vez mais eficaz e adequada à sua fisiologia, nomeadamente lesões internas, como é o caso das neoplasias.

Uma neoplasia é o processo resultante do crescimento anormal, descontrolado e progressivo de tecido, através da proliferação celular. Quando uma neoplasia (ou tumor) é maligna, é designada por cancro. O cancro tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública à escala mundial, tanto nos países desenvolvidos, como nos países em vias de desenvolvimento.

Neste contexto destaca-se o cancro da mama, que é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres e corresponde à segunda causa de morte por cancro. Esta doença tem maior incidência em mulheres com idades superiores a 40 anos, no entanto também pode atingir mulheres mais jovens, especialmente no caso de predisposição genética [1]. Em Portugal, anualmente são detetados cerca de 6.000 novos casos de cancro da mama, e 1.500 mulheres morrem com esta doença. O cancro da mama é uma das enfermidades com maior impacto na nossa sociedade, não só por ser muito frequente, e associado a uma imagem de grande gravidade, mas também porque agride um órgão cheio de simbolismo na maternidade e na feminilidade [2].

O cancro da mama na mulher, tem também um papel marcante na economia portuguesa. Em 2014, o custo direto atribuído ao cancro da mama foi de 146,1 milhões €, cerca de 1,4% do orçamento total da saúde em Portugal. Os custos indiretos somaram 163,3 milhões €, refletindo a relativa juventude das mulheres com cancro da mama. O peso económico do cancro da mama é substancial, totalizando 309 milhões €, cerca de 0.18% do PIB português [3].

O cancro da mama na mulher representa assim um grande desafio, tendo em conta o seu impacto, os custos e as complexidades associadas. Por isso, uma melhor caracterização do cancro da mama e suas lesões percursoras é essencial, permitindo assim longas sobrevivências e com qualidade de vida. O diagnóstico clínico é realizado frequentemente através de técnicas de imagem radiológicas, como a mamografia de raio-X, a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (MRI) [4]. As técnicas de medicina nuclear, como o PET, têm vindo também a desempenhar um papel crescente na decisão do diagnóstico clínico e definição do estágio do cancro da mama [5].

A Mamografia é o método de imagem mais comum para o diagnóstico de lesões palpáveis e não palpáveis da mama, sendo o mais sensível em mulheres com idades iguais ou superiores a 45 anos. Deste modo, permite a identificação precoce do cancro da mama. Este exame utiliza uma dose mínima de radiação e permite obter imagens da mama com alto contraste e alta resolução dos tecidos através de um equipamento especializado [4][6].

A Ultrassonografia (US ou ecografia mamária) é um exame indolor, não dependente de radiação que, através de uma sonda, utiliza os ultrassons que fornecem dados acerca da textura do estroma mamário e das características estruturais e dimensionais de possíveis nódulos (quísticos ou sólidos). Funciona muitas vezes como método de eleição tanto na mulher jovem pela maior densidade da mama (característica vantajosa na observação do exame), como na mulher grávida por contraindicação da mamografia. É também um método bastante útil na avaliação da axila e lesões não palpáveis [4][6].

A Ressonância Magnética Mamária (MRI) é um exame médico de imagem que, através da injeção de um contraste nas veias, permite estudar a anatomia da mama, nomeadamente as alterações da sua forma, e o funcionamento da mama e dos nódulos presentes (o modo como os nódulos recebem e expulsam o contraste, ajuda a perceber se são benignos ou malignos). Este é um método muito sensível, não ionizante e proporciona imagens diagnósticas de elevada qualidade na deteção do cancro da mama e na recidiva tumoral [4][6][7].

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma técnica de imagem médica que recorre à administração de moléculas na corrente sanguínea, como a glicose, que incluem um componente radioativo (radionuclídeo). O objetivo é examinar a base molecular das funções biológicas normais das células e a sua falha contra determinadas doenças [8]. Sabe-se que as células cancerosas crescem rapidamente e por isso absorvem grandes quantidades de moléculas radioativas. O PET é um exame inócuo e de simples execução. Ao permitir observar as mudanças dos alvos moleculares de interesse nos organismos vivos, o seu resultado pode ser determinante na decisão diagnóstica de um paciente [8][9].

É de notar que todos os métodos de rastreio atuais apresentam os seus inconvenientes. A mamografia induz radiação indesejável ao paciente, que pode despoletar a doença, é um exame desconfortável e envolve a necessidade de equipamento específico; a US implica uma dependência muito grande do operador e tem menor sensibilidade em mamas adiposas e involutivas (pós-menopausa); já a MRI não pode ser realizada por pacientes com implantes metálicos e pacemakers e é indicada em situações específicas (pessoas que herdaram alterações genéticas de alto risco para o

cancro da mama; imagens não claras tanto na mamografia como na ecografia mamária etc.). Tal como o exame PET, para além de muito dispendiosa, não está disponível em todos os locais [4][6][7].

No entanto, os avanços e as melhorias nas tecnologias de imagem são contínuos e melhoram a sensibilidade da deteção e identificação do cancro da mama. Apesar dos progressos, ainda nenhuma modalidade é capaz de identificar e caracterizar todas as anormalidades que possam surgir na mama sendo, por isso, importante o desenvolvimento de abordagens caracterizadas pela fusão de diferentes técnicas [10].

Neste sentido, a termografia infravermelha tem-se revelado um método promissor, sendo ela a ferramenta de estudo deste projeto de investigação. A termografia é um método de imagem que se baseia no mapeamento da temperatura da superfície da pele, através da medição da radiação infravermelha emitida pelo corpo. Essa medição é feita com a utilização de uma câmara termográfica especializada na deteção de diferentes níveis de temperatura. A termografia é indolor, não invasiva, não ionizante e não põe em risco o paciente [11]. As suas limitações passam pela necessidade de um ambiente controlado quando se procede à captura e registo de imagens, para além de fornecer única e exclusivamente informação acerca da temperatura superficial.

Na medicina, a termografia é utilizada como um teste fisiológico na medida em que mede as alterações funcionais subtis que podem ser causadas por diversas condições muitas vezes associadas a vasodilatação, hiperperfusão, hipermetabolismo, hipervascularização que geram uma fonte de calor de temperatura mais elevada [12].

A aquisição das imagens térmicas das mamas das voluntárias começa pela marcação das regiões de interesse (ROI), para que sejam facilitados o registo e a posterior análise de cada termograma.

Deste modo, é permitida a avaliação em tempo real, nomeadamente dos sistemas microvascular periférico e nervoso autónomo, uma vez que as neoplasias da mama podem provocar alterações nesses sistemas.

## 1.2 Finalidade

Este trabalho de investigação tem como finalidade correlacionar os achados dos métodos de imagem médica convencionais, como a Mamografia, a Ultrassonografia (US ou ecografia mamária), Ressonância Magnética (MRI) e Medicina Nuclear (ex: PET) com os termogramas das mamas, obtidos das participantes no estudo. Embora as demais modalidades de imagem médica já estejam disponíveis há vários anos, nunca foi feita uma correlação dos achados das mesmas como método de diagnóstico complementar/ diferenciado. Assim, com este trabalho pretende-se relacionar a localização e extensão com a respetiva informação fisiológica superficial (temperatura da pele).

De modo a melhorar o procedimento de análise da imagem, esperam-se desenvolvimentos na identificação de pontos de controlo anatómicos (como os quadrantes da mama) para ajudar na padronização da análise. Sendo assim fundamental, o desenvolvimento de uma metodologia de caracterização da distribuição térmica da superfície da pele em mamas de mulheres sintomáticas, através da recolha e análise de dados, realizadas no IPO do Porto, de uma amostra sintomática voluntária.

## 1.3 Estrutura

Este documento apresenta-se dividido em 6 partes. O capítulo atual, denominado de Introdução, faz a apresentação do tema, a finalidade e a estrutura do seu conteúdo.

O Capítulo 2 - Revisão da Literatura - está dividido em duas secções. A primeira centra-se na caracterização da mama onde é descrita a sua anatomia, a inervação, o padrão vascular, o sistema linfático e os métodos de avaliação da mama. A segunda parte caracteriza as modalidades de imagem médica para monitorização da mama. Nesta secção está também presente uma tabela comparativa entre publicações de 2004 a 2017.

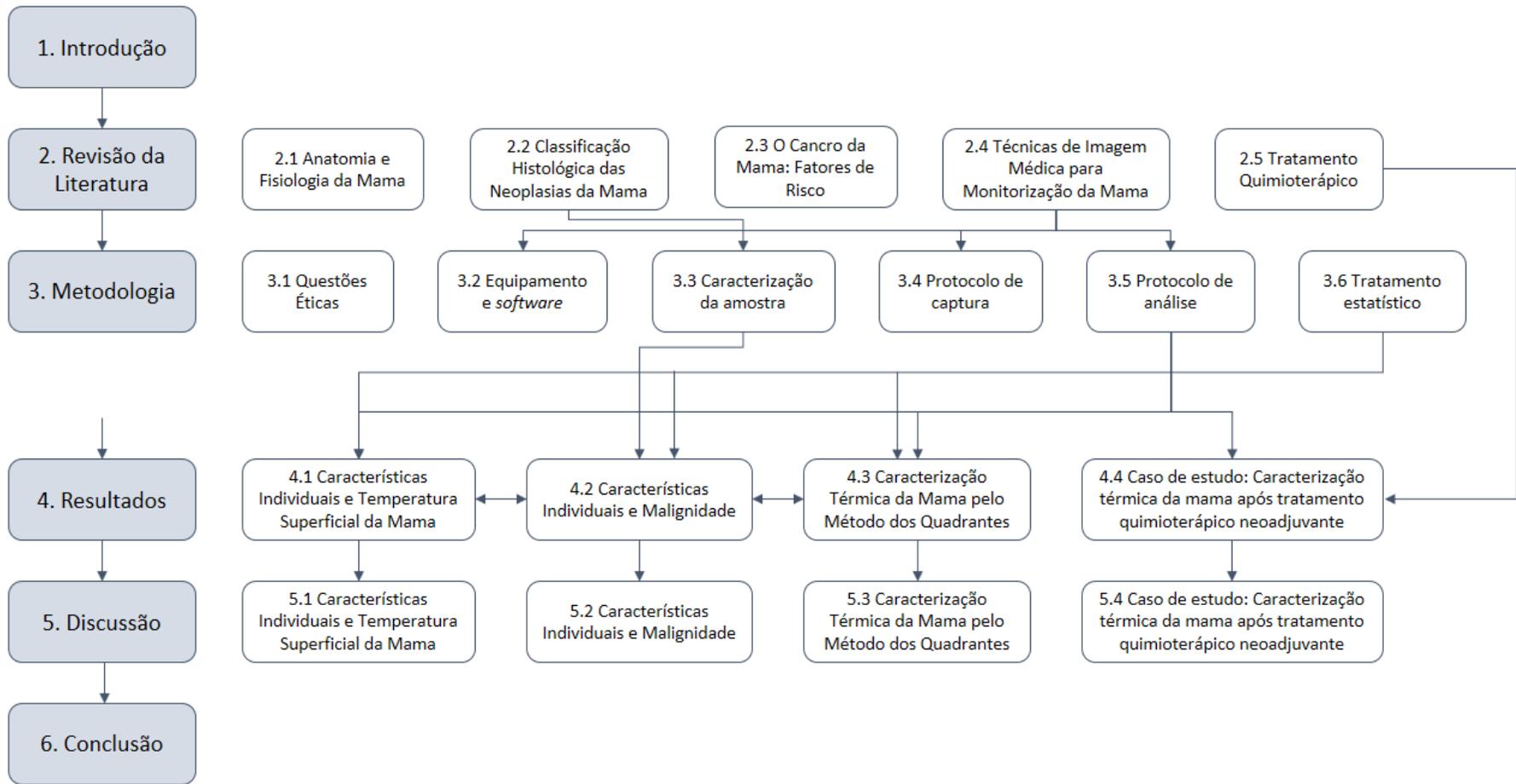
O Capítulo 3 apresenta a metodologia usada no estudo. Aqui está também incluída a caracterização das experiências e dos métodos de análise.

No Capítulo 4 são expostos os Resultados obtidos após análise dos dados recolhidos.

No Capítulo 5 - Discussão - são debatidos os resultados e o que se pode aferir deles.

Finalmente, no Capítulo 6, são demonstradas as principais conclusões do estudo.

Na figura seguinte são apresentadas as relações dos diferentes conteúdos desta dissertação.





# Capítulo 2

## Revisão da literatura

A revisão da literatura começa com uma breve descrição da anatomia e fisiologia da mama. Posteriormente, são expostas as diferentes classificações histológicas das neoplasias, sendo também referidos alguns dos fatores que representam um risco para o aparecimento de cancro da mama.

As técnicas de imagem médica para monitorização da mama são exploradas, onde se inclui a termografia infravermelha.

Por último, é descrito o tratamento quimioterápico neoadjuvante (pré-cirúrgico) que tem grande influência na redução do tamanho da neoplasia.

### 2.1 Anatomia e fisiologia da mama

Do ponto de vista anatómico, a mama é um órgão cuja estrutura reflete a sua principal função: a produção de leite para lactação. Nela encontram-se localizadas as glândulas mamárias (Figura 1), responsáveis pela produção de leite e estão localizadas na face anterior do tórax. As glândulas mamárias são glândulas sudoríparas modificadas. Em ambos os sexos, nas mamas encontra-se no ponto central o mamilo, rodeado por uma aréola circular pigmentada [13][14].

Numa mulher adulta, habitualmente cada glândula mamaria é constituída por 15 a 20 lobos cobertos por uma quantidade considerável de tecido adiposo. A forma característica da mama é conferida por este tecido. Os lobos de cada glândula mamária formam uma massa cónica, com o mamilo situado no vértice. Cada lobo possui um único canal galactóforo (ducto) que termina à superfície do mamilo, de forma independente. A uma pequena profundidade da superfície areolar, o canal galactóforo dilata-se e toma a forma de fuso, para formar o seio galactóforo, onde se acumula

o leite produzido. Na fase de secreção formam-se os alvéolos (sacos secretores) que no seu conjunto têm a forma de ácinos [13][14].

As mamas são suportadas e mantidas na sua posição por um grupo de ligamentos suspensores da mama ou ligamentos suspensores de Cooper. Estes ligamentos estendem-se da fáscia superficial do músculo grande peitoral até à pele que cobre as glândulas mamárias. Contudo, nas mulheres mais velhas estes ligamentos enfraquecem e alongam-se, tornando as mamas mais descaídas do que as das jovens [13][14].

Os mamilos são zonas muito sensíveis à estimulação tátil, à qual respondem com ereção. Esta é produzida pela contração da musculatura lisa que faz parte da constituição da aréola e do próprio mamilo. Estas fibras musculares lisas respondem de forma semelhante à excitação sexual em geral [13] e ao frio.

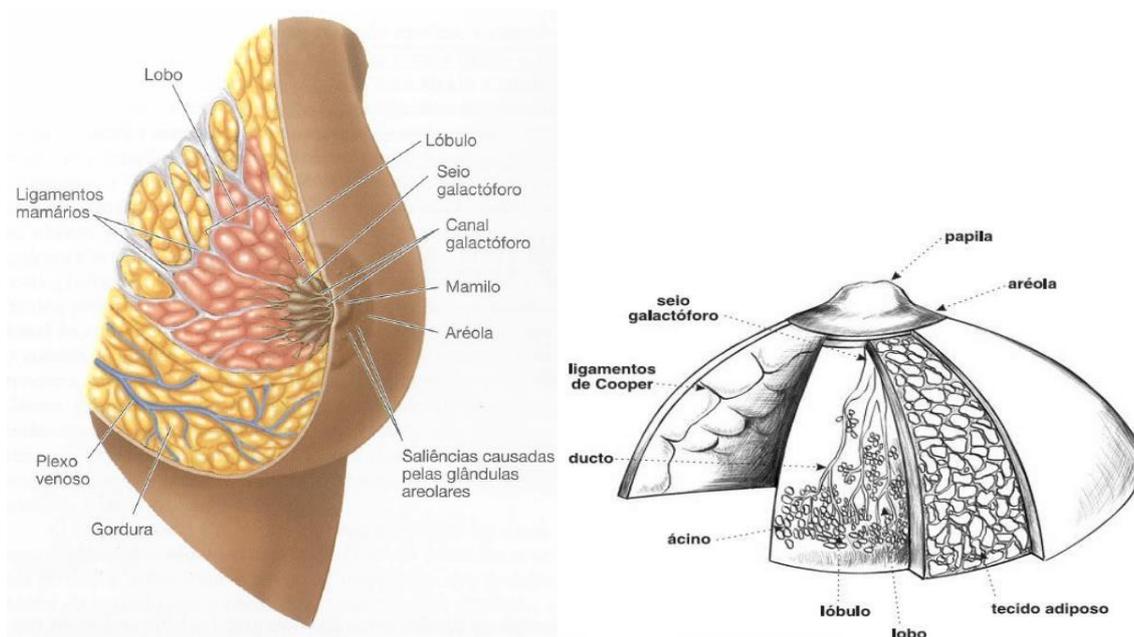


Figura 1. Anatomia da mama. Cortes representativos da circulação sanguínea, glândulas mamárias e sistema ductal [13][15].

## 2.1.1 Vasculatura, sistema linfático e inervação da mama

### Irrigação Arterial

A irrigação arterial provém das artérias torácica superior, torácica lateral, torácica acromial, torácica interna e intercostais posteriores. As três primeiras são ramos colaterais da artéria axilar. A torácica superior e o ramo torácico da torácica acromial abordam a mama pelo bordo superior. A torácica lateral desce ao longo do bordo lateral do músculo pequeno peitoral, entre este e o *serratus* anterior, dando origem a ramos mamários laterais que alcançam a mama pelo seu bordo lateral. A artéria torácica interna, ramo colateral e subclávia, desce atrás das cartilagens costais. Durante o seu trajeto emite ramos perfurantes que atravessam de trás para a frente os segundo, terceiro e

quarto espaços intercostais e o grande peitoral, originando artérias mamárias mediais que atingem a glândula pelo bordo medial (Figura 2) [16][4].

As artérias intercostais posteriores têm pouca importância. Emitem ramos cutâneos laterais, que vão dar origem às artérias mamárias laterais que alcançam o bordo lateral da glândula [16].

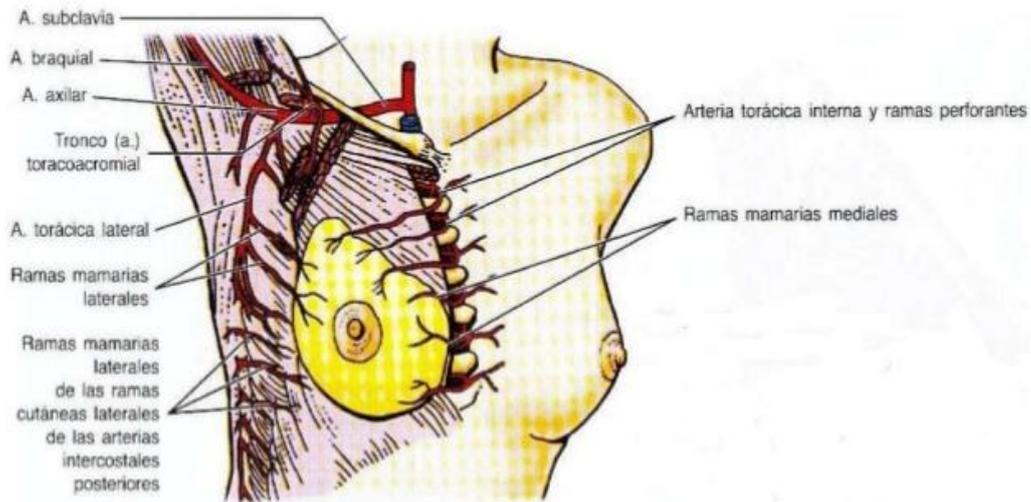


Figura 2. Vascularização arterial da glândula mamária [17]

### Drenagem Venosa

A drenagem venosa acompanha aproximadamente o trajeto das artérias em direção às veias: axilar, torácica interna, cefálica e superficiais do abdômen (Figura 3). Há ainda veias de menor importância, profundas, que partem da face profunda da mama, atravessam o músculo grande peitoral e drenam para veias intercostais. A drenagem venosa apresenta uma rede superficial anastomótica abundante (círculo venoso de Haller) [16][4].

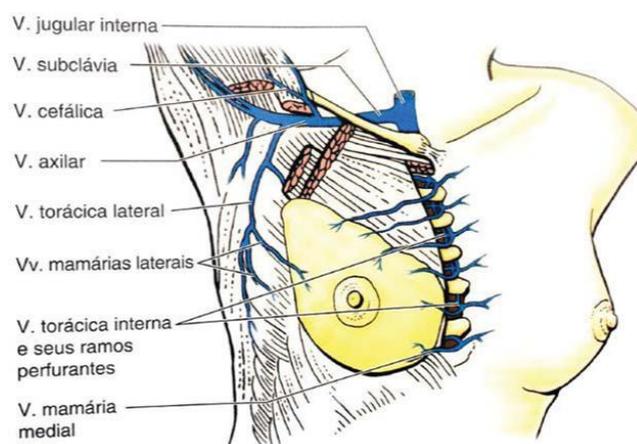


Figura 3. Drenagem venosa da glândula mamária [18]

## Inervação Sensitiva

A inervação sensitiva da mama é feita por ramos perfurantes cutâneos anteriores e laterais provenientes do segundo ao sexto nervos intercostais. Esses nervos contêm tanto as fibras nervosas sensoriais como as autônomas (as fibras autônomas regulam o músculo liso e o tônus dos vasos sanguíneos) [19][4].

O conhecimento dos trajetos nervosos é importante porque permite o bloqueio dos mesmos ao nível da linha axilar média, obtendo assim anestesia suficiente para realizar vários procedimentos cirúrgicos, sobretudo nos quadrantes externos [20].

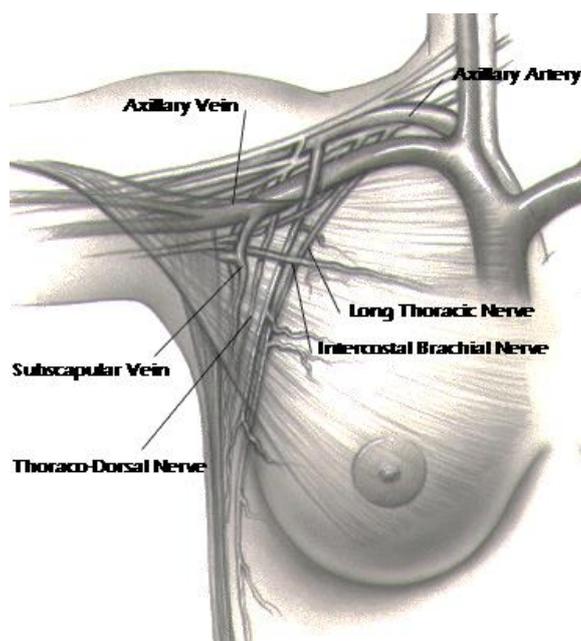


Figura 4. Inervação da glândula mamária [21]

## Sistema Linfático

O Sistema Linfático, além de atuar como mecanismo regulador primário para a absorção de fluido proteico intersticial, apresenta função imunológica. Este é o principal sistema de defesa do organismo, sendo o responsável pela filtração de toxinas, bactérias, vírus invasores e êmbolos tumorais. Na mama tem a mesma função. No entanto, os vasos linfáticos na mama podem inadvertidamente fornecer às células cancerígenas um longo caminho com acesso a outras partes do corpo. Isto deve-se à sua alta permeabilidade, ao contrário do que acontece com os vasos vasculares [22][23].

A mama tem um sistema linfático muito rico, constituído por vasos linfáticos glandulares, vasos linfáticos cutâneos e por um plexo linfático subareolar (plexo linfático de Sappey). Existem dois grupos principais de gânglios linfáticos que recebem a linfa do tecido mamário: grupo ganglionar axilar (75%) e grupo ganglionar da mamária interna (25%) [4][19][20] - Figura 5.

A pele da mama também recebe a drenagem linfática. Na pele ocorre a drenagem para os gânglios axilar, cervical profundo inferior e intraclavicular; no mamilo e aréola ocorre a drenagem para o plexo linfático subareolar [19].

O fluxo dos canais linfáticos é unidirecional e pulsátil em consequência das contrações peristálticas dos canais que possibilitam o trânsito rápido e esvaziamento dos espaços vasculares linfáticos. Uma obstrução dos vasos linfáticos, seja por um processo inflamatório ou neoplásico, leva a uma inversão do fluxo, evidenciada microscopicamente como metástases endolinfáticas na derme ou no parênquima mamário [20].

Os vasos linfáticos da mama fluem na direção oposta ao suprimento de sangue e drenam para os gânglios linfáticos. É através destes vasos linfáticos que os cancros de mama se podem metastizar para os gânglios linfáticos. O conhecimento desta drenagem linfática é importante, porque quando um cancro de mama metastatiza, geralmente envolve o primeiro linfonodo na cadeia de linfonodos. Isso é chamado de "linfonodo sentinela", que poderá ser removido para verificar se há metástases num paciente com cancro de mama [14]. A drenagem linfática da mama é, por isso, de extrema importância clínica devido ao seu papel nas metástases das células cancerígenas da mama [22][23].

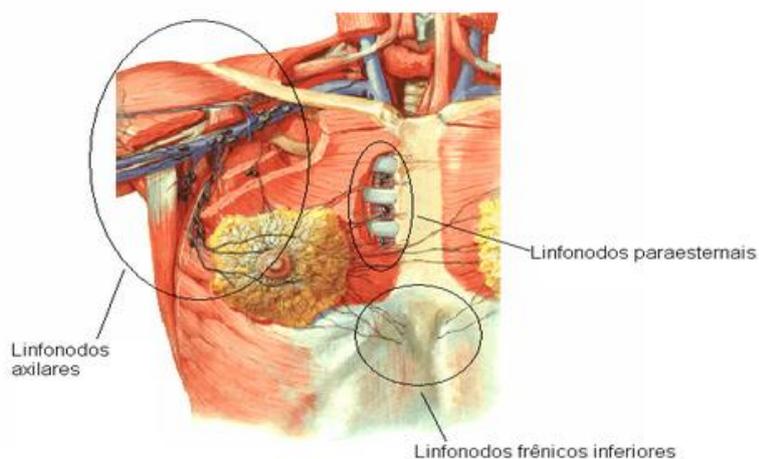


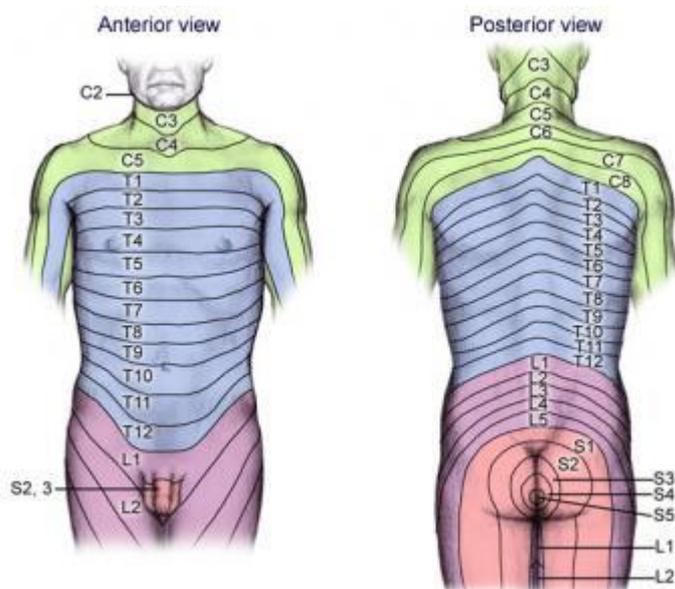
Figura 5. Vasos e gânglios linfáticos da glândula mamária [20]

### 2.1.2 Dermatomas

A porção de pele associada a cada raiz nervosa é denominada dermatoma. Um dermatoma é definido como o território cutâneo inervado por fibras de uma única raiz dorsal de um nervo espinhal [24].

Há 31 segmentos da medula espinal, cada um com um par de raízes ventrais e dorsais que inervam funções motoras e sensoriais, respetivamente (Figura 6) [24].

Ao longo do tórax e do abdômen, os dermatomas são segmentos equitativamente espaçados, empilhados em cima uns dos outros e cada um é fornecido por um nervo espinal diferente. Os dermatomas ao longo dos braços e pernas diferem do padrão dos dermatomas do tronco, já que eles correm longitudinalmente ao longo das extremidades. O padrão geral é semelhante em todas as pessoas, mas existem algumas variações no mapeamento dos dermatomas de pessoa para pessoa [24].



**Figura 6. Representação dos dermatomas [24]**

O conhecimento anatômico da inervação da mama e dos mapas dermatômicos tem importância clínica na avaliação da sensibilidade mamária antes e após mamoplastia de redução. Estudos [25][26] provaram que há uma proporcionalidade inversa entre o tamanho e a sensibilidade da mama, com melhoria na sensibilidade após a redução mamária.

Os dermatomas são úteis na localização dos níveis neurológicos, particularmente em radiculopatia. A obliteração ou invasão de um nervo espinal pode ou não exibir sintomas na área dermatômica coberta pelas raízes nervosas comprimidas [24].

Existem vírus que podem infectar os nervos espinhais, como é o caso das infecções por herpes zóster. Estes podem revelar a sua origem, demonstrando uma distribuição dermatômica por vezes dolorosa [27][24].

O principal dermatoma correspondente à região mamária é o T4, no entanto o T3 e T5 estão também associados. Caso uma dessas áreas seja afetada, sabe-se que um dos clássicos sintomas decorrentes de uma infecção é o aumento da temperatura local [27]. Essa alteração de temperatura, mesmo sendo mínima, é uma manifestação biológica que poderá ser detetada pela imagem termográfica infravermelha, podendo ser caracterizada a superfície da pele analisada, neste caso, a superfície da mama.

### 2.1.3 Avaliação da mama - método dos quadrantes e método do relógio

São várias as alterações que podem ocorrer na mama, desde uma pequena alteração fisiológica a uma lesão, alterações estas que podem ter manifestações térmicas na superfície da pele. A avaliação da mama implica, por isso, que esta seja realizada de forma sistemática. Assim, é frequente a divisão da mama em cinco regiões: quadrante súpero-lateral (ou QSE), quadrante súpero-medial (ou QSI), quadrante ínfero-lateral (ou QIE), quadrante ínfero-medial (ou QII) e região central ou retro-areolar (mamilo). As lesões podem também estar presentes na transição entre quadrantes e ainda no prolongamento axilar da mama (cauda de Spence) [4]. O método dos quadrantes divide a mama, tendo o mamilo como ponto de referência. Este método está representado na figura 7.

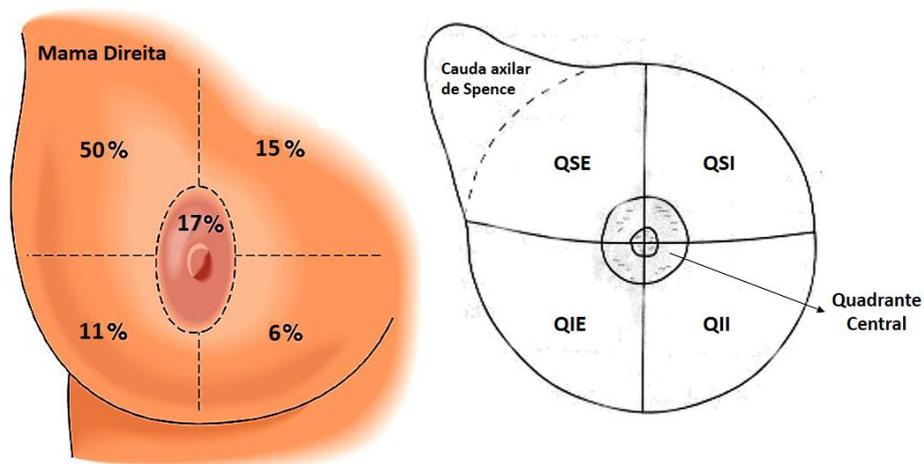


Figura 7. Método dos quadrantes - Frequência de neoplasias malignas da mama.

A incidência do cancro da mama varia de acordo com os quadrantes [4][23][28], tal como se pode verificar na figura 7. Deste modo, na mama, poderão ser considerados como regiões de interesse os quadrantes acima representados, já que neles é explícita a frequência de casos reportados de cancro da mama. Não só o mamilo, como representante da região central da mama, como também toda a área circundante tem elevada importância neste estudo.

Na literatura existente [4][23][28], o valor da percentagem da incidência do cancro da mama por quadrante varia. No entanto, há uma concordância no que diz respeito à maior probabilidade de ocorrências no quadrante superior externo (súpero-lateral) [4][23][28]. A axila e o prolongamento que surge da mama até ela (cauda de Spence) poderão ser também zonas cruciais a analisar. A cauda axilar de Spence é uma zona relevante, já que aqui pode desenvolver-se cancro da mama, embora a massa cancerígena não aparente estar na mama propriamente dita.

Em cada quadrante pode ainda ser utilizado como analogia o modelo de relógio. A posição das 12h está acima do mamilo e a posição das 6h abaixo do mamilo, como representado na figura 8. Deve ser tomado um cuidado especial quando é descrita a localização de uma lesão na mama direita ou na mama esquerda.

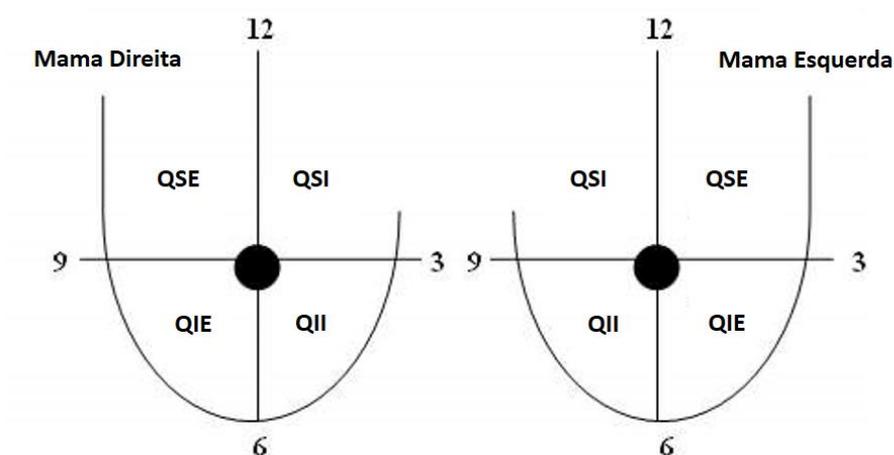


Figura 8. Modelo de localização da mama - Modelo de relógio

## 2.2 Classificação histológica das neoplasias da mama

A maioria das neoplasias da mama são carcinomas. Estes começam nas células que revestem órgãos e tecidos (células epiteliais). De facto, é frequente que os cancros da mama sejam classificados como adenocarcinoma, que começa nas células que formam glândulas (tecido glandular). Os adenocarcinomas mamários começam nos ductos (ductos de leite) ou nos lóbulos (glândulas produtoras de leite) [29][4].

Existem também os sarcomas, que começam nas células do músculo, gordura, ou tecido conjuntivo. Às vezes, um único tumor de mama pode ser uma combinação de diferentes tipos. Quando é detetada uma neoplasia, a primeira linha de ação é descobrir se o cancro se espalhou além do seu local de formação:

- Cancro de mama in situ - as células cancerígenas não se espalharam;
- Cancro de mama invasivo ou infiltrado - as células cancerígenas invadiram o tecido mamário circundante[29][4].

São vários os tipos de neoplasias da mama, sendo os mais comuns o carcinoma ductal invasor, o carcinoma lobular invasor e o carcinoma ductal in situ.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma forma inicial de cancro da mama, por vezes descrito como cancro intraductal ou não invasor. Isto quer dizer que as células cancerígenas se encontram dentro dos ductos da mama (canais de leite), não tendo desenvolvido a capacidade de se espalhar para o resto da mama ou para além dela.

O carcinoma ductal invasor (CDI) é o mais frequente, sendo por vezes indicado como “nenhum tipo especial” no relatório de patologia. Este começa num ducto da mama, quebra a parede do ducto e cresce no tecido adiposo da mama.

O segundo tipo mais frequente é carcinoma lobular invasor (CLI) que começa nas glândulas produtoras de leite (lóbulo). Tal como o CDI, este tipo de cancro pode invadir-se para tecidos vizinhos.

Existe ainda a neoplasia lobular que descreve uma diversidade de mudanças nos lóbulos mamários, incluindo hiperplasia lobular atípica (HLA) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). No CLIS, as células cancerígenas mantêm-se no local da sua formação (os lóbulos mamários) não tendo a capacidade de se espalhar para o tecido circundante. Tanto a HLA como o CLIS são situações em que as células nos lóbulos mamários se multiplicam de forma diferente das células normais. O diagnóstico de cancro da mama só poderá ser feito dependendo do grau de mudança por que as células passaram e do quão extensa é a área afetada.

Há outros subtipos mais raros de cancro da mama. Estes subtipos têm padrões de células que podem diferir de uns subtipos para outros: cancro da mama tubular, adenoide cístico, mucinoso, medular, papilar, micropapilar, inflamatório, metaplástico e doença de Paget. Os diferentes tipos podem afetar as características do cancro e como ele cresce, o que condicionará o tipo de tratamento mais indicado. [4][29][30].

## 2.3 O cancro da mama: fatores de risco

O cancro da mama é uma doença multifatorial, cujos fatores de risco podem ser endógenos ou exógenos.

Kelsey e Berkowitz [31] definiram quais os fatores determinantes para um risco acrescido de cancro da mama:

- Idade superior a 60 anos
- Prévio diagnóstico de cancro da mama (aumenta o risco de cancro contralateral)
- Existência de familiares diretos com cancro da mama (sobretudo se este for diagnosticado antes dos 40 anos)
- Lesões mamárias benignas (hiperplasia atípica, carcinoma lobular *in situ*)
- Alterações genéticas como as que podem ocorrer ao nível dos genes BRCA1 e BRCA2

Há outros fatores envolvidos, mas menos determinantes. Estes são:

- Menarca precoce (1ª menstruação antes dos 12 anos)
- Menopausa tardia (após os 55 anos)
- Nuliparidade (ausência de filhos)
- Excesso de peso e obesidade
- Inatividade física
- Densidade mamária elevada após os 45 anos
- Exposição a radiações nocivas

O cancro da mama pode ser dividido em três grupos principais: esporádico, familiar e hereditário. Na sua maioria (~68%), os cancros da mama são esporádicos [4][32]. Neste grupo estão incluídas as mulheres que desenvolveram a doença, para as quais não se verificaram antecedentes familiares até à 2ª geração. Numa proporção menor, mas igualmente expressiva (~23%), encontra-se o cancro da mama familiar, no qual se verifica a presença de um cancro da mama em duas ou mais mulheres com relação familiar de 1º ou 2º grau, mas cujas características do cancro da mama hereditário não estão presentes. Finalmente, uma minoria dos cancros da mama (~9%) é hereditário. Caracteriza-se por se manifestar numa fase precoce da vida e está associado a uma elevada taxa de bilateralidade, à ocorrência de outros tumores e a mutações de genes como BRCA1 e BRCA2 [4][32].

## 2.4 Técnicas de imagem médica para monitorização da mama

Quando uma mulher atinge a puberdade, deve começar a realizar o autoexame mamário (por palpação). Este exame ajuda a mulher a conhecer o seu próprio corpo e é o primeiro método de diagnóstico precoce. Caso a mulher detete algo que considere anormal, deve recorrer à observação clínica da mama. As alterações identificadas a partir do autoexame podem ser consideradas importantes ou não, podendo-se prescrever outros exames caso seja necessário [4].

Segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), a mamografia é o método de imagem médica recomendado para o rastreio do cancro da mama da mulher na população em geral [33]. No entanto, isoladamente a mamografia não é assim tão eficaz na avaliação da mama [34]. Por isso, em situações nas quais é necessária uma avaliação adicional, existem outros métodos disponíveis como o Ultrassom (US), a Ressonância Magnética (MRI) ou a Tomografia por Emissão de Positrões (PET). Uma outra modalidade de imagem que tem sido alvo de atenção em investigação é a Termografia por Infravermelhos. Por ser um método simples, não invasivo e não ionizante, tem vindo a revelar grande importância. No entanto, isoladamente não é suficiente para a prática clínica no diagnóstico da neoplasia da mama [35].

Apesar da mamografia continuar a ser considerada o *gold standard*, espera-se que a evolução das novas descobertas seja contínua e abra novos horizontes. O rastreio do cancro da mama é fundamental

em mulheres com alto risco de cancro da mama com base em antecedentes familiares ou predisposição genética [34][35].

A educação da população quanto a este tema é crucial para uma maior adesão a programas de diagnóstico precoce ou de rastreio.

### 2.4.1 Mamografia

A imagem médica por raios-x envolve a exposição de uma parte do corpo a uma pequena dose de radiação ionizante para que sejam produzidas imagens da densidade do interior do corpo. Os raios-X são a técnica de imagem médica mais antiga e de uso mais frequente.

A mamografia é uma modalidade de imagem médica especializada que usa um sistema de baixa dose de raios-x para avaliação do tecido mamário. Uma placa de compressão comprime cada mama contra o suporte de filme para que a visualização de massas ou calcificações seja máxima. Através de padronizações da mama, procede-se à avaliação das lesões detetadas [36][37].

Sinteticamente, a mamografia tem três propósitos: a mamografia de auxílio ao diagnóstico da patologia da mama em mulheres com sintomas (protuberância, dor ou secreção mamilar); a mamografia de rastreio, sendo uma ferramenta para deteção precoce do cancro da mama em mulheres assintomáticas, que conduz ao aumento das taxas de sobrevivência; e a mamografia de vigilância, usada na avaliação da recorrência de malignidade em mulheres com cancro da mama conhecido [36].

Na análise da mamografia são avaliadas as características dos nódulos (forma, contornos e densidade), das assimetrias, das distorções arquiteturais e das microcalcificações (morfologia e distribuição) [4].

Três avanços recentes na mamografia incluem a mamografia digital, a deteção computadorizada e a tomossíntese mamária (a partir de uma única aquisição de imagem, produz "cortes" tomográficos de todo um volume de tecido, semelhante a uma tomografia computadorizada - CT) [4][36][37].

A mamografia provou ser cientificamente mais adequada para o rastreio e, por isso, é o método indicado para o rastreio da população [38].

Pacientes com achados anormais de mama foram monitorizados por mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética [39]. O carcinoma *in situ* foi diagnosticado em 78,9% e 68,4% dos pacientes utilizando mamografia e MRI, respetivamente. A combinação dos três métodos diagnósticos foi melhor na deteção de cancro invasivo e doença multifocal. No entanto, a sensibilidade da mamografia e da US combinadas foi idêntica ao desempenho da MRI (isto é, 94,6%).

Um desenvolvimento recente da mamografia é a mamografia digital com contraste (CEDM) que recorre a uma injeção intravenosa de um agente de contraste iodado em conjunto com um exame de mamografia [40]. Diekmann et al [41] avaliaram os benefícios diagnósticos do CEDM em relação à mamografia convencional. Foi descoberto um aumento na sensibilidade de 43% para 62% na utilização de CEDM. A melhoria na sensibilidade também se estendeu aos tecidos mamários densos. Este é um

benefício potencialmente útil, uma vez que a mamografia convencional não é muito sensível na detecção de malignidades em tecidos densos da mama.

Sabe-se que a mamografia isoladamente não funciona tão bem como a mamografia com outro método suplementar em certos subconjuntos de mulheres, particularmente aqueles com predisposições genéticas para a doença e aqueles com seios densos. Portanto, o rastreio suplementar é recomendado em populações selecionadas [34].

Em forma de resumo, na Tabela 1, são destacadas as principais vantagens e limitações da Mamografia.

**Tabela 1. Vantagens e limitações da Mamografia**

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ É o método de imagem mais sensível em mulheres com idades iguais ou superiores a 45 anos.</li><li>▪ Permite obter imagens da mama com alto contraste e alta resolução dos tecidos [4][6].</li><li>▪ Exame efetivo, de fácil execução e económico.</li><li>▪ Alta capacidade de fornecer uma visualização adequada das anormalidades dos tecidos moles e na detecção de calcificações.</li><li>▪ A mamografia de rastreio aumenta a detecção de pequenos crescimentos de tecido anormal confinados aos ductos mamários (DCIS - carcinoma ductal in situ), carcinoma ductal invasivo e lobular invasivo [37].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Induz radiação indesejável (ionizante nociva), que pode despoletar a doença;</li><li>▪ Exame desconfortável (dor pela compressão do tecido mamário durante o exame);</li><li>▪ Necessidade de equipamento específico;</li><li>▪ Melhores resultados são atingidos se a mamografia for realizada juntamente com testes de diagnóstico suplementares;</li><li>▪ Não está indicada a mulheres jovens, com idades &lt; 35 anos, assintomáticas e sem fatores de risco (menor sensibilidade neste grupo etário).</li><li>▪ Acuidade diminuída nas mamas tratadas com radioterapia, com implantes mamários e nas mamas densas (p.e. mulher jovem) - as lesões podem estar obscurecidas no parênquima mamário [4][36][42][43].</li></ul>

## 2.4.2 Ultrassonografia (US)

A ultrassonografia é uma modalidade de imagem que utiliza ondas do espectro eletromagnético (sonoras) de ultra alta frequência para produzir imagens transversais do corpo. A máquina de ultrassom tem vários constituintes, sendo o componente básico o cristal piezoelétrico presente na sonda ou transdutor. É a excitação desse cristal por sinais elétricos que o faz emitir ondas sonoras (ecos) de frequência elevada, que depois são refletidas pelos vários tecidos do corpo e captadas (ecos de retorno) novamente pelo transdutor. Através do efeito piezoelétrico os ecos de retorno são convertidos num sinal elétrico que é digitalizado e analisado computacionalmente, obtendo-se a

imagem final. O exame é realizado em tempo real e as imagens podem ser adquiridas em qualquer plano [37][44].

Todas as estruturas e tecidos corporais apresentam diferentes graus de reflexão da onda sonora, tendo por isso ecogenicidade diferente. Existem tecidos hiperecogénicos (mais refletores) e tecidos hipoeecogénicos (menos refletores). É também importante notar que o fluído puro é anecóico (não refletor) e, por isso, algumas estruturas com fluído, como a bexiga, sofrem o efeito de “realce acústico”. O efeito contrário designa-se por “sombreamento acústico” e ocorre, por exemplo, na presença de malignidades mamárias [37].

A ultrassonografia tem um espectro alargado de aplicações clínicas, sendo uma delas a ecografia mamária. Sabe-se que o ultrassom automatizado permite uma boa visão geral da mama. O Doppler e a elastografia aumentam a acuidade deste método de imagem [4][45].

## **A Ecografia Mamária**

A mamografia por si só, não identifica muitos cancros em mulheres com densidade mamária elevada, havendo por isso várias investigações [46][47][48][49] que estudaram o papel de outras modalidades de imagem na deteção de malignidades da mama. A ultrassonografia apresenta características favoráveis como um teste de rastreio: é bem tolerada pelos pacientes, está amplamente disponível e é relativamente barata.

O rendimento diagnóstico da combinação das técnicas de mamografia e ultrassom de mama automatizado (AWBU), para mulheres com mamas densas e/ou com elevado risco de cancro da mama, revelou ser melhor [50]. Um estudo de Kelly et al [50] mostrou que 87% das deteções de cancro com análise suplementar por AWBU foram encontradas em 68% dos estudos em mulheres com mamas densas ou muito densas. Assim, AWBU resultou numa melhoria significativa na deteção de cancro em comparação com a mamografia isolada.

Kopans [38] sugeriu que a ultrassonografia deve ser sempre usada com mamografia ou outras técnicas de imagem. Ela isolada não é precisa.

Outro estudo [51] que apoia o uso de mamografia e ultrassom em conjunto é a experiência do American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) protocolo 6666. Os resultados deste estudo indicaram que incorporar uma análise de ultrassom com a mamografia detetaria adicionalmente 1.1 a 7.2 cancros por 1000 mulheres de alto risco, no entanto, existiria também um aumento da taxa de falsos positivos.

Um estudo específico recente [52], conduzido para avaliar a eficiência da ecografia mamária com base nas categorias de avaliação final do BI-RADS (Breast Imaging - Reporting and Data System) em mulheres com mamas densas mamograficamente negativas, relatou que o ultrassom é útil para avaliações de mamas densas.

Sumariamente, podem relatar-se os benefícios e as limitações da US (Tabela 2).

**Tabela 2. Vantagens e limitações da Ultrassonografia**

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Técnica de imagem médica segura, cómoda, relativamente barata, de fácil acesso e execução;</li><li>▪ Portabilidade do equipamento, podendo ser transportado para locais remotos</li><li>▪ Não usa radiação ionizante, vantagem particular para pediatria e gravidez [4][37][44].</li><li>▪ Exame de eleição sobretudo na avaliação de mamas densas, nas mulheres jovens, nos processos infecciosos e nas mamas com próteses mamárias.</li><li>▪ Muito útil na avaliação da axila e possíveis lesões não palpáveis [4].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ O ultrassom é altamente dependente do operador na produção e interpretação de imagens e, por isso, o resultado pode ficar comprometido [4][37][44].</li><li>▪ Sensibilidade variável nos grupos etários, sendo menos sensível nas mamas adiposas e involutivas (pós-menopausa) [4].</li><li>▪ A US está limitada a pequenas calcificações que estão preferencialmente próximas da superfície do corpo do paciente [53]. Muitas vezes, o ultrassom não deteta as calcificações da mama, que são indicadores de uma fase precoce de cancro da mama e são características de alguns tipos de cancro [45].</li><li>▪ A US é considerada um procedimento bastante seguro, mas existem dois fenómenos físicos que podem causar danos nos tecidos: aquecimento e cavitação. O aquecimento ocorre quando a energia ultrassónica é absorvida pelo tecido e convertida em calor; A cavitação caracteriza-se pela formação de bolhas em estruturas biológicas [53].</li></ul>

### 2.4.3 Ressonância Magnética (MRI)

A Ressonância Magnética (MRI), é uma técnica de imagem médica que permite a observação detalhada das estruturas internas do corpo, através de um alinhamento magnético dos átomos de hidrogénio que compõem o corpo humano. O funcionamento da MRI baseia-se na aplicação de um forte campo magnético externo com intensidades que, normalmente, variam entre os 1,5 e 4,0 Tesla, após o paciente ser colocado no aparelho de ressonância do qual faz parte um poderoso íman. A MRI proporciona, em tempo real, imagens tridimensionais com bom contraste dos órgãos e tecidos submetidos a avaliação. Esta é uma técnica multiplanar e a imagem final forma-se a partir dos dados adquiridos pela compilação sequencial ordenada de pulsos de radiofrequência e gradiente [37][54].

Devido à existência de uma elevada intensidade de campo magnético, os pacientes não podem levar para a sala de exame quaisquer objetos metálicos, o que faz com que pessoas com implantes e

pacemakers não possam ser examinadas por este método. A MRI também não é recomendada a pessoas que sofram de claustrofobia, porque além do exame ser demorado, dentro do dispositivo de MRI existe pouco espaço entre o paciente e o equipamento. [54].

## **A Ressonância Magnética na detecção de malignidades da mama**

A Ressonância Magnética Mamária é um exame médico de imagem que, através da injeção de um contraste nas veias, permite estudar a anatomia da mama, nomeadamente as alterações de forma, a sua fisiologia e a atividade dos nódulos presentes (o modo como recebem e expulsam o contraste, ajuda a perceber se são benignos ou malignos) [4][6][7].

Alguns estudos [46][47][48][49] averiguaram a influência da mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética como técnicas de rastreio em mulheres de alto risco para o cancro de mama. Verificou-se que a sensibilidade da combinação da mamografia com ultrassonografia foi de apenas 52%, em comparação com os 92,7% de sensibilidade quando a mamografia foi combinada com a ressonância magnética.

Mulheres em alto risco de desenvolver cancro de mama que se submetem à mamografia, podem também beneficiar do rastreio suplementar por ressonância magnética. Em nove séries reportadas, em que 4.485 mulheres de alto risco foram examinadas com mamografia e MRI [46][47][48][49][55][56][57][58][59], verificou-se que apenas 70 de 192 (36%) dos cancros foram identificados na mamografia. Quando a MRI foi utilizada adicionalmente, foram detetados 108 (56%) cancros, havendo uma sensibilidade global de 92,7%.

Estudos [48] demonstraram que os tecidos malignos têm níveis elevados de compostos contendo colina, sugerindo que estes compostos podem servir como marcadores não invasivos para a deteção de neoplasias malignas. Assim, os novos avanços na tecnologia resultaram no aparecimento da espectroscopia por ressonância magnética (MRS) - Metodologia in vivo não invasiva que utiliza equipamento idêntico ao aparelho de MRI normal, mas com sequências específicas para aquisição de sinal espectroscópico que permite visualizar o conteúdo total de colina na mama. A MRS melhora a especificidade da MRI e pode avaliar a resposta às terapêuticas. Num estudo [49] com MRS, observou-se que a especificidade era de 87,5%, significativamente maior do que a obtida por MRI (62,5%).

Como a MRI é uma modalidade de imagem que implica a injeção de um contraste, é importante o contínuo estudo e desenvolvimento de novos agentes de contraste para uma discriminação mais sensível e mais específica entre lesões malignas e benignas [60].

De um modo geral, a MRI, tal como qualquer outra modalidade de imagem, apresenta particularidades vantajosas para a prática clínica, nomeadamente na monitorização da mama, e também algumas limitações (Tabela 3).

**Tabela 3. Vantagens e limitações da Ressonância Magnética**

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ A MRI produz imagens de alta resolução da anatomia e função, excelente contraste e caracterização de tecidos moles;</li><li>▪ Alta sensibilidade na detecção do cancro da mama e na recidiva tumoral;</li><li>▪ Capacidade multiplanar;</li><li>▪ Não expõe o paciente a radiação ionizante nociva.</li><li>▪ Permite a avaliação da extensão do tumor, a bilateralidade e a avaliação ganglionar locoregional.</li><li>▪ Modalidade indicada no seguimento das mamas operadas por cirurgia conservadora e reconstrutiva, em que a mamografia e a ecografia têm uma menor especificidade [4][37][53][54].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ A MRI é um exame dispendioso e não está disponível em todos os locais.</li><li>▪ Maior sensibilidade em mulheres jovens (&lt; 40 anos) e, para além de ter valor preditivo, é indicada em situações específicas: mulheres com historial de risco e com risco genético para o cancro da mama; imagens não claras tanto na mamografia como na ecografia mamária etc [4][6][7].</li><li>▪ É recomendada na pesquisa de tumor primário oculto em doentes com metástases axilares positivas, mas só no caso em que a avaliação do mamograma, da ecografia e do exame clínico é negativa.</li><li>▪ Alterações hormonais diminuem a sensibilidade deste estudo, já que condicionam um aumento da captação de contraste [4].</li><li>▪ Durante um exame de MRI há elevados níveis de ruído auditivo;</li><li>▪ Claustrofobia pode ser experimentada por alguns pacientes, detalhe contornado através da sedação ou anestesia.</li><li>▪ Não pode ser feita a pessoas com implantes metálicos, como pacemakers ou clips cirúrgicos, devido à intensidade do campo magnético, havendo o risco de lesão ou morte caso não haja aviso prévio dessas condições [37][54].</li></ul>

#### 2.4.4 Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma tecnologia de imagem molecular (e nuclear) que tem como objetivo examinar a base molecular das funções biológicas normais das células e a sua falha contra determinadas doenças [61]. Esta técnica de imagem médica recorre a moléculas, como a glicose, que incluem um componente radioativo (radionuclídeo). Estas moléculas são administradas na corrente sanguínea e permitem detetar e localizar diversas reações bioquímicas associadas a determinadas doenças encontradas, por exemplo, na área da oncologia. Sabe-se que as células cancerosas crescem rapidamente e por isso absorvem grandes quantidades de moléculas radioativas.

O PET é um exame inócuo, de simples execução, indolor [62], e ao permitir observar as mudanças dos alvos moleculares de interesse nos organismos vivos, o seu resultado pode ser determinante no diagnóstico de um paciente [61].

## **O PET oncológico**

Os radiotraçadores usados no PET agem como uma substância natural captada, produzida ou secretada por um órgão alvo, por isso não interferem com a fisiologia normal do órgão estudado. Uma grande variedade de radiomarcadores pode ser usada neste exame, no entanto, a maioria dos centros PET estão a proceder principalmente à técnica de imagem de FDG-18 (fluorodesoxiglicose - um derivado da glicose marcado pelo 18Fluor) para o PET oncológico. Uma análise de FDG é capaz de mostrar não só um tumor maligno primário, como também os locais pelos quais este se espalhou (metástases). A baixa especificidade do FDG PET pode ser melhorada através da utilização de técnicas de imagem anatómico-moleculares combinadas, como a PET/CT. A junção dos tomógrafos PET E CT num único equipamento fortaleceu ainda mais esta modalidade, fornecendo um enquadramento anatómico que veio a complementar a informação fisiológica fornecida pelo PET. A técnica PET tem provado a sua utilidade no contexto de investigação, e está a fazer o mesmo no contexto clínico [63].

## **A utilidade do PET na identificação de neoplasia da mama**

Atualmente, a mamografia é o método de imagem de rastreio mais comum, no entanto existem algumas limitações dos procedimentos para o diagnóstico e classificação da neoplasia da mama que conduzem ao aumento da aplicação do exame PET [64].

Vários estudos [65][66] têm sido feitos e mostram evidências crescentes de que a FDG PET tem um importante papel no acompanhamento de pacientes com neoplasia da mama. Além da grande força da FDG PET na identificação precoce da doença recidiva (reaparecimento neoplásico) da extensão de metástases, na qual as mudanças metabólicas precedem e dominam as mudanças morfológicas ou alterações anatómicas [65].

Numa meta-análise, a FDG PET tem demonstrado uma considerável sensibilidade e especificidade para a identificação de neoplasias primárias de 88 e 79% respetivamente [66].

Uma área potencial onde a FDG PET se tem mostrado muito promissora é na classificação de corpo inteiro da neoplasia da mama metastática, onde a precisão da FDG PET se verificou ser maior à das técnicas convencionais de classificação. Com base no paciente, foi indicada uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 79%. Com base na lesão, a especificidade manteve-se nos 79%, no entanto a sensibilidade foi de apenas 85%, explicada pela baixa sensibilidade na deteção de metástases ósseas [67].

Suárez et al. [68], realizaram estudos de FDG PET nos quais participaram 45 pacientes em remissão clínica que não tinham nenhuma indicação de recidiva nos métodos de imagem convencional. A marcação tumoral guiada pela FDG PET resultou numa sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV), valor preditivo negativo (NPV) e precisão de 92%, 75%, 89% 82% e 87%, respetivamente. Uma semelhante alta sensibilidade de 96% e precisão de 90% foram encontradas por Liu [69] para a FDG PET na reclassificação de neoplasia da mama.

Finalmente, estudos [43] na imagiologia de PET continuam a ser feitos e os avanços têm sido constantes. Existe um equipamento de PET de maior resolução que fornece imagens funcionais especificamente para a deteção do cancro da mama - PEM (Mamografia por Emissão de Positrões). A possibilidade de recorrer a novos radiomarcadores pode ajudar a caracterizar importantes propriedades biológicas da neoplasia de um paciente e desta forma conduzir de forma mais eficaz a uma futura terapia [70].

Na Tabela 4 pode visualizar-se um conjunto de características benéficas e limitantes desta técnica de imagem nuclear tão recente.

**Tabela 4. Vantagens e limitações do PET**

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exame inócuo, de simples execução e indolor [62]</li> <li>▪ A sua principal aplicação é na classificação neoplásica de mulheres com diagnóstico de cancro da mama [43][45].</li> <li>▪ O FDG PET é mais preciso que a imagem convencional quando a suspeita clínica de recidiva é elevada [43].</li> <li>▪ É capaz de avaliar a resposta tumoral aos tratamentos, desde um estado inicial [43][71][72].</li> <li>▪ Permite a avaliação e fornece informações adicionais de metástases mais distantes [73][74].</li> <li>▪ É mais sensível na deteção de metástases ósseas osteolíticas do que o rastreio ósseo por tecnécio [71][72].</li> <li>▪ O PET pode ser útil na identificação de nódulos axilares, sabendo que o estado nodal axilar é um importante indicador prognóstico em pacientes com cancro de mama [75].</li> <li>▪ A PEM, além de produzir imagens de resolução maior, não pode ser afetada negativamente pela densidade da mama, terapia de reposição hormonal e estado pós-menopausa [76].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Implica injeção de contraste com exposição à radiação.</li> <li>▪ Modalidade geralmente não disponível, de custo muito elevado e que produz imagens de baixa resolução.</li> <li>▪ Apesar da investigação corrente nesta área, ainda não existe base científica que suporte o papel da FDG PET no diagnóstico e na avaliação axilar em doentes com cancro da mama [75].</li> <li>▪ PEM não é atualmente adequada para o rastreio. As doses de radiação da PEM são 15 a 30 vezes superiores à dose de radiação mamográfica [34][43].</li> <li>▪ Taxa relativamente baixa na deteção de metástases ósseas escleróticas, o que resulta numa relativa baixa sensibilidade baseada na lesão [74].</li> <li>▪ Taxa relativamente elevada de resultados falsos positivos, devido à não especificidade da FDG [74].</li> <li>▪ Técnica limitada por uma baixa sensibilidade para detetar pequenos tumores e carcinomas lobulares [77].</li> <li>▪ Necessidade de estudos adicionais - Falta de evidências para demonstrar claras vantagens sobre outras técnicas complementares.</li> </ul>

## 2.4.5 Termografia

A termografia é um método de imagem que se baseia no mapeamento da temperatura da superfície da pele, através da medição da radiação infravermelha emitida pela superfície do corpo. Essa medição é feita com a utilização de uma câmara termográfica especializada na detecção de diferentes níveis de radiação. A termografia é inócua, não invasiva e não emite radiação ionizante, não pondo em risco o paciente [78]. Tem como limitações a necessidade de um protocolo restrito antes do exame, a necessidade de um ambiente controlado quando se procede à captura e registo de imagens, e fornecer única e exclusivamente informação acerca da temperatura superficial.

Na medicina, a termografia é utilizada como um teste fisiológico em tempo real na medida em que mede as alterações funcionais subtis que podem ser causadas por diversas condições muitas vezes associadas a vasodilatação, hiperperfusão, hipermetabolismo, hipervascularização que geram uma fonte de calor de temperatura mais elevada [79].

## Física da radiação

As câmaras de imagem térmica registam a temperatura do objeto pela detecção de radiação infravermelha emitida, sem qualquer contacto com a superfície da pele. Todos os objetos com uma temperatura acima de zero absoluto ( $T = -273,15^{\circ}\text{C} = 0 \text{ K}$ ) emitem radiação eletromagnética, especialmente no espectro do infravermelho (Figura 9) [80].

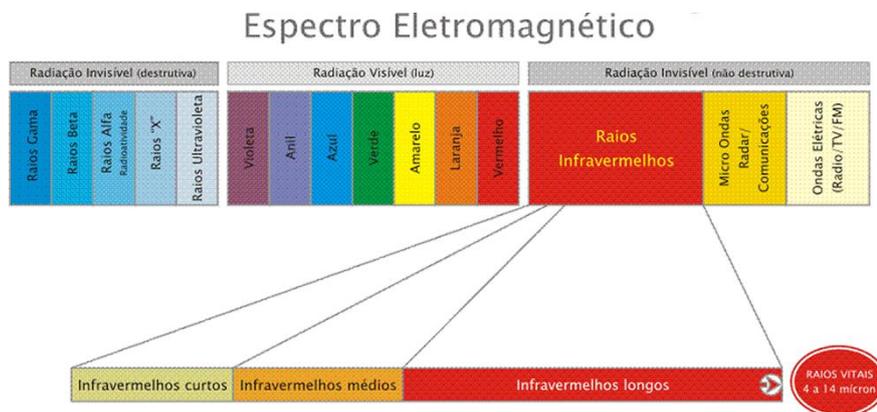


Figura 9. Espectro eletromagnético Infravermelho [81]

A radiação detetada não depende apenas da temperatura superficial do corpo, depende também de outros fatores tais como o valor da emissividade configurado no equipamento de captura, a temperatura ambiente, a humidade relativa e a iluminação incidente [80]. A emissividade é a razão entre a energia emitida por um objeto e a energia emitida por um corpo negro, à mesma temperatura. Um corpo negro é um objeto físico que absorve toda a radiação eletromagnética incidente, emitindo

apenas um comprimento de onda que reflete uma temperatura especificada. Portanto, tem um valor de emissividade igual a 1. Em contraste, para materiais refletivos o valor de emissividade aproxima-se de zero [82]. É de notar que a emissividade da pele humana é bastante alta ( $\epsilon \cong 0.98$ ), sendo esta considerada um bom radiador [83].

A radiação emitida por um corpo negro pode ser descrita por três expressões: Lei da Radiação de Planck, deslocamento de Wien e a Lei de Stefan-Boltzman (equação 1). Esta última permite achar a quantidade de energia emitida por um corpo negro, pela relação entre a emissividade ( $\epsilon$ ), a constante de Stefan-Boltzman ( $\sigma = 5,67 \cdot 10^{-8} \text{ W}/(\text{m}^2\text{K}^4)$ ) e a temperatura (T) elevada à potência de quatro. A temperatura é a incógnita calculada internamente pela câmara com base na função de distribuição de um corpo negro [84][80].

$$E = \epsilon \sigma T^4 \quad (1)$$

Sinteticamente, a termografia é um método que permite analisar uma larga área de interesse em tempo real. Esta técnica regista a radiação natural emitida pela pele e não apresenta efeitos nocivos [85][86], tornando-se uma mais valia na área clínica para caracterizar ou detetar estados fisiológicos patológicos [87]. A termografia infravermelha é, portanto, uma boa ferramenta auxiliar na medicina na diferenciação e caracterização de diferentes padrões da superfície da pele [79].

## **Termorregulação Fisiológica**

A termorregulação é a capacidade que um organismo tem para manter a sua temperatura corporal interna, quando a temperatura do meio externo oscila em relação a ela [80]. Quando a temperatura corporal interna aumenta significativamente, dá-se o nome de hipertermia, quando o oposto ocorre chama-se hipotermia. O processo de termorregulação mantém a temperatura corporal interna inalterada, dentro de um intervalo constante, tendo apenas uma variação de aproximadamente  $0.6^\circ\text{C}$ , mesmo quando o organismo é exposto a grandes variações de calor ou frio [88].

A termorregulação é realizada por um sistema de controlo fisiológico, constituído pelo sistema nervoso central (Hipotálamo) e termoreceptores periféricos, um sistema de condução aferente, um controlo central para a integração dos impulsos térmicos e um sistema de resposta eferente, o que conduz a respostas compensatórias [88].

A temperatura corporal interna é controlada pelo hipotálamo, que é a ligação entre os sistemas endócrino e nervoso, agindo como o centro de regulação térmica (Figura 10). Este sistema faz o balanço entre a produção e a perda de calor, funcionando como um ciclo de feedback negativo. O hipotálamo deteta as variações de temperatura externas através dos receptores térmicos cutâneos, os termoreceptores, e pela monitorização da temperatura interna do sangue.

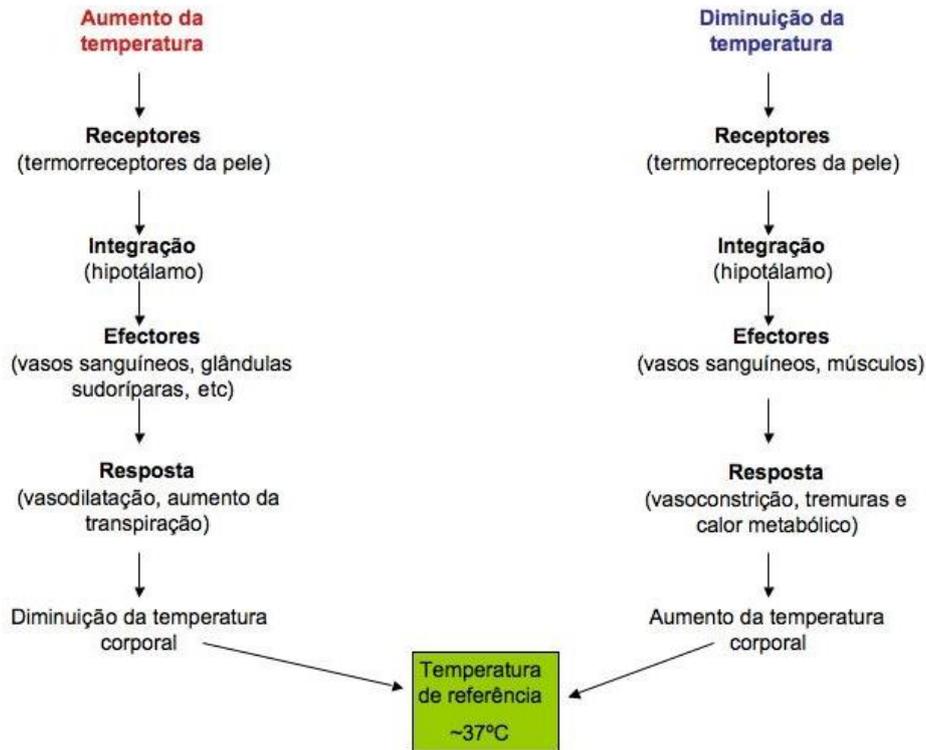


Figura 10. Esquematização do mecanismo de termorregulação [89]

## Processos de transferência de calor

A temperatura dos tecidos profundos do corpo humano (a temperatura corporal interna) normalmente mantém-se a níveis constantes (de 36°C a 37,5°C). Em contraste, a temperatura da pele é extremamente influenciada pelo ambiente [80][90].

A pele funciona como uma interface com o ambiente externo, este órgão (o maior do corpo humano) tem termorreceptores que, em conjunto com o sistema nervoso autónomo, ativam o mecanismo de perda de calor quando é notada uma temperatura elevada, ou ativam o mecanismo de produção de calor no caso do reconhecimento de uma temperatura mais baixa [80][91].

Os mecanismos de transferência de calor (Figura 11) com o ambiente externo são:

- **Condução** - O calor é perdido através da condução direta (contacto) a partir da superfície do corpo para objetos sólidos [80][92].
- **Convecção** - A troca de energia é feita através do meio (fluido ou gás) [80][92].
- **Radiação** - A radiação é emitida sob a forma de ondas eletromagnéticas entre dois objetos, sem contacto físico, quando ocorre a mudança na configuração eletrónica dos átomos/moléculas [80][92].
- **Evaporação** - A evaporação ocorre quando o calor transforma um líquido num gás, por sublimação. Este é um mecanismo de arrefecimento necessário em elevadas temperaturas do ar. Quando a temperatura ambiente se torna maior do que a da pele, ao invés de perder

calor, o corpo ganha calor e, por isso, nestas circunstâncias, a única forma do corpo perder calor é através da evaporação [80][92].

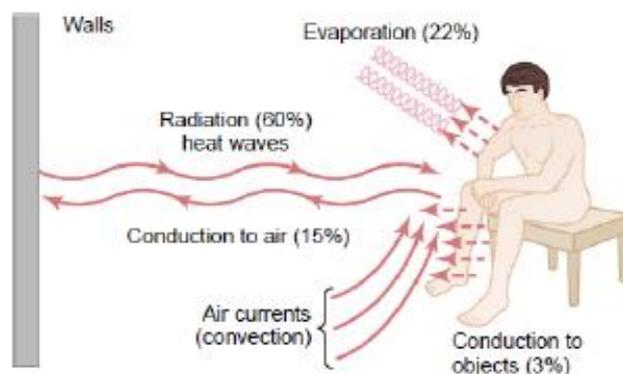


Figura 11. Processos de transferência de calor [92]

### **Padronização da termografia para utilização em contexto clínico**

Para que as imagens térmicas possam ser usadas na medicina, há normas estabelecidas que devem ser respeitadas. Estas regras conduzem a uma padronização da técnica que acarreta inúmeras vantagens, como a repetibilidade, a facilidade de compreensão e troca de conhecimento, redução da influência de variáveis, entre outras. É através dos padrões estabelecidos que a termografia se torna verosímil para uso no contexto médico, eliminando possíveis erros passados por falta de uniformização [14, 15].

Em 1974, a Associação Europeia de Termologia criou diretrizes para a boa prática da técnica [95]. Estas baseiam-se principalmente nos requisitos de preparação do paciente, condições para a imagem térmica e critérios da utilização deste tipo de imagens na medicina [96][97]. Apesar da termografia ser usada há bastante tempo, ainda não foi definida uma metodologia definitiva e, portanto, a investigação nesse campo é contínua.

Dois fatores fundamentais com forte impacto na informação posteriormente obtida são: a qualidade da câmara e a competência na sua utilização. Uma norma recente do International Standards Organization (ISO), "*Particular requirements for the basic safety and essential performance of screening thermographs for human febrile temperature screening*" IEC80601-2-59 e ISO subcommittee SC3, indica requisitos de desempenho, calibração e boas práticas no uso da câmara térmica [97].

O padrão internacionalmente aceite inclui um período de preparação, adaptação e estabilização térmica do paciente às condições ambientais do local onde é realizado o teste. São vários os fatores que devem ser controlados (se o paciente comeu uma refeição pesada, bebeu álcool ou bebidas quentes, consumiu drogas ou medicamentos, etc.), já que estes influenciam os resultados obtidos. A padronização de procedimentos é fundamental, pois só assim é possível a viabilidade dos dados adquiridos pela comparação com valores de referência [98].

## **Termografia Dinâmica**

Para além da termografia estática, existe uma outra abordagem para a análise termográfica - a termografia dinâmica. A imagem térmica dinâmica (DTI) foi concebida no final de 1980 por Michael Anbar. Anbar descobriu que as mudanças rápidas na temperatura da pele humana transmitiam valiosa informação fisiológica e fisiopatológica, informação esta que não pode ser obtida pelo mapeamento de temperatura estático [99] (isto é, a medição da distribuição de temperatura sobre áreas da pele).

Uma vez que, sob condições fisiológicas, a temperatura da pele depende do fornecimento de sangue aos tecidos cutâneos e subcutâneos, e sendo o sangue o fluido de permuta de calor, a temperatura da pele manifesta uma variedade de processos hemodinâmicos. Pode afirmar-se que a perfusão sanguínea afeta a temperatura da pele de forma diferente em diferentes áreas, de acordo com a anatomia vascular subjacente [99].

O acompanhamento das mudanças dinâmicas na temperatura da pele, pela utilização de testes de provocação (respostas ao aquecimento e arrefecimento), é muito comum na investigação e em ensaios clínicos. Patologias que afetam os parâmetros anatómicos ou fisiológicos de fornecimento de sangue podem ser percebidas através da técnica DTI.

Sabe-se que a DTI poderá ter um bom impacto na deteção de malignidades da mama. Button et al. [100] publicou um estudo animal onde demonstrou que, aparentemente, a DTI pode detetar a vasodilatação causada pelo óxido nítrico produzido por uma lesão neoplásica. Alguns autores assumem a hipótese de que a vasculatura que envolve as lesões cancerígenas tem menor probabilidade de resposta à vasoconstrição simpática induzida por estímulos frios [101]. No entanto, devido à falta de investigação sobre a termografia dinâmica, o seu papel é ainda desconhecido.

Assim, de um modo geral, a termografia infravermelha dinâmica baseia-se na relação entre a perfusão dérmica e a taxa de variação da temperatura da superfície da pele, após a aplicação externa de estímulos transientes locais, que podem ser térmicos, químicos ou mecânicos [102][103][104].

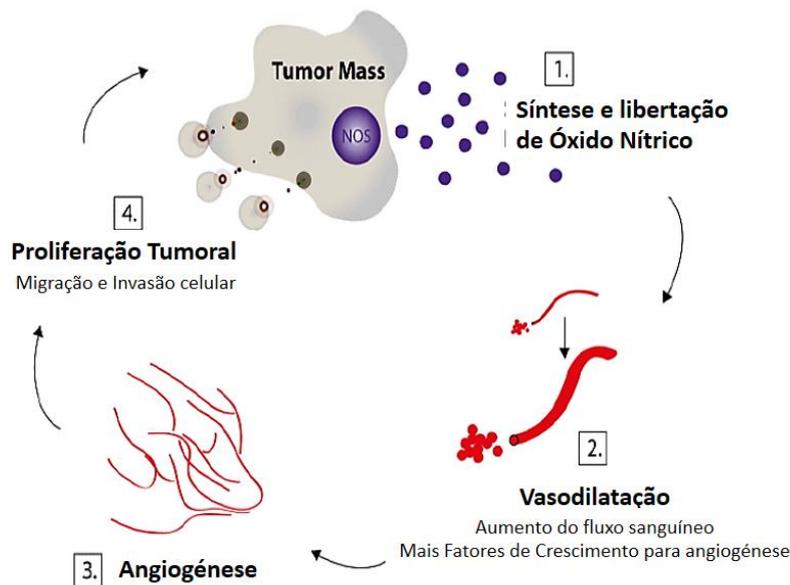
## **O papel da Termografia na deteção de neoplasias da mama**

O recurso à técnica de imagem infravermelha nos cuidados de saúde já não é um fenómeno recente. No entanto, a sua aplicação na caracterização da neoplasia da mama tem vindo a ter um interesse cada vez maior. Esta atenção crescente é fundamentada pelos resultados impactantes deste procedimento na mortalidade do cancro da mama, demonstrados pela vasta pesquisa que tem sido feita nesta área.

As técnicas de avaliação comuns, como a mamografia e a ultrassonografia (US) dependem das alterações anatómicas para detetar anormalidades no tecido mamário. Já a termografia, pela comparação das áreas contralaterais da mama através da câmara térmica, reconhece as mudanças fisiológicas que são percebidas como padrões de temperatura assimétricos. No entanto, de acordo com Amalric et al e Hoekstra & Steffek [105][106] estes podem dever-se a variados fatores anatómicos ou fisiológicos, como:

- Contracetivos via oral;
- Ciclo menstrual;
- Gravidez. Ou até mesmo fatores patológicos.

William Hobbins [107] definiu quatro grandes classes de causas patológicas que afetam unilateralmente as imagens térmicas: inflamação, trauma, mastopatia e neoplasia. Afirmou também que a neoplasia é, provavelmente, um dos fatores mais importantes. O aumento do fluxo sanguíneo, caracterizado pela hipertermia e hipervascularização, correlaciona-se com o grau de atividade biológica. Assim, um padrão assimétrico de temperatura superficial, pode ser causado pela angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos). O crescimento de novos vasos e a produção e libertação de óxido nítrico que funciona como um vasodilatador, são fatores relacionados com o aparecimento de um neoplasma [108] que pode resultar no aumento da temperatura da mama. Por tudo isto, a angiogénese pode ser um indicador precoce de uma neoplasia mamária benigna ou maligna (Figura 12).



**Figura 12. 1- Síntese e libertação de óxido nítrico pelos tumores; 2- Ocorrência da vasodilatação, que promove o transporte de fatores de crescimento; 3 - Estimulação da angiogénese; 4 - Indução do aumento e proliferação do tumor. [108]**

Vários estudos foram publicados [109][110] e confirmaram que a termografia mamária é completamente não específica como um teste isolado. Como não existem fenótipos nem manifestações de cancro da mama homogéneos, a assimetria térmica entre as mamas, indica simplesmente que existem algumas anormalidades que requerem investigação aprofundada e contínua vigilância.

A termografia tem valor, não como uma modalidade de diagnóstico, mas sim como um fator de risco e um aviso prévio, caso uma série de termogramas recolhidos durante um período de tempo, exibam uma alteração no padrão térmico normal de uma mulher.

Há uma grande variedade de resultados de investigação sobre o papel da termografia na documentação e rastreio das neoplasias da mama. Muitos dos estudos realizados [111][112][113][114], têm um número de participantes muito elevado. Além disso, alguns deles [114][115][116] monitorizaram pacientes por largos períodos de tempo, a fim de investigar e estabelecer a capacidade única da tecnologia como um marcador de risco.

Alguns autores, como Nathan e Moskowitz [117][118][119], consideraram que a termografia era um método com pouca sensibilidade e especificidade, tendo resultados falso-positivos e falso-negativos em demasia. No entanto, referiram-se a termogramas falso-positivos, quando na verdade estavam apenas perante termogramas anormais de mulheres assintomáticas e sem carcinomas. O maior problema foi expectarem a termografia como método de diagnóstico e não como um sinal de alerta/ fator de risco. Além disso, o pouco cuidado prestado aos detalhes, como a preparação adequada do sujeito, a padronização do teste e as condições de reprodutibilidade do teste, também tem influência no estudo.

Amalric e Spitalier apresentaram os seus resultados obtidos com imagem infravermelha, de um estudo com a participação de 25.000 pacientes e com a comprovação histológica de 1878 casos de cancro da mama. Foi descoberta uma taxa de 9% de resultados falsos-negativos e falsos-positivos (sensibilidade e especificidade de 91%) [120].

Em outro estudo, Hobbins [111][112], foram rastreadas 37.506 mulheres através da termografia. Ele relatou a identificação de 5.7 neoplasias em cada grupo de 1000 mulheres rastreadas, com uma taxa de falsos-negativos e falsos-positivos de 12% e 14%, respetivamente. Os seus resultados também foram corroborados por outros estudos, nos quais foi relatado que a termografia é o único sinal inicial precoce em 10% das neoplasias da mama.

Ao longo de um período de 10 anos, Spitalier et al. [113] analisaram 61.000 mulheres usando a termografia. A taxa de resultados falsos-negativos e falsos-positivos obtida foi de 11%, isto é, 89% de sensibilidade e especificidade. A termografia também detetou 91% das neoplasias não palpáveis (Grau T0: Tumores de tamanho inferior a 1 cm). Os autores notaram ainda que, de todos os pacientes com neoplasia, a termografia isolada foi o primeiro alarme em 60% dos casos.

Gros e Gautherie [121][114][115][116], reportaram um dos maiores estudos realizados na área da imagem infravermelha e que compreendeu 58.000 pacientes rastreados. O culminar de todos os dados recolhidos ao longo de 12 anos resultou numa sensibilidade de 90% e uma especificidade de 88% para a termografia.

Numa série de 4000 neoplasias da mama confirmadas, Thomassin et al. [122] observaram 130 carcinomas subclínicos cujos diâmetros variavam de 3 a 5 mm. As técnicas de mamografia e termografia foram testadas individualmente e em conjunto. Das 130 neoplasias, 10% foram detetadas

por mamografia, 50% por termografia, e 40% com o recurso à combinação de ambas as técnicas. Assim, esteve presente um alarme térmico em 90% dos pacientes, sendo este o único sinal em 50% dos casos.

Na literatura [106][108][123], há uma grande variação quanto aos valores de sensibilidade, especificidade e precisão da Termografia: variações de [25% a 97,4%] para a sensibilidade, [14,4% a 89%] para a especificidade e [67% a 89%] para a precisão, sendo os valores médios 71,5%, 63% e 69,8%, respetivamente. Essa disparidade de resultados resulta das diferentes gerações e características do equipamento usado em cada estudo, além das metodologias distintas usadas na captura e avaliação das imagens térmicas.

Estudos recentes também têm vindo a demonstrar a eficácia da termografia na monitorização e análise de anormalidades da mama.

Num estudo experimental de 2008, realizado em 92 paciente, aos quais foi recomendada biópsia da mama, a imagem térmica infravermelha obteve valores de sensibilidade e especificidade de 97% e 44%, respetivamente. Arora et al [78], chegaram à conclusão de que a DITI pode ser uma técnica complementar valiosa para as modalidades correntes de imagem médica da mama, sobretudo em mulheres com parênquima da mama denso.

Numa pesquisa realizada em 2010 por Wishart et al [124], na qual foram rastreadas 113 pacientes, a imagem térmica pareceu ser particularmente eficaz em mulheres com idades inferiores a 50 anos, onde foram atingidos valores máximos de 78% para a sensibilidade e 75% para a especificidade.

Rassiwala et al [125], analisaram 1008 pacientes através da imagem térmica infravermelha. Resultados demonstraram os valores de sensibilidade (97,6%) e especificidade (99,17%), bem como o valor preditivo positivo (PPV) e o valor preditivo negativo (NPV) de respetivamente, 83,67% e 99,89%. Os autores consideraram, portanto, que a termografia pode ser usada como uma técnica proativa na deteção de malignidades da mama.

Em anexo (Anexo I) segue uma tabela de revisão da literatura publicada nas datas de 2004 a 2017 [78][124][125][126][127][128][129][130][131][132][133][134][135][136][136].

São cada vez mais os estudos que envolvem a técnica de imagem infravermelha e à medida que ocorrem avanços tecnológicos na área, os valores de sensibilidade e especificidade aumentam. No entanto, para que este exame complementar de diagnóstico seja usado na prática corrente em pé de igualdade com outros métodos, devem ser realizados ainda mais estudos em larga escala. Só assim os resultados podem ser corroborados, tornando-se fiáveis e inequívocos.

## Significância das respostas térmicas unilaterais da mama

Com base no anteriormente referido [105][107], das diversas condições que produzem distúrbios de calor unilaterais, é importante rever quais os fatores significativos para avaliação do padrão térmico da mama (simétrico ou assimétrico). Um termograma é considerado anormal caso exiba algum sinal dos apresentados nas figuras 13 e 14.

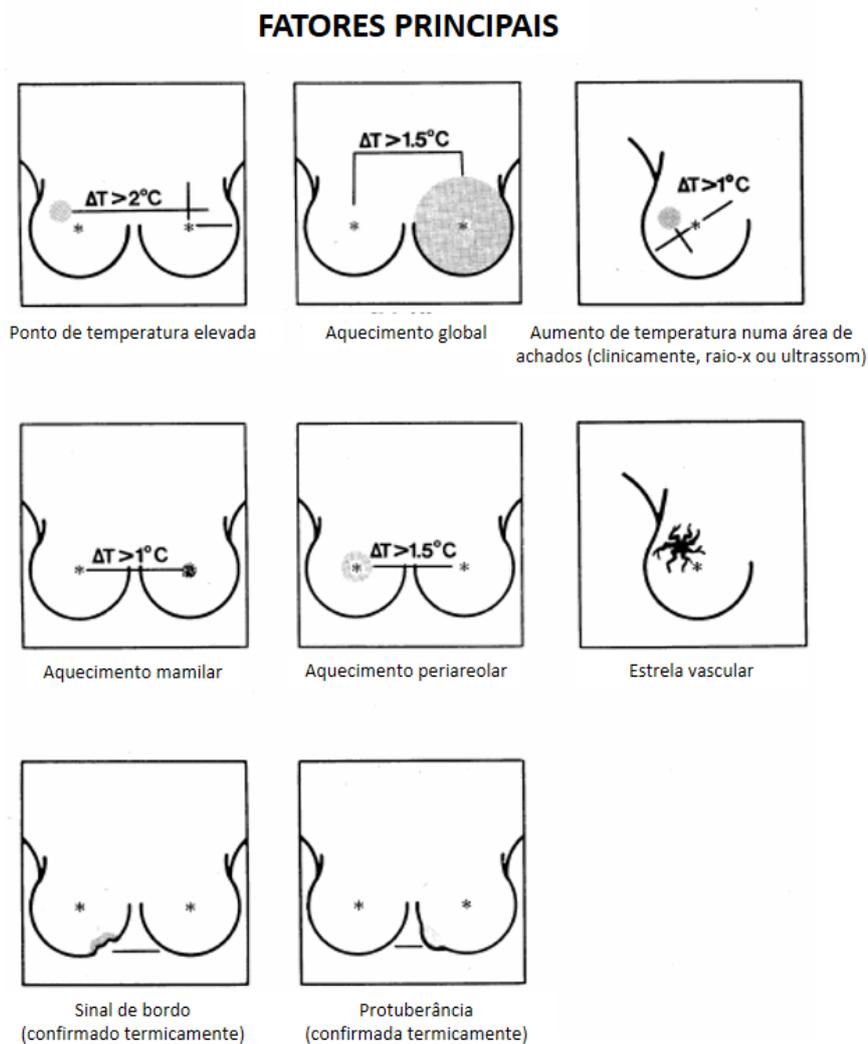


Figura 13. Fatores principais indicativos de termograma anormal [107]

## FATORES SECUNDÁRIOS

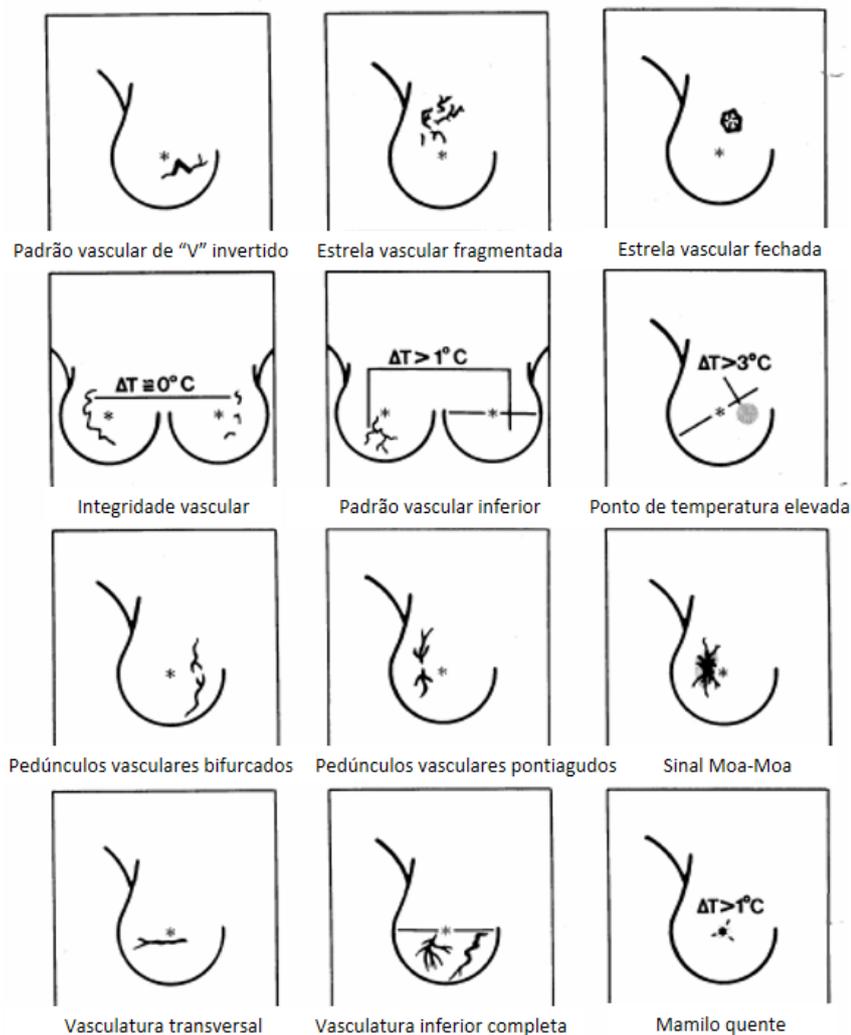


Figura 14. Fatores secundários indicativos de termograma anormal [107]

### A termografia como método complementar da mamografia na documentação do diagnóstico de neoplasia da mama

A mamografia e a técnica de imagem infravermelha são modalidades de imagem completamente diferentes. Sendo um procedimento de imagem estrutural, a mamografia não pode ser comparada a uma tecnologia de imagem funcional, como é o caso da tecnologia de imagem infravermelha. Mesmo sabendo que a mamografia e a imagem infravermelha analisam aspetos da mama distintos, tem sido realizada investigação que permite uma comparação estatística entre as duas tecnologias.

Com o intuito de investigar o risco cumulativo de um resultado falso-positivo no rastreamento mamográfico, Elmore et al. [137] realizaram um estudo retrospectivo de 10 anos de 2.400 mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 69 anos. Um total de 9.762 mamogramas foram investigados. Verificou-se que uma mulher tinha um risco cumulativo estimado de 49,1%, relativamente a um resultado falso-positivo após dez mamografias. Mesmo que nenhum caso de

neoplasia de mama estivesse presente, foi necessário que mais de um terço das mulheres rastreadas tivessem avaliações adicionais.

Numa revisão da literatura, Head [138] investigou a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para a mamografia e imagem infravermelha. O desempenho médio da mamografia registado foi caracterizado por uma sensibilidade de 86%, especificidade de 79%, 28% de PPV e 92% de NPV. Já para a imagem infravermelha, o desempenho médio calculado foi: 86% de sensibilidade, 89% de especificidade, 23% de PPV e 99,4% de NPV.

Keyserlingk [139] e associados publicaram um estudo retrospectivo revendo a capacidade relativa do exame clínico (palpação), da mamografia e da imagem infravermelha na deteção de 100 novos casos de neoplasia *ductal in situ*, estágio I e II do cancro da mama. Os resultados do estudo revelaram que a sensibilidade para o exame clínico, para a mamografia e para a técnica de imagem infravermelha isolados foi de, respetivamente, 61%, 66% e 83%. Quando os mamogramas suspeitos e equívocos foram combinados a sensibilidade aumentou para 85%. Uma sensibilidade de 95% foi encontrada quando mamogramas suspeitos e equívocos foram combinados com imagens infravermelhas anormais. No entanto, quando o exame clínico, a mamografia e as imagens infravermelhas foram combinados foi alcançada uma sensibilidade de 98%.

A partir de uma análise da literatura cumulativa, pode ser encontrado que a sensibilidade e especificidade médias para mamografia são, no melhor dos casos, 80% e 79%, respetivamente, para as mulheres com idade superior a 50 [140][141][142]. É notada uma redução significativa na sensibilidade e na especificidade em mulheres abaixo dessa idade. Esta mesma pesquisa mostra também que a mamografia falha habitualmente na deteção de neoplasias de intervalo (formações neoplásicas que ocorrem entre os exames de rastreio) [139] que podem ser detetadas por imagem de infravermelha. A mamografia pode não ser a melhor escolha como processo autónomo de rastreio. Na mesma perspetiva, a imagem infravermelha também não deve ser usada sozinha como um teste de rastreio. As duas tecnologias são de natureza complementar. Utilizadas sozinhas não são suficientes, mas quando combinadas colmatam as deficiências uma da outra. Na revisão da literatura parece evidente que uma abordagem multimodal para o rastreio da neoplasia da mama poderia servir melhor as mulheres. Uma combinação de exame clínico, mamografia e imagem infravermelha iria fornecer o maior potencial para a conservação e sobrevivência da mama.

### **Status atual da Imagem Infravermelha na monitorização da mama**

Nas décadas iniciais de introdução da imagem térmica infravermelha na medicina (anos 60-70), a sua área de aplicação mais atrativa era a deteção do cancro da mama. Por este motivo, entre 1973 e 1979, foi realizado um estudo em larga escala [143][144] que recolheu dados de uma grande população de mulheres de múltiplos centros dos Estados Unidos - o Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP). O BCDDP é uma das razões mais citadas para a diminuição do uso da imagem infravermelha no campo médico. O objetivo deste estudo foi a comparação dos achados das diferentes

técnicas, como a examinação clínica, mamografia, ultrassonografia e termografia ao longo dos anos de investigação.

Os resultados da precisão de cada técnica isolada foram de 55% para o exame clínico, 78% para a mamografia, 60% para a ultrassonografia e 39% para a termografia.

No entanto, em 1977, a técnica de termografia foi prematuramente excluída do BCDDP. Expectativas exageradas levaram à premissa mal fundada de que a imagem térmica infravermelha poderia substituir a mamografia em vez de a complementar. A credibilidade da termografia perante a comunidade médica foi afetada e deveu-se, em grande parte, aos resultados deste estudo.

Uma característica particular deste estudo [143][144] é a pouca informação fornecida do procedimento seguido. Nesta investigação, o protocolo usado na captura das imagens térmicas foi descrito em apenas um parágrafo e simplesmente indicou que a técnica foi conduzida por um técnico especialista. No entanto, sabe-se que a imagem infravermelha necessita de seguir um rigoroso protocolo de preparação do paciente, especificações do equipamento e ambiente controlado da sala de recolhas. As diferenças entre o equipamento usado e a tecnologia atual, podem também ter influenciado os resultados.

Atualmente, a termografia tem tido um interesse crescente na biomedicina, devido à sua capacidade única de monitorização dos padrões termovasculares.

É importante relembrar que, tal como todas as outras modalidades, a termografia é um método complementar de diagnóstico e terapêutica, fornecendo única e exclusivamente dados acerca do valor de temperatura superficial da região de interesse selecionada.

### **Avanços futuros da Imagem Infravermelha**

O contínuo trabalho na área da termografia visa aumentar a sua precisão e simplificar ainda mais a sua utilização.

Estudos [145][146] propõem métodos avançados de processamento de imagem para futura extração de características e classificação de imagens.

A tecnologia de imagem infravermelha digital de alta resolução atualmente disponível beneficia com a produção melhorada de imagens, protocolos padronizados de interpretação de imagens, comparação e armazenamento computadorizados e *softwares* sofisticados de análise de imagem. No entanto, as melhorias no equipamento de imagem térmica infravermelha são constantes e a investigação neste domínio continua a produzir avanços tecnológicos na aquisição de imagens e processamento digital.

A Tabela 5 apresenta um apanhado geral das características vantajosas e limitantes da técnica de imagem térmica infravermelha.

**Tabela 5. Vantagens e limitações da Termografia**

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A termografia é inócua, indolor, não invasiva e não ionizante, não pondo em risco o paciente [78][145][147];</li> <li>▪ Técnica simples, rápida e de fácil manipulação [145];</li> <li>▪ Equipamento de relativo baixo custo;</li> <li>▪ Este método pode de ser realizado em grávidas, crianças e pacientes em pós-operatório;</li> <li>▪ A sua utilização é adequada para implantes mamários e para mamas de qualquer tamanho e/ou densidade [145].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Necessita de ambiente controlado, que obriga à monitorização de um conjunto de variáveis;</li> <li>▪ Requer preparação do indivíduo pré e durante o exame;</li> <li>▪ Deve haver um tempo de espera antes do uso da câmara térmica para calibração do equipamento - evitar o deslocamento de arranque;</li> <li>▪ Fornece apenas informação da temperatura superficial [145];</li> <li>▪ Baixa disponibilidade em centros médicos.</li> </ul>

Para colmatar este capítulo, na Tabela 6 é feita uma comparação global entre os métodos estudados.

**Tabela 6. Comparação entre os diferentes métodos de imagem médica**

	Exposição à Radiação	Custo	Disponibilidade	Sensibilidade
<b>Mamografia</b>	Sim	Médio	Alta	Média <sup>a</sup>
<b>US</b>	Não	Médio	Alta	Média <sup>b</sup>
<b>MRI</b>	Não	Alto	Baixa	Alta
<b>PET</b>	Sim	Alto	Baixa	Alta
<b>Termografia</b>	Não	Baixo	Baixa	Média <sup>c</sup>

a - depende da densidade da mama; b - depende do operador; c - resultados falso-positivos

É importante referir que os métodos de imagem médica abordados neste capítulo já estão disponíveis há vários anos em centros hospitalares e clínicos. No entanto, nunca foi feita uma correlação dos achados destas modalidades como método de diagnóstico complementar/diferenciado. Esta lacuna na investigação instiga a procura da relação entre a localização e extensão da malignidade com a respetiva informação fisiológica superficial. É neste propósito que este projeto se foca.

## 2.5 Tratamento quimioterápico

A quimioterapia antineoplásica é um dos tratamentos mais promissores no combate do cancro. É empregada com finalidade curativa ou paliativa, dependendo do tipo de tumor, das condições clínicas do paciente e da extensão da doença. É uma modalidade de tratamento sistémico em que os agentes antineoplásicos são tóxicos a qualquer tecido que apresente atividade mitótica rápida. Pode ser administrada por via oral, endovenosa, intramuscular, entre outras. A administração por meios de acesso venoso periférico é a mais comum, porém requer treino e habilidade técnica. Assim, a prevenção do extravasamento deste tipo de drogas é fundamental, pois provocam danos importantes nos tecidos. [4][148]

O extravasamento consiste na infusão de quimioterápicos para fora do vaso sanguíneo. O inchaço, eritema e dor são observados como sintomas iniciais durante a infusão. Sintomas posteriores, tal como endurecimento e necrose, podem ser causados por um vazamento de drogas vesicantes. Endurecimento em locais de punção provoca dificuldade na inserção repetida. A Sociedade Europeia de Enfermagem em Oncologia sugere avaliação cuidadosa dos sintomas iniciais para a deteção precoce e prevenção de extravasamento severo. No entanto, o endurecimento e a necrose podem ocorrer mesmo que o inchaço ou eritema não sejam notáveis. Além disso, a dor associada ao extravasamento é difícil de distinguir da dor venosa causada por irritação de agentes anticancerígenos. Portanto, para avaliar o risco de sintomas de extravasamento posteriores, é essencial um método mais confiável além da verificação dos sintomas iniciais. [4][148][149]

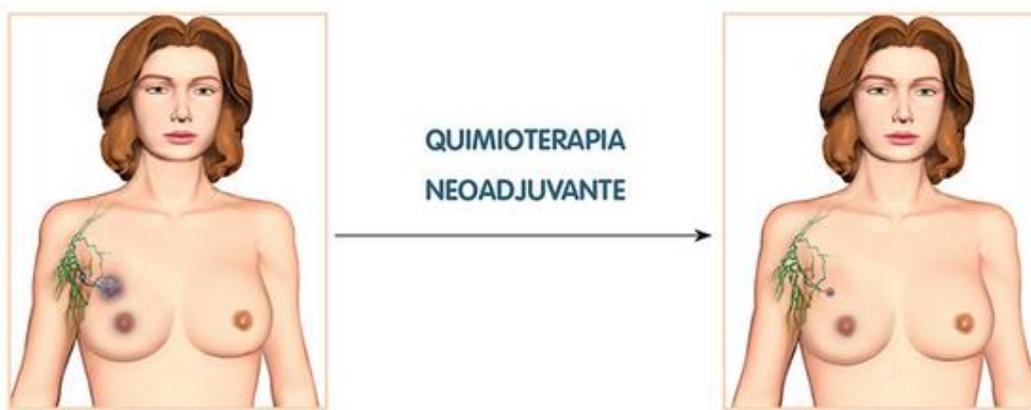
A Termografia tem sido usada [149] clinicamente em observações de pacientes tratados com quimioterapia, nomeadamente na predição de extravasamento de quimioterápicos. Foi demonstrado que os pacientes que exibiram uma temperatura mais baixa no local de punção durante a quimioterapia apresentaram maior risco de endurecimento no dia de tratamento seguinte. A observação termográfica contínua revelou anormalidades mesmo em pacientes sem inchaço ou dor durante a infusão. Este método não invasivo e em tempo real pode contribuir muito para a prevenção e redução de eventos adversos em pacientes tratados com quimioterapia.

### 2.5.1 Quimioterapia primária ou neoadjuvante

Um tratamento é chamado neoadjuvante quando é administrado antes do tratamento definitivo, em geral cirúrgico ou, mais raramente, radioterápico. Em doentes com carcinoma da mama localmente avançado, caracterizado por tumor de grande dimensão ( $cT \geq 5\text{cm}$ ) e/ou com envolvimento extenso à axila pela avaliação clínica, o tratamento inicial que está indicado é a quimioterapia. Este tratamento está também indicado no carcinoma inflamatório da mama. O recurso à quimioterapia

como terapêutica inicial é reforçado nestas circunstâncias pela dificuldade, ou mesmo impossibilidade, em se realizar cirurgia radical, dada a extensão da neoplasia. Nestes casos é perentório prosseguir com exames de classificação neoplásica adequados para despiste de metastização à distância. [4][150][151]

A quimioterapia primária ou neoadjuvante é também uma opção para tumores em que não é possível a cirurgia conservadora por impossibilidade técnica. Nestes casos, o objetivo é a redução tumoral, ou seja, o *downstaging*, que viabilize a mastectomia parcial com efeito estético benéfico (Figura 15). Além de ser útil para reduzir o tamanho do tumor e propiciar uma cirurgia menos extensa, a quimioterapia neoadjuvante também permite avaliar a eficácia dos agentes quimioterápicos utilizados.



**Figura 15. Impacto da quimioterapia neoadjuvante na redução de um tumor de mama**

A eficácia da quimioterapia primária ou neoadjuvante é avaliada em função da taxa de resposta patológica completa (pCR) obtida, pelo impacto presente na sobrevivência global. A definição de resposta completa após tratamento neoadjuvante depende dos autores, mas a designação considerada com maior frequência é a ausência de tumor invasor ou in situ quer na peça de mastectomia, total ou parcial, quer nos gânglios axilares identificados. [4]



# Capítulo 3

## Metodologia

A metodologia utilizada neste estudo baseia-se na caracterização da distribuição de temperatura em pacientes com neoplasias mamárias, bem como na monitorização de mamas de participantes assintomáticas. Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, baseado em metodologia quantitativa, no qual a caracterização do problema passa pela análise sistemática dos dados e pelo estabelecimento de relações entre variáveis. Neste capítulo é descrito o equipamento e software utilizados, bem como a caracterização da amostra e todo o procedimento para a recolha da informação.

### 3.1 Questões éticas

O presente estudo garante a conformidade com os princípios éticos para pesquisa médica que envolve seres humanos da Declaração da Associação Médica Mundial de Helsínki (2013) [152] e está em conformidade com a lei nº 21/2014 que regula a investigação clínica em Portugal [153]. Para salvaguardar a mesma, o plano do projeto de investigação foi apresentado à comissão de ética do IPO-Porto para aprovação, sendo posteriormente aceite (Anexo II).

## 3.2 Equipamento e *software*

A metodologia utilizada neste projeto passa pela recolha de imagens térmicas estáticas, e posteriormente dinâmicas, que permitem a caracterização da distribuição de temperatura em mulheres assintomáticas (grupo de controlo) e em mulheres sintomáticas (grupo oncológico), com diagnóstico prévio confirmado de neoplasia da mama pelos diferentes métodos de diagnóstico atualmente aplicados. As recolhas dos termogramas foram efetuadas na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP) para o grupo de controlo e no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) para o grupo oncológico.

O equipamento utilizado para o levantamento de dados foi a câmara termográfica FLIR E60sc para aquisição das imagens. Para que a qualidade do teste fosse garantida, a câmara foi calibrada previamente na FEUP com um corpo negro *ISOTECH HYPERION R 982*. Foi também necessário um Higrómetro Testo H175 para medir a temperatura ambiente e a humidade relativa. As principais características da câmara termográfica utilizada (Figura 16) encontram-se expressas na Tabela 7.

Para a realização do teste por termografia dinâmica, foram ainda necessárias duas medalhas de alumínio com 5 cm de diâmetro e 2 cm de espessura para provocar o estímulo térmico externo.



Figura 16. Câmara térmica FLIR E60

Tabela 7. Principais especificações da câmara térmica FLIR E60 [154]

<b>Tamanho da matriz de sensores</b>	320 x 240
<b>Campo de visão (FOV)</b>	25°x19° / Manual (Distância mínima de foco 1.3ft/0.4m)
<b>Foco de distância mínima</b>	0.4 m
<b>Frequência de imagem</b>	60 Hz
<b>NEDT</b>	< 0.05°C a +30°C / 50 mK
<b>Repetibilidade da medição</b>	± 2% da gama total de temperatura
<b>Matriz de plano focal</b>	Microbolómetro não arrefecido
<b>Foco</b>	Automático
<b>Correção da análise de medição</b>	Automático, com base nos inputs para a distância da ROI, temperatura ambiente e humidade relativa

As imagens recolhidas foram posteriormente analisadas pelo software FLIR ThermaCAM Researcher Pro 2.10 que oferece armazenamento digital para analisar com precisão a performance térmica, a partir da seleção de regiões de interesse. Para organizar e armazenar os dados de medição foi utilizado o Microsoft Excel 2016.

Além da recolha de imagens térmicas, foram fornecidos pelo IPO dados clínicos dos participantes, nomeadamente os relatórios dos outros exames complementares de diagnóstico por imagem, com os quais foi feita uma correlação.

Posteriormente, procedeu-se ao estudo estatístico a partir do SPSS Statistical 24 (Statistical Package for the Social Sciences 24).

### 3.3 Caracterização da amostra

Os testes estático e dinâmico, tanto para o grupo de controlo como para o grupo oncológico, foram realizados em salas de ambiente controlado na FEUP e no IPO Porto, respetivamente. As participantes sintomáticas do IPO-Porto foram recrutadas do grupo de pacientes que comparecem nas consultas de especialidade na clínica da mama.

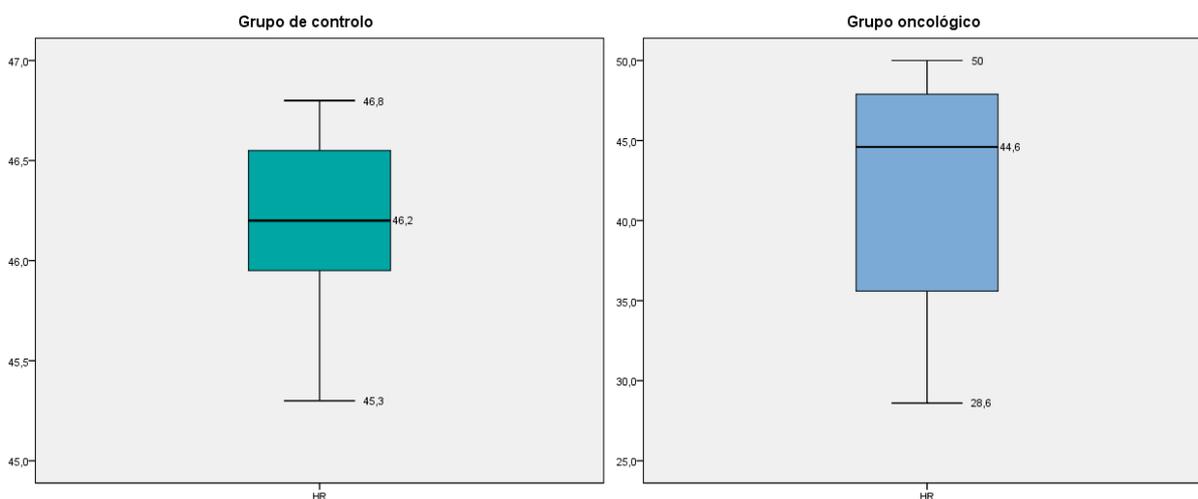
As condições gerais de humidade relativa (HR) e temperatura da sala de testes, para ambos os grupos, estão expostas na Tabela 8. Foram também utilizados gráficos para caracterizar as variações da HR e da temperatura ambiente (Figuras 17 e 18). Para o grupo de controlo, a HR da sala de testes

apresentou um valor médio de 46,2%. A temperatura da sala manteve-se bastante uniforme e dentro dos valores requeridos, sendo o valor médio de 23,3°C.

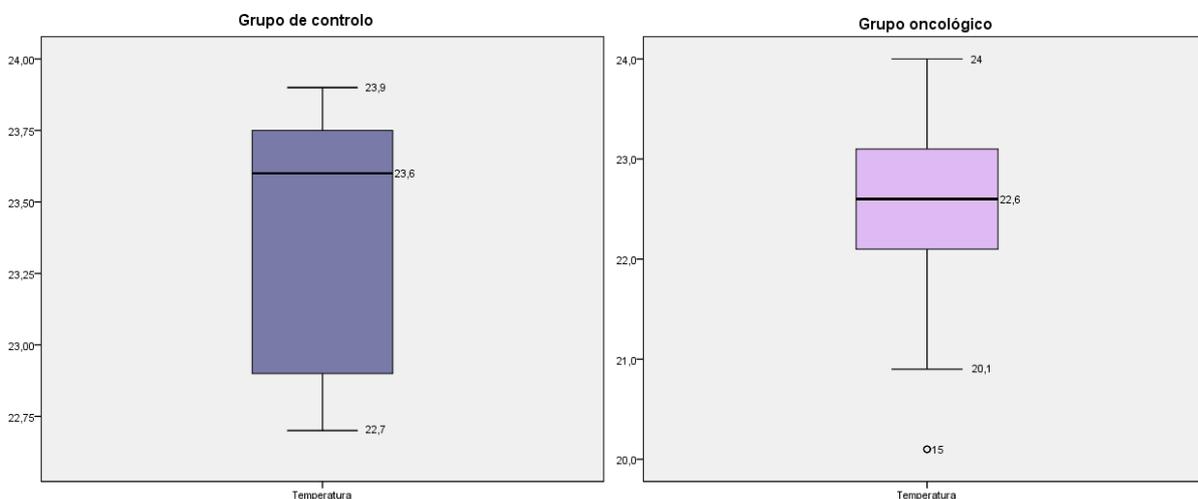
Para o grupo oncológico, durante as recolhas de dados, a HR apresentou variações com um valor médio de 41,7%. A temperatura também foi mantida dentro de um intervalo aceitável, com uma média de 22,4°C.

**Tabela 8. Condições de temperatura e HR das salas de recolha**

		Grupo de controlo		Grupo oncológico	
		Temperatura	HR	Temperatura	HR
N	Válido	11	11	29	29
Média		23,327	46,173	22,359	41,745
Desvio Padrão		,4777	,4819	1,1537	7,0539
Mínimo		22,7	45,3	20,1	28,6
Máximo		23,9	46,8	24,0	50,0



**Figura 17. Distribuição da humidade relativa das salas de recolha, para cada grupo**



**Figura 18. Distribuição da temperatura das salas de recolha, para cada grupo**

Este projeto envolveu uma amostra total de 40 pessoas (29 pessoas no grupo oncológico + 11 pessoas no grupo de controlo). Na FEUP, foram recolhidos dados de 11 voluntárias assintomáticas (100% mulheres) com idades compreendidas entre os 22 e os 54 anos. Todos os casos foram aceites no estudo pois atendiam aos critérios de inclusão, que podem ser observados na Tabela 9. A recolha de dados na FEUP ocorreu durante o mês de janeiro de 2017.

No IPO Porto foi analisado um grupo de 32 pacientes (100% mulheres) de março a julho de 2017, no entanto houve três casos excluídos por não haver concordância com os critérios de inclusão. Desta forma, da amostra passaram a fazer parte 29 pacientes com uma média de idade de 59,7 anos.

As especificações gerais de cada grupo envolvido no estudo encontram-se na Tabela 10 e 11.

É importante referir que, para o grupo oncológico, a análise térmica infravermelha foi feita sem prévio conhecimento do tipo de lesões da mama de cada paciente.

**Tabela 9. Critérios de inclusão e exclusão do estudo**

	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
<b>Grupo de controlo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Participantes voluntárias e assintomáticas;</li> <li>▪ Indivíduos pertencentes à comunidade FEUP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ indivíduos não colaboradores neste estudo;</li> <li>▪ mulheres submetidas a prévia mastectomia e/ou com implantes;</li> <li>▪ mulheres com elevado grau de ptose mamária;</li> <li>▪ mulheres que fumaram ou consumiram cafeína num curto espaço de tempo (2h);</li> <li>▪ mulheres com aplicação tópica na zona a avaliar.</li> </ul>
<b>Grupo oncológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ todas as participantes voluntárias que sejam doentes oncológicas de mama diagnosticadas;</li> <li>▪ pacientes do IPO-Porto;</li> <li>▪ Neoplasia unilateral da mama.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ indivíduos não colaboradores neste estudo;</li> <li>▪ mulheres submetidas a prévia mastectomia e/ou com implantes;</li> <li>▪ mulheres com elevado grau de ptose mamária;</li> <li>▪ mulheres que fumaram ou consumiram cafeína num curto espaço de tempo (2h);</li> <li>▪ mulheres com aplicação tópica na zona a avaliar.</li> <li>▪ Neoplasia bilateral da mama</li> </ul>

**Tabela 10. Especificações gerais dos grupos em estudo - Parte I**

	Grupo de controlo		Grupo oncológico	
	Idade (anos)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Idade (anos)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
<b>N</b>	11		29	
<b>Média</b>	40,3±9,7	24,1±3,3	59,7±12,1	26,6±7,53
<b>Mínimo</b>	22	19,1	36	20,6
<b>Máximo</b>	54	29,0	88	60,6

**Tabela 11. Especificações gerais dos grupos em estudo - Parte II**

		Grupo de controlo		Grupo oncológico	
		N	%	N	%
Fase Menstrual	Menopausa	-	-	19	65,5%
	Fase Lútea	8	72,7%	9	31%
	Fase Folicular	3	27,3%	1	3,4%
Copa mamária	A – Peito pequeno	2	18,2%	4	13,8%
	B – Peito médio	1	9,1%	7	24,1%
	C – Peito cheio	5	45,5%	13	44,8%
	D – Peito grande	3	27,3%	5	17,2%

### 3.4 Protocolo de captura

O protocolo de captura de imagens representa um papel importante, pois especifica a preparação do sujeito para o exame, durante a recolha de dados, das condições da sala e do equipamento para a captura. O protocolo adotado para esta investigação segue as diretrizes do “*Glamorgan Protocol*”. Este protocolo recomenda os conhecimentos padrão para o registo e avaliação de imagens térmicas do corpo humano [155].

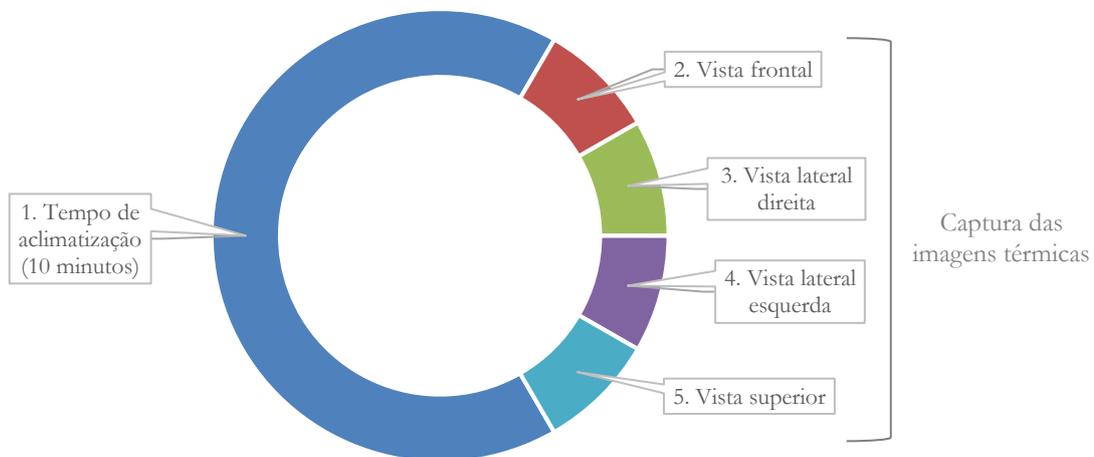
O princípio deste protocolo assenta em retratar tanto quanto o possível, a região de interesse anatómica. Para alcançar este objetivo, os pontos de referência anatómicos são alinhados em cada vista até à borda da imagem. Este protocolo permite reproduzir vistas de posições do corpo de forma a aumentar a reprodutibilidade da imagem térmica [156]. Deste modo, o “*Glamorgan Protocol*” incorpora vários aspetos como: comunicação, preparação e ponderação do paciente, diretrizes de exames, revisão dos exames imagiológicos e apresentação dos resultados [157] [158].

Esta atividade segue as diretrizes do protocolo de captura recomendado para termografia médica, apresentado em anexo (Anexo III).

Antes da captura, todas as participantes de ambos os grupos (controlo e oncológico) tomaram conhecimento do estudo, preenchendo um consentimento informado e um questionário de dados biométricos e de patologia apresentados também em anexo (Anexo IV).

O processo de captura de imagens térmicas passou pelo recurso à termografia estática e, posteriormente, dinâmica. A sua esquematização encontra-se nas figuras 20 e 21.

## Ordem de etapas para o teste estático



Tempo total do teste: 15 minutos (aprox.)

Imagens térmicas a recolher:

- VF - Vista Frontal
- VLD - Vista Lateral Direita
- VLE - Vista Lateral Esquerda
- VS - Vista Superior (apenas se necessário)

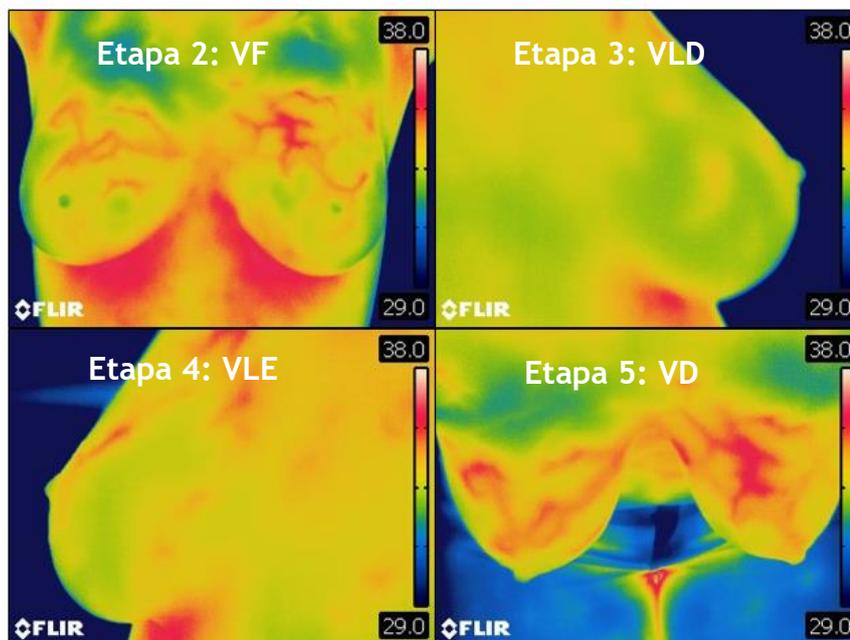
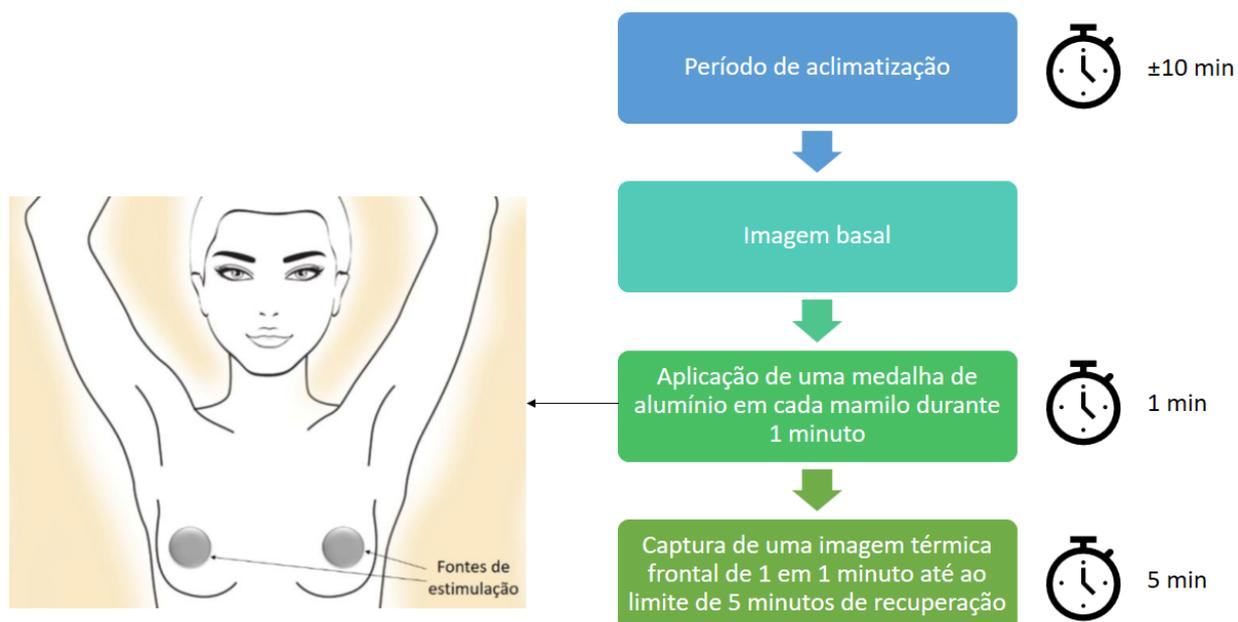


Figura 19. Esquema exemplificativo da ordem de etapas do teste estático

## Ordem de etapas para o teste dinâmico



Sequência de 3 imagens térmicas dinâmicas exemplificativas:

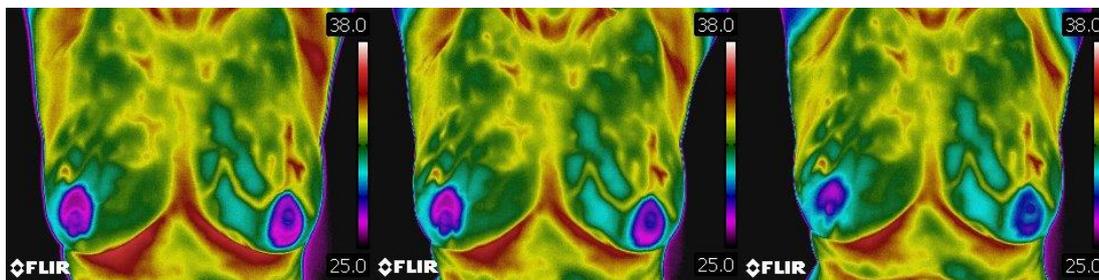


Figura 20. Esquema exemplificativo da ordem de etapas do teste dinâmico

### 3.5 Protocolo de análise

A análise dos dados foi realizada com recurso ao software FLIR ThermoCAM Researcher Pro 2.10 que permitiu a extração dos valores de temperatura média de cada região de interesse (ROI) selecionada.

Como regiões de interesse (ROI), consideraram-se os quadrantes da mama e o mamilo. A monitorização individual das regiões da mama é de extrema importância, uma vez que em cada uma delas existem diferentes taxas de incidência para o cancro da mama [4][23][28], o que permite uma análise mais idónea e realista dos dados.

Durante o processo de recolha foram obtidas imagens frontais e laterais. As imagens frontais foram divididas em 10 regiões iguais (5 para a mama direita e 5 para a mama esquerda) usando círculos para seleção dessas mesmas ROI. Já as imagens laterais foram divididas em 2 regiões equivalentes, também com o recurso a círculos. Para uma melhor perceção da análise, na Figura 21 está esquematizada a seleção das ROI para as imagens frontais. Quando as imagens laterais foram analisadas, verificou-se que as temperaturas obtidas, tanto para o QSE como para o QIE das mamas direita e esquerda, eram iguais àquelas extraídas das imagens frontais.

A partir das medições de temperatura extraídas, para o teste de termografia estática, foi calculada a simetria térmica para cada ROI selecionada, pela equação 2.

$$\text{Simetria térmica} = |\text{ROIesq} - \text{ROI dir}| \quad (2)$$

Após a obtenção dos resultados, estes foram tratados em SPSS *Statistics* 24 por diferentes métodos estatísticos descritos na secção seguinte.

Para a termografia dinâmica, foi feita uma análise do padrão da recuperação térmica após aplicação de um estímulo externo, sendo posteriormente comparadas a amostra oncológica e a amostra de controlo.

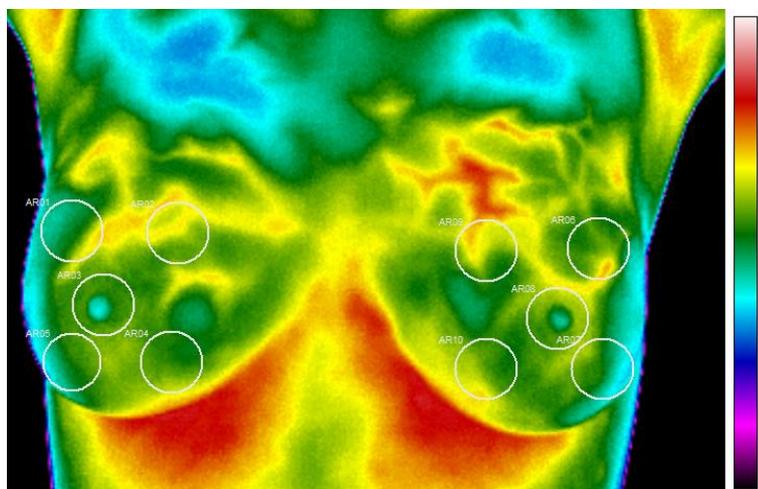


Figura 21. Esquema de análise tendo em conta as Regiões de Interesse

### 3.6 Tratamento estatístico

O tratamento estatístico foi feito a partir do SPSS Statistical 24 (Statistical Package for the Social Sciences 24). Um estudo estatístico geralmente segue a planificação da tabela 12.

Tabela 12. Análise estatística - Testes paramétricos vs. não-paramétricos

	PARAMÉTRICO	NÃO PARAMÉTRICO
Tipo de distribuição	Normal	Qualquer uma
Tipo de variância	Homogénea	Qualquer uma
Dados comuns	Proporção ou intervalo	Ordinal ou nominal
Relação entre conjuntos de dados	Independente	Qualquer uma
Medida central comum	Média	Mediana
Benefícios	Tiram-se mais conclusões	Simplicidade; Menos afetado por outliers
TESTES		
Teste da correlação	Pearson	Spearman
Amostras independentes, 2 grupos	Teste t para amostras independentes	Teste de Mann-Whitney
Amostras independentes, >2 grupos	One-way ANOVA, amostras independentes	Teste de Kruskal-Wallis
Amostras repetidas, 2 condições	Teste t para amostras emparelhadas	Teste de Wilcoxon
Amostras repetidas, >2 condições	One-way ANOVA, amostras repetidas	Teste de Friedman

Na análise estatística o primeiro passo é verificar a distribuição dos dados. Para isso, a partir de um teste à normalidade, verifica-se se os dados contínuos seguem uma distribuição normal. Caso isso suceda, usam-se os testes paramétricos. Alguns dos testes estatísticos habitualmente utilizados para verificar a normalidade dos dados são o Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov (K-S).

O teste de Kolmogorov-Smirnov trabalha com a maior diferença entre a distribuição empírica e a hipotética. Já o teste de Shapiro-Wilk baseia-se nos valores amostrais ordenados elevados ao quadrado e tem sido o teste de normalidade preferido por mostrar ser mais poderoso que diversos testes alternativos.

Se as variáveis a examinar forem do tipo qualitativo (nominal ou ordinal), não é necessário verificar a sua normalidade e passam a ser usados os testes não-paramétricos. Estes são usados

normalmente quando se tratam de amostras pequenas ou quando se procuram conclusões mais conservadoras para amostras de tamanho maior que 30. Estes têm maior simplicidade e são menos afetados pelos *outliers*. Os testes não-paramétricos usados neste estudo estatístico foram considerados com um nível de significância de 0,05.

Considerando os dados não-paramétricos, diferentes tipos de testes podem ser feitos.

O teste U de Mann-Whitney é um teste não paramétrico aplicado para duas amostras independentes. É a alternativa não paramétrica ao teste t-Student para amostras independentes. Dadas duas amostras de tamanhos  $n_1$  e  $n_2$ , é possível saber se ambas as amostras têm a mesma distribuição, mediante a prova U de Mann-Whitney.

O teste de Kruskal-Wallis é também um teste não paramétrico usado para comparar duas ou mais amostras, testando se estas se originam da mesma distribuição. Representa uma alternativa não paramétrica à ANOVA para amostras independentes.

Para analisar uma amostra, podem-se aplicar testes que permitam comparar as suas variáveis (características) intrínsecas. Estes podem ser o Qui-quadrado associado ao coeficiente de contingência ou até mesmo a Correlação de Spearman.

O Qui-quadrado aplica-se quando se quer estudar a dependência entre duas variáveis, através de uma tabela de dupla entrada ou também conhecida como tabela de contingência. Este teste é exclusivo para variáveis nominais e ordinais; não se aplica se 20% das observações forem inferiores a 5; e não pode haver frequências inferiores a 1.

O coeficiente de contingência quantifica o relacionamento entre duas (ou mais) variáveis de escala nominal.

A Correlação de Spearman é uma medida não paramétrica que avalia com que intensidade a relação entre duas variáveis pode ser descrita. O coeficiente de Spearman é apropriado tanto para variáveis contínuas, como para variáveis discretas, sendo mais apropriado para variáveis ordinais. O coeficiente  $\rho$  de Spearman varia entre -1 e 1. Quanto mais próximo estiver destes extremos, maior será a associação entre as variáveis. O sinal negativo da correlação significa que as variáveis variam em sentido contrário [159].



# Capítulo 4

## Resultados

Neste capítulo, são apresentados os principais resultados deste estudo. Em primeiro lugar, é estabelecida uma relação entre a distribuição da temperatura superficial da mama e as características individuais da amostra de controlo e oncológica. Posteriormente, é analisada a influência das características da população oncológica na malignidade das lesões. Por fim, é feita uma caracterização térmica de cada região de interesse estudada, tendo em conta o quadrante e a mama afetados, de acordo com a simetria térmica ( $\Delta T$ ), o gradiente entre quadrantes e a temperatura média absoluta.

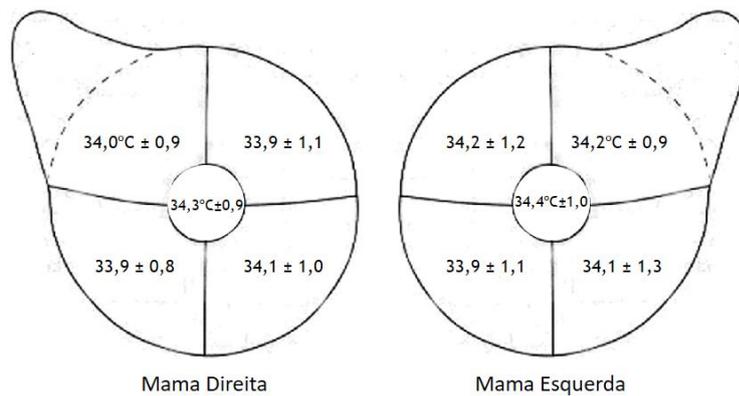
### 4.1 Características individuais e temperatura superficial da mama

Este estudo foca-se na influência das características da população na temperatura média absoluta da superfície da mama e na simetria térmica ( $\Delta T$ ), tanto para o grupo de controlo como para o grupo oncológico. Algumas características, tais como o índice de massa corporal (IMC), o tamanho da mama (copa) e as diferentes fases do ciclo menstrual são analisadas.

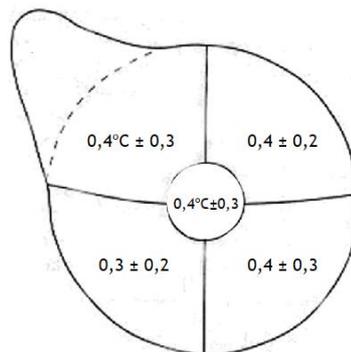
#### 4.1.1 Grupo de controlo

Neste estudo, avaliou-se a influência do IMC e da fase do ciclo menstrual, tanto na distribuição da temperatura média absoluta das diferentes regiões da mama, como na simetria térmica. Relembrando, o grupo de controlo (N=11) é composto por 8 mulheres em fase lútea e 3 em fase folicular. Relativamente ao IMC, este grupo tem uma média de  $24,1 \pm 3,3 \text{ Kg/m}^2$ .

Na figura 22 são apresentadas as temperaturas médias para cada quadrante e na figura 23 são apresentados os valores de simetria térmica.



**Figura 22. Distribuição média da temperatura por ROI**



**Figura 23. Simetria térmica média entre ROIs**

A influência da fase menstrual, do tamanho da mama e do IMC na distribuição da temperatura pelos quadrantes e na simetria térmica foi estudada. Resultados demonstram que, segundo o teste de U Mann-Whitney, existem evidências estatísticas que indicam que a distribuição da temperatura e a simetria térmica são as mesmas, tanto para as diferentes fases do ciclo menstrual, como para os vários tamanhos de mama e diferentes classes do IMC ( $p\text{-value} > 0,05$ ). Portanto, na amostra estudada através destas variáveis não é possível discriminar qualquer participante.

#### 4.1.2 Grupo oncológico

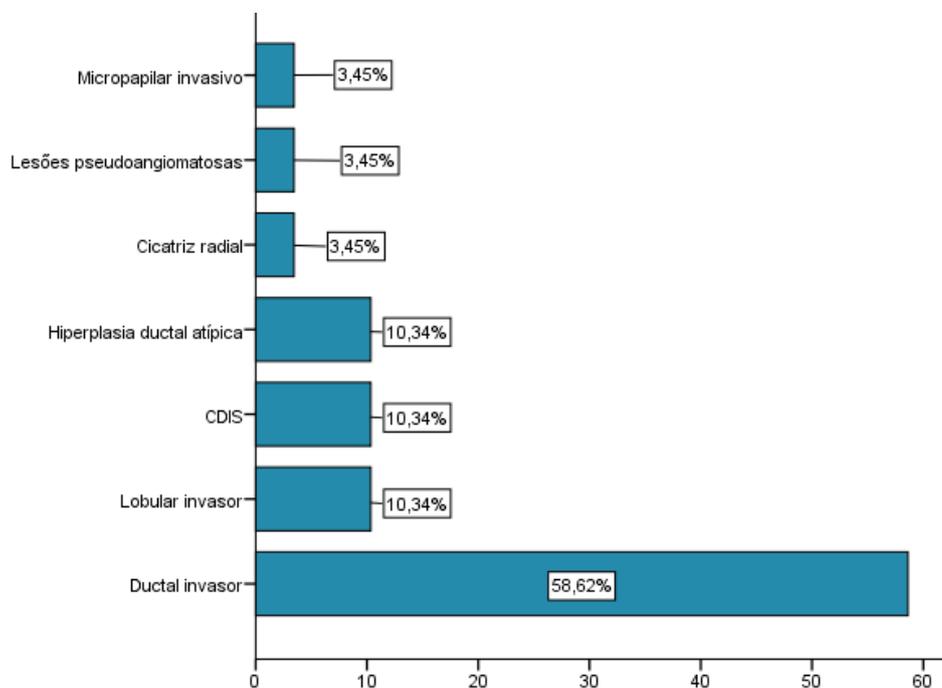
Da população oncológica fazem parte 29 mulheres. Foram analisados diferentes tipos de neoplasias da mama, malignas e benignas, sendo que das 29 participantes, 79,3% (N=23) eram portadoras de neoplasia maligna. As mulheres participantes no estudo apresentavam estruturas nodulares (65,5%), microcalcificações (17,2%) ou uma combinação das duas lesões (17,2%).

A Tabela 13 mostra as especificações gerais do tamanho da lesão do grupo oncológico e da sua distância à pele. O tamanho médio das lesões presentes no estudo é de 2,6 cm. A distância das lesões à pele também foi verificada e, em 14 pacientes, foi registada uma distância média de 3,3cm.

**Tabela 13. Especificações gerais do tamanho da lesão e da sua distância à pele**

		Tamanho (cm)	Distância à pele (cm)
N	Válido	29	14
	Omisso	0	15
Média		2,562	3,279
Desvio Padrão		2,1716	1,8552
Mínimo		,4	,8
Máximo		10,0	7,2

O tipo histológico mais prevalente na população estudada foi o carcinoma ductal invasor, sendo o carcinoma micropapilar invasivo um dos que menos se destacou (Figura 24). Na Tabela 14 podem-se observar os achados patológicos significativos consoante a sua malignidade e/ou benignidade.



**Figura 24. Prevalência do tipo de neoplasia da mama**

**Tabela 14. Achados patológicos significativos**

<b>Patologia</b>	<b>N</b>	<b>% de casos</b>
<b>Maligna</b>	<b>23</b>	<b>79.3%</b>
CDI	17	58.6%
CLI	3	10.3%
CDIS	2	6.9%
CMI	1	3.4%
<b>Benigna</b>	<b>6</b>	<b>20.7%</b>
CDIS	1	3.4%
HDA	3	10.3%
CR	1	3.4%
LP	1	3.4%

CDI = Carcinoma Ductal Invasor; CLI = Carcinoma Lobular Invasor; CDIS = Carcinoma Ductal In Situ; CMI = Carcinoma Micropapilar Invasivo; HDA = Hiperplasia Ductal Atípica; CR = Cicatriz Radial; LP = Lesão Pseudoangiomatosa

Tal como o tipo de lesão, a frequência da neoplasia de acordo com a localização na mama foi analisada. A maior incidência verificou-se no quadrante superior externo (QSE), sendo que a mama direita foi a que demonstrou maior número de casos (58,6%), tal como se pode verificar nas Figuras 25 e 26.

Como se pode ver na Tabela 15, todas as lesões presentes foram catalogadas pela sua forma de apresentação como lesões infra-clínicas (não palpáveis) ou lesões clínicas (palpáveis), sendo também classificadas de acordo com o seu tamanho. Verifica-se que, na amostra existe um maior número de casos de lesões com tamanho T1 (0 a 2cm). Das lesões T1, apenas 31% é detetada por palpação. Por outro lado, 75% das lesões consideradas de grande tamanho (T3 >5cm) são clinicamente palpáveis. No entanto, pelo teste do Qui-quadrado as evidências estatísticas indicam que não existe relação entre o tamanho e a forma de apresentação da lesão (p-value=0,214)

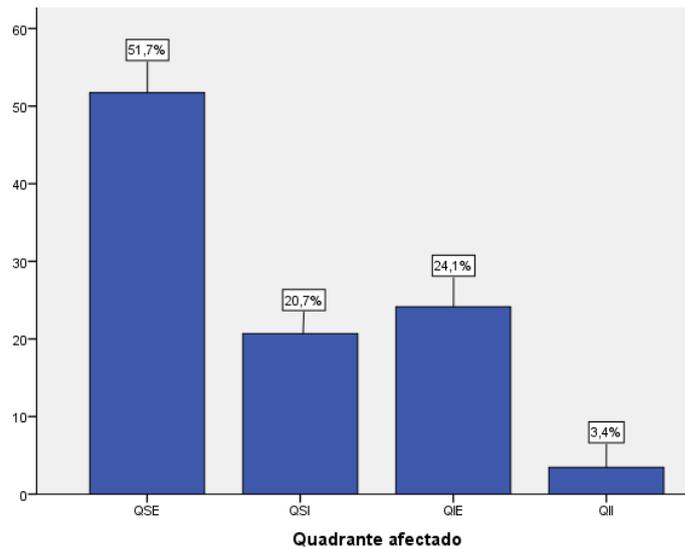


Figura 25. Prevalência da localização da neoplasia por quadrante

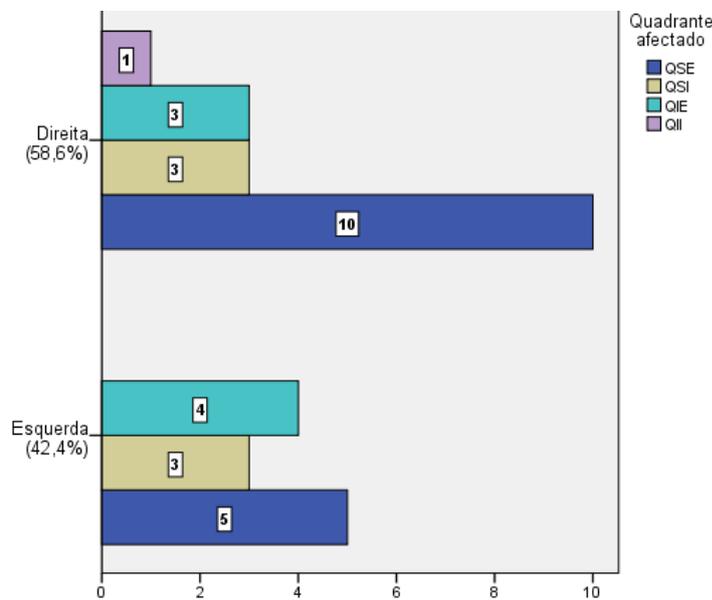


Figura 26. Prevalência da localização das neoplasias por mama e quadrante

Tabela 15. Relação entre a forma de apresentação e o tamanho da lesão

	T1(0-2cm)		T2(2-5cm)		T3(>5cm)		p
	N	%	N	%	N	%	
Lesão infra-clínica	11	68,75%	4	44,4%	1	25%	0,214
Lesão clínica	5	31,25%	5	55,6%	3	75%	

Relativamente à malignidade/benignidade da neoplasia, pode ver-se a distribuição dos quadrantes na figura 27. As figuras 28 a 41 esquematizam a distribuição média da temperatura e da simetria térmica de acordo com a malignidade/benignidade da neoplasia, tendo em conta o quadrante afetado.

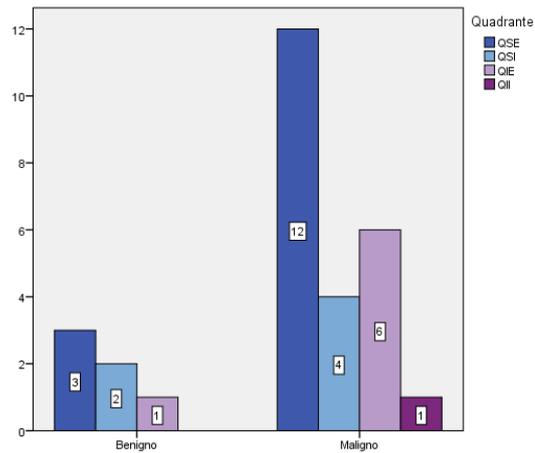


Figura 27. Distribuição dos quadrantes afetados por tipo de neoplasia

### Neoplasia Maligna

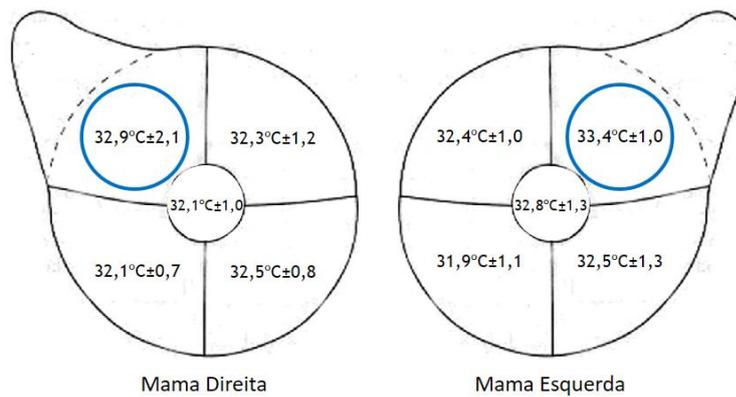


Figura 28. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QSE da mama direita (N=8) e em doentes com neoplasia maligna no QSE da mama esquerda (N=4)

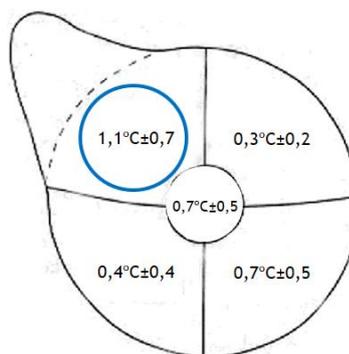


Figura 29. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QSE (N=12)

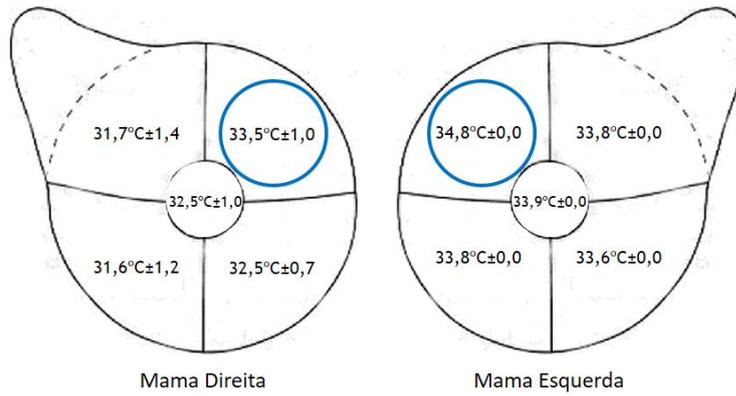


Figura 30. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QSI da mama direita (N=3) e em doentes com neoplasia maligna no QSI da mama esquerda (N=1)

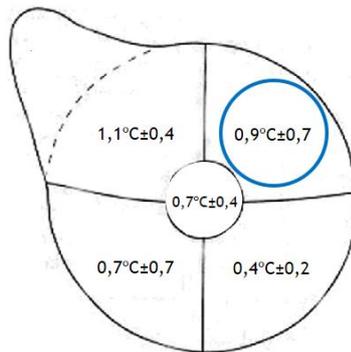


Figura 31. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QSI (N=4)

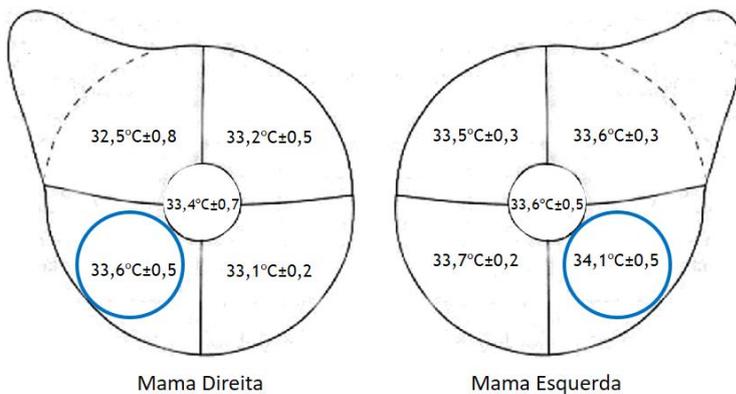


Figura 32. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QIE da mama direita (N=3) e em doentes com neoplasia maligna no QIE da mama esquerda (N=3)

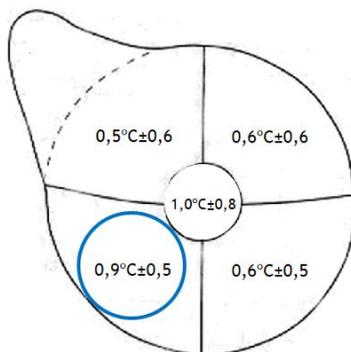


Figura 33. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QIE (N=6)

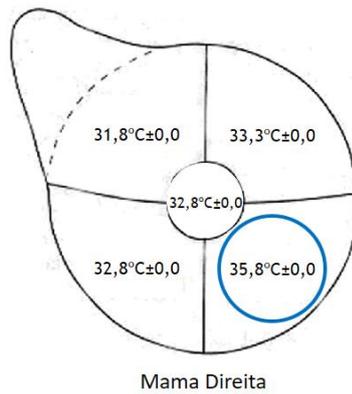


Figura 34. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia maligna no QII da mama direita (N=1)

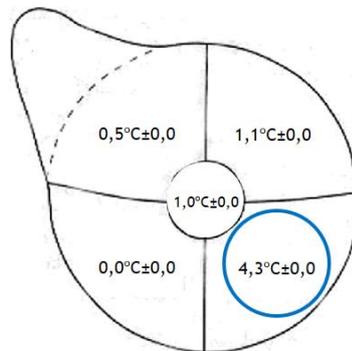


Figura 35. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia maligna no QII (N=1)

### Neoplasia Benigna

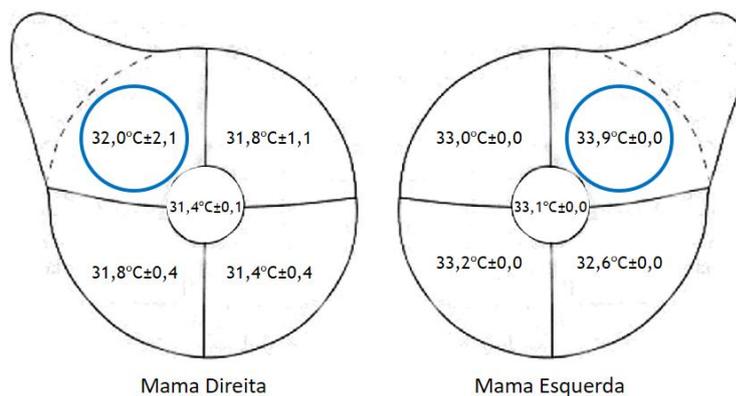


Figura 36. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QSE da mama direita (N=2) e em doentes com neoplasia benigna no QSE da mama esquerda (N=1)

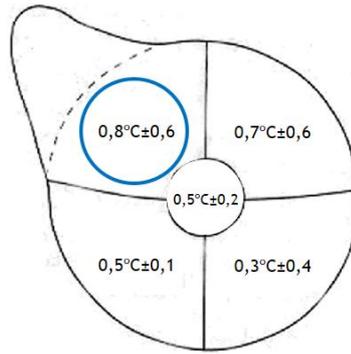


Figura 37. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QSE (N=3)

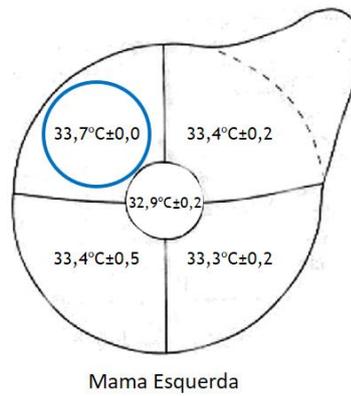


Figura 38. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QSI da mama esquerda (N=2)

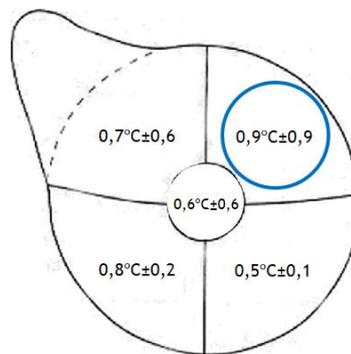
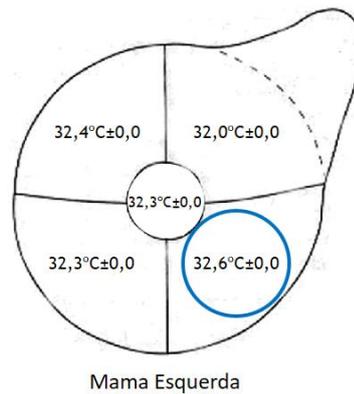
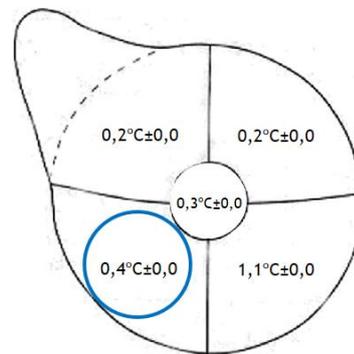


Figura 39. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QSI (N=2)



**Figura 40. Valores médios de temperatura em doentes com neoplasia benigna no QIE da mama esquerda (N=1)**



**Figura 41. Valores médios da simetria térmica em doentes com neoplasia benigna no QIE (N=1)**

À semelhança do grupo de controlo, a influência da fase menstrual, do tamanho da mama (copa) e do IMC na distribuição da temperatura nas regiões da mama e na simetria térmica foi estudada. Resultados demonstram que, segundo o teste de U Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, existem evidências estatísticas que indicam que a distribuição da temperatura média absoluta e da simetria térmica é a mesma, tanto para as diferentes fases do ciclo menstrual, como para os diferentes tamanhos de mama e diferentes classes do IMC ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

Além das características referidas, foi também analisada a influência de achados clínicos como o tamanho da lesão (cT), o grau e a sua distância à pele na distribuição de temperatura nas regiões da mama e na simetria térmica. Pelo teste de Kruskal-Wallis, verifica-se que o  $p\text{-value}$  para qualquer uma das variáveis é superior a 0,05. Este resultado indica que não existem evidências estatísticas que demonstrem que a distribuição da temperatura média absoluta e da simetria térmica é diferente para as categorias relativas ao tamanho da lesão (cT), ao grau e à sua distância à pele.

## 4.2 Características individuais e malignidade

Algumas características como a idade, índice de massa corporal, menarca e antecedentes familiares de cancro da mama foram estudadas quanto à sua relação com a malignidade das neoplasias.

Sabendo que na população oncológica 79,3% das lesões são malignas, verifica-se que a maior prevalência é na faixa etária igual ou superior a 70 anos (tabela 16). Pelo teste do Qui-quadrado pode ser afirmado que não existem evidências estatísticas significativas que indiquem uma associação entre a faixa etária e a malignidade da neoplasia da mama, já que  $p\text{-value} > 0,05$ .

**Tabela 16. Prevalência da malignidade por faixas etárias**

	[30;39]		[40;49]		[50;59]		[60;69]		>=70		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Benigno	0	0%	1	16,7%	2	28,6%	2	25%	1	14,3%	0,932
Maligno	1	100%	5	83,3%	5	71,4%	6	75%	6	85,7%	

Uma percentagem de 44,8% da população apresentava um índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>. Dessa classe de IMC, 84,6% dos indivíduos apresentaram neoplasias malignas (tabela 17). Usando o teste do Qui-quadrado, as evidências estatísticas significativas afirmam que as classes de IMC e malignidade não estão associadas, dado que o  $p\text{-value} > 0,05$ .

**Tabela 17. Prevalência da malignidade por classes do IMC**

	]18.5; 25]		]25; 30]		]30; 35]		>35		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Benigno	3	25%	2	15,4%	0	0%	1	50%	0,588
Maligno	9	75%	11	84,6%	2	100%	1	50%	

Na população estudada, uma percentagem de 44,8% das mulheres têm peito cheio (copa C). Dessas mulheres, 84,6% apresentaram neoplasias malignas, estes dados podem ser verificados na tabela 18. Segundo o teste do Qui-quadrado, pode-se afirmar que existem evidências estatísticas que indicam que não há relação entre o tamanho da mama e a malignidade da neoplasia, uma vez que  $p\text{-value} > 0,05$ .

**Tabela 18. Prevalência da malignidade por tamanho da mama**

	A- pequeno		B-médio		C-cheio		D-grande		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Benigno	1	25%	1	14,3%	2	15,4%	2	40%	0,588
Maligno	3	75%	6	85,7%	11	84,6%	3	60%	

Apenas uma percentagem de 24,1% das mulheres estudadas tiveram menarca precoce, ou seja, a primeira menstruação antes dos 12 anos. Sendo que 57,1% dessas mulheres apresentaram neoplasias benignas (tabela 19). Segundo o teste do Qui-quadrado, pode-se afirmar que existem evidências estatísticas significativas de que a menarca precoce está relacionada com malignidade/benignidade da neoplasia (p-value=0,006).

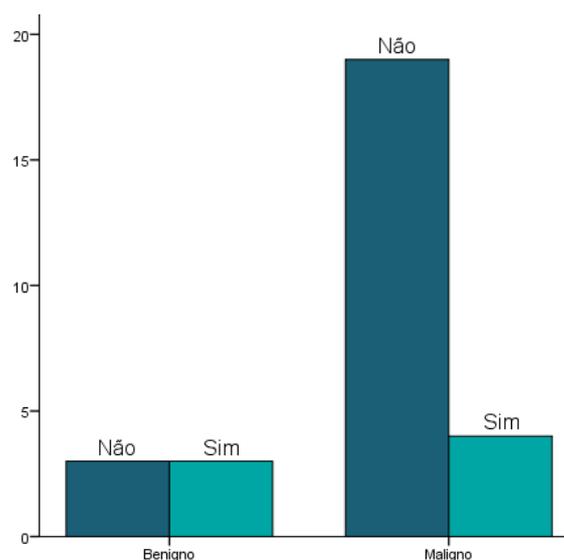
**Tabela 19. Prevalência da malignidade de acordo com a menarca**

	Não precoce		Precoce		p
	N	%	N	%	
Benigno	2	9,1%	4	57,1%	0,006
Maligno	20	90,9%	3	42,9%	

Na população oncológica, apenas 24,1% dos casos têm antecedentes familiares de cancro da mama, sendo que há uma maior incidência (57,1%) em neoplasias malignas (tabela 20). É de notar ainda que, o maior número de casos malignos se verifica na amostra sem antecedentes cancerígenos (figura 42). Assim, através do teste de Qui-quadrado, pode-se afirmar que existe evidência estatística significativa de que a história familiar não está relacionada com a malignidade, já que p-value > 0,05 (p = 0,096).

**Tabela 20. Prevalência da malignidade com os antecedentes familiares**

	Sem Antecedentes		Com Antecedentes		p
	N	%	N	%	
Benigno	3	13,6%	3	42,9%	0,096
Maligno	19	86,4%	4	57,1%	



**Figura 42. Distribuição da história familiar por tipo de neoplasia**

### 4.3 Caracterização térmica da mama pelo método dos quadrantes

Para caracterizar termicamente a mama, são comparadas as amostras de controlo e oncológica para se encontrarem diferenças relevantes tanto nas distribuições das temperaturas de ambas e na simetria térmica como no comportamento térmico das regiões da mama após estimulação externa.

Para tal, a amostra oncológica foi dividida em sete grupos diferentes, consoante a mama afetada (direita ou esquerda) e o quadrante onde se encontra a lesão (QSE, QSI, QIE ou QII). O grupo de controlo manteve o mesmo tamanho amostral (N=11).

#### 4.3.1 Região QSE

Na amostra oncológica, estão incluídas 15 mulheres com neoplasia no quadrante superior externo, sendo que 10 estavam presentes na mama direita e 5 na mama esquerda.

Para ambas as situações, foi estudado o padrão de recuperação térmica, que pode ser visto nas figuras 43 e 44.

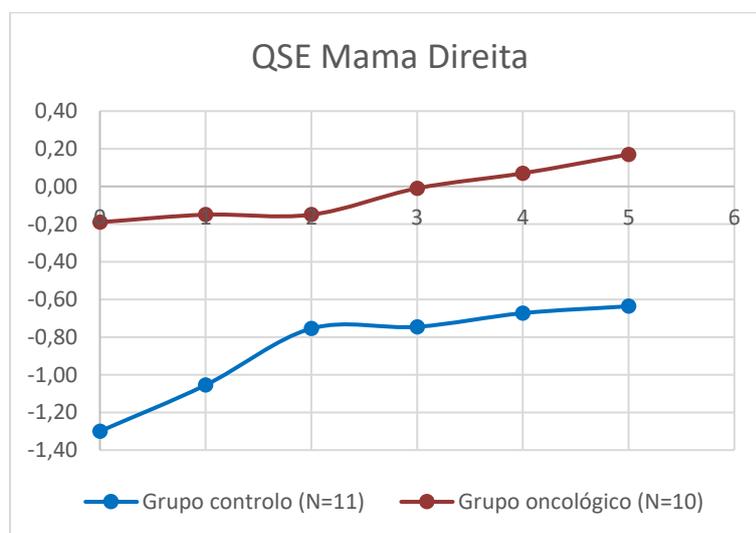
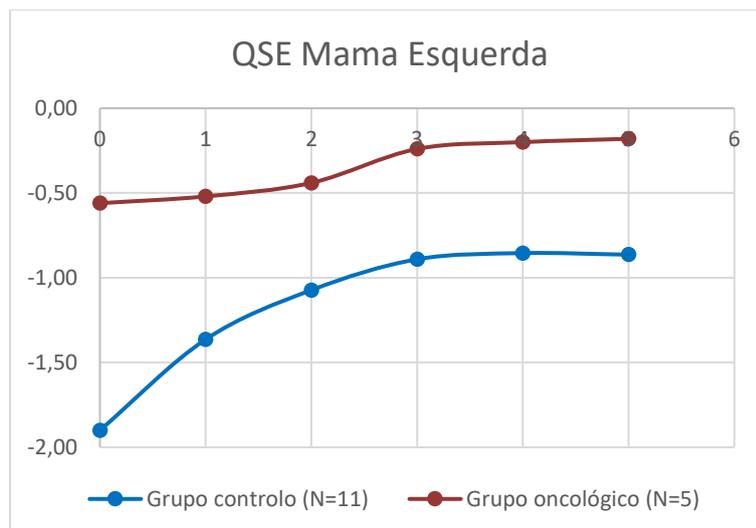


Figura 43. Recuperação térmica do QSE da mama direita após estimulação



**Figura 44. Recuperação térmica do QSE da mama esquerda após estimulação**

Foi também estudado se, para cada uma das amostras (controle e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica. Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QSE (N=15), com o recurso ao teste de U Mann-Whitney verificou-se que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$  no QSE para ambas as amostras é diferente, já que  $p\text{-value} < 0,05$  (tabela 21).

**Tabela 21. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	46,0	112,0	-1,9	0,057
QSE	37,5	103,5	-2,3	0,019
QSI	81,0	147,0	-0,1	0,937
QIE	59,5	125,5	-1,2	0,224
QII	65,5	134,5	-0,9	0,376

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre o grupo de controle e as mulheres com lesão no QSE da mama direita (N=10), bem como entre o grupo de controle e as mulheres com lesão no QSE da mama esquerda (N=5). De acordo com o teste de U Mann-Whitney (tabela 22 e 23), pode-se afirmar que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que tanto para a mama direita como para a mama esquerda é rejeitada a hipótese nula ( $p\text{-value} < 0,05$ ), a qual refere que a distribuição de temperatura nos quadrantes é a mesma entre o grupo de controle e o grupo oncológico.

Tabela 22. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita

	U	W	Z	p-value
Mamilo	4,0	59,0	-3,6	0,000
QSE	24,0	79,0	-2,2	0,029
QSI	13,5	68,5	-2,9	0,003
QIE	5,0	60,0	-3,5	0,000
QII	9,5	64,5	-3,2	0,001

Tabela 23. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda

	U	W	Z	p-value
Mamilo	7,5	22,5	-2,3	0,023
QSE	15,0	30,0	-1,4	0,046
QSI	4,5	19,5	-2,6	0,009
QIE	10,0	25,0	-1,9	0,047
QII	6,5	21,5	-2,4	0,017

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 45, também foi estudado na população oncológica com lesão no QSE (N=15). Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo (N=11). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 24), existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

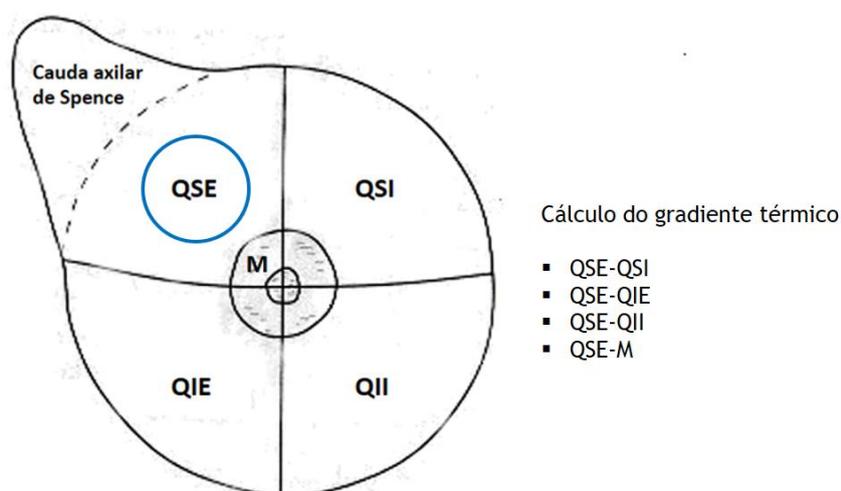


Figura 45. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QSE afetado

Tabela 24. Teste de U Mann-Whitney do gradiente térmico entre regiões da mama

	U	W	Z	p-value
QSE-QSI	57,0	123,0	-1,3	0,184
QSE-QIE	24,0	90,5	-3,05	0,003
QSE-QII	38,0	104,0	-2,3	0,021
QSE-M	48,0	114,0	-1,8	0,072

### 4.3.2 Região QSI

Na amostra oncológica, um total de 6 mulheres apresentam a neoplasia no quadrante superior interno, 3 delas têm a mama direita afetada e 3 a mama esquerda.

Para ambas as situações, foi estudado o padrão de recuperação térmica, que pode ser visto nas figuras 46 e 47.

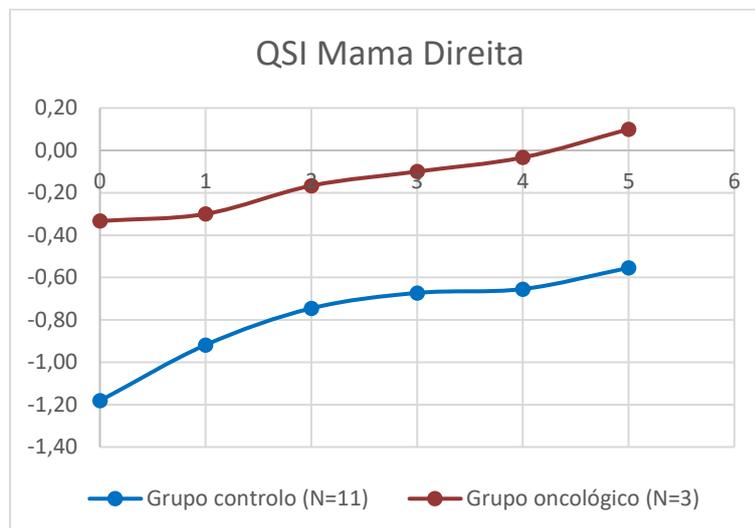


Figura 46. Recuperação térmica do QSI da mama direita após estimulação

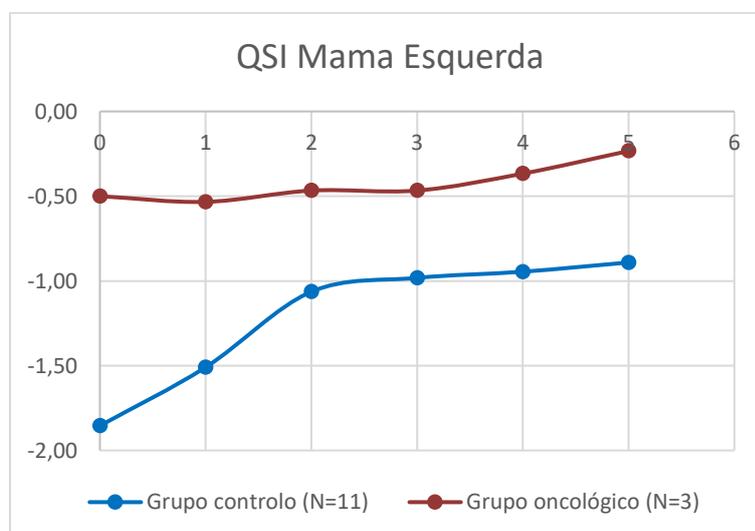


Figura 47. Recuperação térmica do QSI da mama esquerda após estimulação

Foi também estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica. Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QSI (N=6), o teste de U Mann-Whitney indicou que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$ , quer no QSI como no QSE, para ambas as amostras é diferente, já que  $p\text{-value} < 0,05$  (tabela 25).

**Tabela 25. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	20,0	86,0	-1,3	0,188
QSE	11,5	77,5	-2,2	0,03
QSI	25,0	91,0	-0,8	0,048
QIE	15,0	81,0	-1,8	0,067
QII	29,5	50,5	-0,4	0,723

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QSI da mama direita (N=3), bem como entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QSI da mama esquerda (N=3). De acordo com o teste de U Mann-Whitney (tabela 26 e 27), existem evidências estatísticas significativas para afirmar que na mama direita a distribuição de temperatura nos quadrantes é diferente entre a amostra de controlo e a amostra oncológica ( $p\text{-value} < 0,05$ ). O contrário acontece relativamente à mama esquerda, já que  $p\text{-value} > 0,05$ .

**Tabela 26. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	2,0	8,0	-2,3	0,024
QSE	1,0	7,0	-2,4	0,016
QSI	12,0	18,0	-0,701	0,048
QIE	1,0	7,0	-2,4	0,016
QII	3,0	9,0	-2,1	0,036

**Tabela 27. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	4,5	10,5	-1,9	0,06
QSE	8,0	14,0	-1,3	0,181
QSI	13,0	19,0	-0,5	0,585
QIE	9,5	15,5	-1,1	0,274
QII	8,5	14,5	-1,2	0,212

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 48, também foi estudado na população oncológica com lesão no QSI (N=6). Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo (N=11). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 28), existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras entre algumas regiões da mama (p-value<0,05).

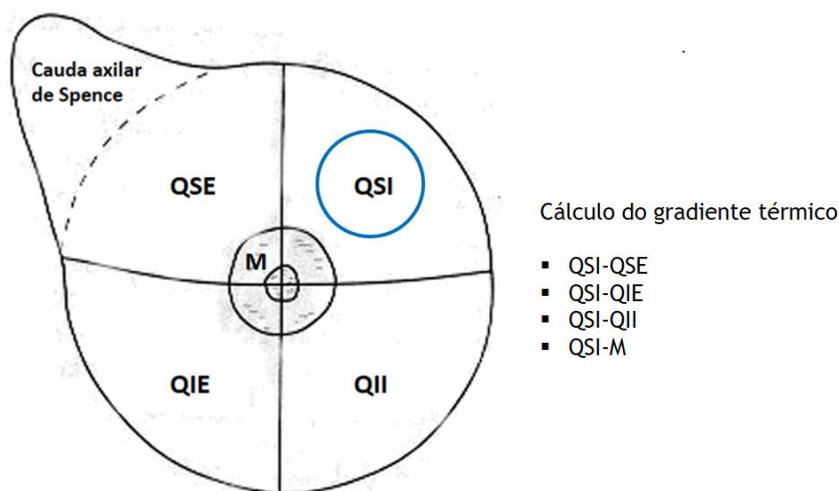


Figura 48. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QSI afetado

Tabela 28. Teste de U Mann-Whitney do gradiente entre regiões da mama

	U	W	Z	p-value
QSI-QSE	13,0	79,0	-2,0	0,044
QSI-QIE	15,0	81,0	-1,8	0,069
QSI-QII	24,0	90,0	-0,9	0,364
QSI-Mamilo	6,0	72,0	-2,7	0,006

### 4.3.3 Região QIE

Na amostra oncológica, incluem-se 7 mulheres cuja neoplasia se encontra no quadrante inferior externo, 3 delas têm a mama direita afetada e 4 a mama esquerda.

Para ambas as situações, foi estudado o padrão de recuperação térmica, que pode ser visto nas figuras 49 e 50.

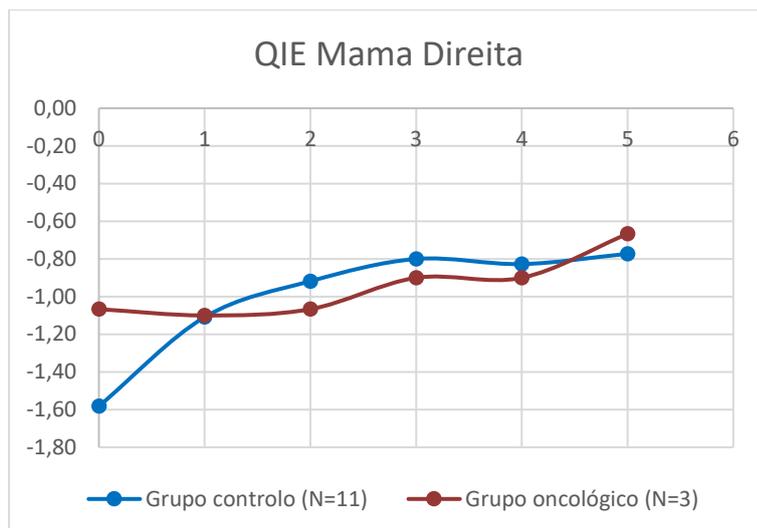


Figura 49. Recuperação térmica do QIE da mama direita após estimulação

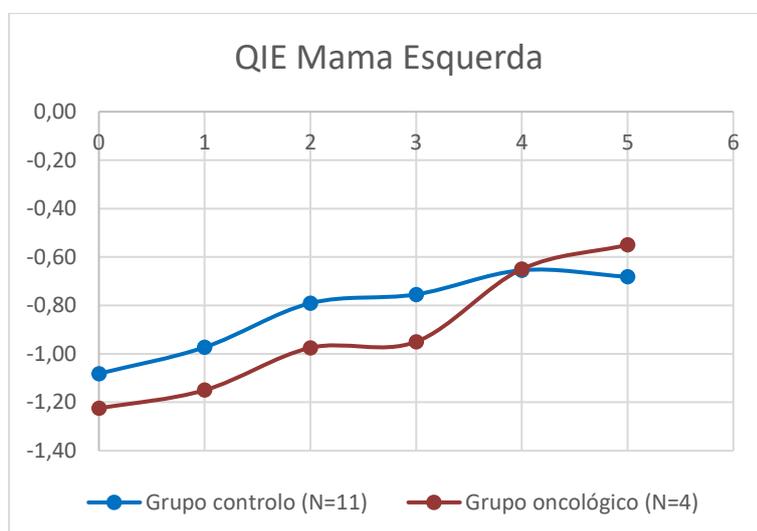


Figura 50. Recuperação térmica do QIE da mama esquerda após estimulação

Foi estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica (tabela 29). Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QIE (N=7), segundo o teste de U Mann-Whitney há evidências estatísticas significativas para afirmar que existem diferenças na distribuição do  $\Delta T$  no QIE, para ambas as amostras (p-value=0,024).

Tabela 29. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica

	U	W	Z	p-value
Mamilo	25,0	91,0	-1,2	0,219
QSE	36,5	64,5	-0,2	0,855
QSI	38,0	104,0	-0,1	0,963
QIE	14,0	80,0	-2,3	0,024
QII	26,5	92,5	-1,1	0,274

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QIE da mama direita (N=3), bem como entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QIE da mama esquerda (N=4). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 30 e 31), verifica-se que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que no QIE e no QSE da mama direita a distribuição de temperaturas é diferente para ambas as amostras. Na mama esquerda, embora as evidências estatísticas indiquem que no QIE a distribuição da temperatura é a mesma em ambas as amostras ( $p\text{-value}>0,05$ ), no QSE já se mostra diferente ( $p\text{-value}<0,05$ ).

**Tabela 30. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	8,0	14,0	-1,3	0,185
QSE	3,5	9,5	-2,0	0,043
QSI	12,0	18,0	-0,7	0,483
QIE	5,5	11,5	-1,7	0,049
QII	6,0	12,0	-1,6	0,102

**Tabela 31. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	8,0	18,0	-1,8	0,068
QSE	7,0	17,0	-1,9	0,049
QSI	11,0	21,0	-1,4	0,150
QIE	20,5	30,5	-0,197	0,844
QII	11,5	21,5	-1,4	0,170

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 51, também foi estudado na população oncológica com lesão no QIE (N=7). Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo (N=11). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 32), existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras, relativamente ao mamilo ( $p\text{-value}<0,05$ ).

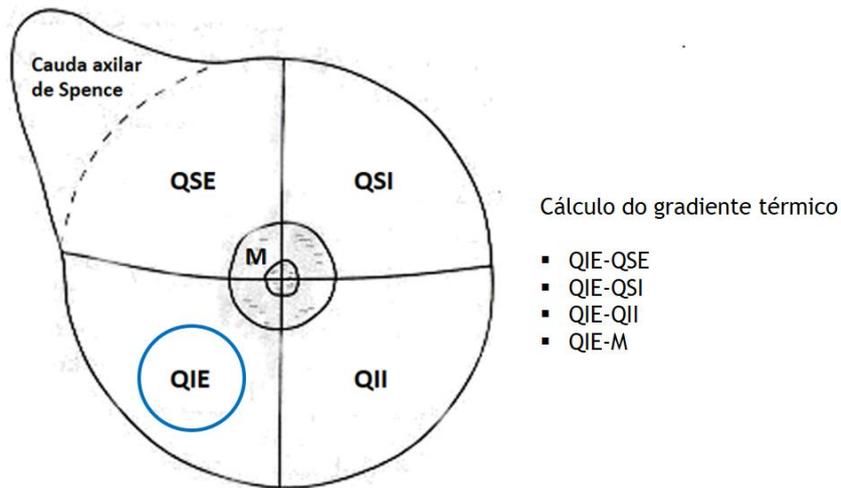


Figura 51. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QIE afetado

Tabela 32. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama

	U	W	Z	p-value
QIE-QSE	37,5	65,5	-0,1	0,928
QIE-QSI	38,5	104,5	0,0	0,997
QIE-QII	31,0	59,0	-0,7	0,494
QIE-Mamilo	15,0	81,0	-2,1	0,032

#### 4.3.4 Região QII

Na amostra oncológica, apenas 1 mulher apresenta neoplasia no quadrante inferior interno. Para este caso, foi igualmente estudado o padrão de recuperação térmica, que pode ser visto na figura 52.

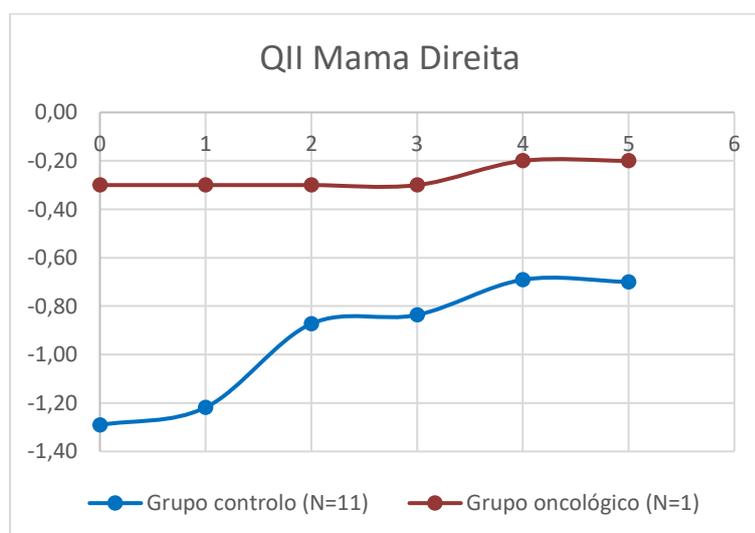


Figura 52. Recuperação térmica do QII da mama direita após estimulação

Foi estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica (tabela 33). Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QII (N=1), segundo o teste de U Mann-Whitney há evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$  em qualquer uma das regiões da mama é a mesma, para ambas as amostras ( $p\text{-value}>0,05$ ).

**Tabela 33. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	0	66,0	-1,6	0,109
QSE	4,4	70,0	-0,4	0,660
QSI	0	66,0	-1,6	0,105
QIE	0	1,0	-1,6	0,102
QII	0	66,0	-1,6	0,109

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QII. Neste caso, só uma mulher apresentava lesão no QII da mama direita (N=1). De acordo com o teste de U Mann-Whitney (tabela 34), pode-se afirmar que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que na mama direita é retida a hipótese nula ( $p\text{-value}>0,05$ ), a qual refere que a distribuição de temperatura nos quadrantes é a mesma entre o grupo de controlo e o grupo oncológico.

**Tabela 34. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita**

	U	W	Z	p-value
Mamilo	1,0	2,0	-1,3	0,192
QSE	0,0	1,0	-1,6	0,110
QSI	3,0	4,0	-0,7	0,468
QIE	1,0	2,0	-1,3	0,191
QII	0,0	66,0	-1,6	0,111

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 53, também foi estudado na população oncológica com lesão no QII (N=1). Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo (N=11). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 35), existem evidências estatísticas que afirmam que a distribuição do gradiente térmico é a mesma para ambas as amostras ( $p\text{-value}>0,05$ ).

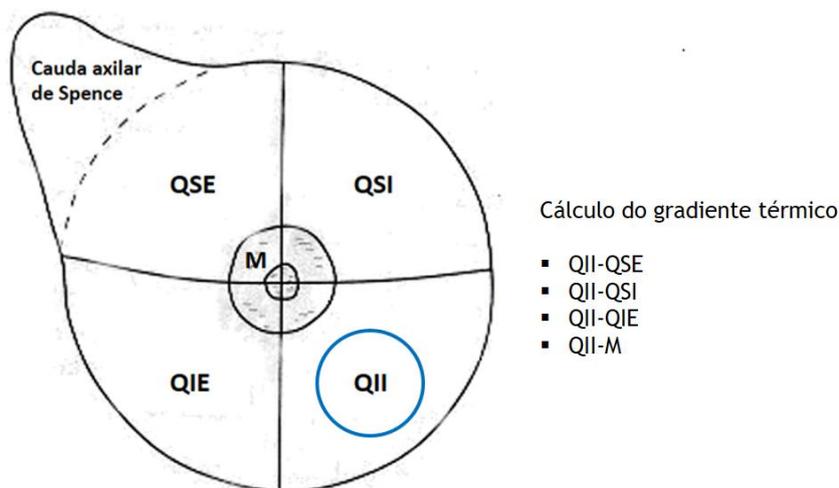


Figura 53. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o QII afetado

Tabela 35. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama

	U	W	Z	p-value
QII-QSE	0,0	66,0	-1,6	0,110
QII-QSI	0,0	66,0	-1,6	0,107
QII-QIE	0,0	66,0	-1,6	0,110
QII-Mamilo	0,0	66,0	-1,6	0,102

#### 4.3.5 Região Mamilo

Ao contrário das outras regiões, na amostra oncológica estudada, o mamilo não é o local de lesão para nenhuma das mulheres. No entanto, o padrão de recuperação térmica (figura 54 e 55) desta região é estudado tendo em conta a lateralidade da lesão na amostra (N=17 neoplasias na mama direita; N=12 neoplasias na mama esquerda).

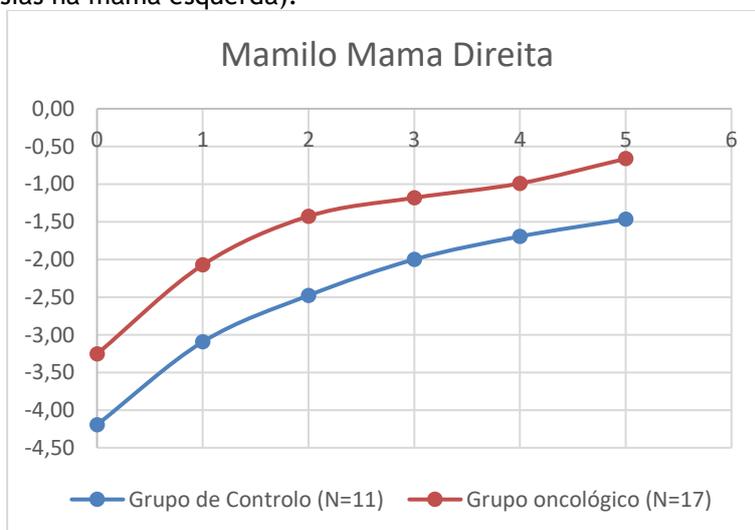
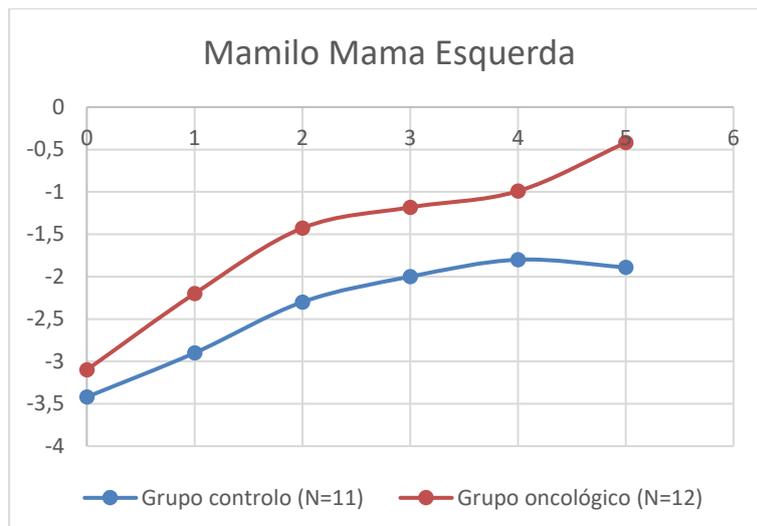


Figura 54. Recuperação térmica do Mamilo da mama direita após estimulação



**Figura 55. Recuperação térmica do Mamilo da mama esquerda após estimulação**

Foi também estudado se, para cada amostra (controle e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica (tabela 36) no mamilo (N=29). Resultados do teste de U Mann-Whitney indicam que há evidências estatísticas significativas para afirmar que existem diferenças na distribuição do  $\Delta T$  no mamilo e até mesmo no QSE, para ambas as amostras ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

**Tabela 36. Teste de U Mann-Whitney para a simetria térmica**

	U	W	Z	p-value
QSE	93,5	159,5	-2,0	0,045
QSI	144,0	210,0	-0,5	0,636
QIE	99,5	165,5	-1,8	0,067
QII	128,5	194,5	-0,9	0,346
Mamilo	91,0	157,0	-2,1	0,037

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controle e as mulheres com lesão na mama direita (N=17), bem como entre a amostra de controle e as mulheres com lesão na mama esquerda (N=12). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 37 e 38), verifica-se que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição de temperatura na mama direita é diferente para ambas as amostras. O mesmo acontece para a mama esquerda ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Tabela 37. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama direita

	U	W	Z	p-value
Mamilo	15,0	168,0	-3,7	0,00
QSE	28,5	181,5	-3,1	0,002
QSI	40,5	193,5	-2,5	0,013
QIE	12,5	165,5	-3,8	0,00
QII	29,5	182,5	-3,0	0,003

Tabela 38. Teste de U Mann-Whitney da temperatura média absoluta na mama esquerda

	U	W	Z	p-value
Mamilo	20,0	98,0	-2,8	0,005
QSE	30,0	108,0	-2,2	0,026
QSI	28,5	106,5	-2,3	0,021
QIE	40,0	118,0	-1,6	0,04
QII	26,5	104,5	-2,4	0,015

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 56, também foi estudado tendo como referência o mamilo da mama afetada na população oncológica (N=29). Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo (N=11). Usando o teste de U Mann-Whitney (tabela 39), existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras, na maioria das regiões (p-value<0,05).

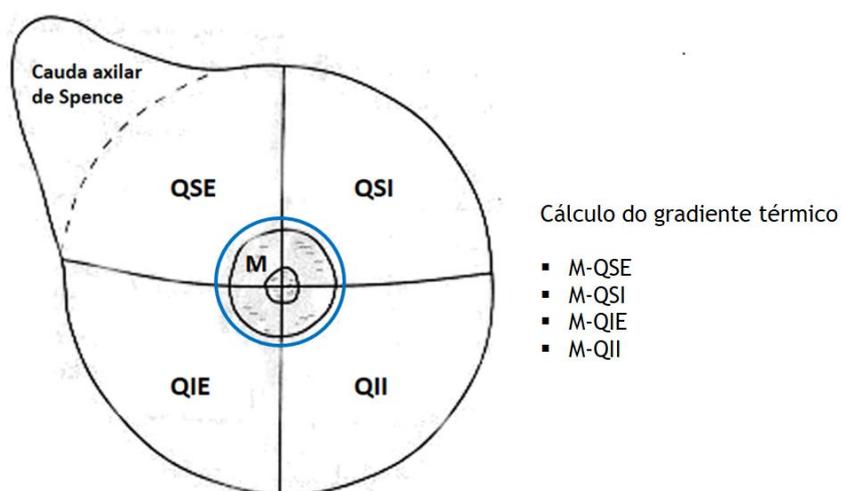


Figura 56. Cálculo do gradiente térmico entre regiões da mama, considerando o Mamilo

**Tabela 39. Teste de U Mann-Whitney para o gradiente térmico entre regiões da mama**

	U	W	Z	p-value
Mamilo-QSE	20,5	116,5	-2,0	0,042
Mamilo-QSI	21,5	87,5	-3,4	0,001
Mamilo-QIE	53,0	119,0	-1,9	0,056
Mamilo-QII	27,0	93,0	-3,1	0,002

#### 4.4 Caso de estudo: caracterização térmica da mama após tratamento quimioterápico neoadjuvante

A termografia foi também testada numa paciente sujeita a tratamento quimioterápico neoadjuvante ou primário (antes do procedimento cirúrgico). Foi analisada termicamente, em duas fases: antes e após o referido tratamento, uma mulher caucasiana de 46 anos, com índice de massa corporal de 22,5 Kg/m<sup>2</sup>, mamas copa C, carcinoma ductal invasor maligno de grau 2 no QSE da mama direita, cT=3 (5,4cm) e distância à pele indefinida.

A doente foi submetida a 8 ciclos de quimioterapia, sendo sujeita a tratamento de três em três semanas. Este foi iniciado em Maio e terminou dia 30 de Agosto.

Na 1<sup>a</sup> fase de recolha de imagens térmicas (prévia ao tratamento), a doente estava em fase lútea, o mesmo se verificou na segunda fase de recolhas (após o tratamento).

Ambos os procedimentos foram realizados no mesmo espaço. Sabe-se que para a aquisição de imagens térmicas é necessário monitorizar a temperatura e a humidade relativa da sala de testes. Desta forma, na tabela 40 são expostas as condições ambientais em cada fase de análise.

**Tabela 40. Condições de temperatura e HR antes e após tratamento quimioterápico**

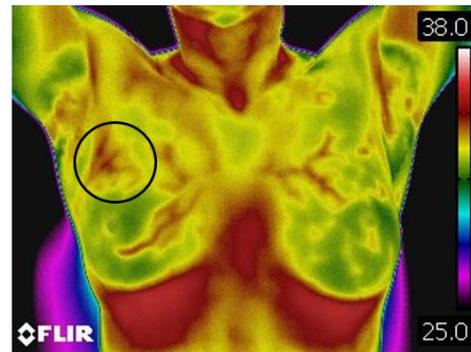
1 <sup>a</sup> Fase - Antes		2 <sup>a</sup> Fase - Após	
Temperatura	HR	Temperatura	HR
22,6 °C	44,6%	22,8°C	45,1%

Nas duas fases, a doente foi analisada por termografia estática e por termografia dinâmica, sendo provocado um estímulo térmico externo através de medalhas de alumínio. Na figura 57 e 58 são expostas algumas imagens térmicas dos testes efetuados.

Antes da cirurgia e do tratamento primário:

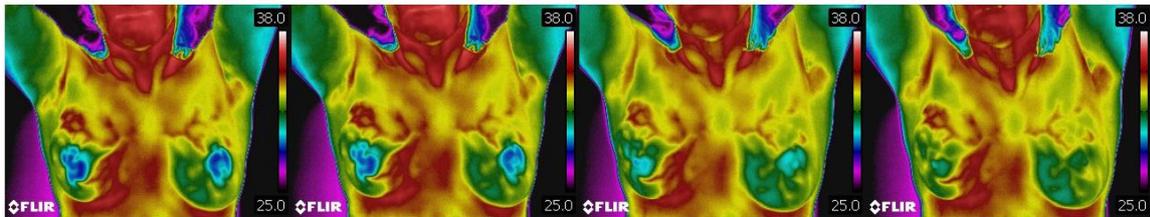


Após 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante:

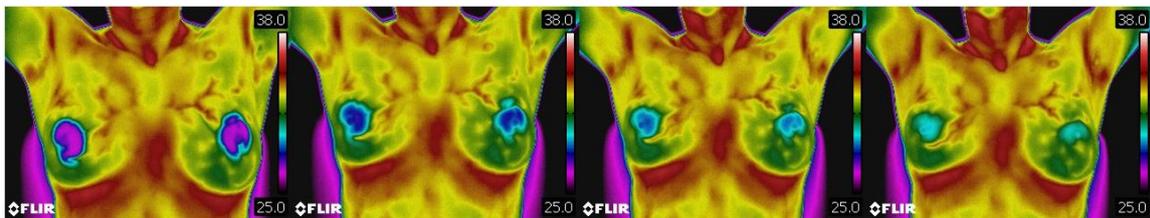


**Figura 57. Imagens térmicas estáticas antes e após tratamento neoadjuvante**

Antes da cirurgia e do tratamento primário:

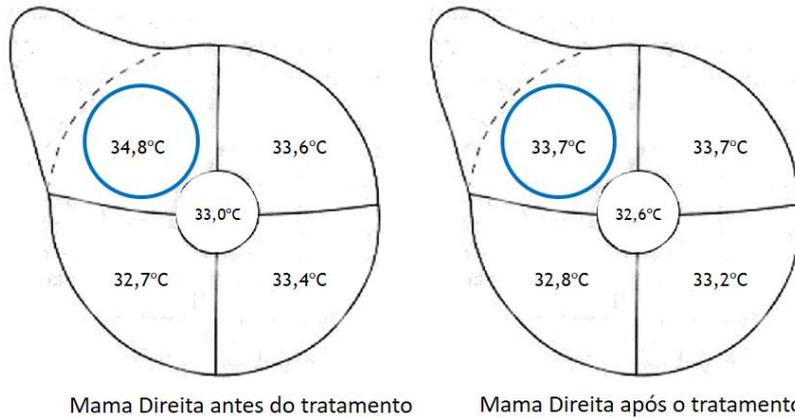


Após 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante:

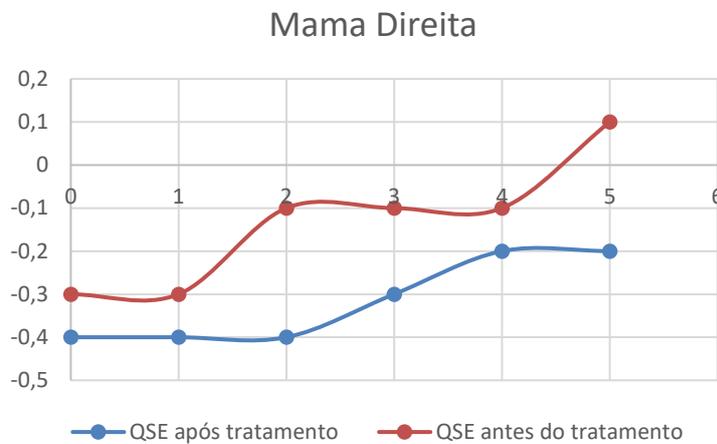


**Figura 58. Imagens térmicas dinâmicas antes e após tratamento neoadjuvante**

As imagens térmicas estáticas e dinâmicas foram analisadas e obtiveram-se as temperaturas da mama direita e esquerda para as cinco regiões da mama (figura 59). Assim, foi estudado o padrão de recuperação térmica do quadrante e mama afetados, antes e depois do tratamento (figura 60).

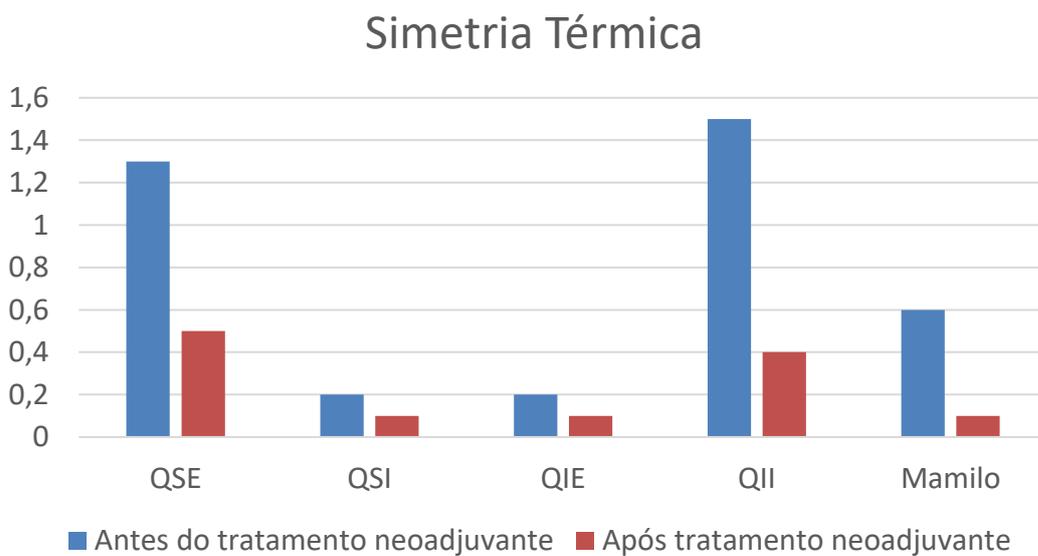


**Figura 59. Distribuição da temperatura na mama afetada antes e depois do tratamento quimioterápico neoadjuvante**



**Figura 60. Padrão de recuperação térmica antes e após o tratamento quimioterápico**

Tal como o padrão de recuperação da temperatura após estimulação, a simetria térmica entre os quatro quadrantes e o mamilo também foi estudada e pode ser verificada na figura 61.



**Figura 61. Simetria térmica entre as diferentes regiões da mama**

# Capítulo 5

## Discussão

Neste capítulo, serão discutidos os resultados sobre a influência das características individuais na distribuição térmica da superfície da mama, a relação entre as características individuais e a malignidade das neoplasias, bem como a caracterização térmica da mama tendo em conta o método dos quadrantes.

### 5.1 Características individuais e temperatura superficial da mama

Este estudo consistiu na análise da amostra de controlo e oncológica quanto à influência de características individuais, como o IMC, a fase menstrual e o tamanho da mama (copa) na distribuição da temperatura média absoluta na superfície da mama e a simetria térmica entre as cinco regiões da mama.

Resultados demonstraram que na amostra de controlo (N=11) deste trabalho de investigação não houve evidências estatísticas (pelos testes de U Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis) que confirmassem diferenças significativas entre a distribuição de temperatura e a simetria térmica nas mamas de mulheres com diferentes IMC (entre os 19,1 e os 29,0 Kg/m<sup>2</sup>), com diferentes tamanhos da mama (A, B, C ou D), ou mesmo de mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual (fase lútea ou folicular). Assim, pode-se afirmar que, neste caso, a temperatura encontrada em cada ROI é independente de variáveis individuais intrínsecas.

A amostra oncológica (N=29) também foi estudada e, durante a análise dos dados, a maior incidência para o cancro da mama verificou-se no quadrante superior externo (QSE). Tal como na literatura é afirmado [4][23][28], este é o quadrante com maior número de casos registados. Neste caso, as neoplasias encontravam-se maioritariamente na mama direita (58,6%), o que pode ser

indicativo de que nas mulheres este seja o lado de mais ocorrências. Além do quadrante, neste estudo foi também demonstrado que há um predomínio do carcinoma ductal invasor. Investigações anteriores [29] demonstram que este é, realmente, o tipo de neoplasia da mama mais comum entre as mulheres. É de referir também que as lesões malignas foram predominantes, sendo que o carcinoma ductal invasor perfaz 58,6% das malignidades.

Apesar de não haver uma distribuição uniforme da amostra no que diz respeito ao tamanho da lesão, verifica-se que há uma tendência na sua palpação quando se apresenta com um tamanho superior a 2cm. Tendo em conta a proporção de casos, observa-se que mais de metade dos casos T2 e T3 foram clinicamente palpáveis. No entanto, na amostra oncológica estudada, testes estatísticos (Qui-quadrado) indicam que não há relação entre o tamanho e a forma de apresentação da lesão.

Como já foi referido, 79,3% dos casos oncológicos estudados são malignos, sendo que 52% destes se encontram no QSE. Desta forma, foi estudada a distribuição média da temperatura e a simetria térmica nas mamas, tendo em consideração a malignidade/benignidade das neoplasias encontradas e o quadrante afetado. Este é um dado bastante importante, uma vez que se sabe que uma neoplasia provoca a neogénese e uma proliferação mais rápida de vasos sanguíneos, capaz de se manifestar em informação fisiológica térmica, possivelmente detetável pela termografia infravermelha. Pelos resultados obtidos, verifica-se que há uma tendência para que o quadrante afetado apresente uma temperatura média absoluta superior aos restantes quadrantes da mesma mama, tanto em lesões malignas como benignas. Da mesma forma, a simetria térmica é também geralmente maior. Ou seja, a diferença de temperatura entre os quadrantes bilaterais é mais díspar naquele onde se localiza a lesão neoplásica, quer seja esta maligna ou benigna.

À semelhança da amostra saudável (de controlo), na amostra oncológica também foi estudada a possível influência da fase menstrual (menopausa, fase lútea e fase folicular), do tamanho da mama (copa A, B, C ou D) e do IMC (média de  $26,6 \pm 7,53 \text{ Kg/m}^2$ ) na distribuição da temperatura nas regiões da mama e na simetria térmica. Resultados estatísticos (testes de U Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) demonstram que, as evidências estatísticas indicam que a distribuição da temperatura média absoluta e da simetria térmica é a mesma para as diferentes fases do ciclo menstrual, para os vários tamanhos da mama e para as diferentes classes do IMC. Ou seja, estes dados individuais das pacientes oncológicas não demonstram ter influência nos valores de temperatura encontrados em cada ROI analisada.

Além das variáveis referidas, na amostra oncológica foi também investigada a influência dos achados clínicos, como o tamanho da lesão (cT), o grau e a sua distância à pele na distribuição de temperatura nas regiões da mama e na simetria térmica. Os achados clínicos foram obtidos a partir da análise do historial clínico das pacientes fornecido pelo IPO-Porto. Pelo teste de Kruskal-Wallis, as evidências estatísticas demonstraram a mesma distribuição da temperatura média absoluta e da simetria térmica das regiões da mama para as categorias relativas ao tamanho da lesão (Ct), ao grau e à sua distância à pele. Ou seja, estas variáveis também não influenciam as temperaturas registadas em cada ROI analisada. Este resultado conduz à suposição de que a termografia não é um método

muito sensível, uma vez que avalia parâmetros fisiológicos superficiais de patologias internas. Na verdade, na literatura [106][108][123], há realmente uma grande variação quanto aos valores de sensibilidade, especificidade e precisão da Termografia, dado que os resultados obtidos entre investigações não são coerentes.

## 5.2 Características individuais e malignidade

Este estudo foi realizado na amostra oncológica, na qual estão presentes neoplasias que diferem entre pacientes quanto ao tipo histológico, localização, bem como quanto à sua malignidade/benignidade. Desta forma, algumas características como a faixa etária, IMC, menarca e antecedentes familiares de cancro da mama foram estudadas quanto à sua relação com a malignidade/benignidade das neoplasias.

Nesta amostra, a maior incidência de casos malignos verifica-se na faixa etária igual ou superior a 70 anos (85,7%). Resultados estatísticos (teste do Qui-quadrado) indicam que, na amostra oncológica analisada, não existem evidências estatísticas significativas que indiquem uma associação entre a faixa etária e a malignidade da neoplasia da mama. Ou seja, este não é indicado como um fator de risco plausível para o aparecimento de uma neoplasia maligna.

Uma percentagem de 44,8% da população oncológica apresenta um índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>. Dessa classe de IMC, 84,6% dos indivíduos apresentam neoplasias malignas. No entanto, resultados do teste Qui-quadrado, indicam que há evidências estatísticas significativas para afirmar a falta de associação entre as classes de IMC e a malignidade da neoplasia.

Na amostra oncológica, uma percentagem de 44,8% das mulheres têm peito cheio (copa C). Dessas mulheres, 84,6% apresentaram neoplasias malignas. Segundo o teste do Qui-quadrado, pode-se afirmar que, para a amostra deste trabalho de investigação, não há evidências estatísticas que demonstrem uma relação entre o tamanho da mama e a malignidade da neoplasia. Ou seja, o tamanho da copa também não se apresenta como um fator de risco para o aparecimento de uma neoplasia maligna.

Apenas uma percentagem de 24,1% das mulheres estudadas tiveram menarca precoce, ou seja, a primeira menstruação antes dos 12 anos. Sendo que 57,1% dessas mulheres apresentaram neoplasias benignas (tabela 19). Ao contrário das características individuais previamente analisadas, segundo o teste do Qui-quadrado, as existem evidências estatísticas indicam que, nesta amostra, a menarca precoce está relacionada com malignidade/benignidade da neoplasia. Assim, pode-se afirmar que, caso apareça uma lesão neoplásica, a malignidade/benignidade desta pode ser influenciada pela menarca da mulher (precoce ou não).

A variável correspondente aos antecedentes familiares de cancro da mama também foi estudada, uma vez que é um fator importante que caracteriza a história pessoal da doença em cada mulher. Na

população oncológica, apenas 24,1% dos casos têm antecedentes familiares de cancro da mama. É de notar ainda que, o maior número de casos malignos se verifica na amostra sem antecedentes cancerígenos. Desta forma, esta variável foi analisada estatisticamente pelo teste do Qui-quadrado e os resultados demonstram que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que, nesta amostra oncológica, a história familiar não está relacionada com a malignidade da neoplasia.

### 5.3 Caracterização térmica da mama pelo método dos quadrantes

Neste estudo, para caracterizar termicamente a mama, são comparadas as amostras de controlo e oncológica de modo a se encontrarem diferenças relevantes tanto nas distribuições das temperaturas e na simetria térmica de ambas, como no comportamento térmico das regiões da mama após estimulação externa.

Para tal, a amostra oncológica foi discriminada, consoante a mama afetada (direita ou esquerda) e o quadrante onde se encontra a lesão (QSE, QSI, QIE ou QII).

#### Região QSE

Para o QSE, foi estudado o padrão de recuperação térmica, tanto na amostra de controlo como na amostra oncológica. Verifica-se que na amostra oncológica, quer na mama esquerda como na direita, o quadrante onde está localizada a neoplasia, recuperou a temperatura basal de modo mais rápido. Além disso, considerando a lesão neoplásica do QSE na mama direita, ao fim dos 5 minutos de recuperação térmica a temperatura registada é superior à temperatura basal. É importante notar ainda que o arrefecimento inicial da superfície da mama foi mais acentuado na amostra de controlo. Desta forma, infere-se que a neogénese de vasos sanguíneos se revela fisiologicamente através da temperatura superficial da mama.

Foi também estudado se, para cada uma das amostras (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica ( $\Delta T$ ). Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QSE, o teste de U Mann-Whitney indicou que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$  no QSE para as amostras oncológica e de controlo é diferente.

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre o grupo de controlo e as mulheres com lesão no QSE da mama direita e no QSE da mama esquerda. De acordo com o teste de U Mann-Whitney, pode-se afirmar que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que tanto para a mama direita como para a mama esquerda é rejeitada a hipótese nula, a qual refere que a distribuição de temperatura nos quadrantes é a mesma entre o grupo de controlo e o grupo oncológico. Ou seja, são evidenciadas diferenças entre o grupo de controlo e oncológico.

O gradiente térmico entre regiões da mama, também foi estudado na população oncológica com lesão no QSE. Para isso, a sua distribuição foi comparada com a distribuição do gradiente térmico no

grupo de controlo. Pelo teste de U Mann-Whitney, as evidências estatísticas afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras ao nível dos quadrantes QIE e QII.

### **Região QSI**

Para o QSI, também foi estudado o padrão de recuperação térmica, tanto na amostra de controlo como na amostra oncológica. Verifica-se que na amostra oncológica, quer na mama esquerda como na direita, o quadrante onde está localizada a neoplasia, recuperou a temperatura basal de modo mais rápido. Além disso, considerando a lesão neoplásica do QSI na mama direita, a temperatura basal foi recuperada aos 4 minutos, aproximadamente, e ao fim dos 5 minutos de recuperação térmica a temperatura registada é superior à temperatura basal. É importante notar ainda que o arrefecimento inicial da superfície da mama foi mais notório na amostra de controlo. Desta forma, infere-se que, neste caso, a neogénese de vasos sanguíneos provoca alterações na temperatura superficial da mama.

Foi também estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica ( $\Delta T$ ). Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QSI, o teste de U Mann-Whitney indicou que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$ , quer no QSI como no QSE, para ambas as amostras é diferente.

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QSI da mama direita e no QSI da mama esquerda. De acordo com o teste de U Mann-Whitney, existem evidências estatísticas significativas para afirmar que na mama direita a distribuição de temperatura nos quadrantes é diferente entre a amostra de controlo e a amostra oncológica. O contrário acontece relativamente à mama esquerda, pois não foram realçadas diferenças nas distribuições amostrais.

O gradiente térmico entre regiões da mama também foi estudado na população oncológica com lesão no QSI. Para isso, a sua distribuição foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo. Usando o teste de U Mann-Whitney, existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras entre algumas regiões da mama, nomeadamente no QSE e no mamilo.

### **Região QIE**

Para o QIE, foi analisado o padrão de recuperação térmica, tanto na amostra de controlo como na amostra oncológica. Verifica-se que tanto na mama direita como na esquerda da amostra oncológica, apesar de não ser recuperada a temperatura basal, há uma maior proximidade dos valores de temperatura comparativamente à amostra de controlo. É importante notar ainda que o arrefecimento inicial da superfície da mama direita foi maior na amostra de controlo, o mesmo não acontece para a mama esquerda. Desta forma, infere-se que existem diferenças na recuperação térmica de ambas as amostras comparadas.

Foi também estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica ( $\Delta T$ ). Considerando a amostra oncológica cuja lesão está

presente no QIE, o teste de U Mann-Whitney indicou que há evidências estatísticas significativas para afirmar que existem diferenças na distribuição do  $\Delta T$  no QIE, para ambas as amostras.

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QIE da mama direita e no QIE da mama esquerda. Usando o teste de U Mann-Whitney, verifica-se que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que no QIE e no QSE da mama direita a distribuição de temperaturas é diferente para ambas as amostras. Na mama esquerda, embora as evidências estatísticas indiquem que no QIE a distribuição da temperatura é a mesma em ambas as amostras, no QSE já se mostra diferente.

O gradiente térmico entre regiões da mama, também foi estudado na população oncológica com lesão no QIE. Para isso, a sua distribuição foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo. O teste de U Mann-Whitney indicou que existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras, relativamente ao mamilo.

### **Região QII**

Para o QII, também foi estudado o padrão de recuperação térmica, tanto na amostra de controlo como na amostra oncológica. Relativamente ao QII, apenas se observaram neoplasias na mama direita. Assim, verifica-se que na amostra oncológica, na direita, o quadrante onde está localizada a neoplasia, recuperou a temperatura basal de modo mais rápido. Além disso, o arrefecimento inicial da superfície da mama foi bastante mais acentuado na amostra de controlo. Desta forma, deduz-se que, na verdade, a formação e proliferação de novos vasos sanguíneos provoca alterações fisiológicas, nomeadamente na temperatura superficial da mama.

Foi estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica. Considerando a amostra oncológica cuja lesão está presente no QII, segundo o teste de U Mann-Whitney há evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição do  $\Delta T$  em qualquer uma das regiões da mama é a mesma, para ambas as amostras. Ou seja, neste caso, não são evidenciadas diferenças entre o grupo de controlo e o grupo oncológico.

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão no QII. Como já foi referido, apenas foram encontradas neoplasias no QII da mama direita. De acordo com o teste de U Mann-Whitney, pode-se afirmar que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que na mama direita é retida a hipótese nula, a qual refere que a distribuição de temperatura nos quadrantes é a mesma entre o grupo de controlo e o grupo oncológico, ou seja, neste caso não há diferenças entre o grupo de controlo e o grupo oncológico.

O gradiente térmico entre regiões da mama, demonstrado na figura 51, também foi estudado na população oncológica com lesão no QII. Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo. Pelo teste de U Mann-

Whitney, existem evidências estatísticas que afirmam que não existem diferenças na distribuição do gradiente térmico para ambas as amostras.

Este resultado pode dever-se ao baixo número de lesões encontradas no QII, o que não permitiu uma uniformização da amostra nem da análise estatística.

### **Região Mamilo**

Ao contrário das outras regiões, na amostra oncológica estudada, o mamilo não é o local de lesão para nenhuma das mulheres. No entanto, o padrão de recuperação térmica desta região foi estudado tendo em conta a lateralidade da lesão na amostra oncológica. Verifica-se que tanto na mama direita como na esquerda da amostra oncológica, apesar de não ser recuperada a temperatura basal, há uma maior proximidade dos valores de temperatura comparativamente à amostra de controlo. É importante notar ainda que o arrefecimento inicial da superfície de ambas mamas foi maior na amostra de controlo. O mamilo é uma região central da mama, próxima de qualquer um dos quadrantes afetados e caracterizada pela sua sensibilidade ao frio. Desta forma, é natural que se notem diferenças na recuperação térmica da amostra oncológica e da amostra de controlo, uma vez que a formação e proliferação de novos vasos sanguíneos pode provocar alterações na temperatura superficial da mama, não só no quadrante lesado, mas na mama toda.

Foi também estudado se, para cada amostra (controlo e oncológica), havia diferenças significativas quanto à simetria térmica ( $\Delta T$ ) no mamilo. Resultados do teste de U Mann-Whitney indicam que há evidências estatísticas significativas para afirmar que existem diferenças na distribuição do  $\Delta T$  no mamilo e até mesmo no QSE, para ambas as amostras.

Relativamente à temperatura média absoluta, foi comparada a sua distribuição entre a amostra de controlo e as mulheres com lesão na mama direita e com lesão na mama esquerda. Usando o teste de U Mann-Whitney, verifica-se que existem evidências estatísticas significativas para afirmar que a distribuição de temperatura na mama direita é diferente para ambas as amostras. O mesmo acontece para a mama esquerda.

O gradiente térmico entre regiões da mama também foi estudado tendo como referência o mamilo da mama afetada na população oncológica. Para isso, a sua distribuição do gradiente térmico foi comparada com a distribuição do gradiente térmico do grupo de controlo. Usando o teste de U Mann-Whitney, existem evidências estatísticas que afirmam uma distribuição do gradiente térmico diferente para ambas as amostras, na maioria das regiões da mama.

De um modo geral, pela análise dos termogramas, encontram-se diferenças estatísticas significativas entre a população saudável (de controlo) e a população oncológica. No entanto, não se sabe qual a variável (ou característica) que afeta a distribuição da temperatura nas diferentes regiões da mama.

## 5.4 Caso de estudo: caracterização térmica da mama após tratamento quimioterápico neoadjuvante

Este estudo envolveu o recurso à termografia para analisar termicamente uma paciente sujeita a tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Nas duas fases, a doente foi analisada por termografia estática e por termografia dinâmica, sendo provocado um estímulo térmico externo através de medalhas de alumínio.

Na primeira fase (pré-tratamento) a paciente revelou uma temperatura média superior em todas as regiões de interesse analisadas, comparativamente à segunda fase de recolha de imagens (pós-tratamento e pré-cirurgia). Este resultado, pode ser indicativo de que, realmente, o tratamento quimioterápico neoadjuvante teve sucesso quanto à diminuição do tamanho da lesão. Consequentemente, há um decréscimo na proliferação de vasos e da irrigação sanguínea, que conduz à diminuição da temperatura superficial da mama.

O padrão de recuperação térmica do quadrante e mama afetados também foi estudado, antes e depois do tratamento. Verifica-se que o quadrante onde está localizada a neoplasia, recuperou a temperatura basal de modo mais rápido antes do tratamento quimioterápico, sendo que ao fim dos 5 minutos de recuperação térmica a temperatura registada era superior à temperatura basal. Além disso, o arrefecimento inicial da superfície da mama foi mais acentuado após o tratamento. Mais uma vez, se afirma o pressuposto de que a propagação de vasos sanguíneos diminuiu, o que se verificou fisiologicamente através da temperatura superficial da mama.

Tendo em conta a simetria térmica entre as diferentes regiões da mama, verifica-se que tanto para o quadrante afetado como para as restantes ROI, a diferença de temperatura entre regiões bilaterais foi muito superior nas imagens recolhidas antes do tratamento quimioterápico.

Desta forma, a termografia infravermelha pode mesmo ser uma ferramenta bastante importante na monitorização de pacientes com necessidade de tratamento quimioterápico neoadjuvante. Assim, pode ser possível verificar se o tratamento aplicado está a ter os resultados esperados quanto à diminuição da lesão, para que depois possa ser realizada a cirurgia, evitando a exposição excessiva dos pacientes a radiação nociva (raios-X).

# Capítulo 6

## Conclusão

A finalidade desta investigação era avaliar a utilização da termografia infravermelha na caracterização fisiológica e funcional de pacientes já diagnosticados com neoplasia da mama. Para tal, foram correlacionados os dados dos termogramas da mama com os achados dos outros métodos de imagem médica, tais como a Mamografia, Ressonância Magnética, Ultrassonografia (ecografia mamária) e PET. Os achados clínicos de cada paciente foram obtidos a partir dos relatórios médicos fornecidos pelo IPO.

Desta investigação resultou também a definição de um protocolo de recolha e análise de imagens termográficas das mamas de mulheres sintomáticas. Dada a necessidade de recolher várias imagens da mesma mulher e também entre mulheres diferentes, causando alterações na posição e tamanho nas regiões de interesse (ROI) das imagens térmicas, a padronização dessas ROIs foi fundamental para que o processo fosse automatizado.

Conclui-se que foi elaborado um protocolo de recolha e análise conciso e que a principal finalidade desta investigação foi atingida. Apesar de nos termogramas analisados, existirem evidências estatísticas significativas que indicam diferenças entre o padrão oncológico e o padrão saudável (controlo), não se verificou correlação entre os achados clínicos (grau, tamanho da lesão e distância à pele) e os dados fisiológicos (distribuição da temperatura nas mamas).

Como trabalho futuro, propõe-se o seguinte:

- Construção de uma base de dados maior e com poucos casos omissos, para que haja mais diversidade na amostra e, conseqüentemente, mais resultados de evidências estatísticas;
- Estudos que provem qual o melhor método de estimulação térmica (por condução, convecção ou química) numa análise dinâmica, para que se tenha uma melhor compreensão da termofisiologia da superfície da mama e características associadas;
- Desenvolvimento de um *software* dedicado à padronização da análise da imagem, a fim de

melhorar a reprodutibilidade das medições e a precisão do método.

- Continuação dos estudos relativos à análise termográfica da influência do tratamento quimioterápico neoadjuvante na distribuição de temperatura na mama e na simetria térmica entre os quadrantes e os mamilos.

## Referências Bibliográficas

- [1] National Cancer Institute, 'Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.' [Online]. Available: <http://seer.cancer.gov/data/>. [Accessed: 01-Jun-2016].
- [2] Liga Portuguesa Contra o Cancro, 'CANCRO DA MAMA.' [Online]. Available: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>. [Accessed: 01-Jun-2016].
- [3] Sousa R, Fiorentino F, Alarcão J, Lopes Pereira C, Jesus G, Costa J, Gouveia M, and Borges M, "ISPOR Scientific Presentations Database - Presentation Details." .
- [4] L. L. Santos and B. Lopes, *Cancro da Mama. O que devemos saber?* .
- [5] P. Lind, I. Igerc, T. Beyer, P. Reinprecht, and K. Hausegger, 'Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer,' 2004.
- [6] "O que é a Mamografia? - Serviços | IMI - Imagens Médicas Integradas." [Online]. Available: <http://www.imi.pt/pt/content/17-servicos/80-o-que-a-mamografia?main=18&current=68>.
- [7] Hospital de São João - Porto, "Ressonância Magnética Mamária: Informação ao doente", 2014.
- [8] C.H. Hsieh, Ed., "Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects". InTech, 2012.
- [9] C. A. H. Cardoso, "Tomografia por Emissão de Positrões: Tecnologia e Avaliação Económica", pp. 1-2, 2006.
- [10] G. I. Andreea, R. Pegza, L. Lascu, S. Bondari, Z. Stoica, and A. Bondari, 'The Role of Imaging Techniques in Diagnosis of Breast Cancer,' *Curr. Heal. Sci. J.*, vol. 37, no. 2, pp. 55-61, 2011.
- [11] N. Arora, D. Martins, D. Ruggerio, E. Tousimis, A. J. Swistel, M. P. Osborne, and R. M. Simmons, 'Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer,' *Am. J. Surg.*, vol. 196, no. 4, pp. 523-526, 2008.
- [12] N. Kösius, A. Kösius, M. Duran, S. Simavli, and N. Turhan, 'Comparison of standard mammography with digital mammography and digital infrared thermal imaging for breast cancer screening,' *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.*, vol. 11, no. 3, pp. 152-157, 2010.
- [13] R. Seely, T. Stephens, P. Tate (2005) "Anatomia e Fisiologia - Seeley, Stephens e Tate". 8ª Edição, Lusociência, pp. 513-559.
- [14] "Anatomy and Physiology of the Breast." [Online]. Available: <http://pathology.jhu.edu/breast/anatomy.php>. [Accessed: 13-Jan-2017].
- [15] "Embriologia da Glândula Mamária." [Online]. Available: <http://www.slideshare.net/JuanSeSAn/embriologia-e-anatomia-da-mama>. [Accessed: 10-Jun-2016].
- [16] A. Bernardes, "Anatomia da mama feminina," *Man. Ginecol.* - Vol. II, pp. 167-174, 2011.
- [17] "USG de mama." [Online]. Available: <http://es.slideshare.net/LauraDominguez3/usg-de-mama>. [Accessed: 10-Jun-2016].
- [18] "Bilateral breast swelling secondary to superior vena cava obstruction and subclavian vein thrombosis."
- [19] TeachMeAnatomy, "The breasts." [Online]. Available: <http://teachmeanatomy.info/thorax/organs/breasts/>. [Accessed: 10-Jun-2016].
- [20] "Anatomia da Mama." [Online]. Available: [http://drjuarez.com.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=99:mamografia-artigo-anatomia-da-mama&catid=48:artigos&Itemid=41](http://drjuarez.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=99:mamografia-artigo-anatomia-da-mama&catid=48:artigos&Itemid=41). [Accessed: 10-Jun-2016].
- [21] "Anatomy of the breast and axilla." [Online]. Available:

- <http://www.breastdiseases.com/anat.htm>. [Accessed: 10-Jun-2016].
- [22] M. Rahman and S. Mohammed, "Breast cancer metastasis and the lymphatic system.," *Oncol. Lett.*, vol. 10, no. 3, pp. 1233-1239, Sep. 2015.
- [23] R. O'Rahilly, F. Müller, S. Carpenter, and R. Swenson, "*Basic Human Anatomy: A regional study of human structure*". 2004.
- [24] Medscape, "Dermatomes Anatomy." [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/1878388-overview>.
- [25] C. DelVecchio, J. Caloca, J. Caloca, and J. Gómez-Jauregui, "Evaluation of breast sensibility using dermatomal somatosensory evoked potentials.," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 113, no. 7, pp. 1975-83, Jun. 2004.
- [26] M. Abu-Hegazy, W. Gabr, H. Ismail, and A. Khalil, "Dermatome Somatosensory Evoked Potentials: An Indicator of Improvement of Breast Sensibility after Reduction Mammoplasty," *SciRes*, 2016.
- [27] E. K. Choi, J. K. Oh, and Y.-A. Chung, "Herpes Zoster Mimicking Breast Cancer With Axillary Lymph Node Metastasis on PET/CT," *Clin. Nucl. Med.*, vol. 40, no. 7, pp. 572-573, Jul. 2015.
- [28] N. Eisemann, A. Waldmann, and A. Katalinic, "Epidemiology of Breast Cancer - Current Figures and Trends.," *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, vol. 73, no. 2, pp. 130-135, Feb. 2013.
- [29] American Cancer Society, "Types of Breast Cancer." [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>.
- [30] "Fundo IMM - Associação Laço." [Online]. Available: <http://laco.pt/>. [Accessed: 22-Sep-2017].
- [31] J. L. Kelsey and G. S. Berkowitz, "Breast Cancer Epidemiology," *Cancer Res*, vol. 48, pp. 5615-23, 2010.
- [32] S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt, et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
- [33] AL. Siu, "Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement", *Annals of internal medicine* 2016, 164(4): 279-296.
- [34] M. B. Mainiero, A. Lourenco, M. C. Mahoney, M. S. Newell, L. Bailey, L. D. Barke, C. D'Orsi, J. A. Harvey, M. K. Hayes, P. T. Huynh, P. M. Jokich, S. J. Lee, C. D. Lehman, D. A. Mankoff, J. A. Nepute, S. B. Patel, H. E. Reynolds, M. L. Sutherland, and B. G. Haffty, "ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening," *J. Am. Coll. Radiol.*, vol. 13, no. 11, pp. R45-R49, 2016.
- [35] R. Vardasca, "A review on the role of medical thermography in breast cancer imaging", p. 5, 2016.
- [36] "WHO | Mammography," WHO, 2015. [Online]. Available: [http://www.who.int/diagnostic\\_imaging/imaging\\_modalities/dim\\_mammography/en/](http://www.who.int/diagnostic_imaging/imaging_modalities/dim_mammography/en/). [Accessed: 13-Jan-2017].
- [37] A. Hodder, "*Introduction to medical imaging*", 2012.
- [38] D.B. Kopans "Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically", *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 489-491.
- [39] S. Malur, S. Wurdinger, A. Moritz, W. Michels, A. Schneider "Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography"
- [40] C. Dromain, C. Balleyguier, G. Adler, J. R. Garbay, and S. Delalogue, "Contrast-enhanced digital mammography," *Eur. J. Radiol.*, vol. 69, no. 1, pp. 34-42, Jan. 2009.
- [41] F. Diekmann, M. Freyer, S. Diekmann, E. M. Fallenberg, T. Fischer, U. Bick, and A. Pöllinger, "Evaluation of contrast-enhanced digital mammography," *Eur. J. Radiol.*, vol. 78, no. 1, pp. 112-121, Apr. 2011.
- [42] F. Sardanelli, H. S. Aase, M. Álvarez, E. Azavedo, H. J. Baarslag, C. Balleyguier, P. A. Baltzer, V. Beslagic, U. Bick, D. Bogdanovic-Stojanovic, R. Briediene, B. Brkljacic, J. Camps Herrero, C. Colin, E. Cornford, J. Danes, G. de Geer, G. Esen, A. Evans, M. H. Fuchsjaeger, F. J. Gilbert, O. Graf, G. Hargaden, T. H. Helbich, S. H. Heywang-Kobrunner, V. Ivanov, Á. Jónsson, C. K. Kuhl, E. C. Lisencu, E. Luczynska, R. M. Mann, J. C. Marques, L. Martincich, M. Mortier, M. Muller-Schimpfle, K. Ormandi, P. Panizza, F. Pediconi, R. M. Pijnappel, K. Pinker, T. Rissanen, N. Rotaru, G. Saguatti, T. Sella, J. Slobodniková, M. Talk, P. Taourel, R. M. Trimboli, I. Vejborg, A. Vourtsis, and G. Forrai, "Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology

- bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, G,” *Eur. Radiol.*, pp. 1-7, 2016.
- [43] J. S. Drukteinis, B. P. Mooney, C. I. Flowers, and R. A. Gatenby, “Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening.,” *Am. J. Med.*, vol. 126, no. 6, pp. 472-9, 2013.
- [44] “WHO | Ultrasonography,” 2015. [Online]. Available: [http://www.who.int/diagnostic\\_imaging/imaging\\_modalities/dim\\_ultrasound/en/](http://www.who.int/diagnostic_imaging/imaging_modalities/dim_ultrasound/en/). [Accessed: 13-Jan-2017].
- [45] G. I. Andreea, R. Pegza, L. Lascu, S. Bondari, Z. Stoica, and A. Bondari, “The Role of Imaging Techniques in Diagnosis of Breast Cancer,” *Curr. Heal. Sci. J.*, vol. 37, no. 2, pp. 55-61, 2011.
- [46] C. K. Kuhl, S. Schrading, C. C. Leutner, et al. “Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer”. *J Clin Oncol* 2005; 23:8469-8476.
- [47] C. D. Lehman, C. Isaacs, M. D. Schnall, et al. “Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study”. *Radiology* 2007; 244:381-388.
- [48] F. Sardanelli, F. Podo, G. D’Agnolo, et al. “Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results”. *Radiology* 2007; 242:698-715.
- [49] E. Warner, D. B. Plewes, K. A. Hill, et al. “Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination”. *JAMA* 2004; 292:1317-1325.
- [50] K. M. Kelly, J. Dean, W. S. Comulada, S. J. Lee “Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts”. *Eur Radiol* 2010; 20: 734-742.
- [51] W. A. Berg, J.D. Blume, J. B. Cormack, E. B. Mendelson, D. Lehrer, M. Böhm-Vélez, E.D. Pisano, R. A. Jong, W. P. Evans, M. J. Morton, M. C. Mahoney, L. H. Larsen, R. G. Barr, D. M. Farria, H. S. Marques, K. Boparai “Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in wome.”
- [52] J. H. Youk, E. K. Kim, M. J. Kim, J. Y. Kwak, E. J. Son “Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast”. *Eur Radiol* 2011; 21: 667-675.
- [53] L. Wang, “Medical Imaging Modalities & Characteristics Major Types of Medical Imaging Modalities.”
- [54] “WHO | Magnetic Resonance Imaging.” [Online]. Available: [http://www.who.int/diagnostic\\_imaging/imaging\\_modalities/dim\\_magresimaging/en/](http://www.who.int/diagnostic_imaging/imaging_modalities/dim_magresimaging/en/). [Accessed: 13-Jan-2017].
- [55] A. Hagen, K.A. Kvistad, L. Maehle, et al. “Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series”. *Breast* 2007; 16:367-37.
- [56] A. R. Hartman, B. L. Daniel, A. W. Kurian, et al. “Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma”. *Cancer* 2004; 100:479-489.”
- [57] M. Kriege, C. T. Brekelmans, C. Boetes, et al. “Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition”. *Cancer* 2006; 106:2318-2326.
- [58] M. O. Leach, C. R. Boggis, A. K. Dixon, et al. “Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)”. *Lancet* 2005; 365:1769-1778.
- [59] C. D. Lehman, J. D. Blume, P. Weatherall, et al. “Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging”. *Cancer* 2005; 103:1898-1905.
- [60] E. Warner, H. Messersmith, P. Causer, A. Eisen, R. Shumak, D. Plewes. “Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer”. *Ann Intern Med* 2008; 148:671-679.
- [61] C.H. Hsieh, Ed., “Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects”. InTech, 2012.
- [62] C. A. H. Cardoso, “Tomografia por Emissão de Positrões: Tecnologia e Avaliação Económica” pp. 1-2, 2006.

- [63] J. Prekeges, "Nuclear medicine instrumentation". Jones & Bartlett Learning, 2013.
- [64] N. Avril, M. Schelling, J. Dose, W. A. Weber, and M. Schwaiger, "Utility of PET in Breast Cancer," *Clin. Positron Imaging*, vol. 2, no. 5, pp. 261-271, 1999.
- [65] P. Lind, I. Igerc, T. Beyer, P. Reinprecht, and K. Hausegger, "Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer," 2004.
- [66] D. Samson, C. Redding Flamm, and N. Aronson, "FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer (Structured abstract)," *Database Abstr. Rev. Eff.*, no. 2, p. 95, 2001.
- [67] D. H. Moon, J. Maddahi, D. H. Silverman, J. A. Glaspy, M. E. Phelps, and C. K. Hoh, "Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma.," *J. Nucl. Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 431-5, Mar. 1998.
- [68] M. Suárez, M. J. Pérez-Castejón, A. Jiménez, M. Domper, G. Ruiz, R. Montz, and J. L. Carreras, "Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers.," *Q. J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 2, pp. 113-21, Jun. 2002.
- [69] C.S. Liu, Y.Y. Shen, C.C. Lin, R.-F. Yen, and C.-H. Kao, "Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report.," *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 7, pp. 244-7, Jul. 2002.
- [70] W. B. Eubank, J. H. Lee, and D. A. Mankoff, "Positron-emission Tomography Imaging in Breast Cancer," *Oncol. Hematol. Rev.*, vol. 7, no. 2, p. 130, 2011.
- [71] H. J. Gallowitsch, E. Kresnik, J. Gasser et al. "F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumour recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma; a comparison to conventional imaging". *Invest Radiol* 20.
- [72] M. Schelling, N. Avril, J. Nahrig et al. "Positron emission tomography using 18F fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer". *J Clin Oncol* 2000; 18:1689-1695.
- [73] F. L. Flanagan, F. Dehdashti, B. A. Siegel. "PET in breast cancer". *Semin Nucl Med* 1998; 28: 290-302."
- [74] K. Hausegger, P. Lind, P. Reinprecht, I. Igerc, and T. Beyer, "Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 31, no. 0, pp. S125-S134, Jun. 2004.
- [75] C. L. Carter, C. Allen, D. E. Henson. "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases". *Cancer* 1989; 63: 181-187.
- [76] K. Schilling, D. Narayanan, J. E. Kalinyak. "Effect of breast density, menopausal status, and hormone use in high resolution positron emission mammography". *Radiol Soc North Am* 2008; VB31-04.
- [77] N. Avril, M. Menzel, J. Dose, M. Schelling, W. Weber, F. Janicke, W. Nathrath, M. Schwaiger "Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis". *J Nucl Med* 2001, 42:9-16."
- [78] N. Arora, D. Martins, D. Ruggerio, E. Tousimis, A. J. Swistel, M. P. Osborne, and R. M. Simmons, "Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer," *Am. J. Surg.*, vol. 196, no. 4, pp. 523-526, 2008.
- [79] N. Köşüs, A. Köşüs, M. Duran, S. Simavli, and N. Turhan, "Comparison of standard mammography with digital mammography and digital infrared thermal imaging for breast cancer screening", *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.*, vol. 11, no. 3, pp. 152-157, 2010.
- [80] R. Vardasca and R. Simoes (2013), "Current Issues in Medical Thermography" In J. Tavares and R. Jorge, "Topics in Medical Image Processing and Computational Vision" vol. 8, pp. 223-237.
- [81] "Espectro Infravermelho" [Online]. Available: <http://parandohoje.pt/p/cartao-impregnado-com-ceramica.html>. [Accessed: 22-May-2016].
- [82] B. F. Jones and P. Plassmann, "Digital infrared thermal imaging of human skin.," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 21, no. 6, pp. 41-8.
- [83] G. J. Zissis, W. L. Wolfe, "The Infrared Handbook", Off. Nav. Res. Dep. Navy, Washington, D.C. Technical report, DTIC document, 1978.
- [84] M. W. Grenn, J. Vizgaitis, J. G. Pellegrino, and P. Perconti, (2008) 'Infrared Camera and Optics for Medical Applications,' in *Medical Infrared Imaging*, N. Diakides and J. Bronzino, Eds. Taylor & Francis Group, p. 441.
- [85] P. C. Arfaoui, G. Polidori, R. Tair, 'Infrared Thermography in Sports Activity, in *Infrared*

- Thermography, R. V Prakash, Ed. InTech,' 2012.
- [86] P. J. Lahiri B. B., S. Bagavathiappan S., Jayakumar, 'Medical applications of infrared thermography: A review,' *Infrared Phys. Technol.*, vol. 55, no. 4, pp. 221-235., 2012.
- [87] E. F. Ring and K. Ammer, "Infrared thermal imaging in medicine," *Physiol. Meas.*, vol. 33, no. 3, pp. R33-R46, Mar. 2012.
- [88] E. Satinoff (1980), *Thermoregulation*. Dowden, Hutchinson & Ross.
- [89] "Mecanismos de termorregulação" [Online]. Available: <http://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Termorregulação>. [Accessed: 22-May-2016].
- [90] B. B. Lahiri , S. Bagavathiappan, T. Jayakumar, and J. Philip (2012), *Medical applications of infrared thermography: A review*, *Infrared Phys. Technol.*, vol. 55, no. 4, pp. 221-235.
- [91] E. Satinoff (1980), *Thermoregulation*. Dowden, Hutchinson & Ross.
- [92] A. C. Guyton and J. E. Hall (2006), *Textbook of Medical Physiology*, Eleven. Elsevier, p. 1113.
- [93] J. B. Zwolenik S, Plassmann P, Jones CD, 'Standardization of infrared imaging. In: Conference proceedings of the IEEE engineering in medicine biology,' vol. vol 2, p. pp 1183-1185, 2004.
- [94] K. Ammer, 'Need for Standardisation of Measurements in Thermal Imaging,' in *Thermography and Lasers in Medicine*, 2003.
- [95] E. F. J. Ring, 'The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine,' *Thermol. Int.*, vol. 13, no. 4, pp. 53-57, 2003.
- [96] G. S. Tortora GJ, 'Principles of anatomy and physiology, 10th edn.,' Wiley York, New, 2003.
- [97] C. K. Rogalski A, 'Infrared detection and devices.,' *Opto-Electron Rev* 10(2)111-136, 2002.
- [98] P. P. Ring EFJ, K. Ammer, B. Wiecek, 'Technical challenges for the construction of a medical IR digital image database,' Chatard, JP, Dennis PNJ Proc. SPIE, Detect. Assoc. signal Process. II, vol. vol 5964, p. pp 191-198, 2005.
- [99] M. Diakides, J. Bronzino, and D. Peterson, Eds., *MEDICAL INFRARED IMAGING - Principles And Practices*. CRC Press; Taylor & Francis Group.
- [100] T. M. Button, H. Li, P. Fisher, R. Rosenblatt, K. Dulaimy, S. Li , B. O'Hea, M. Salvitti, V. Geronimo, C. Geronimo, S. Jambawalikar , P. Carvelli, and R. Weiss "Dynamic infrared imaging for the detection of malignancy". *Physics in Medicine and Biology*, 49, 310."
- [101] Y. R. Parisky, A. Sardi, R. Hamm, K. Hughes, L. Esserman, S. Rust, and K. Callahan "Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions". *American Journal of Roentgenology*, 180, 263-269, 2003.
- [102] J. E. Francis, R. Roggli, T. J. Love "Thermography as a means of blood perfusion measurements". *J Biomech Eng* 1979;101: 246-249.
- [103] S. B. Wilson, V.A. Spence "Dynamic thermographic imaging method for quantifying dermal perfusion: potential and limitations". *Med Biol Eng Comput* 1989;27:496-501."
- [104] L. Boe Setså, J. B. Mercer, L. de Weerd, & O. P. Elveness (2005). "Dynamic Thermography as a reliable, non-invasive and easy method for monitoring perfusion in free flap surgery, preliminary results". *Thermology International* 15: 75.
- [105] R. Amalric, M. Gautherie, W. B. Hobbins, A. Stark, R. A. Thierree. "Avenir des femmes a thermogram mes infrarouge mammaire anormal isole". *La Nouvelle Presse Medicale* 1981, 10: 3153-3155.
- [106] P.P. Hoekstra III, A. E. Steffek. "A Review of the History of Thermography in Breast Cancer Detection. Part II: Questions and Answers", *Thermology International* 2013, 23(2): 43-55.
- [107] W. B. Hobbins "Thermography of the Breast - A Skin Organ". In *Thermal assessment of breast health*. Edited by: Gautherie M, Albert E, Keith L. Lancaster, UK: MTP Press Ltd; 1983:40-48.
- [108] P. P. Hoekstra III, A. E. Steffek. "A Review of the History of Thermography in Breast Cancer Detection Part I: Thermography: Facts and Statistics", *Thermology International* 2013, 23(1): 5-16.
- [109] A. M. Stark and S. Way, "The use of thermovision in the detection of early breast cancer.," *Cancer*, vol. 33, no. 6, pp. 1664-70, Jun. 1974.
- [110] A. M. Stark and S. Way, "The screening of well women for the early detection of breast cancer using clinical examination with thermography and mammography.," *Cancer*, vol. 33, no. 6, pp. 1671-9, Jun. 1974.
- [111] W. B. Hobbins, "Abnormal thermogram—Significance in breast cancer". *Interamer. J. Rad.*, 12, 337, 1987.
- [112] W. B. Hobbins, "Mass breast cancer screening. Proceedings", Third International Symposium

- on Detection and Prevention of Breast Cancer, New York City, NY, 637, 1976.
- [113] H. Spitalier, D. Giraud, et al. "Does infrared thermography truly have a role in present-day breast cancer management?" *Biomedical Thermology*, Alan R. Liss, New York, NY, 269-278, 1982.
- [114] M. Gautherie and C. M. Gros, "Breast thermography and cancer risk prediction.," *Cancer*, vol. 45, no. 1, pp. 51-6, Jan. 1980.
- [115] K. Louis, J. Walter, M. Gautherie, "Long-term assessment of breast cancer risk by thermal imaging", in *Biomedical Thermology*. Alan R. Liss Inc., 279-301, 1982."
- [116] M. Gautherie, "Thermobiological assessment of benign and malignant breast diseases". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147(8), 861, 1983.
- [117] B. E. Nathan, C. S. Galasko, and J. E. Pallett, "Thermography in breast cancer.," *Br. J. Surg.*, vol. 57, no. 7, pp. 518-20, Jul. 1970.
- [118] B. E. Nathan, J. I. Burn, and D. P. MacErlean, "Value of mammary thermography in differential diagnosis.," *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 5809, pp. 316-7, May 1972.
- [119] M. Moskowitz, J. Milbrath, P. Gartside, A. Zermeno, and D. Mandel, "Lack of Efficacy of Thermography as a Screening Tool for Minimal and Stage I Breast Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 295, no. 5, pp. 249-252, Jul. 1976.
- [120] D. Amalric, et al., "Value and interest of dynamic telethermography in detection of breast cancer". *Acta Thermogr.*, 1, 89-96.
- [121] J. Sciarra, "Breast cancer: Strategies for early detection", in *Thermal Assessment of Breast Health (Proceedings of the International Conference on Thermal Assessment of Breast Health)*. MTP Press LTD, 117-129, 1983.
- [122] L. Thomassin, D. Giraud, et al., "Detection of subclinical breast cancers by infrared thermography", in *Recent Advances in Medical Thermology (Proceedings of the Third International Congress of Thermology)*, Plenum Press, New York, NY., 575-579, 1984.
- [123] T. D. Vreugdenburg, C. D. Willis, L. Mundy, J. E. Hiller. "A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis". *Breast cancer research and treatment* 2013, 137(3): 665-676."
- [124] G. C. Wishart, M. Campisi, M. Boswell, D. Chapman, V. Shackleton, S. Iddles, A. Hallett, and P. D. Britton, "The accuracy of digital infrared imaging for breast cancer detection in women undergoing breast biopsy," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 36, no. 6, pp. 535-540, Jun. 2010.
- [125] M. Rassiwala, P. Mathur, R. Mathur, K. Farid, S. Shukla, P. K. Gupta, and B. Jain, "Evaluation of digital infra-red thermal imaging as an adjunctive screening method for breast carcinoma: A pilot study," *Int. J. Surg.*, vol. 12, no. 12, pp. 1439-1443, Dec. 2014.
- [126] M. Salhab, L. G. Keith, M. Laguens, W. Reeves, and K. Mokbel, "The potential role of dynamic thermal analysis in breast cancer detection.," *Int. Semin. Surg. Oncol.*, vol. 3, p. 8, Apr. 2006.
- [127] R. R. de Jesus Guirro, M. M. Oliveira Lima Leite Vaz, L. M. S. das Neves, A. V. Dibai-Filho, H. H. A. Carrara, and E. C. de Oliveira Guirro, "Accuracy and Reliability of Infrared Thermography in Assessment of the Breasts of Women Affected by Cancer," *J. Med. Syst.*, vol. 41, no. 5, p. 87, May 2017.
- [128] U. R. Acharya, E. Y. K. Ng, J.-H. Tan, and S. V. Sree, "Thermography Based Breast Cancer Detection Using Texture Features and Support Vector Machine," *J. Med. Syst.*, vol. 36, no. 3, pp. 1503-1510, Jun. 2012.
- [129] H. G. Zadeh, J. Haddadnia, N. Ahmadinejad, and M. R. Baghdadi, "Assessing the Potential of Thermal Imaging in Recognition of Breast Cancer.," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 18, pp. 8619-23, 2015.
- [130] S. S. Prasad, L. Ramachandra, V. Kumar, A. Dave, L. K. Mestha, and K. Venkatarmani, "Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study," *Breast Dis.*, vol. 36, no. 4, pp. 143-147, Dec. 2016.
- [131] E. Y. K. Ng, E. C. Kee, and U. R. Acharya, "Advanced Technique in Breast Thermography Analysis," in *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, 2005, pp. 710-713.
- [132] M. Kontos, R. Wilson, and I. Fentiman, "Digital infrared thermal imaging (DITI) of breast lesions: sensitivity and specificity of detection of primary breast cancers," *Clin. Radiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 536-539, Jun. 2011.
- [133] S. V. Francis, M. Sasikala, and S. Saranya, "Detection of Breast Abnormality from Thermograms Using Curvelet Transform Based Feature Extraction," *J. Med. Syst.*, vol. 38,

no. 4, p. 23, Apr. 2014.

- [134] L. A. Bezerra, M. M. Oliveira, T. L. Rolim, A. Conci, F. G. S. Santos, P. R. M. Lyra, and R. C. F. Lima, "Estimation of breast tumor thermal properties using infrared images," *Signal Processing*, vol. 93, no. 10, pp. 2851-2863, Oct. 2013.
- [135] Z. Zore, I. Boras, M. Stanec, T. Oresić, and I. F. Zore, "Influence of hormonal status on thermography findings in breast cancer.," *Acta Clin. Croat.*, vol. 52, no. 1, pp. 35-42, Mar. 2013.
- [136] R. Omranipour, A. Kazemian, S. Alipour, M. Najafi, M. Alidoosti, M. Navid, A. Alikhassi, N. Ahmadinejad, K. Bagheri, and S. Izadi, "Comparison of the Accuracy of Thermography and Mammography in the Detection of Breast Cancer," *Breast Care*, vol. 11, no. 4, pp. 260-264, Aug. 2016.
- [137] J. Elmore, et al, Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N. Engl. J Med.*, 338, 1089, 1998.
- [138] J. F. Head, C. A. Lipari, R. L. Elliot, "Comparison of mammography, and breast infrared imaging: Sensitivity, specificity, false negatives, false positives, positive predictive value and negative predictive value". *IEEE*, 1999.
- [139] J. R. Keyserlingk, P. D. Ahlgren, et al., "Infrared imaging of the breast; initial reappraisal using highresolution digital technology in 100 successive cases of stage 1 and 2 breast cancer". *Breast J.*, 4, #4, 1998.
- [140] M. J. Schell, R. D. Bird, D. A. Desrochers, "Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography". *Am. J Roentgenol.*, 177, 535, 2001.
- [141] S. P. Poplack, A. N. Tosteson, M. Grove, et al., "The practice of mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network". *Radiology*, 217, 832, 2000.
- [142] S. Pullon, D. McLeod, "The early detection and diagnosis of breast cancer: A literature review". General Practice Department, Wellington School of Medicine, December 1996.
- [143] S. A. Feig, G. S. Shaber, G. F. Schwartz, et al. "Thermography, mammography, and clinical examination in breast cancer screening: Review of 16,000 studies", *Radiology* 1977, 122(1): 123-127.
- [144] G. D. Dodd. "Present status of thermography, ultrasound and mammography in breast cancer detection". *Cancer* 1977, 39(6):2796-2805.
- [145] N. Lanisa, N. S. Cheok, and L. K. Wee, "Color morphology and segmentation of the breast thermography image," in *2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES)*, 2014, pp. 772-775.
- [146] J. R. Case, M. A. Young, D. Dréau, and S. R. Trammell, "Noninvasive enhanced mid-IR imaging of breast cancer development *in vivo*," *J. Biomed. Opt.*, vol. 20, no. 11, p. 116003, Nov. 2015.
- [147] M. S. Lapayowker and G. Revesz, "Thermography and ultrasound in detection and diagnosis of breast cancer.," *Cancer*, vol. 46, no. 4 Suppl, pp. 933-8, Aug. 1980.
- [148] "Padrões de Qualidade dos Cuidados de Enfermagem.," ULSM Hospital Pedro Hispano
- [149] M. Oya, R. Murayama, M. Oe, K. Yabunaka, H. Tanabe, T. Takahashi, Y. Matsui, E. Otomo, C. Komiyama, and H. Sanada, "Continuous thermographic observation may predict extravasation in chemotherapy-treated patients," *Eur. J. Oncol. Nurs.*, vol. 28, pp. 56-61, Jun. 2017.
- [150] Q. Zhu, L. Wang, S. Tannenbaum, A. Ricci, P. DeFusco, and P. Hegde, "Pathologic response prediction to neoadjuvant chemotherapy utilizing pretreatment near-infrared imaging parameters and tumor pathologic criteria," *Breast Cancer Res.*, vol. 16, no. 5, p. 456, Oct. 2014.
- [151] Q. Zhu, P. A. DeFusco, A. Ricci, E. B. Cronin, P. U. Hegde, M. Kane, B. Tavakoli, Y. Xu, J. Hart, and S. H. Tannenbaum, "Breast Cancer: Assessing Response to Neoadjuvant Chemotherapy by Using US-guided Near-Infrared Tomography," *Radiology*, vol. 266, no. 2, pp. 433-442, Feb. 2013.
- [152] W. M. Association, "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," WMA Declar. Helsinki, pp. pp. 1-8, 2013.'
- [153] Assembleia da República Portuguesa, "Lei n.21/2014 de 16 de abril.," "Diário da República, 2014.'
- [154] FLIR® Thermal Imaging, Night Vision and Infrared Camera Systems. [On-line]. Available in: <http://www.flir.com/PT/>. Accessed: 21-April -2016.
- [155] R. Vardasca, "The effect of work related mechanical stress on the peripheral temperature of

- the hand", Thesis, Faculty of Advanced Technology, 2010.
- [156] K. Ammer, "The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body", *Thermol. Int.*, vol. 18, n. 4, pp. 125-129, 2008.
- [157] C. Hildebrandt, C. Raschner, e K. Ammer, "An Overview of Recent Application of Medical Infrared Thermography in Sports Medicine in Austria", *Sensors*, vol. 10, n. 5, pp. 4700-4715, Mai. 2010.
- [158] E. R. Schwartz, G. Robert, M. D. Chair, "Guidelines For Neuromusculoskeletal Thermography", *Thermology international* 2006; 16: 5-9.
- [159] A. F. Luis Matinez, "Análise de dados com SPSS, Primeiros passos"., 3a ed. Escolar editora, 2010.

# Anexo I

Author	Affiliation	Publish date	Study date	Study topic	Study size at onset (n)	Study reports on
Guirro, R. et al	Clinical Hospital of the Ribeirão Preto, Medical School at the University of São Paulo	2017	-	Accuracy and Reliability of Infrared Thermography in Assessment of the Breasts of Women Affected by Cancer	52	52
Rassiwala et al	M.G.M. Medical College and M.Y. Hospital, Indore, India	2014	-	DITI as an adjunctive screening method for breast carcinoma	1008	1008
Francis et al	-	2014	-	evaluate the scope of curvelet transform based features for automatic detection of abnormal breast thermograms using a support vector machine classifier	22 (11 normal + 11 abnormal)	22
Acharya et al	Singapore General Hospital, Singapore	2010	-	extract texture features from the thermograms in order to feed into SVM classifier for automatic classification	90 patients - 50 IR breast images (25 normal + 25 cancerous)	50
Arora et al	New York Presbyterian Hospital – Cornell	2008	2 years study	effectiveness of a DITI system (SBS) in detecting breast pathology in a group of patients with suspicious findings on either mammography or ultrasound that all underwent biopsy in a prospective, double-blinded trial	92 patients (94 biopsies)	92
Ng et al	-	2005	-	to investigate the analysis of thermograms with the use of Bio-statistical methods and Artificial Neural Networks (ANN)	-	-
Salhab et al	Women's Medical Diagnostic Center, La Plata, Argentina	2006	-	to evaluate the feasibility of dynamic thermal analysis (DTA) as a potential breast cancer screening tool	173 participants (160 undergoing DTA)	
Bezerra et al	Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (UFPE)	2013	-	Design, construction and installation of a mechanical apparatus developed to standardize the acquisition of breast infrared images & to develop a methodology to estimate the thermophysical properties of breast tissue and breast nodules.	-	-
Prasad et al	Kasturba Hospital, Manipal, India	2016	January 2014 to December 2014	To evaluate the efficacy of thermographic breast imaging in detecting breast cancer	65	65
Kontos et al	Department of Breast Surgery and Radiology, Guy's & St Thomas' NHS Trust, London, UK	2011	June 2006 to February 2007	to determine the sensitivity and specificity of DITI in a series of symptomatic patients	63 (58 females and 5 males - 126 breasts)	63
Zadeh et al	Imam Khomeini Imaging Center	2015	-	to determine the usability and functionality of thermography system to identify some of the breast tissue disease compared with the ultrasound system.	60	60
Wishart et al	Cambridge Breast Unit, Addenbrooke's Hospital	2010	June 2007 to January 2009	to assess the effectiveness of digital infrared imaging captured using Sentinel Breast Scan and compare the computer generated report from this system with expert manual image review as well as a new software program currently under development called NoTouch BreastScan.	113 (13 excluded due to lack of image focus and scan quality)	100 women (106 biopsies)
Wang et al	Department of Medical Imaging, National Taiwan University Hospital	2010	-	to investigate the diagnostic performance of infrared (IR) imaging of the breast using an interpretive model derived from a scoring system.	276 women	276
Omranipour et al	Cancer Institute of Tehran	2016	January 2013 to January 2014	To evaluate the accuracy of thermography in detecting breast abnormalities.	132	132
Zore et al	Department of Surgical Oncology and Department of Pathology, Sestre milosrdnice University Hospital Center	2013	-	To investigate the association of infrared imaging findings and hormone receptor (estrogen and progesterone) status in breast cancers.	130	75

Author	General population	Study findings	Technology
Guirro, R. et al	NO	IRT can be used for assessment (non-diagnostic) purposes as it happens in the cases of skin temperature assessment before and after therapeutic procedures or to establish the correlations with other clinical variables.	AT300 thermal camera (FLIR®, Wilsonville, OR, USA - thermal sensitivity of 0.1 °C)
Rassiwala et al	YES	DITI is well suited as a screening tool and its use in combination with other laboratory and outcome assessment tools, can lead to significant improvement in the management of breast cancer	Flir®, Thermo vision A-20
Francis et al	-	curvelet based texture features may be used to improve the efficiency of automatic detection of abnormality in breast thermograms	med2000™ IRIS digital infrared camera
Acharya et al	NO	IRT with the help of an automatic classification algorithm can prove to be a valuable and reliable adjunct tool for physicians to detect the breast cancer	NEC-Avio Thermo TVS2000 MkiIST System 3.0
Arora et al	NO	DITI is a valuable adjunct to mammography and ultrasound, especially in women with dense breast parenchyma with regard to achieving a higher level of consistency	DITI system, the Sentinel Breast Scan (SBS; Infrared Sciences Corp., Bohemia, NY USA)
Ng et al	-	Through the use of Bio-statistical methods and ANN, progress is made in thermography application	multi-pronged approach comprising of Linear Regression (LR), Radial Basis Function Network (RBFN) and Receiver Operating Characteristics (ROC)
Salhab et al	NO	DTA of the breast is a feasible, non invasive approach that seems to be sensitive for the detection of breast cancer and a promising modality as an adjunct to screening mammography. Its specificity can be improved using ANN.	Thermal sensors - First Warning System (FWS)
Bezerra et al	NO	it is possible to estimate the thermophysical properties using thermography.	FLIR® thermographic camera, model ThermaCAM™ S45 & software FLUENT™ for numerical simulation
Prasad et al	NO	Thermography may have a role in detection of breast cancer. However, it is too early to recommend thermographic imaging as a standard imaging modality for breast cancer.	FLIR® E60 and T650sc
Kontos et al	NO	At present DITI should not be offered as a screening test for breast cancer in the absence of proof of efficacy.	med2000 thermal imaging system (Meditherm, Beaufort, NC, USA)
Zadeh et al	NO	thermography may be useful in the initial screening and supplementation of diagnostic procedures due to its safety, low cost and the good recognition of breast tissue disease.	non-contact IR camera INFREC R500 model
Wishart et al	NO	DIB can be an effective adjunctive test for breast cancer detection in women under 70 years of age. DIB appears to be particularly effective in women under 50 years old where maximal sensitivity and specificity were observed.	digital infrared breast (DIB) scan (Sentinel Breast Scan™ - Infrared Sciences Corp., Bohemia, NY, USA)
Wang et al	NO	It was established an age-adjusted multivariate logistic regression model under a specific clinical setting for diagnostic purpose. Further, it has not yet been proven whether the IR imaging would reliably avoid unnecessary biopsy for suspicious findings on mammograms and breast ultrasound.	medical thermographic system (ATIR-M301 Thermal Imaging System, Associated Technology Corporation, Chongqing, Sichuan, PRC)
Omranipour et al	NO	The accuracy of DITI was lower than that of mammography (69.7% vs. 76.9%), but the study has some limitations. Its real role in clinical practice could only be evaluated through a large multicenter trial. DITI cannot be a substitute for mammography at the present time but a complementary method in breast cancer diagnosis.	medical thermographic system (FMGMED IR; Fanavaran Madoon Ghermez Company, Tehran, Iran)
Zore et al	NO	Thermographic findings indicated that estrogen negative tumors had a higher maximum and average temperature than estrogen positive tumors. It was also observed that estrogen negative tumors had lower impact on warming of the entire breast, and that maximum and average temperature of the affected breast was higher in estrogen positive tumors.	ThermaCAM 2000 (FLIR Systems, Inc., North Billerica, MA, USA)

Author	Methods	Mean age (years)	Abnormal thermogram (classification)	Abnormal thermogram (criteria)
Guirro, R. et al	Thermography	40-70 (57.0 cancer group; 54.0 normal group)		
Rassiwala et al	Thermography (DITI)	20-60	normal ( $\Delta T \leq 2.5$ ), abnormal ( $3 > \Delta T > 2.5$ ) and potentially having breast cancer ( $\Delta T \geq 3$ )	
Francis et al	Thermography + Curvelet based feature extraction method (cross validation)	cancer group: $42 \pm 8$ & normal group: $37 \pm 10$		
Acharya et al	Thermography + texture analysis & classification	cancer group: $51 \pm 8$ & normal group: $46 \pm 10$	4 texture features (Moment1, Moment3, Run percentage, Gray level non-uniformity) fed into a SVM classifier	
Arora et al	Thermography (DITI system - SBS)	51 years (range 23 - 85)		
Ng et al	biostatistical methods and ANN	-	-	-
Salhab et al	dynamic thermography (DTA)+statistical software ANN, Mammography	17 - 85 Years (of 173 participants)	Abnormal thermal signatures - circadian changes of the breast thermal patterns	
Bezerra et al	CAD Program to construct the mechanical apparatus; Thermography principles to establish the protocol; & Computational Fluid Dynamics (CFD) program to estimate the physical parameters (temperature calculations)	-	-	-
Prasad et al	Thermography, Mammography, Ultrasonography	50,8 years	Abnormal thermal signatures - vascularity of the breast and thermal patterns	
Kontos et al	Thermography (DITI - med2000 system)	47,6 years (range 26 - 82)		
Zadeh et al	Thermography, Ultrasonography	44,9 years (range 21-73)	normal ( $\Delta T < 1$ ), abnormal ( $\Delta T > 1$ )	
Wishart et al	Thermography - digital infrared breast (DIB) scan	57 years (range 33 - 87)	Abnormal thermal signatures - abnormal cooling patterns	
Wang et al	IR Thermography	50,8 years (range 17-81)	IR1: 0 for $dT \leq 1^\circ\text{C}$ , 1 for $1^\circ\text{C} < dT \leq 2^\circ\text{C}$ , and 2 for $dT > 2^\circ\text{C}$ . IR2: 0 for $dT \leq 1^\circ\text{C}$ , and as 1 for $dT > 1^\circ\text{C}$ . IR3: a combination of 8 various abnormal vascular patterns. IR4: an edge sign or bulge sign backed by heat. IR5: the presence of an asymmetric or heterogeneous vascular pattern at and around the lesion site.	
Omranipour et al	Mammography & Thermography (DITI)	$49,5 \pm 10,3$ years (range 24-75)	Marseille risk assessment system for breast thermography results (TH1-TH5): TH1-2=negative; TH3-5=positive	
Zore et al	Thermography	$64 \pm 11,36$ years (range 36-86)	-	-

Author	Tumor stage x thermography	Symptoms	Cancer confirmation	Follow-up
Guirro, R. et al	NO	-	-	NO
Rassiwala et al	NO	-	-	NO
Francis et al	YES	11 Symptomatics, 11 Asymptomatics	Biopsy	NO
Acharya et al	YES			NO
Arora et al	YES	92 Symptomatics	Biopsy	NO
Ng et al	NO	-	-	NO
Salhab et al	NO	105 Symptomatics, 55 Asymptomatics (out of 160 participants undergoing DTA)	Biopsy, histology	NO
Bezerra et al	NO	-	-	NO
Prasad et al	YES	65 Symptomatics	FNAC or biopsy	NO
Kontos et al	NO	63 Symptomatics	surgical excision or biopsy	NO
Zadeh et al	NO	60 Symptomatics	Biopsy	NO
Wishart et al	NO	113 Symptomatics	Biopsy	NO
Wang et al	NO	276 Symptomatics	Biopsy	NO
Omranipour et al	YES	132 Symptomatics	Histological results	NO
Zore et al	NO	75 Symptomatics	Immunohistochemical findings	NO

Author	# of negative tests: cancer	# of negative tests: benign	# of negative tests: normal	# of positive tests: cancer	# of positive tests: benign	# of positive tests: normal
Guirro, R. et al	-	-	-	-	-	-
Rassiwala et al	1		958	41		8
Francis et al	-	-	-	-	-	-
Acharya et al	-	-	-	-	-	-
Arora et al	-	-	-	screening mode & neural network: 58/60; clinical mode: 54/60	-	-
Ng et al	-	-	-	-	-	-
Salhab et al	29*		18*	76*		37*
* considering the initial DTA algorithm						
Bezerra et al	-	-	-	-	-	-
Prasad et al	5		-	60		-
Kontos et al	15		90	5		16
Zadeh et al	-	-	-	-	-	-
Wishart et al	-	-	-	≤ 2cm: 27/38; > 2-5 cm: 18/26	-	-
Wang et al	-	-	-	-	-	-
Omranipour et al	16	26	-	71	19	-
Zore et al	-	-	-	-	-	-



## Anexo II

Exm<sup>o</sup>. Sr. Professor Doutor Rui Henrique  
Presidente da Escola Portuguesa de Oncologia do Porto (EPOP)  
Rua Dr. António Bernardino de Almeida  
4200-072 PORTO

**Assunto:** Pedido de autorização para realização de estudo/projeto de investigação

**Nome do Investigador principal:** Joana Isabel Gonçalves Moreira

**Título do Projeto de Investigação:** Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama.

Pretendo realizar na Instituição Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto) o projeto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa. na qualidade de Investigador Principal, autorização para a sua realização.

Para o efeito, anexa toda a documentação aplicável referida no dossier da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E. respeitante a estudos/projetos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos,

Porto, 28/11/2016

O Investigador Principal

Joana Isabel Moreira

*Autorizada  
De modo a ser apresentada à Instituição*

Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E (Doc. CES-IPOP 01)

*Dr. J. Abrão de Sousa  
Diretor de Serviço  
Oncologia Cirúrgica  
17.*

## Anexo II

### DECLARAÇÃO DO ORIENTADOR DE DISSERTAÇÃO

**Identificação do Orientador de Dissertação:**

**Nome completo:** Ricardo Ângelo Rosa Vardasca

**Instituição a que pertence o Investigador Principal:** Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.

**Título do Projeto de Investigação:** Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama.

**Serviço onde pretende realizar o Projeto de Investigação:** Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P. E., Serviço de Oncologia Cirúrgica.

**Identificação do Investigador principal:**

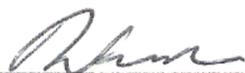
**Nome completo:** Joana Isabel Gonçalves Moreira

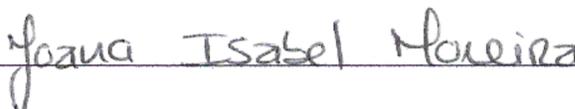
**Instituição a que pertence o Investigador Principal:** Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.

**Título do Projeto de Investigação:** Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama.

**Serviço onde pretende realizar o Projeto de Investigação:** Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P. E., Serviço de Oncologia Cirúrgica.

Na qualidade de Professor Orientador, solicito autorização da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, E.P.E., para que o Aluno acima referido possa desenvolver no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, E.P.E. o seu projeto de Investigação. Informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar o aluno nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

**Orientador de Tese:** \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_ **Data:** 07/12/2016

**Investigador Principal:** \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_ **Data:** 07/12/2016

## Anexo II

### DECLARAÇÃO DE NÃO-CONFLITO DE INTERESSES

Vimos por este meio, declarar que o projeto de investigação intitulado “Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama” que nos propomos a realizar não possui qualquer tipo de conflito de interesse, assim como não se pressupõe a obter qualquer proveito financeiro, o mesmo se destina única e exclusivamente a fins académicos.

Joana Isabel Moreira

**Investigador responsável** – Joana Isabel Gonçalves Moreira

Ricardo

**Orientador de Tese** – Doutor Ricardo Ângelo Rosa Vardasca

## Anexo II

### DECLARAÇÃO

**Identificação do Investigador Principal:**

**Nome completo:** Joana Isabel Gonçalves Moreira

**Assinatura:** Joana Isabel Moreira

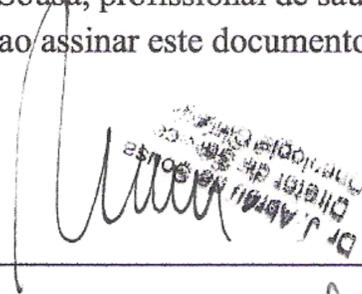
**Instituição a que pertence o Investigador Principal:** Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.

**Título do Projeto de Investigação:** Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama

**Serviço onde pretende realizar o Projeto de Investigação:** Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P.E., Serviço de Oncologia Cirúrgica.

De acordo com a ética institucional, venho por este meio pedir a autorização e concordância para realização do projeto de Investigação acima intitulado, do diretor do serviço de oncologia cirúrgica, Dr. Joaquim Abreu de Sousa, profissional de saúde pertencente ao serviço onde será realizada a investigação. O qual, ao assinar este documento, declara ter conhecimento deste projeto.

**Profissional do Serviço:** \_\_\_\_\_



**Data:** 7/2/2017

**Investigador Principal:** Joana Isabel Moreira

**Data:** 07/12/2016

# Anexo II

## DECLARAÇÃO

**Identificação do Investigador Principal:**

**Nome completo:** Joana Isabel Gonçalves Moreira

**Assinatura:** Joana Isabel Moreira

**Instituição a que pertence o Investigador Principal:** Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.

**Título do Projeto de Investigação:** Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama

**Serviço onde pretende realizar o Projeto de Investigação:** Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P. E., Serviço de Oncologia Cirúrgica.

De acordo com a ética institucional, o profissional de saúde ("elemento de ligação " pertencente ao serviço onde será realizada a investigação) que fará a ligação do investigador com os doentes, os seus processos ou os seus familiares é o Dr. Joaquim Abreu de Sousa, o qual, ao assinar este documento, declara ter conhecimento da Nota informativa da CES-IPOP intitulada "ELEMENTO DE LIGAÇÃO".

Dr. J. Abreu de Sousa  
Diretor de Serviço  
Oncologia Cirúrgica

**Profissional do Serviço:** \_\_\_\_\_ Data: 7/12/2017

**Investigador Principal:** Joana Isabel Moreira Data: 07/12/2016

## ANEXO III

### Protocolo de dados termofisiológicos

#### Sala de exames

- Deve ser mantida uma distância mínima entre a câmara termográfica e o voluntário - normalmente 1 metro. A sala deve ter, no mínimo, 2x3 metros.
- A sala deve conter apenas o material necessário para a recolha de imagens, de forma a evitar reflexões térmicas e criar artefactos nas imagens.

#### Ambiente controlado

- A sala deve ser mantida a uma temperatura constante entre 18-24°C, normalmente 22±1°C, e será necessário que antes de iniciar a captura das imagens, que o voluntário permaneça na sala durante 10 minutos para que o seu corpo se mantenha em equilíbrio com a temperatura da sala.
- Radiação ultravioleta deve ser evitada. Todas as janelas e portas devem ser devidamente fechadas.
- A humidade relativa deve ser inferior a 50%.
- A sala deve conter um equipamento de ar condicionado, de forma a manter a temperatura recomendada constante. O fluxo de ar proveniente do equipamento não deve ser orientado para o paciente.
- O equipamento deve ser mantido fora da zona do voluntário, de modo a evitar perturbações.
- Deve existir um cubículo mínimo na sala de exame, com as mesmas condições ambientais, para que o voluntário possa retirar/vestir as roupas com privacidade e descansar durante o período de aclimatização.
- Não deve haver luz diretamente incidida no voluntário, para evitar reflexões térmicas.

#### Cuidados para o equipamento termográfico

- A câmara termográfica deve ser ligada 20 minutos antes da captura de imagens.
- O equipamento deve garantir um foco automático ou manual.
- É recomendado o uso da temperatura externa como referência para a calibração, de modo a garantir a qualidade da imagem e sensibilidade da câmara.
- O tipo de lentes da câmara deve ser considerado. Lentes com ângulos mais abertos reduzem a distância entre a câmara e o sujeito, mas ao mesmo tempo aumentam a distorção periférica da imagem.
- Cada imagem, ou conjunto de imagens deve indicar a gama de temperatura usada e o respectivo código de cor/ escala de temperaturas. A escala e gama de cores, comumente utilizado em aplicações médicas, varia entre 27°C e 37°C.
- As temperaturas do fundo que podem diminuir a intensidade da imagem devem ser evitadas. As respectivas cores devem ser substituídas por branco, preto ou cinzento, de forma a conseguir uma melhor apresentação visual.

### **Informação para o voluntário**

O voluntário deve ser informado para:

- Evitar o uso de aplicações tópicas: como o uso de ornamentos (joalheria) e maquilhagem no dia do exame.
- Evitar grandes refeições e ingestão de café ou chá duas horas antes do exame.
- Não fumar durante duas horas antes do exame.
- Evitar o uso de roupas muito justas e apertadas.
- Evitar a prática de exercício físico incluindo métodos de fisioterapia, como: eletroterapia, ultrassons, tratamento com calor, crioterapia, massagens e hidroterapia, nas últimas 6 horas antes do exame.
- Evitar a ingestão de medicamentos, nomeadamente: esteroides, bloqueadores do sistema nervoso autónomo e medicações vasoativas, opiáceos e autocolantes dérmicos, pelo menos 24 horas antes do exame. Exceções devem ser anotadas.

### **Preparação pré-recolha**

- O voluntário deve ser informado sobre os procedimentos do exame, antes do seu início.
- O voluntário deve ser instruído para retirar a roupa e os ornamentos (joalheria) que tiver na face.
- O voluntário deve ser informado para sentar-se ou descansar na sala de exames no período de aclimatização. O período mínimo é de 10 minutos.
- O voluntário deve evitar contacto com a face.

### **Posições para a recolha das imagens**

- O voluntário deve assumir posições corretas, de forma a serem adquiridas vistas padrão da face.
- Alguma comparação/conclusão obtida em diferentes condições deve ser evitada.

### **Campo de visão**

- O voluntário deve conservar a distância mínima à câmara estabelecida, para que o campo de visão varie o mínimo possível. O tamanho da imagem está dependente desta distância e da distância focal da lente da câmara.

## ANEXO IV

### Consentimento Informado

Considerando a "Declaração de Helsínquia", da Associação Médica Mundial

(Helsínquia 1964; Tóquio 1975, Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000; Washington 2002, Tóquio 2004 e Seoul, 2008)

#### Designação do projeto de investigação

Caracterização funcional e fisiológica de pacientes com neoplasia da mama

**Eu, abaixo-assinado (nome completo do participante adulto ou do representante legal)**

Recebi o texto de *Informação ao Participante* relativo ao procedimento que concordei efetuar. Compreendi a explicação que me foi fornecida pelo investigador que assina este documento. Foi-me ainda dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de anular a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada. Por isso, consinto que me seja aplicado o método, o tratamento ou o inquérito proposto pelo investigador.

Assinatura do participante ou representante legal \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

Nome do Investigador responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

Assinatura do Investigador responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

Anulação do Consentimento Informado

Declaro que recebi a *Informação ao Participante* relativo ao projeto de investigação em questão, que me foi proposto pelo investigador que assina este documento e **pretendo anular** o consentimento dado na data \_\_\_/\_\_\_/201\_\_.

Assinatura do participante ou representante legal: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

Assinatura do Investigador responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

**Nota: Fornecimento obrigatório de cópia ao participante.**

## Questionário ao participante

---

Nº de processo	
----------------	--

Condições ambientais:

Temperatura	
H.R.	

Dados Biométricos:

Idade	
Peso (Kg)	
Altura (m)	

Fase Menstrual:

- Folicular  
 Lútea  
 Menopausa

Tem antecedentes oncológicos? \_\_\_\_\_

Se for o caso, quando suspeitou da lesão? \_\_\_\_\_

E quando foi confirmada? \_\_\_\_\_

Que exames mamários fez para confirmar a lesão?

- Mamografia  
 Ecografia mamária  
 Outros. Quais? \_\_\_\_\_

É a primeira ocorrência de lesão na mama?

- Sim  
 Não. Qual a incidência? \_\_\_\_\_

Qual a natureza da lesão?

- Benigna  
 Maligna

Qual a área da lesão? \_\_\_\_\_ (m<sup>2</sup>) E o volume? \_\_\_\_\_ (m<sup>3</sup>)

Foi sujeita a biópsia?

Não

Sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Qual o estágio da lesão? \_\_\_\_\_

Tem algum implante mamário?

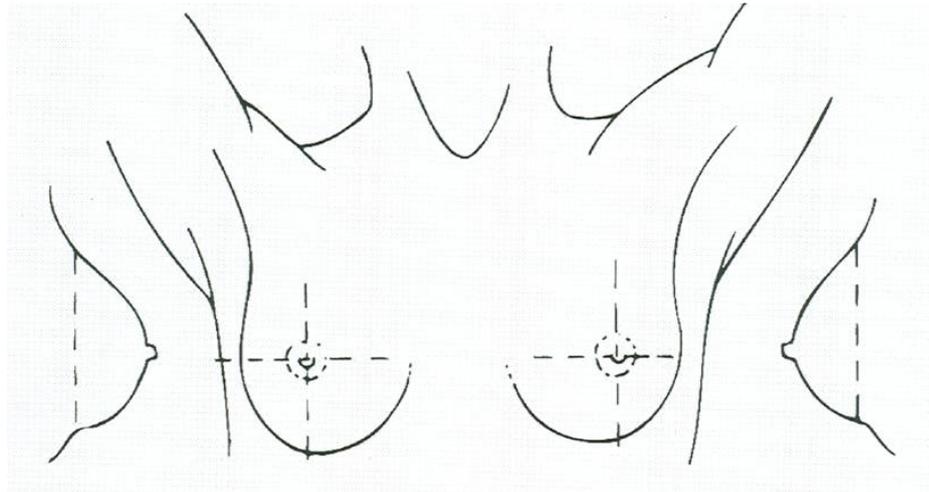
Sim

Não

Que medicação está a tomar?

---

---



Estático	Frontal	
	Lateral Direita	
	Lateral Esquerda	
	Superior	
Dinâmico	0 min	
	1 min	
	2 min	
	3 min	
	4 min	
	5 min	

Assinatura do participante ou representante legal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_