

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA E
INFORMÁTICA INDUSTRIAL

VIVIANE MAGAS BITTENCOURT DE CAMARGO

A TERMOGRAFIA NO AUXÍLIO DO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR DO
CÂNCER DE TIREOIDE

TESE

CURITIBA

2020

VIVIANE MAGAS BITTENCOURT DE CAMARGO

**A TERMOGRAFIA NO AUXÍLIO DO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR DO
CÂNCER DE TIROIDE**

Thermography to Aid Complementary Diagnosis in Thyroid Cancer

Tese de doutorado apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), como requisito parcial para obtenção do título de “Doutor em Ciências” - Área de Concentração: Engenharia Biomédica
Orientador: Prof. Dr. Humberto Gamba.
Coorientador: Prof.^a Dra. Leandra Ulbricht.

CURITIBA

2020



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original.



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - CAMPUS CURITIBA
SECRETARIA GERAL DO STRICTO SENSU SEDE CENTRO - CT



TERMO DE APROVAÇÃO DE TESE

A Tese de Doutorado intitulada **A Termografia no Auxílio do Diagnóstico Complementar no Câncer de Tireoide**, defendida em sessão pública pelo (a) candidato (a) **Viviane Magas Biencourt de Camargo**, no dia 06 de outubro de 2020, foi julgada para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Engenharia Biomédica, linha de pesquisa Sensores e Instrumentos de Aplicações Biomédicas, sob a orientação do Prof. Dr. Humberto Remigio Gamba e co-orientação da Profa. Leandra Ulbricht, ambos da UTFPR e aprovada em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial.

Banca Examinadora:

Humberto Remigio Gamba, Dr. – UTFPR
Wagner Luis Ripka, Dr. – UTFPR
José Carlos Pereira Coninck, Dr. – UTFPR
Antônio Renato Pereira Moro, Dr. – UFSC
Carlos Adalberto Schnaider Batista, Dr. – UFPR

Este Termo de Aprovação encontra-se na pasta do aluno na Secretaria do Programa, contendo a assinatura da Coordenação realizada após a entrega da versão final, incluindo correções necessárias, permitindo o encaminhamento para análise e publicação no Repositório Institucional.

Assinado eletronicamente por
Coordenador do Programa

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, em especial ao meu pai Zenho Magas (*in memoriam*), por incentivar meus estudos e a vontade em ampliar os caminhos da minha vida na conquista de novos desafios.

Ao meu orientador, Prof. Dr Humberto Gamba, pelo seu auxílio durante a execução da pesquisa.

À minha Coorientadora, Prof.^a Dra. Leandra Ulbricht, que me acolheu na sua equipe de pesquisa e depositou sua confiança no meu trabalho. Meu eterno agradecimento pela sua paciência, pelo seu incentivo e pelos seus conselhos que foram enriquecedores e fundamentais para finalizar mais uma etapa da minha vida.

Ao Professor José Coninck, pela sua dedicação e auxílio nas análises estatísticas que tornaram esse trabalho mais enriquecedor.

Ao Hospital Erasto Gaertner e toda a sua equipe, em especial ao Dr. Gyl Henrique Albrecht Ramos e aos pacientes que, mesmo em momento de angústia, gentilmente aceitaram participar da pesquisa.

Agradeço aos meus colegas de equipe Gleidson, Crislayne, Cezar e Hadryan que me auxiliaram nas coletas e no processamento das imagens.

Aos meus amigos e colegas, Ângela, Ana, Sybelle, Keylla, Sandra, pelo apoio e incentivo nas horas mais difíceis, em especial a minha amiga Fabíola que gentilmente me escutou e me acalmou com o seu afeto e suas palavras.

A professora Mauren de Abreu, pelo convite em ingressar no doutorado. A Faculdade Uniopet, em especial a coordenadora Roxane Wirschum.

Por fim, agradeço ao meu querido e amado marido Francisco Camargo, meu companheiro e motivador, pelo seu amor e compreensão que serviram de alicerce para mais essa conquista.

“Não há determinismo ou escolha absoluta: jamais sou coisa, jamais sou consciência nua”.
(Maurice Merleau-Ponty)

RESUMO

O câncer de tireoide é uma patologia que tem apresentado crescimento em sua incidência e afeta principalmente as mulheres. Nas últimas décadas, a taxa de incidência cresceu constantemente e estima-se que o câncer de tireoide tornar-se-á o quarto tipo de câncer mais comum até o ano de 2030. O diagnóstico é realizado a partir de uma palpação do nódulo, exame de ultrassonografia e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). O exame de ultrassonografia muitas vezes apresenta um diagnóstico falso positivo levando o indivíduo a realizar biópsia desnecessárias além de gerar um impacto psicológico decorrente de um diagnóstico falso positivo. O objetivo do estudo é analisar o comportamento térmico dos nódulos em indivíduos portadores de câncer de tireoide por meio da termografia infravermelha utilizando o protocolo de estresse ao frio. Trata-se de um estudo exploratório descritivo realizado em parceria com o Hospital Erasto Gaertner. Participaram do estudo 33 indivíduos, maiores de idade; que receberam diagnóstico de câncer na região da tireoide, totalizando 42 nódulos, sendo 11 malignos e 31 benignos. As imagens foram coletadas no período pré- estresse (t-1) e pós-estresse ao frio (t0) a cada 30 segundos num período de 10 minutos. As medidas da avaliação temporal dos tecidos neoplásicos e sadios foram baseadas nos números de pixels em cada período de tempo corrente. Foi utilizada a análise longitudinal para avaliação do comportamento térmico dos tumores no tempo. O Software R foi empregado para análise dos dados extraídos das regiões examinadas. Na análise descritiva da amostra verificou-se que houve predominância de indivíduos do sexo feminino (79,7%) e a média de idade dos indivíduos foi de 54,7 anos. Foi avaliado a eficácia do ultrassom em identificar os cânceres da glândula tireoide, considerando o exame da PAAF como padrão ouro, o qual mostrou valores de sensibilidade para o câncer maligno de 0,82 e para o câncer benigno de 0,52. Com base nas análises das medianas das temperaturas mínimas, médias e máximas dos tecidos, o grupo controle apresentou picos mais elevados (31,23°C) que o grupo de estudo (30,98°C). A diferença do comportamento térmico dos tecidos tumorais foi evidenciada pela análise longitudinal. É possível verificar que o início do aquecimento dos tecidos é altamente significativo ($p = 0,001$) para comparação dos tumores. Outro aspecto relevante na diferenciação dos tecidos tumorais foi a análise da variabilidade do efeito “poço”, que ocorreu no período t-1 até o período t3'. Os tumores benignos apresentam razão variacional de 1,816 em comparação com os tumores malignos, sendo significativa para p-valor = 0,001. Os tumores benignos apresentam um comportamento térmico diferente dos tumores malignos, e que, ambos, têm um comportamento diferente do tecido normal. O modelo fixo proposto para análise longitudinal mostra que, conforme o tempo evolui, os números dos pixels tendem a aumentar. Notou-se que os tecidos benignos e malignos têm comportamento diferente quanto à recuperação vascular.

Palavras-chave: Termografia Infravermelha. Câncer de Tireoide. Diagnóstico Complementar.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a pathology that has an increasing incidence and affects mainly women. In recent decades, incidence rates have steadily increased and it is estimated that thyroid cancer will become the fourth most common type of cancer by the year 2030. The diagnosis is made from palpation of the nodule, ultrasound and fine needle aspiration (FNAB). The ultrasound exam often presents a false positive diagnosis leading the individual to perform unnecessary biopsies in addition to generating a psychological impact resulting from a false positive diagnosis. To analyze the thermal behavior of nodules in patients with thyroid cancer using infrared thermography using a cold stress protocol. This is an exploratory descriptive study carried out in partnership with Hospital Erasto Gaertner. The study included 33 individuals of legal age; who were diagnosed with cancer in the thyroid region, totaling 42 nodules, 11 malignant and 31 benign. The images were collected in the pre-stress period (t-1) and post-stress in the cold (t0) every 30 seconds over a period of 10 minutes. The measures of temporal assessment of neoplastic and healthy tissues were based on the number of pixels in each current time period. Longitudinal analysis was used to assess the thermal behavior of tumors over time. Software R was established for the analysis of data extracted from the analyzed regions. Results: In the descriptive analysis of the sample, it was found that there was a predominance of being female (79.7%) and the average age of all those who participated in the research was 54.7 years. The effectiveness of ultrasound in identifying cancers of the thyroid gland was evaluated, considering the gold standard of FNAP as the standard, with no known sensitivity values for malignant cancer of 0.82 and for benign cancer of 0.52. Based on the analysis of median minimum, average and maximum tissue temperatures, the control group showed higher peaks (31.23 ° C) than the study group (30.98 ° C). The difference in the thermal behavior of tumor tissues was evidenced by longitudinal analysis. It is possible to verify that the beginning of tissue heating is highly significant ($p = 0.001$) for comparison of tumors. Another relevant aspect in the differentiation of tumor tissues for an analysis of the variability of the “well” effect, which occurred in the period t-1 until the period t3'. Benign tumors have a variational ratio of 1,816 compared to malignant tumors, being significant for p-value = 0.001. Benign tumors have a different thermal behavior from malignant tumors and both have a different behavior from normal tissue. The fixed model proposed for longitudinal analysis shows that as time progresses, the number of the pixels tends to increase. It was noted that benign and malignant tissues behave differently in terms of vascular recovery.

Keywords: Infrared Thermography. Thyroid cancer. Complementary diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia e vascularização da glândula tireoide.	19
Figura 2 – Regulação do Hormônio da Tireoide.....	20
Figura 3 – Representação espacial das taxas brutas de incidência neoplasia maligna da glândula tireoide (por 100 mil mulheres) segundo a Unidade da Federação em 2017	23
Figura 4 – Esquema das quatro principais variantes de tumores da tireoide.	26
Figura 5 – Desenho esquematizando a região cervical. Colo lateral representado pelo nível I a V, e região central- nível VI e VII.....	27
Figura 6 - Tabela com as categorias diagnósticas pela PAAF, risco de malignidade e manejo clínico.....	30
Figura 7 – Ultrassonografia da glândula tireoide sendo A tumor maligno e B tumor benigno	32
Figura 8 – Esquema mostrando cinco categorias com base na ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS), TR 1 a TR5 com níveis e critérios para aspiração com agulha fina ou ultrassom de acompanhamento.....	32
Figura 9 – Classificação de Chammas para avaliação dos nódulos da tireoide por meio da vascularização. A- Padrão I, B- Padrão II, C- Padrão III, D- Padrão IV, E- Padrão V e F- Padrão V	34
Figura 10 – Imagens de cintilografia da glândula tireoide mostrando a glândula em seu aspecto normal (a), com tumor maligno hipofuncional (frio) (b) e multinódulos benignos hiperfuncional (quente) (c).	35
Figura 11 – Abordagem para pacientes com suspeita de nódulos tireoidianos	36
Figura 12 – Espectro Eletromagnético	38
Figura 13 – Imagem termográfica da região do pescoço mostrando a glândula tireoide no seu aspecto normal. Os indicadores 1,2 e 3 apontam o lado direito eo o lado esquerdo do lobo da tireoide e a laringe respectivamente.	40
Figura 14 – Imagens térmicas em diferentes tipos de paletas: (a) escala de cinza (b) ultracontraste (c) vermelho/azul .O ROI de interesse: lobo esquerdo glândula tireoide acometido pelo câncer e ROI comparativo istmo (tecido saudável) Software: SmarView da Fluke.	42
Figura 15 – Imagens de termogramas dinâmico de uma paciente com carcinoma de istmo. A região do istmo delimitada num período de 10 minutos: (a) 00seg. (b) 30seg. (c) 1min. (d) 1min. e 30seg (e) 2min. (f) 2min. e 30seg (g) 3min. (h) 3min. e 30seg. (i) 4min. (j) 4min e 30 seg (k) 5 min. (l) 6 min (m) 7min. (n) 8min. (o) 9 min. (p) 10 min.	44
Figura 16 – Escolha do ROI (Região de Interesse) e imagem segmentada para câncer papilar de tireoide com os gráficos da dimensão fractal para cada imagem .	47
Figura 17 – Gráfico mostrando a diferença térmica entre os tumores benigno e maligno em câncer de tireoide no estudo de Aweda, Adeyomoye e Abe.....	48
Figura 18 – Imagem térmicas dinâmicas da glândula tireoide após o estresse ao frio com a segmentação semiautomático da ROI.....	49
Figura 19 – Termogramas do pescoço de indivíduos com câncer de tireoide com a demarcação na localização aproximada dos tumores cancerígenos da tireoide.....	50

Figura 20 – Imagem com os marcadores para delimitação da região do pescoço....	55
Figura 21 – Posicionamento e apresentação da câmera termográfica para a coleta das imagens.	56
Figura 22 – Posicionamento da região cervical.....	57
Figura 23 – Posicionamento da bolsa em gel resfriada.....	57
Figura 24 – Imagem térmica com a paleta azul/vermelho – ultracontraste pelo software SmartView.	59
Figura 25 – Imagem termográfica evidenciando o câncer maligno após processamento do programa de segmentação Python.	60
Figura 26 – Imagem termografica dinâmica no tempo de dez (10) minutos.....	61
Figura 27- Fluxograma da aquisição e processamento das imagens térmicas.	62
Figura 28 - Estrutura da análise generalizada.....	65
Figura 29 - Principais distribuições pertencentes à família exponencial.	65
Figura 30 - Principais estruturas de matrizes de covariância para os erros ϵ	67
Figura 31 - Distribuição dos nódulos puncionados quanto ao tamanho.	73
Figura 32 - Tipos de nódulos em porcentagem.....	74
Figura 33 – Mediana das temperaturas mínimas entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle.....	75
Figura 34 - Mediana das temperaturas médias entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle.	75
Figura 35 - Mediana das temperaturas máximas entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle.....	76
Figura 36 - Comparação das medianas de temperaturas entre os nódulos malignos e benignos.....	77
Figura 37 - Representação das medianas em °C dos tumores benignos pelo tamanho.	77
Figura 38 - Representação das medianas em °C dos tumores malignos pelo tamanho.	78
Figura 39 - Comparação da evolução temporal da área tumoral, onde (a) escala de pixel e (b) escala logarítmica (log.).....	79
Figura 40 -Evolução da temperatura dos tumores no decorrer do tempo de 0 a 10' (M) para maligno, (B) para benigno e (C) para controle.....	80
Figura 41 - Inclinação das amostras do Logaritmo dos Pixels em função do tempo. (N) significa o indivíduo, (M) tumor maligno, (B) tumor benigno e CONTL- grupo controle.	81
Figura 42 -Gráfico de dispersão das amostras no tempo pré estresse ao frio T0, T05-30', T1- 1', T15 – 1'30", T2- 2', T25- 2'30"e T3- 3'.....	82
Figura 43 -Evolução do tamanho dos pixels no tempo 0 a 3'.....	83
Figura 44 -Imagem termográfica de um tumor maligno no lobo esquerdo da tireoide. Tempo t-1 ao t3' intervalo de 30".....	84
Figura 45 – Imagem termográfica de tumor benigno no lobo direito da tireoide. Tempo t-1 ao t3' intervalo de 30".....	84
Figura 46 – Análise longitudinal no intervalo de tempo t (-1) até t (3), evidenciando o efeito “poço”.	85

Figura 47 -Gráficos de série temporal para o maligno, benigno e controle.	88
Figura 48 -Histograma da distribuição da variabilidade do maligno, benigno e controle.	88
Figura 49 -Função Autocorrelação em relação a séries.	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano	28
Quadro 2 – Sistema Bethesda 2017 para relatórios Citopatologia da tireoide	29
Quadro 3 – Descrição dos quatorze estudos selecionados	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores descritivos para caracterização da amostra.	69
Tabela 2 – Avaliação dos antecedentes de distúrbios da glândula tireoide do grupo de estudo.....	70
Tabela 3 – Análise exploratória dos exames de TSH e T4 livre.	70
Tabela 4 – Classificação dos nódulos pelo Sistema Bethesda.	71
Tabela 5 – Classificação dos nódulos pelo sistema TI-RADS.....	71
Tabela 6 – Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da ultrassonografia.	72
Tabela 7 – Localização dos tumores na glândula tireoide.....	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATA	American thyroid association
ATA	American thyroid association
BTS	Sistema classificatório de tumores Bethesda
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DDT	Dúplex Doppler Colorido da Tireoide
IACT	Internacional Academy of Clinical Thermology
IFOV	Instantaneous Field of View
INCA	Instituto Nacional do Câncer do Brasil
IR	Radiação infravermelha
LAERG	Laboratório de Ergonomia da UTFPR
PAAF	Punção Aspirativa com Agulha Fina
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
TC	Tomografia computadorizada
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System (),
TRH	Tirotopina estimulante
TSH	Tireotrofina
US	Ultrassom
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 HIPÓTESE.....	17
1.3 OBJETIVOS.....	17
1.3.1 Objetivo geral.....	17
1.3.2 Objetivos específicos	17
1.4 ESTRUTURA DA TESE.....	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 GLÂNDULA TIREOIDE.....	19
2.1.1 Câncer de Tireoide	22
2.2 TERMOGRAFIA.....	36
2.2.1 A Radiação Infravermelha e a Termografia	38
2.2.2 Imagens Térmicas e Protocolos.....	41
2.2.3 Termografia dinâmica	43
2.2.4 Termografia no Câncer de Tireoide	44
3 METODOLOGIA.....	53
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	53
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	53
3.3 MATERIAIS E MÉTODOS	54
3.3.1 Aquisição das Imagens de Termografia.....	54
3.3.2 Análise das Imagens Infravermelho.....	58
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS	62
3.4.1 Análise Exploratória de Dados.....	62
3.4.2 Análise pelo Número de pixels.....	63
3.4.3 Teste de Regressão Linear.....	63
3.4.4 Análise dos Modelos Generalizados.....	64
3.4.5 Dados Longitudinais	66
4 RESULTADOS	69

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	69
4.2 VARIAÇÃO DE TEMPERATURA	74
4.3 ANÁLISE DA EVOLUÇÃO TEMPORAL PELA REGRESSÃO LINEAR.....	78
4.4 ANÁLISE DE LONGITUDINAL DOS DADOS	79
4.4.1 Inclusão do estado pré-resfriamento e diminuição dos intervalos temporais até 3 minutos.....	81
4.4.2 Análise da inclusão do efeito dos tipos de tumores	86
4.4.3 Variações dos dados	87
4.4.4 Comportamento da Variabilidade dos Tecidos - Volatilidade.....	87
4.4.5 Contribuições para o protocolo de Aquisição das Imagens Térmicas.....	89
5 DISCUSSÃO	91
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	91
5.2 DIAGNÓSTICO DOS TUMORES	92
5.3 TAMANHOS E TIPOS DE TUMORES.....	95
5.4 TERMOGRAFIA DINÂMICA – ANÁLISE DAS TEMPERATURAS	96
6 CONCLUSÃO.....	101
6.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	104
REFERÊNCIAS.....	105
APÊNDICE A – Ficha de Anamnese	125
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	127
APÊNDICE C – Termo de Consentimento para uso da imagem	129
APÊNDICE D – Análise em escala logarítmica- tempo- tipo e tamanho do tumor..	131
APÊNDICE E – Modelo longitudinal com efeito aleatório sem o grupo controle	132
APÊNDICE F – Modelo longitudinal com efeito aleatório com o grupo controle	133
APÊNDICE G – Matriz da correlação temporal.....	134
APÊNDICE H – Análise longitudinal para $t < 0$, ref.	135
APÊNDICE I – Modelos longitudinais para $t > 0$, escala em pixel.....	136
APÊNDICE J – Testes para análise de covariáveis.....	137
APÊNDICE K – Teste comparativo de duas variâncias	138

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o tipo de neoplasia mais comum da região da cabeça e pescoço, sendo mais frequente no sexo feminino (HAUGEN *et al.*, 2016). Nas últimas décadas, a taxa de incidência cresceu constantemente e estima-se que o câncer de tireoide tornar-se-á o quarto tipo de câncer mais comum até o ano de 2030 (HORN-ROSS *et al.*, 2014). Atualmente a neoplasia de tireoide ocupa a oitava posição no ranking das doenças malignas mais comuns do sistema endócrino (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

No Brasil, o *Instituto Nacional do Câncer – INCA* conjectura a existência de cerca de nove mil e seiscentos novos casos de câncer de tireoide somente nos anos de 2018-2019, atingindo sobretudo pacientes do sexo feminino, que correspondem a aproximadamente 83,6% desses casos. Em termos regionais, no Sudeste e Nordeste do País essa neoplasia é o quinto tipo de câncer mais frequente em mulheres. Já na região Sul, ela se apresenta na décima terceira posição (INCA, 2017).

O crescimento excessivo do volume dos lobos gerado pelo nódulo da tireoide ocasiona transformação estrutural e funcional de toda a glândula. Os exames de imagens são comumente utilizados no auxílio do diagnóstico clínico médico, uma vez que fornecem informações mais precisas em relação ao volume, extensão e características do nódulo (ALVES; GABARRA, 2016).

Cada tipo de tumor apresenta uma característica fisiológica própria relacionada à vascularização, ao formato, entre outros fatores. Os carcinomas benignos apresentam no interior do nódulo coleções de líquidos e produção exacerbada do hormônio tireoidiano, com vascularização normal em toda a região. Já os carcinomas malignos de tireoide apresentam vascularização intensa especificamente na região central do nódulo (ALVES; GABARRA, 2016; CHAMMAS, *et al.*, 2004).

Para o diagnóstico, os exames de ultrassonografia e cintilografia são os mais requisitados. Porém, a cintilografia faz uso de radioisótopos, os quais, associados à radiação, implicam alto risco ao paciente, principalmente em se tratando de mulheres grávidas, cujo uso de medicina nuclear é de grande preocupação em razão de a radiação atravessar a placenta e afetar o feto (MA *et al.*, 2017).

A punção aspirativa com agulha fina – PAAF é indicada para nódulos sólidos maiores que 1 cm. Nódulos menores que 5 mm de diâmetro, por sua vez, não devem ser perfurados, devido à alta taxa de resultados falsos positivos, fazendo com que o exame, além de invasivo e incômodo para o paciente, apresente limitações no diagnóstico clínico (KIM *et al.*, 2018; SONG; HART, 2018).

Como forma de auxílio no diagnóstico médico, a termografia é investigada como uma nova modalidade de exame de imagem na área da oncologia (ABDULLAH *et al.*, 2019). O exame termográfico consiste na utilização de uma câmera térmica que captura radiação infravermelha emitida pelo corpo e fornece informações fisiológicas em tempo real (CÔRTE; HERNANDEZ, 2016). Trata-se de técnica não invasiva, a qual não provoca danos ou lesões ao indivíduo (RAMIREZ-TORRES *et al.*, 2017).

Ao proceder a análise fisiológica das doenças neoplásicas, percebe-se que os nódulos são estruturas hiperativas e que dependem de vasos sanguíneos para obter nutrientes e oxigênio, tornando-se, assim, estruturas altamente vascularizadas (RISKALLA *et al.*, 2015).

Em geral as neoplasias apresentam uma divisão celular exacerbada e que acarreta modificações nos sistemas circulatório, metabólico e linfático (HELMY; HOLDMANN; RIZKALLA, 2008). Esse crescimento vascular é responsável por uma mudança relevante de temperatura na região do nódulo. O aumento de transferência de calor, incluindo condução, convecção e radiação, é facilmente captado pelas câmeras térmicas principalmente no caso da glândula tireoide, localizada superficialmente e próxima da pele (GAVRILOAIA, G.; GHEMIGAN; GAVRILOAIA, 2009; RISKALLA *et al.*, 2015).

A realização de pesquisas investigando a viabilidade da termografia para o diagnóstico complementar do câncer da tireoide ainda é recente e foram identificados apenas 12 trabalhos que tem indicado um aumento de temperatura nos diversos tipos de tumores de tireoide (SEBASTIAO; ULBRICHT, 2019). Contudo foram identificadas importantes lacunas que foram alvo de investigação nesta pesquisa: a) a quantificação do comportamento térmico dos tumores benignos e malignos e b) a determinação da especificidade e da sensibilidade do uso da termografia quando comparada ao ultrassom (US) e PAAF. Sabendo que na fisiopatologia os tumores apresentam vascularização de forma distinta, avaliar o

comportamento térmico por meio do exame de termografia pode permitir que se diferencie tecidos saudáveis e com tumores (benigno e maligno).

O presente estudo objetiva analisar o comportamento térmico dos nódulos em indivíduos portadores de diversos tipos de tumores de tireoide por meio da termografia infravermelha.

1.1 JUSTIFICATIVA

Estudos têm demonstrado que o câncer de tireoide é a neoplasia que mais cresce nos últimos anos (INCA, 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Embora os números pareçam alarmantes, o aumento da incidência dessa neoplasia está diretamente ligada ao diagnóstico precoce e ao tratamento da doença (INCA, 2017). Se, por um lado, o índice da doença aumentou, por outro lado o índice de mortalidade da patologia diminuiu, porquanto o diagnóstico precoce favorece o tratamento, que é capaz de evitar a progressão da doença, diminuindo os índices de mortalidade (HAUGEN *et al.*, 2016).

Os exames para avaliação dos nódulos estão baseados na triagem clínica (palpação do nódulo), na PAAF e no exame de imagens, sobretudo a ultrassonografia e a cintilografia (GHARIB *et al.*, 2016). Esses meios, contudo, apresentam algumas limitações. A palpação do nódulo apenas pode ser realizada em nódulos maiores que 1 cm e localizados na região anterior do pescoço. Pacientes assintomáticos (que não apresentam nódulo visível ou sintomas como rouquidão) podem passar despercebidos na avaliação palpatória (KALISZEWSKI, 2019).

A PAAF, método mais utilizado para diferenciar lesões malignas de benignas, só pode ser realizada com nódulos perceptíveis acima de 1 cm. Em nódulos pequenos, abaixo de 5 mm, não se realiza a perfuração da pele, pois é grande a taxa de falso positivo e relevante o perigo de perfurar a glândula tireoide altamente vascularizada (DALQUEN *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2018).

Quanto ao exame de cintilografia, este utiliza iodo radioativo, o que impede o uso em mulheres gestantes, crianças e pessoas em tratamento imunoterápicos (SCHENKE *et al.*, 2019).

Outros exames menos utilizados também auxiliam no diagnóstico de nódulos tireoidianos. A ressonância magnética (RM) com contraste e a tomografia computadorizada (TC) são exames de imagens que permitem avaliar rigorosamente a glândula e, assim, viabilizam rastreamento mais apurado das lesões (MITTAL *et al.*, 2020). Entretanto, em razão do alto custo dos equipamentos e também do preço elevado para a realização das imagens, diminuem a viabilidade. O tempo de espera pela realização dos exames normalmente é elevado tanto no âmbito da saúde pública e como na rede privada, que exige requisição e aprovação especial junto às operadoras dos planos de saúde (SALDIVA; VERAS, 2018).

As limitações dos métodos comumente utilizados para identificar e analisar tumores da glândula tireoide levam a presente pesquisa a sugerir uma nova alternativa de exame de imagem para auxiliar o médico no diagnóstico clínico: a adoção complementar da termografia infravermelha.

Nos últimos anos, as poucas pesquisas realizadas têm mostrado a viabilidade da utilização das imagens termográficas para avaliar o câncer de tireoide. Quando comparado com os exames convencionais, tais como a ultrassonografia, o PAAF e o Doppler, o exame termográfico parece se mostrar eficaz, com sensibilidade de 100%, superando o exame de Doppler na seleção dos nódulos tireoidianos (ALVES; GABARRA, 2016). Estudo mais complexo com processamento de imagens expressaram uma boa porcentagem de exatidão para diagnóstico de câncer, calculada em torno de 78% a 89% (GAVRILOAIA, G.; M. GHEMIGIAN; E. HURDUC, 2009).

Os estudos desenvolvidos supracitados têm encontrado bons resultados em apontar alterações térmicas na região tumoral quando comparados com o tecido saudável. Contudo, os estudos não abordaram a diferença térmica entre tumores malignos e benignos e se é possível diferenciar os dois tipos de tumores (ALVES; GABARRA, 2016; GAVRILOAIA, G.; M. GHEMIGIAN; *et al.*, 2009).

Para essa tecnologia ser aplicada de maneira confiável, faz-se necessária a realização de um protocolo criterioso, abrangendo não apenas o controle da temperatura e umidade do ambiente, mas também a própria aquisição das imagens, tal como posicionamento do pescoço, resfriamento da região de análise (estresse ao frio) e posicionamento da câmera (LÄÄPERI *et al.*, 2012; STRAŦKOWSKA; STRAŦKOWSKI; STRZELECKI, 2015; STRZELECKI *et al.*, 2017).

Conhecer as características do comportamento térmico das regiões com e sem tumores, assim como a diferença desse comportamento termal, seja por meio da análise da velocidade de revascularização após o estresse ao frio, seja pelas alterações térmicas entre os tecidos, pode viabilizar a padronização de um protocolo de aquisição e análise térmicas para caracterização de tumores.

Apresentar mais um recurso para avaliação de tumores de glândula tireoide por meio de uma tecnologia livre de radiação ionizante, indolor, não invasiva e de fácil manuseio, contribui como uma forma de auxílio no diagnóstico complementar.

1.2 HIPÓTESE

Os nódulos benignos apresentam um comportamento térmico diferente dos nódulos malignos e que, ambos, têm um comportamento diferente do tecido normal.

1.3 OBJETIVOS

A seguir, serão apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos do presente estudo.

1.3.1 Objetivo geral

Analisar o comportamento térmico dos nódulos em indivíduos portadores de diversos tipos de tumores de tireoide por meio da termografia infravermelha.

1.3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são:

- a) elaborar um protocolo para a aquisição das imagens termográficas com auxílio do estresse térmico.
- b) comparar a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia com a PAAF;

- c) avaliar as alterações térmicas dos tumores (benignos e malignos) e os tecidos saudáveis;

1.4 ESTRUTURA DA TESE

O presente estudo está dividido em seis capítulos. No primeiro deles é apresentada a introdução do trabalho. O segundo contém o referencial teórico sobre a glândula tireoide, os tipos de tumores e a termografia infravermelha. O terceiro capítulo contempla as metodologias que foram adotadas na pesquisa. A partir da metodologia proposta na pesquisa foram avaliados e descritos os resultados a discussão e a conclusão do estudo, capítulos quatro, cinco e seis, respectivamente.

Ademais todas as referências bibliográficas empregadas para a fundamentação da pesquisa estão listadas no final do trabalho.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

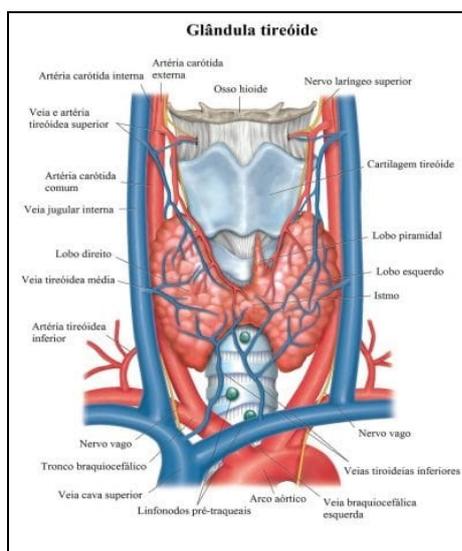
Nesta seção serão abordadas as obras utilizadas para embasamento teórico do presente estudo.

2.1 GLÂNDULA TIREOIDE

A tireoide é a primeira glândula endócrina a desenvolver-se no embrião humano. Ela sintetiza os hormônios tireoidianos (HT), tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), únicos compostos biologicamente ativos que possuem molécula de iodo em sua estrutura, exercendo um papel importante no desenvolvimento, crescimento e metabolismo dos seres humanos (ARRANGOIZ *et al.*, 2018).

Anatomicamente, a glândula tireoide está localizada na região cervical anterior, entre as vértebras C5 e T1 e atrás dos músculos platisma, esternotireóideo e esterno-hióideos. Possui dois lobos lateralizados unidos por um istmo de parênquima glandular apoiados sobre a traqueia anterior um pouco abaixo da cartilagem cricóide. Cerca de 50% dos indivíduos apresentam um lobo piramidal (Pirâmide de Lalouette) surgindo do lobo ou da porção superior do istmo e direcionada para cima, conforme Figura 1 (BENVENGA *et al.*, 2018).

Figura 1 – Anatomia e vascularização da glândula tireoide.



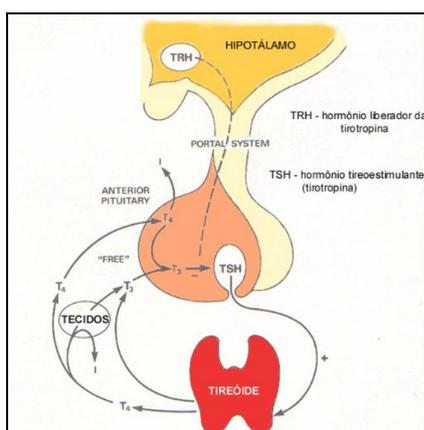
Fonte: Paulsen; Waschke, 2018.

A glândula tireoide tem um grande suprimento vascular. A irrigação arterial para a glândula tireoide é proveniente de duas artérias pareadas: as artérias tireóideas superior e inferior. A artéria tireóidea superior é o primeiro ramo anterior da artéria carótida externa e a artéria tireoidiana inferior geralmente surge do tronco tireocervical, um ramo da artéria subclávia (ARRANGOIZ *et al.*, 2018; MASUOKA *et al.*, 2016).

Em relação a sua formação histológica, a tireoide é constituída por folículos tireoidianos que apresentam a proteína tiroglobulina, responsável pela formação dos hormônios tireoidianos. Os aspectos dos folículos variam de acordo com suas atividades funcionais e a região na glândula tireoide (ZHANG *et al.*, 2017).

A membrana basal das células foliculares bombeia iodo para o seu interior originando, assim, os hormônios tireoidianos T3 e T4. O controle dos níveis de hormônios tireoidianos T3 e T4 no organismo é realizado por meio do hormônio estimulante da tireoide Tireotrofina (TSH), produzido pela hipófise (NILSSON; FAGMAN, 2017). Esse hormônio, a seu turno, é regulado pelo hormônio hipotalâmico, o Hormônio Tireotropina Estimulante (TRH). Por retorno negativo (Figura 2), os hormônios tireoidianos (T3 e T4) regulam a secreção de TSH (ZHANG *et al.*, 2017).

Figura 2 – Regulação do Hormônio da Tireoide.



Fonte: Gardner; Shoback, 2007, p. 35.

A variação do TSH, assim como a relação inversa e dinâmica entre as alterações nos níveis de T3 e T4, determina uma supressão ou elevação hormonal, fatores esses que podem desencadear doenças da tireoide (MASUOKA *et al.*, 2016).

Segundo a *American Thyroid Association* (ATA), as tireopatias mais encontradas são o hipertireoidismo, o hipotireoidismo, a doença de Hashimoto e os nódulos tireoidianos. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas sofrem de disfunção da tireoide no mundo, e, destas, mais de 50% desconhecem a referida condição (HAUGEN *et al.*, 2016).

Tal desconhecimento ocorre em razão da doença ser silenciosa, isto é, não apresentar sintomas perceptíveis pelo próprio paciente, o que muitas vezes acaba por atrasar o devido tratamento médico, com a conseqüente evolução para um quadro mais grave da doença.

O *Instituto Nacional do Câncer do Brasil* (INCA) estima a existência de cerca de nove mil e seiscentos novos casos de câncer de tireoide somente no biênio 2018/2019 (INCA, 2017).

A triagem para o diagnóstico do câncer de tireoide inicia com a história clínica (histórico familiar, exposição à radiação, ingestão de iodo, etc.) e o exame físico com palpação do nódulo (avaliação do tamanho, consistência, etc.), seguidos dos exames de sangue (TSH sérico) e de US da região da tireoide/cervical. A PAAF e o exame de cintilografia auxiliam na diferenciação do carcinoma (NARDI *et al.*, 2014).

A ultrassonografia (US) desempenha um papel importante no diagnóstico e tratamento de doenças relacionadas à tireoide e frequentemente é usada como uma ferramenta diagnóstica de primeira linha, tanto na biópsia por aspiração com agulha fina (PAAF), quanto no acompanhamento pós-operatório (AL-CHALABI; KARTHIK; VAIDYANATHAN, 2019; OTA *et al.*, 2018).

A cintilografia de tireoide é um exame de imagem no qual se utiliza radioisótopos para avaliar a taxa metabólica das células tireoidianas. É utilizada principalmente para distinguir as diferentes causas do hipertireoidismo e para avaliar a atividade funcional dos nódulos tireoidianos (SCHENKE *et al.*, 2019). Durante o exame, as regiões com nódulos aparecem hiperativas auxiliando, por conseguinte, na diferenciação do tipo de nódulo (maligno e benigno) e na localização exata do tumor. Sua limitação se dá pelo uso dos radioisótopos. Assim, gestantes e crianças não podem realizar o exame (MAXWELL; SIPOS, 2019).

Outro exame de imagem que apresenta grande potencial de diagnóstico é a ressonância magnética. Esse exame fornece informações anatômicas precisas em qualquer plano do corpo, bom contraste e resolução espacial e, por si só, pode

sugerir um diagnóstico (KANG *et al.*, 2015). A ressonância magnética tem sido usada para diagnosticar neoplasias da tireoide. A ressonância magnética dinâmica (com contraste) fornece informações adequadas da glândula tireoide e dos tecidos moles do pescoço, entretanto é pouco utilizada como exame clínico de rotina da tireoide (EKINCI *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2018).

A biópsia da tireoide é o teste mais preciso para determinar a malignidade e é parte integrante da avaliação atual do nódulo da tireoide (MAXWELL; SIPOS, 2019). A PAAF é indicada para nódulos sólidos maiores que 1,0 cm. Nódulos menores que 5 mm de diâmetro não devem ser perfurados devido à alta taxa de resultados falsos positivos, fazendo com que o exame, além de invasivo e incômodo para o paciente, apresente limitações no diagnóstico clínico (SONG, S.; KIM; AHN, 2019).

O exame da punção dos tecidos da glândula tireoide seguida de exame citológico, é considerada como padrão ouro à nível de avaliação celular e diferenciação de nódulos. Considerada como um procedimento fundamental para a diferenciação de câncer, a PAAF apresenta uma especificidade de 77,27%, sensibilidade de 80%, na avaliação dos nódulos de tireoide (SONG; HART, 2018).

2.1.1 Câncer de Tireoide

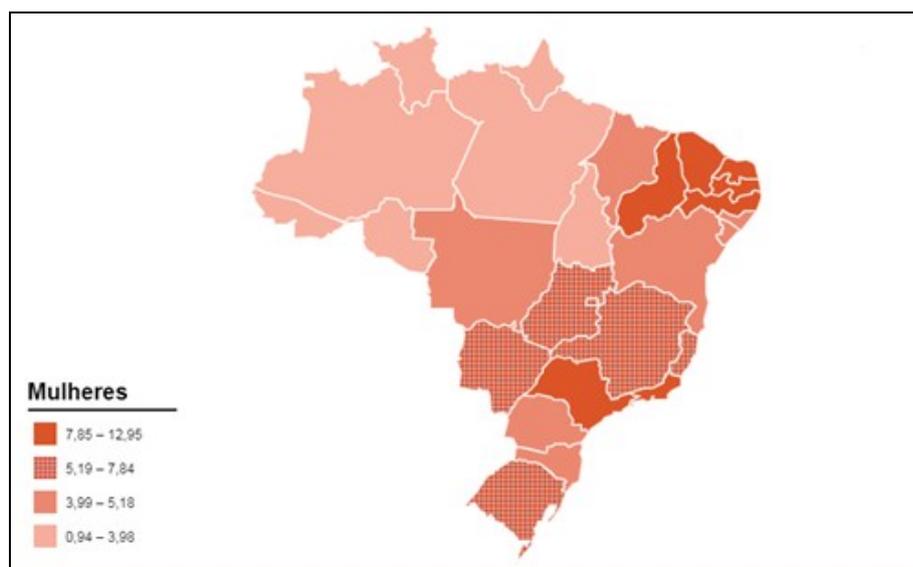
O câncer de tireoide representa 95% dos tumores endócrinos (INCA, 2017). Considerado um dos tumores malignos mais comuns, ocupa a oitava posição no ranking dos cânceres que acometem as mulheres. Mundialmente essa neoplasia afeta, em média, de 3% a 5% de todos os cânceres do sexo feminino e de 0,6% a 1,5% dos cânceres do sexo masculino (SEIB; SOSA, 2019). Nos Estados Unidos da América, no biênio de 2018/2019 foram detectados cerca de 52.070 novos casos de cânceres de tireoide (14.260 em homens e 37.810 em mulheres) e 2.170 mortes por esse tipo de neoplasia, sendo 1.020 homens e 1.150 mulheres (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Embora a incidência seja maior em mulheres, os homens quando acometidos pela doença, acabam exibindo um índice maior de morte.

As neoplasias caracterizam-se como um grave problema de saúde pública em nível mundial. No Brasil, segundo dados obtidos por meio de pesquisas do INCA em consonância com a Organização Mundial da Saúde, somente no ano de 2018

foram registrados em média 9.610 novos casos de câncer de tireoide (1.570 homens e 8.040 mulheres). Ainda dentro das estimativas, os carcinomas diferenciados são os tipos mais frequentes de câncer de tireoide (INCA, 2017).

O INCA (2017) mapeou a incidência de câncer de tireoide no Brasil. Em termos regionais, no Sudeste e no Nordeste do País essa neoplasia ocupa o quinto tipo de câncer mais frequente em mulheres. Já na região Sul ela se apresenta na décima terceira posição (INCA, 2017). Não se sabe ainda o porquê dessa diferença regional (Figura 3), mas alguns autores acreditam que ocorra em consequência das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida (LA VECCHIA *et al.*, 2015; PELLEGRITI *et al.*, 2013).

Figura 3 – Representação espacial das taxas brutas de incidência neoplasia maligna da glândula tireoide (por 100 mil mulheres) segundo a Unidade da Federação em 2017



Fonte: INCA, 2017.

Nas últimas três décadas, estudos verificando incidências de câncer de tireoide relatam um aumento contínuo de casos, embora em proporções variáveis nas diversas regiões do mundo (LA VECCHIA *et al.*, 2015; VACCARELLA *et al.*, 2015).

A hipótese de aumento do número de casos novos desse tipo de neoplasia pode ser por consequência do aumento da intensidade diagnóstica. Antigamente o diagnóstico era puramente clínico, baseado na PAAF.

Posteriormente, o exame de ultrassonografia auxiliou no diagnóstico de tumores menores e, hoje, com o advento de modernas técnicas de dosagens hormonais e o refinamento dos diagnósticos de imagem, a propedêutica das doenças tireoidianas sofisticou-se progressivamente (PELLEGRITI *et al.*, 2013; VACCARELLA *et al.*, 2015).

A etiologia da doença nodular de tireoide é multifatorial, porém o fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante durante a infância, bem como a quantidade de ingestão de iodo (TUMINELLO *et al.*, 2019). Outros fatores, como suscetibilidade genética, tabagismo, história pessoal de bócio e nódulo tireoidiano, são considerados como alto risco para o desenvolvimento da neoplasia (SEIB; SOSA, 2019; TUMINELLO *et al.*, 2019).

Os nódulos ou tumores da glândula tireoide são as principais causas de massas no compartimento anterior do pescoço (HOU; CHEN; ZHAO, 2019). O crescimento excessivo da glândula leva a uma transformação estrutural e funcional, ocasionando aumento do volume na região (KALISZEWSKI, 2019). Os tumores da glândula tireoide podem ser classificados como solitários ou múltiplos; císticos, sólidos ou mistos; funcionantes ou não; benigno ou maligno (LIU, Z. *et al.*, 2019).

A *American Cancer Society* noticia que as glândulas que apresentam múltiplos nódulos, maiores que 10 mm, são suspeitas de malignidade (MILLER *et al.*, 2019). Todavia, a prevalência de câncer de tireoide mostra-se semelhante em pacientes com nódulos solitários (um único nódulo) e múltiplos-vários nódulos (HOU *et al.*, 2019). O tamanho do nódulo também não pode ser deduzido como malignidade. Isso ocorre porque o risco de câncer em um nódulo tireoidiano é o mesmo nos achados ultrassonográficos, independentemente do seu tamanho (HOU *et al.*, 2019; ZAMORA; KHARE; CASSARO, 2020).

Em relação aos nódulos sólidos e císticos, ambos apresentam características que devem ser observadas durante a conduta médica. Os nódulos sólidos têm maior chance de malignidade, em especial quando associados a microcalcificações (SURRIAH *et al.*, 2019).

Baseados na avaliação de um nódulo ser ou não funcionante, o nódulo hiperfuncionante é quase sempre benigno (produção exacerbada do hormônio tireoidiano), enquanto o nódulo não funcionante representa risco de malignidade (KALISZEWSKI, 2019; ZAMORA; KHARE; CASSARO, 2020).

Assim, um nódulo pode ser classificado como benigno ou maligno baseado nas suas características funcionais, mas também estruturais (HEMASHANKARA RAO; SRINIVASA CHAKRAVARTHY, 2016). Os nódulos benignos, na maioria das vezes, apresentam no seu interior um líquido proveniente da produção exacerbada de hormônios tireoidianos ou de enzimas chamadas coloides (BAILEY; WALLWORK, 2018). Apresentam suas bordas regulares e com vascularização intensa em toda a massa (BAILEY; WALLWORK, 2018; NAIK; JEBASINGH; THOMAS, 2018).

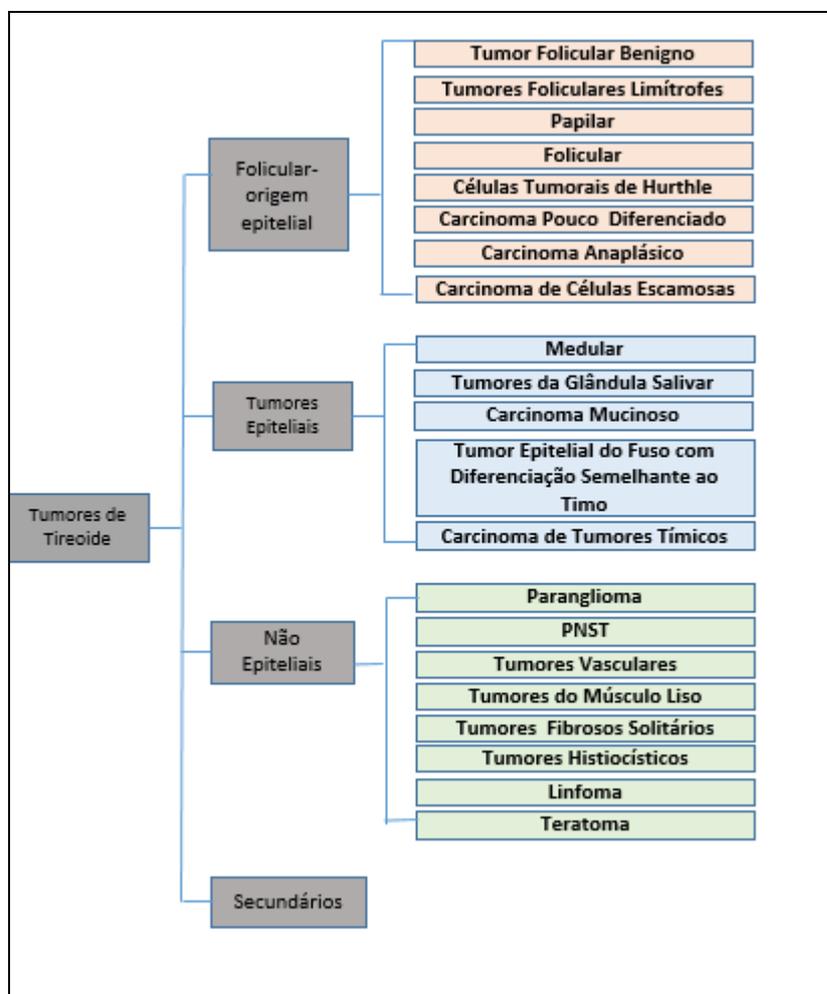
Em contrapartida, os nódulos malignos exibem uma massa sólida sem a presença de líquido (SURRIAH *et al.*, 2019). Suas margens são irregulares com um fluxo vascular predominantemente intranodular, ou seja, a região central do nódulo fica muito mais vascularizada (HEMASHANKARA RAO; SRINIVASA CHAKRAVARTHY, 2016). Os exames de imagens como a ultrassonografia e o Doppler se valem dessas características para diferenciar nódulos benignos de malignos (BAILEY; WALLWORK, 2018).

Com fulcro nos estudos de Lagalla e colaboradores (1993) e Chammas (2005) nota-se que cada tipo de tumor apresenta uma característica fisiológica própria, sobretudo relacionada à vascularização. Os autores sustentam a ideia de que, em se tratando de carcinomas diferenciados da tireoide, quanto maior for a vascularização central do nódulo, maior será a probabilidade de malignidade (CHAMMAS *et al.*, 2005; LAGALLA *et al.*, 1993).

Os carcinomas da tireoide são classificados de acordo com o tipo de células a partir das quais se desenvolvem (ABDULLAH *et al.*, 2019). A glândula tireoide expõe dois tipos principais de células, quais sejam as células foliculares, que usam iodo do sangue para produzir hormônios da tireoide, e as células C (também chamadas de células parafoliculares), que produzem calcitonina, um hormônio que ajuda a controlar como o corpo usa o cálcio (ZHANG *et al.*, 2017).

O câncer de tireoide é classificado em quatro tipos histológicos, (Figura 4) dentro de três grupos distintos: o bem diferenciado (carcinoma papilífero e carcinomas folicular), o pouco diferenciado (carcinoma medular) e o indiferenciado (carcinoma anaplásico) (VALENTE; CAPELA-COSTA, 2017). Muito embora essa classificação seja utilizada para fins etiológicos e clínicos, os carcinomas possuem subtipos histológicos nomeados a partir de suas formações celulares (INCA, 2017).

Figura 4 – Esquema das quatro principais variantes de tumores da tireoide.



Fonte: Adaptado de Abdullah *et al.*, 2019, p. 275.

Os subtipos de tumores da tireoide são classificados com base em características patológicas, clínicas e genéticas (FERNÁNDEZ-VAÑES *et al.*, 2019). Eles se diferenciam como neoplasias derivadas de folículos (epiteliais da tireoide), tumores epiteliais, tumores não epiteliais e tumores secundários (ABDULLAH *et al.*, 2019).

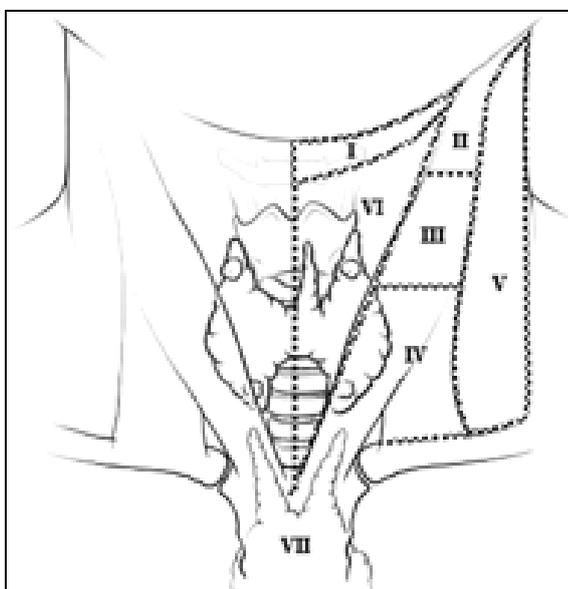
Os carcinomas diferenciados são os tipos mais frequentes. Fazem parte desse grupo o papilífero (entre 50% e 80% dos casos), o folicular (de 15% a 20% dos casos) e o de células de Hürthle. Os carcinomas pouco diferenciados e indiferenciados representam menor incidência – cerca de 10% dos casos (INCA, 2017). O bem diferenciado é geralmente associado com um bom prognóstico e com

uma boa taxa de sobrevivência, desde que diagnosticado precocemente (PARICHARTTANAKUL *et al.*, 2016). Por outro lado, o câncer indiferenciado, carcinoma anaplásico, afigura-se quase sempre fatal (LIU, T. R. *et al.*, 2016).

A avaliação dos carcinomas tem início com o exame clínico no procedimento de palpação de toda a região anterior do pescoço, focando-se na presença de nódulos (ABDULLAH *et al.*, 2019). Nessa triagem clínica, a avaliação dos nódulos tireoidianos é fundamental para a propedêutica terapêutica e para a condução de novos exames. Neles são avaliados fatores como tamanho, consistência, mobilidade e sensibilidade (KALISZEWSKI, 2019). Nódulo pouco móvel, volumoso, com rápido crescimento, com sintomas compressivos, com característica endurecido e aderido a planos profundos são sugestivos de tumores malignos (DALQUEN *et al.*, 2016).

Durante a palpação é importante avaliar toda a região do pescoço incluindo o exame dos linfonodos cervicais para verificar o comprometimento de estruturas adjacentes, seja na região central, seja no colo lateral – Figura 5 (CHAMMAS *et al.*, 2004).

Figura 5 – Desenho esquematizando a região cervical. Colo lateral representado pelo nível I a V, e região central- nível VI e VII



Fonte: Chammas *et al.*, 2004, p. 369.

Na primeira abordagem do paciente, após a constatação do nódulo, é iniciada a propedêutica clínica. Os exames de imagens como a ultrassonografia e a PAAF são indicados para avaliação de malignidade do câncer (KAKUDO *et al.*, 2018). O

tamanho do tumor é uma das condições para se optar pela PAAF, de acordo com o Quadro 1 (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

Quadro 1 – Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano

Tamanho da PAAF	Indicação de PAAF
< 5 mm	Não indicada
≥ 5 mm	Paciente com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US
≥ 10 mm	Nódulo Sólido Hipoecóico
≥ 15 mm	Nódulo Sólido Iso ou Hiperecóico
≥ 20 mm	Nódulo Complexo ou Espongiforme
Nódulo com Aparente Invasão Extratireoidiana	Todos
Linfonodos Suspeitos na US	PAAF Linfonodo

Fonte: Adaptado de Rosário *et al.*, 2013, p. 243.

A PAAF avalia o tumor (nódulo) pelo sistema classificatório de tumores Bethesda (BTS). O Instituto Nacional do Câncer (EDA), situado em Bethesda, no Estado norte-americano de Maryland, criou no ano de 1988 o sistema BTS no intuito de avaliar e distinguir os tipos de câncer, dentre eles o da glândula tireoide (CIBAS; ALI, 2017).

Basicamente esse sistema classifica o tumor em benigno e maligno a partir de uma avaliação de seis categorias gerais: I) “não diagnóstica / insatisfatória” [ND / UNS]; II) “benigna”; III) “atípica de significado indeterminado / lesão folicular de significado indeterminado” [AUS / FLUS]; IV) “neoplasia folicular / suspeita de neoplasia folicular” [NF / SFN]; V) “suspeita de malignidade” [SUS]; e VI) “maligna”, de acordo com o Quadro 2 (CIBAS; ALI, 2017).

Quadro 2 – Sistema Bethesda 2017 para relatórios Citopatologia da tireoide

I. NÃO-IDENTIFICADORA OU INSATISFATÓRIA (ND/UNS)
Apenas fluido no cisto Amostra virtualmente acelular Outro (sangue obscuro, artefato de coagulação etc.)
II. BENIGNO
Consistente com um nódulo folicular benigno (inclui nódulo adenomatóide, nódulo colóide, etc.) Consistente com tireoidite linfocítica (Hashimoto) em o contexto clínico adequado Consistente com tireoidite granulomatosa (subaguda)
III ATÍPIA DE LESÃO DE SIGNIFICADO INDEPENDENTE OU LESÃO FOLICULAR (AUS/FLUS)
IV. NEOPLASIA FOLICULAR ou SUSPEITO PARA UM NEOPLASMO FOLICULAR (NF/SFN)
Especifique o tipo de célula Hurthle (oncótica)
V. SUSPEITO PARA MALIGNO (SUS)
Suspeito por carcinoma papilar Suspeito por carcinoma medular Suspeito por carcinoma metastático Suspeito por linfoma
VI. MALIGNO
Carcinoma Papilífero da Tireoide Carcinoma pouco diferenciado Carcinoma Medular da Tireoide Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas Carcinoma com características mistas (especificar) Carcinoma metastático Linfoma não-Hodgkin

Fonte: Adaptado de Cibas e Ali, 2017.

A partir dessa classificação, o sistema Bethesda sugere qual o melhor manejo clínico, considerando-se o tamanho do tumor (Figura 6). Conquanto seja a classificação mais empregada, autores fundamentam a limitação desse sistema (HUANG *et al.*, 2015). A PAAF pode ser realizada somente com nódulos perceptíveis acima de 1 cm. Em nódulos pequenos não se realiza a perfuração da pele, pois é grande a taxa de falso positivo, além de ser relevante o perigo de perfurar essa região altamente vascularizada (DALQUEN *et al.*, 2016; MOSCA *et al.*, 2018).

Figura 6 - Tabela com as categorias diagnósticas pela PAAF, risco de malignidade e manejo clínico

CATEGORIA DIAGNÓSTICA	RISCO DE MALIGNIDADE(%)	MANEJO CLÍNICO
(I) Amostra não diagnóstica ^a	-	Repetir a PAAF com auxílio de ultrassom
(II) Benigno	0-3	Seguimento Clínico
(III) Atipias de Significado Indeterminado ^b	5-15	Repetir PAAF
(IV) Suspeito de Neoplasia Folicular ^c	15-30	Cirurgia: Lobectomia
(V) Suspeito de Malignidade	60-75	Cirurgia: Tireoidectomia ou lobectomia
(VI) Maligno	97-99	Cirurgia: Tireoidectomia

Fonte: Rosário et al., 2013, p. 243.

Ainda nesse contexto, o risco de uma PAAF falso-negativa é de 5% (CIBAS; ALI, 2017). Portanto, as recomendações atuais são no sentido de realização do exame de ultrassonografia de acompanhamento em todos os pacientes com resultado falso negativo (HUANG et al., 2015). A *American Thyroid Association* (ATA) recomenda que todos os nódulos tireoidianos constatados pela PAAF como benignos devem ser acompanhados com exames de ultrassom em série de 6 a 18 meses. Se existir evidência de aumento de 20% no nódulo, a PAAF deve ser repetida, de preferência com orientação por ultrassonografia. Esse falso negativo para malignidade acarreta atraso no tratamento, aumentando a chance de metástase (AJMAL et al., 2015).

Por outro lado, pacientes que apresentam PAAF indeterminada podem ser encaminhados desnecessariamente para a cirurgia de remoção da glândula tireoide (tireoidectomia), por medida de cautela (HUANG et al., 2015).

Para o auxílio da identificação do câncer de tireoide, a ultrassonografia é considerada como o exame de imagem padrão (GIRARDI; SILVA; FLORES, 2019). Devido aos transdutores de alta frequência, esse método auxilia no diagnóstico e diferenciação das tireopatias (REN et al., 2019).

Sabe-se que as ondas sonoras sofrem reflexão quando mudam de meio físico, em virtude de sua propriedade física e também pela diferença de impedância acústica existente entre o meio sólido para o líquido. Com isso, o tecido tireoidiano

normalmente exibe alta ecogenicidade com alta reflexão. Essa reflexão é originada pelo fato de sua estrutura folicular ter grande conteúdo de colóide, proporcionando grande interface sólido/líquido (GAO *et al.*, 2018).

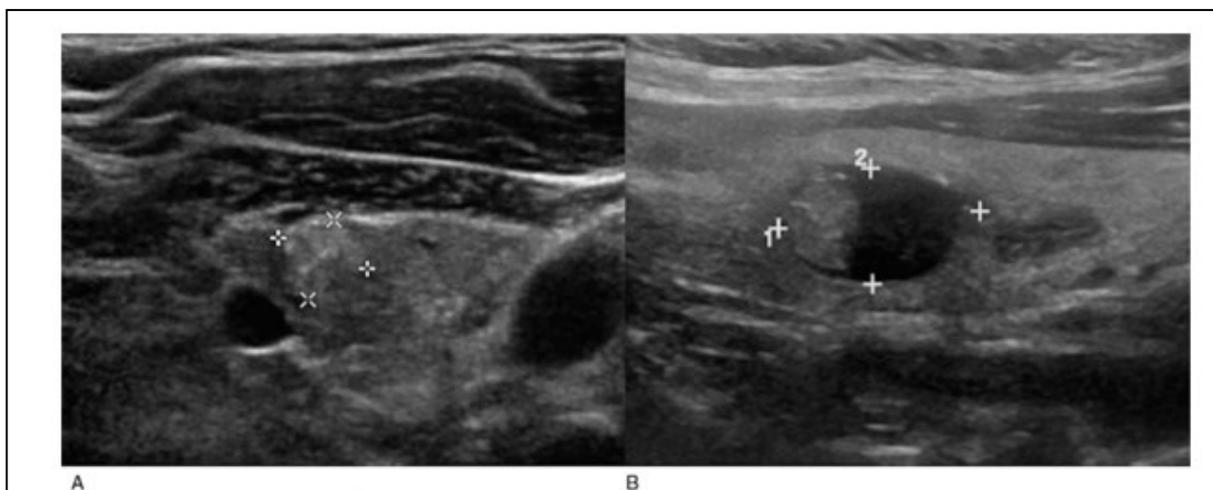
A ultrassonografia permite uma avaliação completa do tumor no que tange ao tamanho, composição e características (MCDOW; PITT, 2019). Para diferenciar os tipos de tumores, o exame afere o conteúdo (cisto totalmente líquido, cisto com um tumor sólido em sua parede, nódulo sólido, nódulo sólido com uma área líquida central e nódulo misto com áreas líquidas dispersas em um nódulo sólido), a ecogenicidade (isoecoico, hipoecoicos ou hiperecoico), os contornos (regulares ou irregulares) e as microcalcificações – pontos hiperecogênicos (FALCONE *et al.*, 2018; MAXWELL; SIPOS, 2019).

Nos achados ultrassonográficos a combinação de algumas características como, por exemplo, hipoecogenicidade, margem irregular, microcalcificações e forma mais alta que ampla do tumor, foram embutidas como alto risco de malignidade (GIRARDI *et al.*, 2019). Os tumores benignos, de outra banda, mostram uma forma ovoide ou plana, isoecogenicidade e margem lisa, conforme Figura 7 (GAO *et al.*, 2018; KALISZEWSKI, 2019).

Para estabelecer uma conduta segura na avaliação dos tumores pela ultrassonografia, o Colégio Americano de Radiologia propôs a utilização do sistema *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS), o qual classifica os tumores tireoidianos em relação as características apresentadas na ultrassonografia (TESSLER *et al.*, 2017). O objetivo do TI-RADS é agrupar tumores em categorias para facilitar a distinção entre benignos e malignos (RAHAL *et al.*, 2016).

O sistema vale-se de cinco categorias de achados ultrassonográficos (composição, ecogenicidade forma, margem e focos ecogênicos) e atribui uma pontuação que varia de zero (0) até maior ou igual a 7 (MIDDLETON *et al.*, 2018).

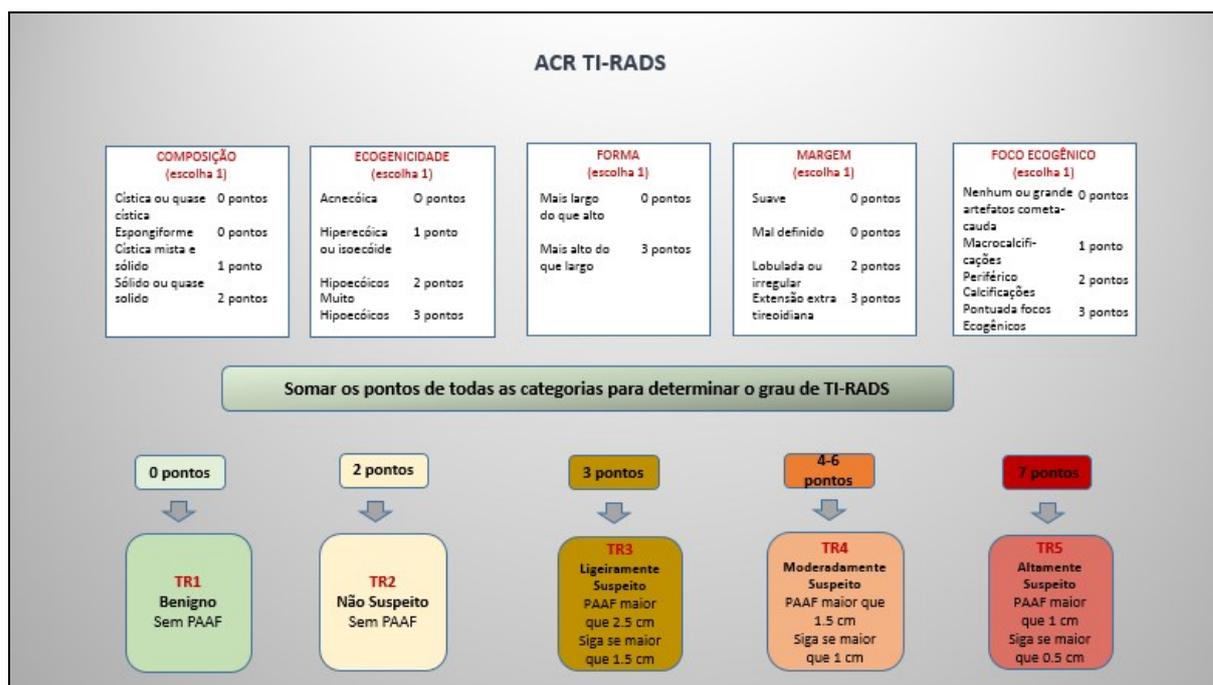
Figura 7 – Ultrassonografia da glândula tireoide sendo A tumor maligno e B tumor benigno



Fonte: Gao *et al.*, 2018, p. 4.

A partir dessa pontuação os tumores são caracterizados como benignos, minimamente suspeitos, moderadamente suspeitos ou altamente suspeitos de malignidade (Figura 8). Quanto maior for a pontuação, maior a suspeita de malignidade do tumor (TESSLER *et al.*, 2017).

Figura 8 – Esquema mostrando cinco categorias com base na ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS), TR 1 a TR5 com níveis e critérios para aspiração com agulha fina ou ultrassom de acompanhamento



Fonte: Tessler *et al.*, 2017, p. 589.

Existem controvérsias na literatura sobre a correlação de várias características ultrassonográficas dos nódulos de tireoide com malignidade. Alguns estudos questionam a sensibilidade e a especificidade do exame em diagnosticar malignidade e o sugerem como um exame auxiliar ao PAAF para o diagnóstico mais preciso (GAO *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2011; RAHAL *et al.*, 2016).

Diante de tais circunstâncias, classificações foram propostas, baseadas nos aspectos morfológicos e vascular do tumor, na tentativa de se sedimentar o risco de malignidade por meio de um sistema de ultrassom com Doppler, evitando-se a realização de PAAF inutilmente. Referido exame, denominado Dúplex Doppler Colorido da Tireoide (DDT), é superior à US simples, porque fornece importantes informações adicionais nos nódulos da tireoide, aumentando, conseqüentemente a capacidade de predizer a malignidade (ALVES; GABARRA, 2016).

O exame de Doppler aplica a classificação de Chammas para identificação dos tipos de tumores. De acordo com esse sistema de classificação, os tumores são divididos em classes/padrões a seguir descritos (CHAMMAS *et al.*, 2005).

Padrão I - Nódulo sem vascularização detectável

Padrão II - Nódulo com vascularização apenas na periferia

Padrão III - Nódulo com vascularização central e periférica, com a periférica sendo maior ou igual à central.

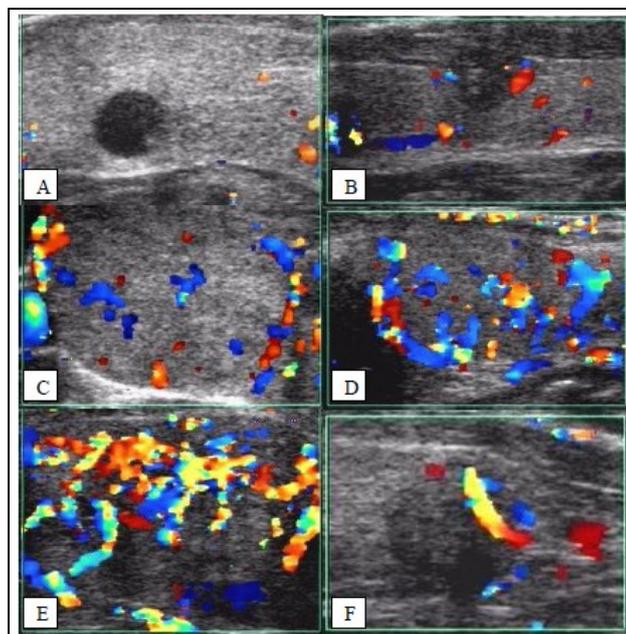
Padrão IV - Nódulo com vascularização central e periférica, com predomínio da central.

Padrão V - Nódulo com vascularização exclusivamente central

Os padrões I, II e III são sugestivos de lesões benignas, enquanto os padrões IV e V sugerem lesões suspeitas de malignidade (ALVES; GABARRA, 2016). Os carcinomas benignos têm no interior do nódulo coleções de líquidos e produção exacerbada do hormônio tireoidiano, com vascularização normal em toda a região (CHAMMAS *et al.*, 2005). Por outro lado, carcinomas malignos de tireoide apresentam vascularização intensa para alimentação das células e metástase, com predomínio central (FARIA; CASULARI, 2009). A figura 9 exhibe a classificação de

Chammas para avaliação dos nódulos de tireoide. As cores indicam as regiões de maior vascularização do nódulo tireoidiano.

Figura 9 – Classificação de Chammas para avaliação dos nódulos da tireoide por meio da vascularização. A- Padrão I, B- Padrão II, C- Padrão III, D-Padrão IV, E- Padrão V e F- Padrão V



Fonte: Faria; Casulari, 2009, p. 813.

Apesar do exame Doppler avaliar os tumores tireoidianos pela alteração vascular, a grande crítica ao método é a falta de padronização na realização dos exames, o que torna discutível sua reprodutibilidade (RUSS *et al.*, 2017).

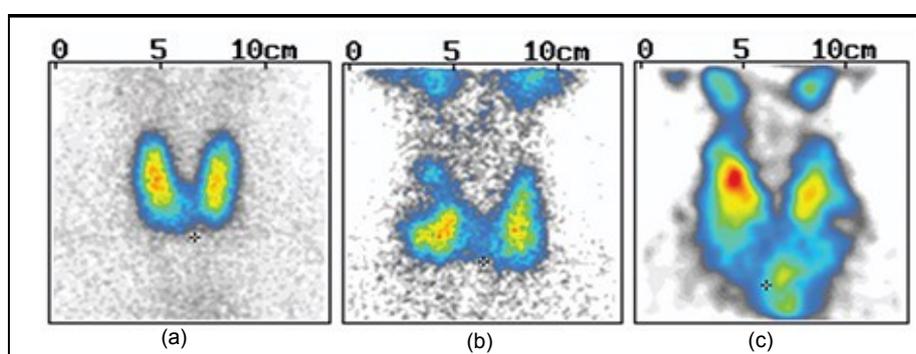
Somado à informação morfológica obtida com base na ultrassonografia, o exame de cintilografia é recomendável para detecção de nódulos (ESPINOSA MUÑOZ, 2019). A cintilografia ou radionuclídeos é um teste de diagnóstico no qual radioisótopos (Tecnécio-99m ou Iodo 123) são administrados por via intravenosa ou oralmente, atingindo os tecidos tireoidianos. A radiação emitida é capturada por scanners (Gama-Câmera) que a transforma em imagens bidimensionais (ZIESSMAN *et al.*, 2014).

Logo, a cintilografia da tireoide representa a glândula tireoide *in vivo* e desempenha um papel fundamental na avaliação funcional e na gestão de doenças da tireoide (CAMPENNI *et al.*, 2017; SEHOVIC *et al.*, 2013).

A varredura de radionuclídeos avalia funcionalmente um nódulo tireoidiano focal como quente ou frio, tudo com base na captação relativa do radiotraçador

pelo nódulo (FARIA; CASULARI, 2009). Um nódulo tireoidiano é frio (hipofuncional) se existir um defeito fotóptico focal desprovido da captação do traçador. Será quente (hiperfuncional) se tiver acúmulo focal aumentado do radiofármaco (Figura 10). Na análise de tumores, um nódulo hipofuncional (frio) é suspeito de malignidade e metástase, ao passo que um nódulo quente geralmente é considerado benigno (CZEPCZYNSKI, 2012).

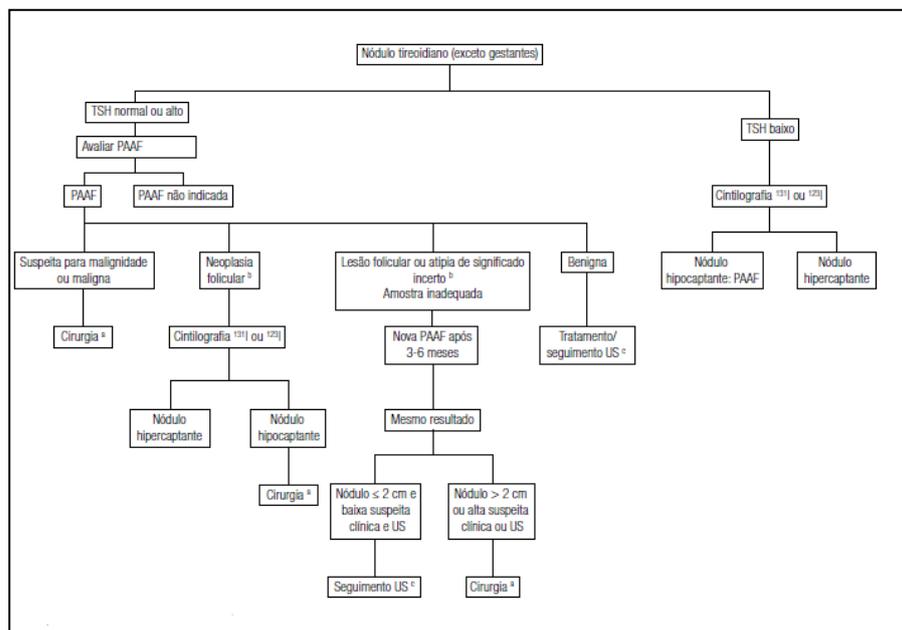
Figura 10 – Imagens de cintilografia da glândula tireoide mostrando a glândula em seu aspecto normal (a), com tumor maligno hipofuncional (frio) (b) e multinódulos benignos hiperfuncional (quente) (c).



Fonte: Czepczyński, 2012, p. 115.

Diante de vários protocolos de conduta e exames, estudos baseados no Consenso Brasileiro de Nódulos da Tireoide e da ATA estabeleceram diretrizes importantes para a conduta correta e perfeita do paciente com suspeita de nódulos da tireoide (Figura 11), conforme evidências clínicas (exame clínico e anamnese), citológicas (PAAF) e exames de imagens, como o US e Cintilografia (HAUGEN *et al.*, 2016; ROSÁRIO *et al.*, 2013).

Figura 11 – Abordagem para pacientes com suspeita de nódulos tireoidianos



Fonte: Rosário et al., 2013, p. 244.

2.2 TERMOGRAFIA

A termografia é uma modalidade de imagem capaz de captar radiações infravermelhas emitidas pelo corpo (HILDEBRANDT; RASCHNER; AMMER, 2010). Atualmente é investigada como um exame auxiliar em diversas áreas da medicina para diagnóstico médico. No campo da oncologia, alguns estudos são realizados para averiguar a capacidade da termografia na detecção de nódulos tireoidianos (GONZALEZ; DAMIAO; CONCI, 2017; CAMARGO *et al.*, 2019).

A correlação de alteração de temperatura com patologias não é um fator novo: desde meados de 400 a.C. existem registros atribuídos a Hipócrates associando frio e calor com patologias. Sua teoria fundamenta que excesso de frio ou de calor em qualquer parte do corpo é sintoma significativo de doença (ZIVCAK *et al.*, 2013).

A primeira forma de instrumento de medição de temperatura foi um tipo primitivo de termoscópio, mencionado pelo filósofo Heron de Alexandria, no Século II a.C. Já o termômetro foi citado pela primeira vez por Leurechon, em seu livro “Recreation Mathematique”, escrito em 1624. O inventor do instrumento, porém, foi Galileu Galilei, que o construiu no formato de tubo de vidro fechado na extremidade

por um bulbo e contendo líquido no seu interior (PEDROSO; PIMENTA NETO; ARAÚJO, 2014).

A medição da radiação infravermelha tem sua origem atribuída a William Herschel que, por volta de 1800, realizou um experimento onde observou os efeitos térmicos nas diferentes regiões do espectro eletromagnético (RODRIGUES; BRIZOLA, 2019). Herschel descobriu que abaixo da “radiação vermelha”, onde não havia luz, o calor era mais forte. Alguns anos depois, verificou-se que o calor pode ser captado em forma de imagem usando a radiação solar (OLIVEIRA; SILVA, 2014).

Uma de suas primeiras aplicações foi no campo militar. No ano de 1940, o exército estadunidense empregou o equipamento em projetos de defesa atinentes à visão noturna dos inimigos. A partir dessa abordagem primária da câmera infravermelha, estudiosos na área da saúde iniciaram uma série de investigações sobre a capacidade da termografia na avaliação de alterações fisiológicas do corpo humano (BICHINHO *et al.*, 2009).

O primeiro diagnóstico médico na área da saúde foi realizado no ano de 1957. Nesse trabalho, Lawson investigou o aumento de temperatura na região da mama em pacientes com neoplasia. Utilizando-se de um termograma, verificou que a mama acometida pelo câncer exibia áreas mais quentes quando comparada com tecidos saudáveis (LAWSON, 1957). Na sequência, outras pesquisas vieram confirmar a possibilidade da utilização da termografia no câncer de mama (LAWSON, J. R., 2017; MORALES-CERVANTES *et al.*, 2018).

Na década de 1970, estudos como os de Rasquin (1976), Soulen e colaboradores (1972) e Cooke (1974) avaliaram a eficácia da termografia em diagnosticar problemas oncológicos e problemas vasculares periféricos. Os termogramas mostraram com exatidão o local comprometido pela alteração vascular (COOKE; PILCHER, 1974; RASKIN; MARTINEZ-LOPEZ, 1976; SOULEN *et al.*, 1972).

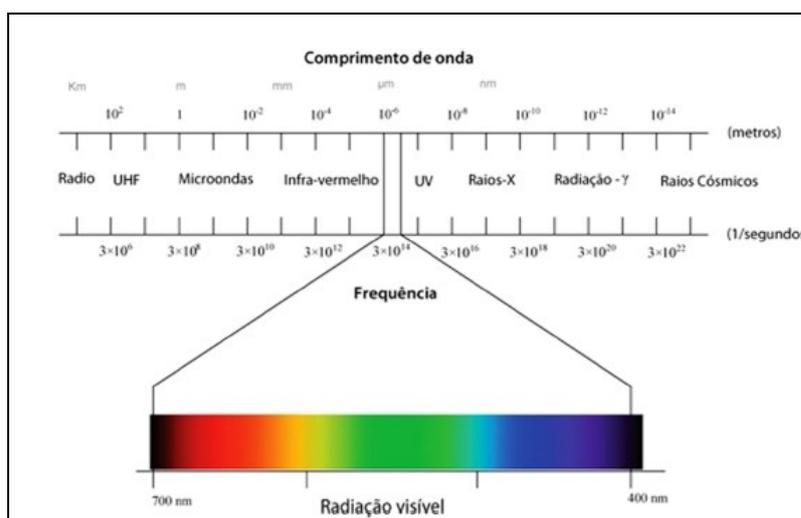
Pesquisas com imagens infravermelhas são realizadas em diferentes áreas médicas. Nas áreas de saúde ocupacional, dermatologia, oncologia e endocrinologia investiga-se a aplicação das imagens infravermelhas como forma de auxílio no diagnóstico clínico (ALVES; GABARRA, 2016; EL HADI *et al.*, 2016; GURJARPADHYE *et al.*, 2015).

2.2.1 A Radiação Infravermelha e a Termografia

O exame termográfico consiste na utilização de uma câmera infravermelha equipada com lentes especiais e sensores elétricos que capturam a radiação infravermelha emitida pelo corpo e fornece informações fisiológicas em tempo real (HADDAD; BRIOSCHI; ARITA, 2012). Um detector converte a energia (radiação infravermelha) em sinais elétricos, que são amplificados e transformados em imagens coloridas correspondentes à diferença de energia radiantes (RAJMANOVA; NUDZIKOVA; VALA, 2015). Com isso torna-se possível observar e analisar áreas do corpo com maior ou menor emissão de calor de forma distinta (ROSSATO; BUREI; VETTOR, 2015).

Todo tipo de emissão de fótons produz ondas eletromagnéticas, as quais se diferenciam entre si pela frequência, pelo comprimento de onda, e, conseqüentemente, pela energia contida. O olho humano é adaptado para interpretar ondas eletromagnéticas com comprimentos entre 400 e 700 nm (Figura 12). Qualquer corpo acima do zero absoluto irradia energia que se encontra na faixa de infravermelho do espectro eletromagnético (RODRIGUES; BRIZOLA, 2019).

Figura 12 – Espectro Eletromagnético



Fonte: Tipler, 2010.

O comprimento de onda da radiação infravermelha (IR) vai de $0.70\mu\text{m}$ a $1000\mu\text{m}$ e pode ser dividido em quatro categorias: próximo, NIR – *Near Infra Red*

(0,70-3 μ m); médio, MIR – *Middle Infra Red* (3-6 μ m); distante, FIR – *Far Infra Red* (6-15 μ m); e extremo, XIR – *eXtreme Infra Red* (15-1000 μ m) (D'AMICO *et al.*, 2009).

O ser humano é homeotérmico, assim a manutenção da temperatura corporal, bem como a quantidade de produção e transferência de calor são controladas pelo sistema termorregulador. Este, por sua vez, é diretamente controlado pelo sistema nervoso autônomo, equilibrando as condições externas e internas do corpo (ROMANOVSKY, 2014).

O hipotálamo é o responsável pelo centro da termorregulação. As entradas dos sinais para o hipotálamo originam-se de termoreceptores periféricos e centrais (CÔRTE; HERNANDEZ, 2016). Os termoreceptores periféricos estão localizados na pele, onde os receptores do frio são mais abundantes que os receptores quentes (GUYTON; HALL, 2006). Tais termoreceptores são chamados de Corpúsculos de Ruffini, os quais, por estarem diretamente ligados à pele, reconhecem a alteração da temperatura em determinado ambiente (TANSEY; JOHNSON, 2015).

Em resposta ao aumento ou à diminuição da temperatura ambiente, o fluxo sanguíneo é modificado em decorrência de vasodilatação simpática e mecanismos de vasoconstrição, respectivamente (GUYTON; HALL, 2006). O calor é dissipado pela vasodilatação, enquanto a vasoconstrição retém o calor quando o corpo necessita aumentar a temperatura (TANSEY; JOHNSON, 2015).

O mecanismo de dissipação e retenção de calor está diretamente ligado ao tecido cutâneo. A pele ajuda a controlar a temperatura corporal (FERNÁNDEZ CUEVAS *et al.*, 2015). A representação da distribuição térmica da superfície do corpo, a seu turno, está diretamente ligada com as relações complexas que definem as trocas de calor (ALVES; GABARRA, 2016).

A emissão da radiação infravermelha é dada por dois mecanismos principais, quais sejam a radiação térmica – quantidade de energia por agitação de moléculas – e a emissividade – transições entre as movimentações moleculares (HILDEBRANDT *et al.*, 2010).

Por intermédio da agitação molecular o corpo emite radiação. A radiação está diretamente ligada à temperatura do corpo, ou seja, quanto maior a temperatura corporal, maior será a intensidade da radiação emitida. Dessa forma, a temperatura de um objeto pode ser determinada pela intensidade da radiação emitida pela sua superfície (HSU *et al.*, 2016).

A pele do corpo humano emite radiação na faixa de onda de 2 a 20 μm , com um pico médio de comprimento de onda de 9 a 10 μm (FAUST *et al.*, 2014).

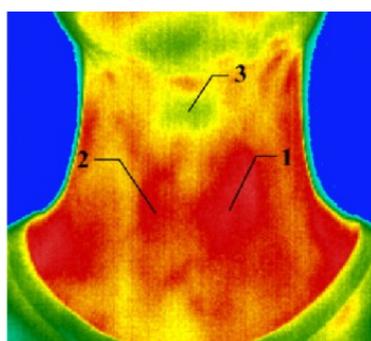
A emissividade da pele humana é adotada como padrão de 0,98 ($\epsilon = 0,98$). Contudo, desde 1934, quando Hardy e Muschenheim escreveram o primeiro artigo sobre a emissividade da pele humana, muitos estudos relataram valores diversos do supracitado, variando entre 0,97 e 0,99 ($\epsilon = 0,97$ a 0,99) para comprimentos de onda infravermelha (IR) na faixa de 2-14 μm (HARDY; MUSCHENHEIM, 1934). Apesar dessas diferenças, é certo que a emissividade da pele humana é muito alta e constante e pode ser convertida em valores de temperatura (FERNÁNDEZ CUEVAS *et al.*, 2015).

A emissividade da pele está diretamente ligada as relações complexas que definem trocas de calor, como, por exemplo, processos entre os tecidos da pele, tecidos internos, vascularização local e atividade metabólica. Tais fatores afetam a representação da distribuição térmica da superfície do corpo (ALVES; GABARRA, 2016).

A distribuição da temperatura sobre a pele humana fornece uma imagem térmica simétrica, devido ao fato de o corpo humano sempre tentar manter o calor distribuído de forma igual em todo o eixo do corpo humano (GONZALEZ *et al.*, 2017).

Jin e colaboradores (2014) destacam que as imagens térmicas do tecido normal que recobre a tireóide não apresentam alterações, quando comparadas com tecidos vizinhos saudáveis (Figura 13). Em contrapartida, a variação de temperatura na área anatômica da tireóide pode ser esboçada como funcionamento anormal.

Figura 13 – Imagem termográfica da região do pescoço mostrando a glândula tireoide no seu aspecto normal. Os indicadores 1,2 e 3 apontam o lado direito e o lado esquerdo do lobo da tireoide e a laringe respectivamente.



Fonte: Jin *et. al.*, 2014.

2.2.2 Imagens Térmicas e Protocolos

Nas imagens termográficas utiliza-se a escala cinza ou uma escala colorimétrica (paleta de cores). Nesta última, também chamada de *rainbow* (arco-íris), as cores representam aumento ou diminuição de temperatura (HILDEBRANDT; RASCHNER; AMMER, 2010).

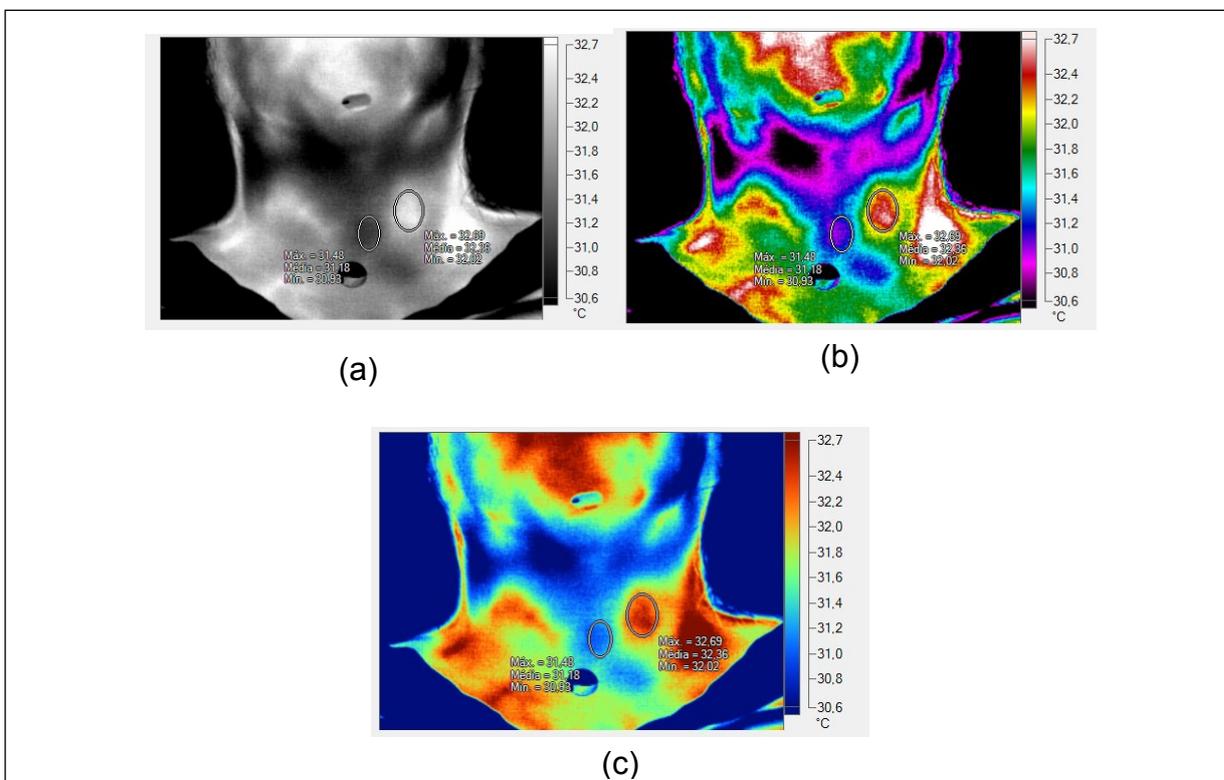
O espectro de cores, que representa a radiação infravermelha, indica aumento ou diminuição na quantidade de radiação infravermelha emitida pela superfície do corpo humano. Um ponto quente indica maior circulação sanguínea local, em geral decorrente de processo inflamatório que implica aumento do fluxo de sangue para a área (ROLDAN; PIEDRAHITA; BENITEZ, 2013).

As imagens coloridas fornecidas pelos visores das câmeras térmicas permitem uma melhor visualização da região sob análise. Softwares específicos podem ser desenvolvidos para auxiliar na delimitação da região de interesse (ROI) e indicam as alterações de temperatura existentes no local (temperatura mínima, média e máxima). Assim sendo, é possível realizar o mapeamento térmico (mapeamento isotérmico) da região do corpo conforme as alterações de temperatura (SOUZA *et al.*, 2015).

As escolhas das paletas de cores assim como a amplitude de temperatura dependem do avaliador, uma vez que as temperaturas não são alteradas mediante a troca das paletas. Os exames de termografia são realizados de forma comparativa e em função da simetria corporal. Assim, a escolha do ROI determina a região a ser analisada e ela pode ser comparada com regiões contralaterais ou tecidos adjacentes (Figura 14).

A fisiologia do corpo humano sofre alterações em relação ao meio ambiente, uma vez que o corpo aciona mecanismos (vasodilatação e vasoconstrição) para tentar se adaptar à temperatura externa e manter o corpo em equilíbrio térmico (ROLDAN; PIEDRAHITA; BENITEZ 2013). Com isso, o exame de termografia deve ser realizado em ambiente com temperatura e umidade controladas. Segundo Sanches *et. al.* (2013), a termografia exige condições específicas em relação ao paciente e ao local onde será realizado o exame.

Figura 14 – Imagens térmicas em diferentes tipos de paletas: (a) escala de cinza (b) ultracontraste (c) vermelho/azul .O ROI de interesse: lobo esquerdo glândula tireoide acometido pelo câncer e ROI comparativo istmo (tecido saudável) Software: SmarView da Fluke.



Fonte: Acervo próprio, 2020.

Desde de 2002, a Academia Internacional de Termologia Clínica (*Internacional Academy of Clinical Thermology*– IACT) define procedimentos, baseados em revisões da literatura, para uso de imagens térmicas na prática clínica (IACT, 2002).

O protocolo da IACT foi desenvolvido com objetivo de proporcionar uma orientação para a realização do exame de termografia, como garantia de qualidade das imagens térmicas e objetivando utilizá-las na prática clínica. Dentro das orientações destacam-se: o tamanho da sala (espaço suficiente para colocação de equipamentos e liberdade de movimentos); temperatura da sala (temperatura mantida entre 18 e 23°C); orientação ao paciente (não ingerir café, não se expor ao sol); aclimação do paciente (equilíbrio térmico entre o indivíduo e o ambiente) e posicionamento paciente-câmera o mais perpendicular possível da superfície a ser visualizada (IACT, 2002).

Para uma boa qualidade de imagens térmicas a resolução espacial é fundamental. Essa resolução depende do IFOV (*Instantaneous Field of View*) e da distância dos sensores da câmera até a superfície que será imageada.

Protocolos para aquisição das imagens da glândula tireoide também vêm sendo desenvolvidos na última década. Além do cuidado com o IFOV, com o posicionamento do pescoço do paciente (extensão cervical) e com a ambientação da sala (20 a 22°C), a termografia dinâmica é investigada para identificação de tumores a partir do estudo da vascularização tumoral após um estresse ao frio (GERASIMOVA-CHECHKINA *et al.*, 2016; GONZÁLEZ *et al.*, 2017).

2.2.3 Termografia dinâmica

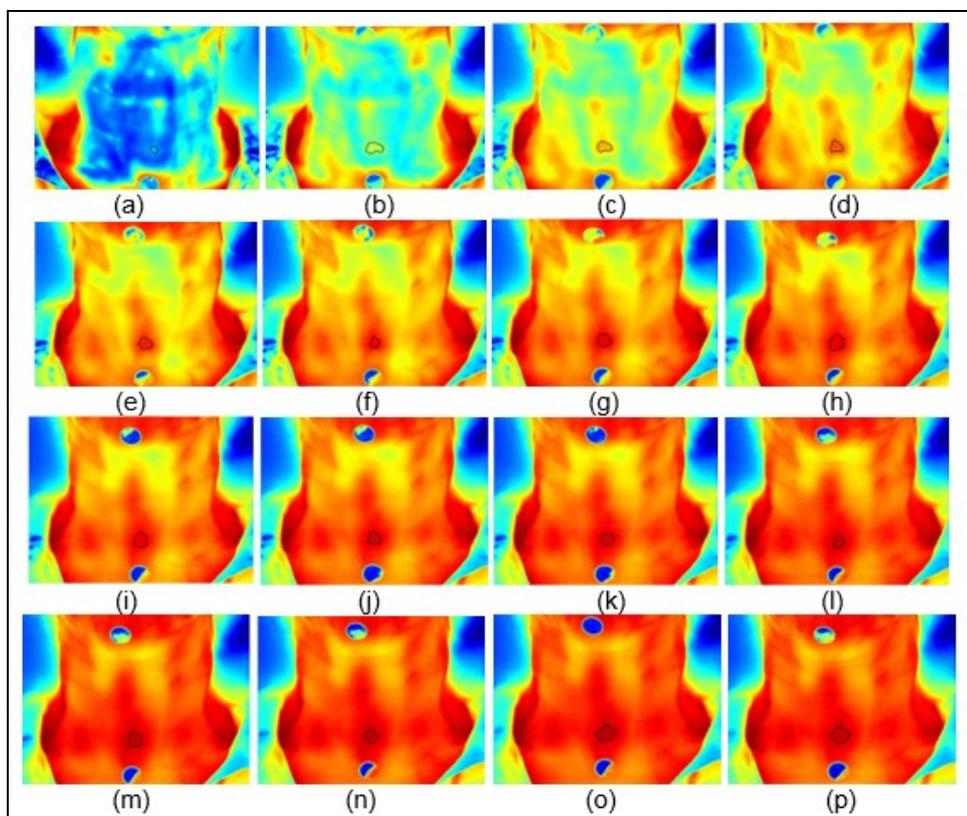
A termografia dinâmica é uma técnica que avalia, por meio de uma câmera térmica, a radiação emitida pela superfície da pele em um determinado período de tempo (NOWAKOWSKI; KACZMAREK, 2011).

O primeiro relato da utilização da termografia dinâmica foi em 1963 num estudo de Barnes e Gershon-Choen, no qual foi realizada uma série de termogramas depois de resfriado um dos membros superiores (braço) do paciente por meio de uma toalha úmida. Barnes e Gershon-Choen observaram que a região resfriada demorou nove minutos para entrar em equilíbrio térmico e os detalhes térmicos foram fielmente reproduzidos pelas imagens térmicas (BARNES; GERSHON-COHEN, 1963).

Na técnica da termografia dinâmica a região de interesse é exposta a um estresse térmico e as mudanças dinâmicas de temperatura são avaliadas no decorrer do tempo (Figura 15). Uma série de imagens térmicas são geradas permitindo aferir as alterações vasculares iniciais até a sua recuperação total e manutenção de constante térmica.

Com essa técnica o exame fica mais confiável e menos dependente dos agentes externos, o que é fator relevante para produção de informações fisiológicas importantes, evidenciando, por conseguinte, a região de interesse (ROI) (GONZÁLEZ *et al.*, 2017)

Figura 15 – Imagens de termogramas dinâmico de uma paciente com carcinoma de istmo. A região do istmo delimitada num período de 10 minutos: (a) 00seg. (b) 30seg. (c) 1min. (d) 1min. e 30seg (e) 2min. (f) 2min. e 30seg (g) 3min. (h) 3min. e 30seg. (i) 4min. (j) 4min e 30 seg (k) 5 min. (l) 6 min (m) 7min. (n) 8min. (o) 9 min. (p) 10 min.



Fonte: Acervo próprio, 2020.

Um tecido neoplásico geralmente está associado ao aumento de perfusão sanguínea local e ao aumento de taxa metabólica, produzindo uma alteração na temperatura da pele (NOWAKOWSKI; KACZMAREK, 2011).

Além disso, estudos admitem que a taxa de perfusão sanguínea em tecido saudável é diferente de um tecido neoplásico após o estresse ao frio. O tecido sem lesão tenta se recuperar de modo mais rápido aos agentes externos do que o tecido com câncer, o qual já apresenta vascularização aumentada (GONZÁLEZ *et al.*, 2017; NOWAKOWSKI; KACZMAREK, 2011; STRĄKOWSKA; STRAKOWSKI; STRZELECKI, 2015).

2.2.4 Termografia no Câncer de Tireoide

O uso da termografia para avaliação de câncer de tireoide foi descrito por Karpman em 1971, ocasião em que se avaliou um paciente com tumor maligno no

lobo inferior da tireoide. A conclusão desse estudo de caso foi que lesões malignas com 0,4 mm de diâmetro referem-se a padrões anormais de emissão de calor e são facilmente capturadas pela câmera infravermelha, sugerindo que nódulos benignos podem se apresentar "frios" no exame termográfico, enquanto nódulos malignos mostram-se "quentes" (KARPMAN, 1971).

Em 1972, no trabalho de Samuels, a glândula tireoide comprometida pela neoplasia maligna produz um padrão termográfico de simples reconhecimento sendo possível diferenciar nódulos benignos e malignos de acordo com sua temperatura (SAMUELS, 1972).

Três anos depois, as pesquisas de Clark, O. H. e colaboradores (1975) investigaram diversos tipos de tumores e compararam o exame de termografia com o exame de ultrassonografia. A eficácia e acurácia da termografia foi de 57%. Referidas pesquisas realizadas na década de 1970 já demonstravam o interesse de um novo método de auxílio no diagnóstico médico do câncer de tireoide (CLARK, R. P.; MULLAN; PUGH, 1974).

Se, por um lado, as câmeras evoluíram, por outro lado acompanhado essa evolução novos softwares são desenvolvidos com objetivo de aprimorar a avaliação das imagens térmicas e evidenciar, com ricos detalhes, as áreas tumorais. Tais softwares auxiliam na visualização segmentada da glândula tireoide, de forma a evidenciar a área tumoral e facilitar sua análise (MORAN *et al.*, 2018).

Desde o ano de 2000 novos estudos começaram a surgir para averiguar as alterações térmicas na glândula tireoide acometida por tumores. A cada ano os estudos ficam mais precisos e mais ricos em detalhes. Isso ocorre devido ao fato de as câmeras usadas na captura da radiação infravermelha apresentarem sensores mais sensíveis a pequenas alterações térmicas.

Revisão bibliográfica realizada por Sebastião e Ulbricht (2020) revelou que nos últimos dez anos (2008-2018) quatorze estudos dedicaram-se à análise da eficácia e da viabilidade do uso da termografia no diagnóstico do câncer de tireoide (Quadro 3). Em um dos estudos (E4), o exame termográfico apresentou uma acurácia de até 89,51% (SEBASTIÃO; ULBRICHT, 2020).

Quadro 3 – Descrição dos quatorze estudos selecionados

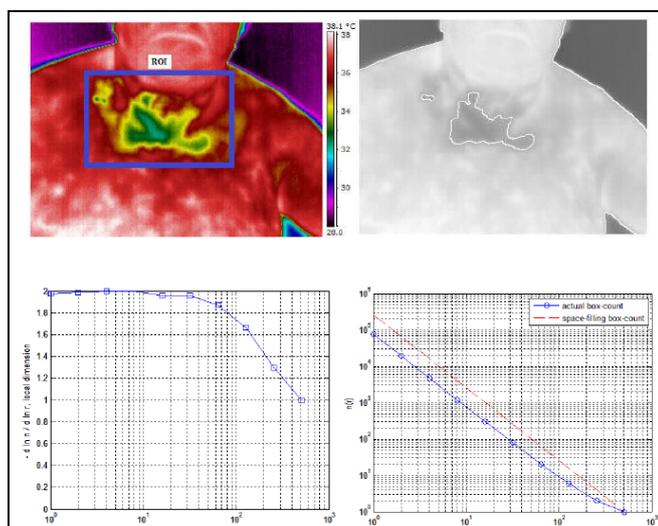
Estudo	Amostra	Idade média da amostra	Utilizou um protocolo	Modelo da câmera termográfica	Sensibilidade	País do estudo	Revista/ano
E1	-	-	Não	-	-	Estados Unidos	IEEE Transactions on Biomedical Engineering/2008
E2	25	54	Sim	FLIR SC620	-	Brasil	MEDINFO/ 2017
E3	120	-	Sim	-	-	Brasil	Universidade Federal Fluminense (Dissertação)/ 2018
E4	110	50- Mulheres 67- Homens	Não	-	89,51%	Brasil	Radiologia Brasileira/2016
E5	-	-	Não	-	78,4%	Romênia	IFMBE Proceedings/2009
E6	24	-	Não	-	89,3%	Romênia	Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics/2009
E7	-	-	Não	-	78,4%	Romênia	Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering/2009
E8	-	-	Não	-	-	Romênia	International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP)/2011
E9	-	-	Não	-	-	Romênia	35th Annual International Conference of the IEEE EMBS/2012
E10	-	-	Não	-	-	Romênia	Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering/2010
E11	-	-	Não	-	-	Romênia	IEEE/2011
E12	20	-	Sim	-	-	Brasil	Universidade Federal Fluminense/2016
E13	1	-	Sim	FLIR SC620	-	Brasil	International Conference IP, Computer Vision and Pattern Recognition/2018
E14	39	-	Sim	-	74,96%- 86,22%	Brasil	IEEE/2018

Fonte: Sebastião, Ulbricht, 2020.

Com objetivo de avaliar qual a diferença térmica entre um tecido normal e um tecido acometido por um nódulo, Helmy Holdmann e Rizkalla (2008), por meio de um protótipo, tentaram averiguar as resoluções certas de sensores térmicos para serem utilizados durante o exame das imagens térmicas. Foi empregada a geometria simples de um cubo para o pescoço e realizada análise térmica tomando a glândula tireoide como fonte de calor. Os termogramas numéricos na superfície da forma cuboide foram utilizados para identificar a resolução do sensor infravermelho e a precisão da medição de temperatura. A análise determinaria quanta energia térmica é gerada por um ser humano sem lesão na glândula e, em seguida, quanto de energia extra seria gerada por uma glândula com nódulo (HELMY; HOLDMANN; RIZKALLA, 2008).

Na obra de Gavrioloia, Ghemigian e Gavrioloia (2009) o câncer e outras tireopatias foram verificadas a partir de um estudo que deu ênfase às alterações estruturais na glândula tireoide. Fundamentados no cálculo de dimensão fractal e na lacunaridade, os autores identificaram padrões térmicos nas bordas dos nódulos a partir da irregularidade de textura e estrutura (GAVRILOAIA, G.; M. GHEMIGIAN; GAVRILOAIA, M.-R., 2009). Os resultados são encorajadores e mostram a capacidade de uma assinatura térmica ser utilizada no diagnóstico precoce de câncer de tireoide (Figura 16).

Figura 16 – Escolha do ROI (Região de Interesse) e imagem segmentada para câncer papilar de tireoide com os gráficos da dimensão fractal para cada imagem

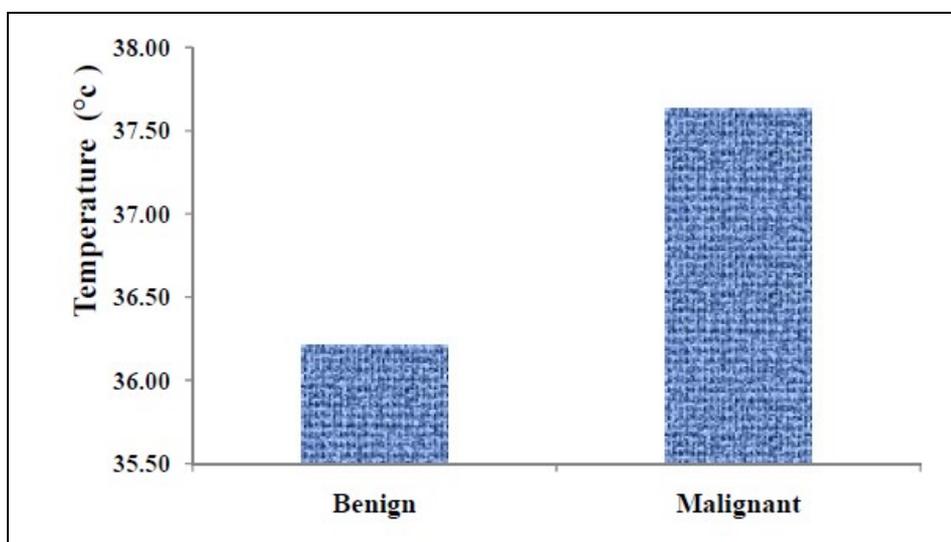


Fonte: Gavrioloia, Ghemigian e Gavrioloia (2009)

A partir do estudo de Gavrioloia, Ghermigian e Gavrioloia (2009), outras pesquisas pelo mesmo pesquisador propuseram melhorias em relação aos ruídos gerados nas imagens. Em 2011, Gavrioloia utiliza um método de filtragem para reduzir ruídos nos termogramas, melhorando, assim, o aspecto e a análise das bordas (GAVRILOAIA, G.; GAVRILOAIA, M.-R., 2011). Posteriormente, no ano de 2012, tomou-se outra técnica, o modelo de decomposição em modos empíricos, com o intuito de facilitar a análise das imagens e o diagnóstico clínico (GAVRILOAIA, G.; NEAMTU; GAVRILOAIA, 2012).

Em relação à diferença térmica entre câncer benigno e maligno, o estudo de Aweda, Adeyomoye e Abe (2012) investigou 37 pacientes portadores das mais diversas patologias da glândula tireoide. Embora pouco significativo, o estudo evidencia que os tumores benignos são menos quentes que os tumores malignos (Figura 17). A conclusão foi no sentido de que a temperatura média pode ser usada como uma característica discriminante na seleção diagnóstica de nódulos de tireoide.

Figura 17 – Gráfico mostrando a diferença térmica entre os tumores benigno e maligno em câncer de tireoide no estudo de Aweda, Adeyomoye e Abe



Fonte: Aweda, Adeyomoye e Abe, 2012.

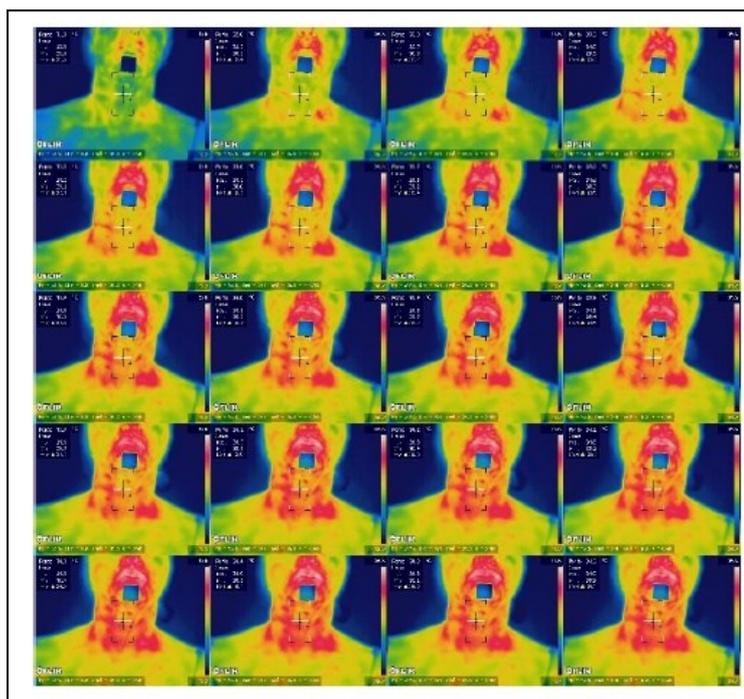
No estudo de Alves e Gabarra (2016), a termografia foi comparada com o exame Doppler. Foram analisados 110 pacientes portadores de nódulos tireoidianos malignos, após confirmação da PAAF. Os termogramas mostrando um aumento de temperatura na região central do tumor foram cotejados com a avaliação vascular do

exame de Doppler. O estudo chegou à conclusão que a termografia apresentou sensibilidade maior (100%) que o exame de Doppler em 95%.

González (2017) propõe o método semiautomático para registro de imagens de nódulos tireoidiano, a partir do método de extração da Região de Interesse (ROI). No trabalho foram avaliados 25 voluntários (20 com nódulos tireoidianos e 5 saudáveis como grupo controle). Na avaliação da ROI foi possível a identificação de uma característica importante: o comportamento térmico do tecido da glândula com e sem lesão após o estresse ao frio. O autor observou que as áreas nodulares esses comportamentos se caracterizam por temperaturas altas e constantes na fase de recuperação do estresse térmico. Por outro lado, as temperaturas em áreas saudáveis aumentavam gradualmente. O resultado obtido após a técnica semiautomática foi satisfatória com 91% da imagens corretamente registradas (GONZÁLEZ *et al.*, 2017).

Baseado no emprego da segmentação semiautomática, González e colaboradores (2017), em outra pesquisa (Figura 18), avaliou a glândula tireoide de quatro pacientes (dois com anormalidades de glândula tireoide e dois saudáveis), concluindo que, a segmentação semiautomática foi eficaz para identificação da ROI.

Figura 18 – Imagem térmicas dinâmicas da glândula tireoide após o estresse ao frio com a segmentação semiautomático da ROI.



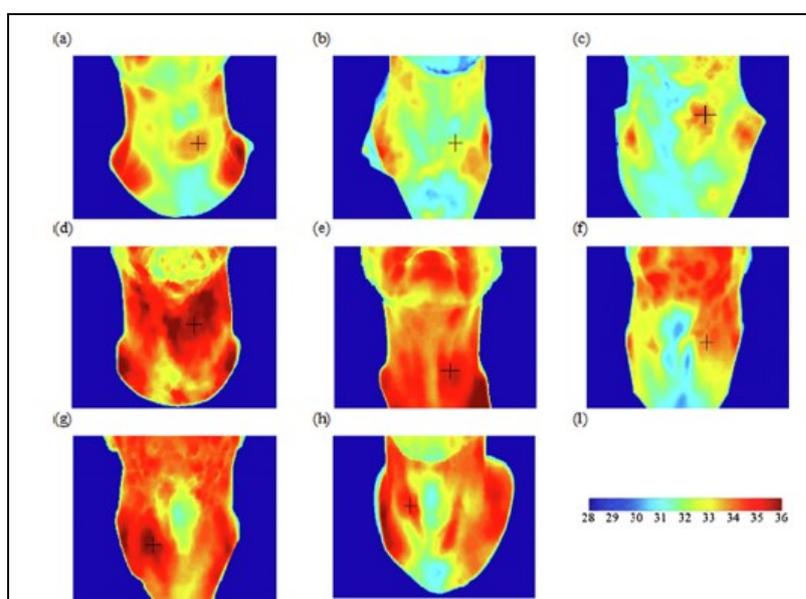
Fonte: González *et al.*, 2017.

Com fulcro nas imagens obtidas por Moran (2018) verificou nova segmentação de imagens de nódulos da tireoide baseada em rede neural. Em que pese o estudo verifique a segmentação de imagens, item interessante é a utilização da base de corte da temperatura. Os pesquisadores tomaram como base a diferença térmica de $0,3^{\circ}\text{C}$ como avaliação de anormalidade dos nódulos tireoidianos (MORAN *et al.*, 2018).

Estudo de Erdem *et al.* (2018) avaliou a eficácia da termografia quando comparada com a ultrassonografia. Participaram do trabalho trinta e três (33) pacientes com nódulos tireoidianos confirmados pela PAAF. O exame termográfico apresentou alteração de temperatura nas regiões acometidas pelos nódulos, sobretudo nos nódulos hipoecoicos. Logo, os autores concluíram que o exame de termografia pode ser empregado como um exame complementar da ultrassonografia (ERDEM ATALAY *et al.*, 2018).

Bahramian e Mojra (2020) capturaram imagens térmicas do pescoço de oito pacientes com câncer de tireoide e 10 indivíduos saudáveis e apontaram um aumento da temperatura local, na presença de um tumor cancerígeno da tireoide de 1 a $1,5^{\circ}\text{C}$. O foco da pesquisa foi usar a termografia por infravermelho em conjunto com algoritmos de processamento de imagem (Figura 19) para a localização e detecção de borda de tumores malignos da tireoide.

Figura 19 – Termogramas do pescoço de indivíduos com câncer de tireoide com a demarcação na localização aproximada dos tumores cancerígenos da tireoide.



Fonte: Bahramian e Mojra,2020.

Todos os estudos supracitados mostraram que o exame de termografia pode ser eficaz na identificação e diferenciação dos nódulos tireoidianos. Mesmo utilizando parâmetros diferentes, os estudos apontaram uma acurácia elevada do exame termográfico na identificação dos tumores.

Os estudos de Gavrioloia, G., Ghemigan e Gavrioloia, M.-R. (2009), de Gavrioloia, G. e colaboradores (2010) e de Gavrioloia, G. V., Gavrioloia, M.-R. e Novac (2011) adotaram os parâmetros de assimetria, bordas irregulares e alterações térmicas para caracterizar os diferentes tipos de tumores. Foram analisados 100 termogramas em pacientes com câncer de tireoide e câncer de mama. A termografia apresentou 78,4% de diagnóstico correto para câncer de tireoide e 89,6% para câncer de mama (GAVRILOAIA, G.; GAVRILOAIA, M.-R.; NOVAC, 2011; GAVRILOAIA, G.; GAVRILOAIA *et al.*, 2010).

Partindo dessas premissas, no presente estudo optou-se por avaliar os tumores sob o aspecto de suas diferenças térmicas. A intenção em reexaminar as assimetrias térmicas entre os nódulos e os tecidos saudáveis partiu do estudo de Aweda, Adeyomoye e Abe (2012), o qual identificou que tanto os nódulos benignos, quanto os nódulos malignos, apresentavam temperaturas mais elevadas em relação aos tecidos saudáveis, identificando, ainda, que os nódulos malignos têm temperatura superior (1,2° C) à dos nódulos benignos. Alves e Gabarra (2016) também demonstraram que as áreas com nódulos são mais quentes que os tecidos saudáveis e distinguiram o nódulo benigno do maligno pelo comportamento vascular. Os nódulos malignos apresentam alterações térmicas elevada na região central do nódulo.

A termografia dinâmica foi empregada no estudo de González e colaboradores (2017) em câncer de tireoide para avaliar, por meio de softwares específicos, parâmetros da assimetria térmica após o estresse ao frio. O intuito do estudo é diminuir ruídos nas imagens durante a captura e processamento.

González e colaboradores (2017) capturaram imagens térmicas do pescoço de pacientes com câncer de tireoide e concluíram que devido à maior atividade metabólica do tumor da tireoide, em comparação com o tecido saudável, a termografia poderia ser usada como ferramenta não invasiva para a detecção de tumores da tireoide.

Análise de termogramas dinâmicos também foi empregada no estudo de Bahramian e Mojra (2020), que verificaram um aumento da atividade metabólica e da perfusão sanguínea na região dos tumores da glândula tireoide, quando comparado com o tecido saudável.

Protocolos para identificação de nódulos tireoidianos são utilizados nos estudos com termografia visando a avaliação das diferenças térmicas entre os cânceres benignos e maligno da glândula tireoide. Assim como em todos os exames de imagens médicas, os protocolos são utilizados para que a identificação dos tumores seja realizada de forma clara e segura. Na ultrassonografia os nódulos são percebidos pela ecogenicidade, no Doppler pela vascularização e na cintilografia pela hiper-radiação.

3 METODOLOGIA

Esta seção apresenta a Metodologia utilizada para o desenvolvimento do estudo.

3.1 TIPO DE ESTUDO

De acordo com Rodrigues (2006), os estudos científicos podem ser caracterizados mediante diversas classificações. Na linha do que expôs o autor, pode-se dizer que a presente pesquisa é do tipo aplicado e exploratória segundo sua natureza e seu objetivo, respectivamente.

Entende-se por ciência aplicada o ramo do conhecimento que busca a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos da ciência pura e da tecnologia (instrumentos, meio e métodos). Busca soluções para problemas concretos e transforma em ação concreta os resultados do trabalho (CÂMARA, 2013).

A pesquisa exploratória estabelece critérios, métodos e técnicas para a elaboração do estudo e aponta a formulação de hipóteses (CERVO; BERVIAN; SILVA, 2007). Para Gonçalves (2014), a pesquisa exploratória tende à descoberta, ao achado e à elucidação de fenômenos.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Participaram da pesquisa indivíduos com suspeita de neoplasia da glândula tireoide, atendidos no Ambulatório Oncológico de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner de Curitiba. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Erasto Gaertner, sob registro na Plataforma Brasil nº 2.822.595, de 15/08/2018. Respeita, ademais, o teor da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional da Saúde.

A coleta de dados foi realizada em consultório localizado no ambulatório supramencionado. Iniciou-se no mês de setembro de 2018 e seguiu até o mês de novembro de 2019.

A seleção dos participantes da pesquisa foi realizada após avaliação do paciente por um médico oncologista especializado em câncer de cabeça e pescoço diagnosticados com câncer de tireoide confirmada pela PAAF.

Os critérios de inclusão para o grupo de estudo desta pesquisa foram indivíduos de ambos os sexos; adultos com idade mínima de 18 anos e que apresentaram nódulos na glândula tireoide.

O tamanho da amostra estipulada foi de trinta e três (33) pessoas e quarenta e dois (42) nódulos.

O grupo controle foi formado por nove (9) pessoas que não apresentavam alterações na glândula tireoide.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os métodos utilizados no estudo.

3.3.1 Aquisição das Imagens de Termografia

Realizada a avaliação clínica, os indivíduos foram convidados a participarem do estudo. Cada voluntário tomou conhecimento do protocolo de pesquisa e, em caso de concordância, preencheram uma ficha de anamnese (APÊNDICE A) e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) e o Termo de Consentimento para o Uso de Imagem (APÊNDICE C).

Com os termos devidamente assinados, solicitou-se ao participante que fossem removidos todos os adornos eventualmente localizados na região de seu pescoço. Retirou-se também qualquer tipo de vestimenta que impedisse a visibilidade total da região. Quando necessário, uma blusa decotada na região do pescoço foi oferecida para uso do paciente durante a captura das imagens. Uma touca descartável foi colocada na cabeça para evitar que o cabelo entrasse em contato com a região analisada.

Consoante dispõem as normas da IACT (2002), a temperatura da sala e do participante foram controladas durante a análise. Os exames de termografia devem ser realizados em salas climatizadas com temperaturas estabilizadas na faixa de 19°C a 23°C, sendo necessário que, antes do início da análise, o indivíduo esteja em

equilíbrio térmico com o local (GAVRILOAIA, G. V.; GAVRILOAIA, M.-R.; NOVAC, 2011).

A temperatura na sala de exame foi monitorada por um termômetro digital da marca Incoterm e conservada entre 20°C e 23°C por intermédio de um ar-condicionado. As portas e janelas foram mantidas fechadas durante a climatização e o exame do participante.

Os exames exigem a adoção de padrão que inclua fatores individuais e ambientais, para não afetarem a aquisição das imagens térmicas. O protocolo da captura deve seguir o mesmo procedimento, no objetivo de evitar variações de imagens entre os indivíduos (GONZÁLEZ *et al.*, 2017).

Esses são itens fundamentais, no entender de Mahajan e Madhe (2014), porquanto agentes externos podem comprometer o resultado da pesquisa. Outrossim, pelo menos 30 minutos antes do exame, os voluntários devem evitar o consumo de álcool, cafeína e nicotina.

Por ser um exame que capta alterações térmicas, é importante que a pessoa submetida ao exame não tenha ficado exposta ao sol, nem tenha passado creme e/ou hidratantes na região a ser analisada, durante o período das últimas 24 horas (IACT, 2002). Previamente ao exame, portanto, os participantes aguardaram um período de 15 minutos visando a adaptação do corpo à temperatura do ambiente, conforme recomendação do IACT (2002).

Marcadores foram colocados na região da protuberância mentoniana e na região da fúrcula esternal para delimitar a região e avaliar o tamanho do tumor. Tais marcadores auxiliam na avaliação e comparação das imagens (Figura 20).

Figura 20 – Imagem com os marcadores para delimitação da região do pescoço.



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

Para aquisição das imagens térmicas fez-se uso da câmera Fluke, modelo TI 32, acoplada a uma lente Wide 1 (resolução espacial de 0,63 mrad) fixada em um tripé e posicionada verticalmente a 90 graus do pescoço. A distância entre o pescoço e a lente da câmera foi de 1 metro. Nessa distância a câmera apresenta *Instantaneous Field of View* (IFOV) de 0,6mm X 0,6 mm (Figura 21).

Figura 21 – Posicionamento e apresentação da câmera termográfica para a coleta das imagens.



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

O referido modelo de câmera possui resolução de 76.800 pixels, sensibilidade ao comprimento de ondas de 7,5 μm a 13 μm , bem como sensibilidade térmica menor ou igual a 0,045°C. Parâmetros como sensibilidade ($\epsilon = 0,98$), unidade de medida de temperatura (°C), temperatura de plano de fundo (20 °C), transmissão (100%) e seleção de lentes foram ajustados na câmera. Optou-se por utilizar o modo “auto ajuste” para acertar o foco da câmera, mas, quando necessário, também foi efetuado o ajuste fino manualmente.

Durante a captura das imagens os participantes permaneceram deitados com a cabeça em extensão cervical, apoiada sobre um coxim (Figura 22). A temperatura do paciente, então, é medida por meio de um termômetro infravermelho.

Figura 22 – Posicionamento da região cervical



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

Primeiramente captou-se a imagem apenas com aclimatação da região—foto estática - (15 minutos com a região descoberta na sala a 20 °C). Em seguida foi realizado o estresse ao frio, colocando-se uma bolsa de gel resfriada a 8°C em toda extensão do pescoço, a qual foi mantida por 30 segundos (Figura 23).

Figura 23 – Posicionamento da bolsa em gel resfriada.



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

A coleta das imagens iniciou logo após a retirada da bolsa, estendendo-se pelo período de 10 minutos. As imagens foram captadas num intervalo de 30 segundos.

A câmera termográfica mede a temperatura da superfície da pele, e a partir dessa informação é gerada uma imagem digitalizada. O termograma consiste na confecção de pixels individuais, dos quais, cada um tem a capacidade de representar uma medida exata da temperatura. Em outras palavras, a imagem projetada representa um mapa colorido, isto é, o mapeamento térmico da superfície da pele da pessoa que foi fotografada pela câmera (BAHRAMIAN; MOJRA, 2020).

3.3.2 Análise das Imagens Infravermelho

O mapeamento térmico e a interpretação das imagens inicialmente foram realizados mediante o uso do software *SmartView 3.14* (Fluke, USA), o qual permite a medição e a análise das temperaturas absoluta, máxima, média e mínima da região de interesse. A região de interesse pode ser definida por pontos (*spots*) ou por áreas nos locais objeto de estudo.

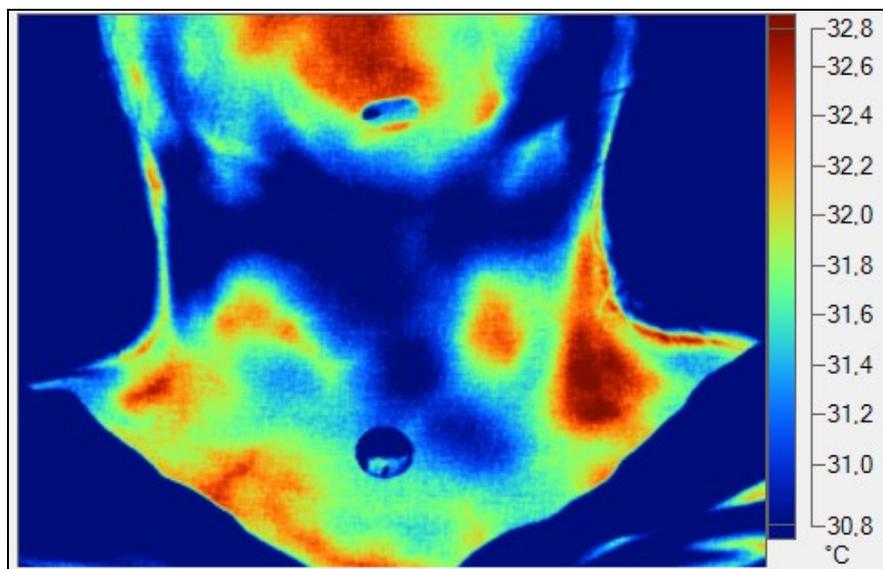
Ferramentas específicas do programa foram empregadas para delimitação da área quente e para escala de temperatura média. Nas imagens termográficas, cada pixel da imagem corresponde a uma temperatura do termograma obtido. A imagem exibida na tela do computador pode ser monocromática, tipicamente em preto e branco (com alguns tons de cinza) ou multicolorida, dependendo da escala de cores selecionada (BALBINOT *et al.*, 2012).

Na exibição multicolorida, cada cor pode representar uma faixa de variação de temperatura. Assim, a transformação da pseudo-cor escolhida facilita, aos olhos humanos, a identificação das regiões na imagem. O programa possui oito opções de paletas, que são identificadas no menu do sistema por estes nomes: *escala de cinza*, *escala de cinza inversa*, *vermelho/azul*, *alto contraste*, *metal quente*, *iron*, *âmbar*, *âmbar inverso*.

Inicialmente o software foi utilizado para colocar a imagem na paleta *vermelha/azul ultracontraste*, ajustar o alcance de temperatura conforme melhor visualização da lesão/glândula e ajustar a emissividade para 0,98, conforme ilustrado na imagem térmica da Figura 24, referente à uma paciente diagnosticada com câncer maligno em lobo esquerdo da tireoide com lobectomia em lobo direito (remoção cirúrgica do lobo direito da glândula tireoide), pelo software SmartView. Foi utilizada a paleta azul/vermelho – ultracontraste, e a emissividade ajustada em 0,98.

A faixa de medição ficou de 25,0 °C a 33,6 °C que evidenciou a área da lesão tumoral (região lobo esquerdo acometido pelo câncer).

Figura 24 – Imagem térmica com a paleta azul/vermelho – ultracontraste pelo software SmartView.



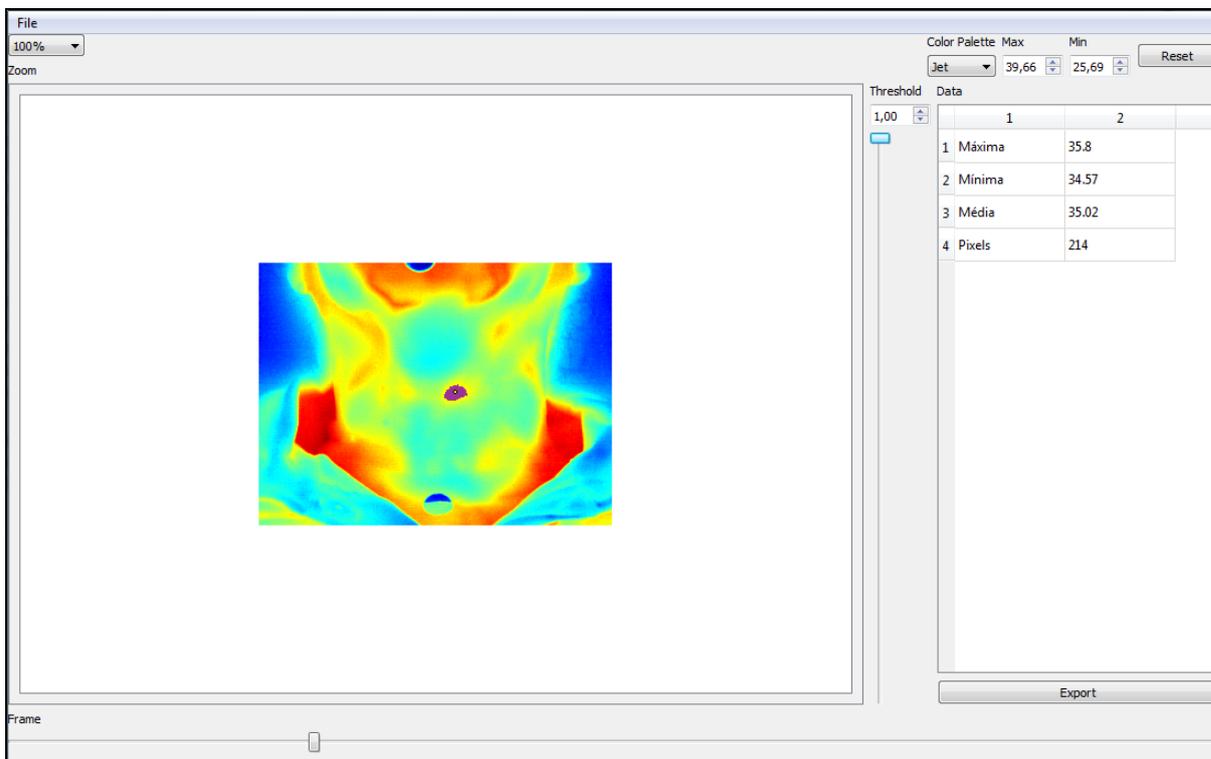
Fonte: Acervo Próprio, 2020.

Posteriormente, as imagens foram exportadas em arquivo de texto (extensão .txt) com as informações de temperaturas para um programa de segmentação semiautomática de imagens termográficas que se vale da linguagem computacional Python, desenvolvido no Laboratório de Ergonomia da UTFPR (LAERG).

O programa de segmentação semiautomático *Python* delimita a região de interesse (ROI) através de pixels da região selecionada (região tumoral). Ao clicar na região do tumor, o ponto selecionado fornecerá a posição inicial a partir do pixel inicial, denominado semente.

A delimitação da área tumoral se dá por meio de características semelhantes da semente, tais como cor, textura, intensidade, etc. O método de segmentação da região trata da propagação da semelhança entre a semente e os pixels vizinhos obedecendo a um critério homogêneo de parada, chamado limiar ou *threshold*. A ROI delimitada pelo *threshold* agrupa os pixels de maior semelhança e exclui aqueles fora do critério de homogeneidade, demarcando, assim, a região tumoral (Figura 25).

Figura 25 – Imagem termográfica evidenciando o câncer maligno após processamento do programa de segmentação Python.



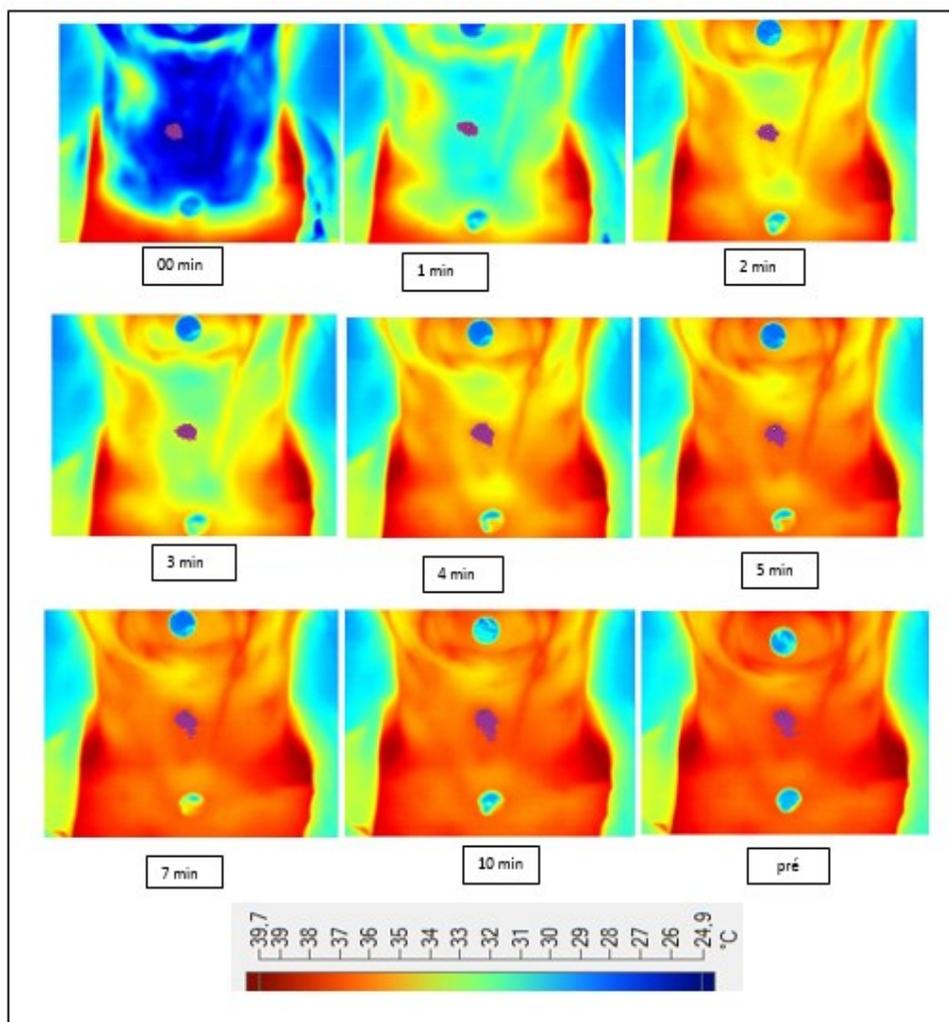
Fonte: Acervo Próprio, 2020.

A análise da área foi feita com base nos achados ultrassonográficos, para avaliação da localização e do tamanho do tumor, assim como no exame de PAAF, que norteou a natureza da lesão (benigno ou maligno).

Cabem, dessa forma, dois tipos de análises, conforme o objetivo da pesquisa. A primeira análise avaliou as medianas das temperaturas térmicas entre o tecido com tumor benigno e o tecido com tumor maligno. Já a segunda análise teve o objetivo de aferir o tempo de recuperação vascular entre os tumores após o estresse ao frio.

Para isso, as imagens foram avaliadas a cada 30 segundos, num período de tempo de 10 minutos. Primeiramente foi capturada a imagem antes do estresse ao frio. E após o estresse ao frio, nos primeiros cinco minutos (tempo de revascularização total da glândula), as imagens foram avaliadas a cada 30 segundos. Nos cinco minutos restantes, as imagens foram avaliadas no intervalo de tempo de um minuto, como apresentado na Figura 26.

Figura 26 – Imagem termografica dinâmica no tempo de dez (10) minutos.



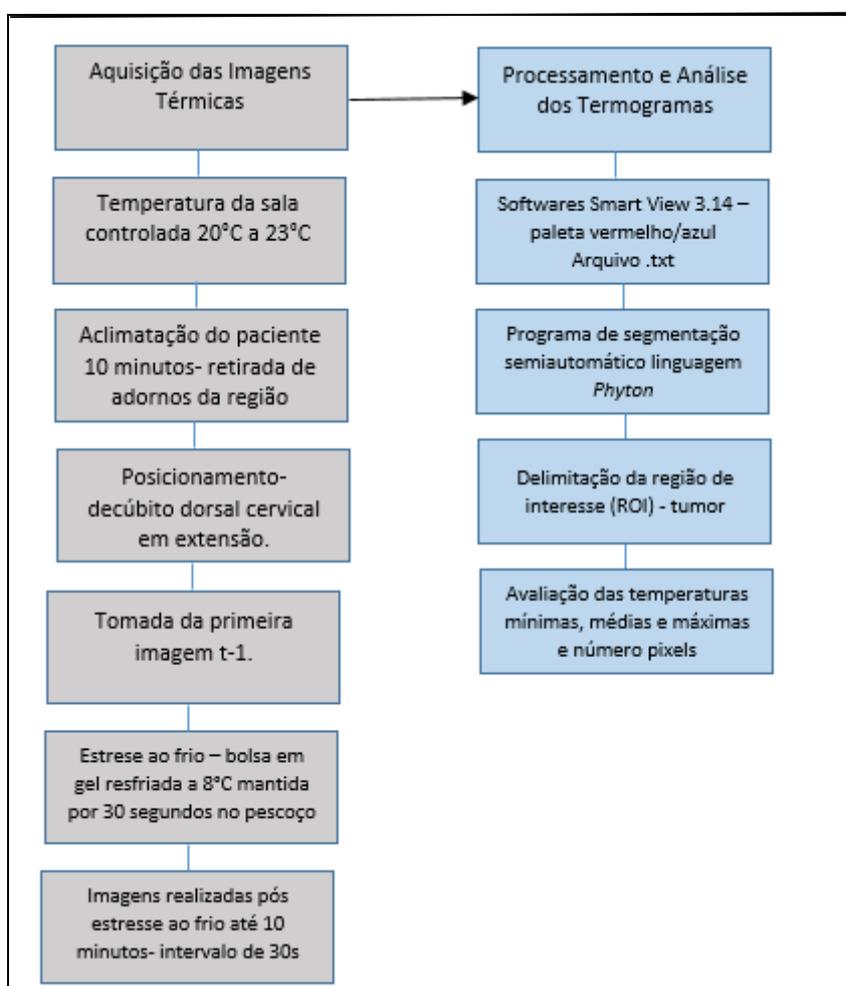
Fonte: Acervo Próprio, 2020.

Delimitada a região de interesse (ROI), o programa informou a temperatura mínima, média e máxima e o número de pixels da região tumoral. Essas informações foram exportadas para uma planilha de Excel para a realização da análise de dados.

No total, foram avaliadas 396 imagens térmicas do grupo de estudo e 81 imagens térmicas do grupo controle, totalizando 477 imagens analisadas.

A figura 27 ilustra em fluxograma os passos da aquisição e análise dos termogramas.

Figura 27- Fluxograma da aquisição e processamento das imagens térmicas.



Fonte: Autora, 2020.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS

Nesta seção serão apresentadas as análises estatísticas dos dados.

3.4.1 Análise Exploratória de Dados

Foi realizada a estatística descritiva com medidas de posição e dispersão. As propriedades de caracterização dos dados são referentes às medidas de tendência

central, tais como média e mediana, medidas de dispersão, variabilidade de variância e desvio padrão.

As medidas de interesse estão relacionadas às temperaturas do pescoço e corporal, que representam a região do tumor, a região sadia e a temperatura central do corpo, respectivamente.

3.4.2 Análise pelo Número de Pixels

As medidas da avaliação temporal dos tecidos neoplásicos e sadios foram baseadas na quantidade do número de pixels em cada período de tempo corrente. A temperatura apresenta uma precisão térmica de uma casa decimal, o que a torna menos aprimorada. Assim, para aumentar a efetividade da análise do presente trabalho, a ROI foi avaliada pela quantidade do número de pixels extraídos das imagens termográficas por um programa segmentação semiautomática (SCHADECK, GANACIM, ULBRICHT, 2020).

3.4.3 Teste de Regressão Linear

Esse estudo foi empregado para a obtenção de respostas amostrais tanto do tecido sadio, quanto do tumoral, considerando características temporais não espaçadas igualmente no tempo, bem como a série de observações para três grupos, quais sejam controle, tumor maligno e tumor benigno. A resposta é o valor da temperatura e/ou o número de pixels delimitados na área de análise.

Busca-se, assim, aferir o comportamento térmico dos grupos através da área dos pixels, acompanhando a evolução do reaquecimento dos tecidos durante um determinado período de tempo.

Inicialmente, foi utilizada a técnica de regressão linear para estabelecer a equação de ajuste para a dispersão dos dados. As variáveis tumorais foram classificadas como pequenos (P), médios (M) e grandes (G) e também por tipos de tumores: maligno (M) e benigno (B). A variável dependente foi o tempo. Uma amostra (voluntários) pode apresentar mais de um tipo de tumor na região do pescoço.

As análises foram realizadas por intermédio do software estatístico R.

3.4.4 Análise dos Modelos Generalizados

Tendo em vista que o estudo por regressão simples não explicou a relação existente entre os tumores benigno e maligno no tempo, independentemente do tamanho, a proposta levou à análise do estudo longitudinal para avaliação do comportamento térmico dos tumores no tempo.

Uma das principais características da série é a presença de polinômios de ordem superiores e a existência de correlação entre observações sucessivas. Nesse caso, afigura-se necessário fazer uso de técnicas laboratoriais adequadas por estresse ao frio, antes de coletar amostras espaçadas no tempo para compor a devida modelagem longitudinal. Esta última pode ser escrita por modos generalizados (PAULA, 2013).

As referidas séries longitudinais valem-se de modelos lineares generalizados que consistem em técnicas regressivas sem a necessidade do pré-requisito de normalidade dos resíduos na análise de regressão. Caso exista relação linear entre a série e funções do tempo, temos caracterizada a análise longitudinal (MOLENBERGHS; VERBEKE, 2001).

Se considerarmos um modelo de regressão múltipla, tem-se os coeficientes a determinar da função explicativa (Equação 1) que representa o modelo linear com y_t a variável dependente das covariáveis x_{ij} com os coeficientes intercepto β_0 e coeficientes lineares β_{ij} com erro ϵ_i .

$$y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_{ij} x_{ij} + \epsilon_i \quad (1)$$

No entanto, considera-se a normalidade dos resíduos (Equação 2). O erro da observação, definido por ϵ , segue uma distribuição Gaussiana (N) com média zero e variância σ^2 .

$$e \sim N(0, \sigma^2) \quad (2)$$

A normalidade dos resíduos é pré-requisito muito “forte” para ser atendido neste experimento. Por isso, é necessário determinar a distribuição correta da variável resposta para estimar os parâmetros, fazer testes de hipóteses e tirar conclusões sobre o modelo (Figura 28).

Figura 28 - Estrutura da análise generalizada.

Sejam Y_1, \dots, Y_n variáveis aleatórias independentes, com densidade de probabilidade dada por:

$$f(y; \theta_i, \phi) = \exp\{\phi[y\theta_i - b(\theta_i)]\} + c(y, \phi)$$

com

$$\begin{cases} E(Y_i) = \mu_i = \frac{d[b(\theta_i)]}{d\theta} \\ Var(Y_i) = \phi^{-1}V_i \quad \phi^{-1} > 0 \\ V = \frac{d\mu}{d\theta} \end{cases}$$

sob condição da função de ligação

$$g(\mu_i) = \mathbf{x}_i' \boldsymbol{\beta}$$

Fonte: Paula, 2013.

Os modelos lineares generalizados (MLG) são indicados para análise de dados em que a suposição de normalidade não é possível (Nelder e Wedderburn 1972). Essa classe de modelos permite o uso de várias distribuições de probabilidade que pertençam à família exponencial, sendo esta a definição para modelos generalizados. As distribuições usadas mais conhecidas estão expressas na Figura 29.

Figura 29 - Principais distribuições pertencentes à família exponencial.

Distribuição	$b(\theta)$	θ	ϕ	$V(\mu)$
Normal	$\theta^2/2$	μ	σ^{-2}	1
Poisson	e^θ	$\log \mu$	1	μ
Binomial	$\log(1 + e^\theta)$	$\log\{\mu/(1 - \mu)\}$	n	$\mu(1 - \mu)$
Gama	$-\log(-\theta)$	$-1/\mu$	$1/(CV)^2$	μ^2
N.Inversa	$-\sqrt{-2\theta}$	$-1/2\mu^2$	ϕ	μ^3

Fonte: Paula, 2013.

3.4.5 Dados Longitudinais

Em estudos longitudinais, medidas realizadas em uma mesma pessoa em diferentes instantes de tempo podem ser mais similares que respostas de pessoas diferentes, porque respostas podem ser afetadas por características individuais (FITZMAURICE; LAIRD; WARE, 2011). A suposição de independência entre as respostas, nesse caso, não é razoável.

Assim, o componente básico da análise exploratória de dados longitudinais é a identificação da estrutura de covariância dos dados que, em geral, depende da maneira pela qual as observações foram obtidas e da existência de dados omissos (FITZMAURICE; LAIRD; WARE, 2011).

Para composição das equações dos modelos lineares nesta pesquisa, as variáveis do estudo foram o tempo, como variável independente, em função da temperatura, variável dependente, modificada para a área dos pixels. As covariáveis foram as medidas de T4 livre e TSH. Os modelos propostos são representados pela regressão múltipla (Equação 3) aonde o termo y corresponde à variável independente com x sendo a variável dependente (ou também conhecida como covariável), com β os coeficientes lineares a determinar (intercepto e coeficientes angulares de uma função afim).

$$y = X\beta + \varepsilon, \quad (3)$$

O erro da observação definido por ε segue uma distribuição Gaussiana (N) com média zero e variância σ^2 , dada pela Equação 4.

$$\varepsilon \sim N(0, \sigma^2) \quad (4)$$

Na análise longitudinal os modelos dependem das covariáveis (X), bem como a estrutura da matriz covariância dos erros ε (LITTELL; PENDERGAST; NATARAJAN, 2000). A Figura 30 ilustra algumas estruturas de matrizes de covariância para os erros ε .

Figura 30 - Principais estruturas de matrizes de covariância para os erros ε .

1) Simples	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = 0 \text{ if } k \neq l, \quad V(Y_{ijk}) = \sigma_{\text{SIM}}^2$
2) Simétrica composta (SIM)	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = \sigma_{\text{CS,b}}^2 \text{ if } k \neq l, \quad V(Y_{ijk}) = \sigma_{\text{CS,b}}^2 + \sigma_{\text{CS,w}}^2$
3) Autoregressivo AR (1)	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = \sigma_{\text{AR}(1)}^2 \rho_{\text{AR}(1)}^{ k-l }$
4) Autoregressivo com efeito aleatório por paciente (AR91) +RE)	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = \sigma_{\text{AR}(1)+\text{RE,b}}^2 + \sigma_{\text{AR}(1)+\text{RE,w}}^2 \rho_{\text{AR}(1)+\text{RE}}^{ k-l }$
5) Toeplitz (TOEP)	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = \sigma_{\text{TOEP}, k-l }, \quad V(Y_{ijk}) = \sigma_{\text{TOEP}}^2$
6) Não estruturado	$\text{cov}(Y_{ijk}, Y_{ijl}) = \sigma_{\text{UN},kl}$

Fonte : Adaptado de Littell, Pendergast e Natarajan, 2000.

Os modelos podem apresentar basicamente dois efeitos:

- A. Modelo fixo: Tratamentos (ex. Maligno, benigno e sádios) e o tempo;
- B. Modelos aleatórios: variação entre e dentro de cada indivíduo ou amostra em particular.

No caso de os modelos serem compostos por efeitos fixos e aleatórios, eles são denominados de efeitos mistos. Quando o experimento apresenta medidas repetidas, permite-se avaliar a covariância entre as observações da mesma amostra (ou indivíduo) ao longo de diferentes tempos.

Para o modelo longitudinal em um modelo misto com parte dada por efeitos fixos $X\beta$ e parte por efeitos aleatórios Zb , o modelo misto é definido pela Equação 5,

onde o modelo contém uma matriz das covariáveis X e uma matriz de coeficientes dos efeitos aleatórios Z , o qual está relacionado com cada indivíduo.

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon, \quad (5)$$

Para avaliação da variação e o comportamento da variabilidade dos dados foram utilizados o teste F- Snedecor e os modelos de Garch, respectivamente.

4 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos na pesquisa.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 33 indivíduos, de ambos os sexos, com diagnóstico de tumores na glândula tireoide. Na Tabela 1 consta a descrição de sexo feminino e masculino e de tipos de tumores Maligno ou Benigno. Estão também elencados os valores médios da amostra utilizada no desenvolvimento da pesquisa, pertinentes à variedade de idade, quantidade de tumores (n), temperatura corporal (°C) e temperatura da região do pescoço (°C). Para o grupo controle foram avaliados nove indivíduos, de ambos os sexos, todos eles sem apresentar patologias na glândula tireoide.

Tabela 1 – Valores descritivos para caracterização da amostra.

Grupos	Idade (anos)	Sexo		Quantidade de Tumores (n)	Temperatura Corporal (°C)	Temperatura da Região do Pescoço (°C)
		Feminino (%)	Masculino (%)			
Benignos	52,7	90,9	9,09	31	35,6	38,4
Malignos	56,2	81,8	18,1	11	35,4	38,1
Controle	55,4	66,6	33,3	0	35,7	39,4

Fonte: Autoria própria.

A avaliação de antecedentes familiares com patologias e neoplasias na glândula tireoide estão apresentados na Tabela 2. Verifica-se que 84,84% dos indivíduos não apresentaram qualquer tipo de patologias na glândula de tireoide antes do tumor.

Tabela 2 – Avaliação dos antecedentes de distúrbios da glândula tireoide do grupo de estudo.

	Sim	Não
Antecedentes Familiares de Patologias, Exceto Neoplasia(%)	46,87	53,12
Antecedentes Familiares de Neoplasia (%)	28,12	71,87
Patologias Anteriores (%)	15,15	84,84

Fonte: Autoria própria.

Quanto aos níveis de TSH e T4 livres, eles foram classificados como normal, elevado ou baixo (Tabela 3). Dos 11 nódulos malignos avaliados, 10 nódulos apresentaram exame de TSH e T4 livre, e dos 22 benignos, somente 18 exibiram o resultado do exame.

Tabela 3 – Análise exploratória dos exames de TSH e T4 livre.

Sexo	Variável	Tipo	n	Normal	Elevado	Baixo
Masc	TSH (mUI/ml)	Malignos	2	1	1	0
		Benignos	2	1	1	0
	T4 livre (ng/dl)	Malignos	2	2	0	0
		Benignos	2	2	0	0
Fem	TSH (mUI/ml)	Malignos	8	6	2	0
		Benignos	16	12	4	0
	T4 livre (ng/dl)	Malignos	8	7	1	0
		Benignos	16	12	1	3

Fonte: Autoria própria.

Dos 10 indivíduos com tumores malignos que fizeram o exame de TSH, sete apresentaram resultado dentro dos valores normais e três exibiram o TSH elevado. Quanto aos resultados de indivíduos com tumores benignos, 13 apresentaram resultados normais e três tiveram TSH elevado. Assim, parece não haver relação entre o resultado do exame de TSH e o tipo de tumor. O mesmo ocorre para o exame de T4 livre. Dos 10 pacientes com tumor maligno somente um apresentou T4 livre elevado. Por outro lado, dos 18 pacientes com tumor benigno, quatro deles apresentaram alterações, sendo um com T4 livre elevado e três com T4 livre considerado baixo.

Em relação ao número de nódulos, dos 33 pacientes avaliados, 26 deles (78,7%) tiveram apenas um nódulo avaliado pela PAAF e seis (21,2%) tiveram mais que um nódulo avaliado, o que resultou em 42 resultados citológicos. Dessa casuística, três nódulos foram repuncionados, e em quatro realizou-se a PAAF guiada pelo ultrassom.

No tocante aos resultados de classificação dos tipos de nódulos pelo sistema Bethesda, existiu maior número de nódulos (48,48%) classificados como Tipo II- Benigno (Tabela 4).

Tabela 4 – Classificação dos nódulos pelo Sistema Bethesda.

Variáveis	n	%
Classificação por Bethesda		
I- Amostra não diagnosticada	3	7,14
II- Benigno	23	54,76
III- Atipias de Significado Indeterminado	5	11,90
IV- Neoplasia Folicular	5	11,90
V- Suspeita de Malignidade	2	4,76
VI- Maligno	4	9,52

Fonte: Autoria própria.

Todos os nódulos foram avaliados por imagem de ultrassom e elencados dentro do sistema TI-RADS. A caracterização das amostras, quanto aos resultados dos tipos de tumores obtidos pelo exame de ultrassom e consequente classificação TI- RADS, estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 – Classificação dos nódulos pelo sistema TI-RADS.

Variáveis	n	%
Classificação por TI-Rads		
TR1-Não suspeito - Benigno (Sem PAAF)	0	0
TR2 - Não suspeito - Benigno (Sem PAAF)	9	21,42
TR3 - Ligeiramente suspeito - Benigno/ Maligno (PAAF)	9	21,42
TR4 -Moderadamente suspeito - Maligno (PAAF)	17	40,47
TR5 -Altamente suspeito - Maligno (PAAF)	7	16,66

Fonte: Autoria própria.

Para avaliar a eficácia do ultrassom em identificar os tumores da glândula tireoide, foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, considerando o exame da PAAF como padrão ouro, conforme Tabela 6.

Tabela 6 – Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da ultrassonografia.

	Maligno	Benigno
Prevalência	0,26	0,74
Sensibilidade	0,82	0,52
Especificidade	0,48	0,18
Valor Preditivo Positivo	0,36	0,64
Valor Preditivo Negativo	0,88	0,12

Fonte: Autoria própria.

A chance de uma pessoa ter nódulo benigno é três vezes maior do que um nódulo maligno, sendo que a sensibilidade e especificidade para os tumores malignos são maiores do que os benignos. O US consegue avaliar melhor os tumores malignos do que os benignos, com valor de sensibilidade de 0,82.

Num teste de diagnóstico existem dois tipos de vícios que podem ocorrer na decisão. O primeiro deles é a escolha de uma falha (declarar um doente como hígido), enquanto o segundo é a escolha de um falso alarme (declarar uma pessoa hígida como doente).

As medidas de sensibilidade e especificidade fornecem a probabilidade de um teste classificar corretamente um indivíduo doente e um indivíduo saudável. Entretanto essas medidas devem ser confirmadas por duas outras quantidades: o Valor Preditivo Positivo (VPP) e o Valor Preditivo Negativo (VPN). Os valores de VPP e VPN são diretamente ligados a prevalência da doença na população em estudo. Observa-se que os malignos apresentam o valor de VPP 0,36 para os tumores malignos e 0,64 para os benignos.

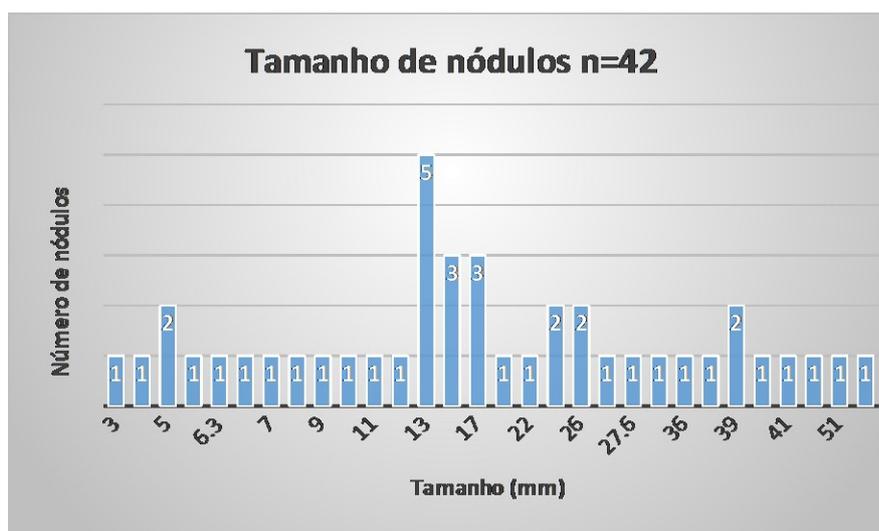
Quanto à localização, o local na glândula tireoide dos 42 nódulos avaliados foi apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 – Localização dos tumores na glândula tireoide.

Localização	n (%)
Lobo Direito	23 (54,7)
Lobo Esquerdo	16 (38)
Istmo	3(7,1)
Total	42 (100)

Fonte: Autoria própria.

Em relação aos tamanhos, os nódulos foram divididos em pequenos (P), médios (M) e grandes (G), conforme dados obtidos pela ultrassonografia. Os nódulos pequenos correspondem ao tamanho de 0,1 a 10mm. Os nódulos médios têm entre 10,01 mm a 20 mm, enquanto os nódulos grandes possuem dimensão acima de 20mm. Considerando os 42 nódulos de tamanhos conhecidos, o tamanho médio deles foi de 20,66 mm (2,6 cm). Os nódulos pequenos representam 23,8% do total, ao passo que os médios e grandes correspondem a 33,3% e 40,47% do tamanho da amostra, respectivamente. A distribuição dos nódulos puncionados em relação ao tamanho está demonstrada na Figura 31.

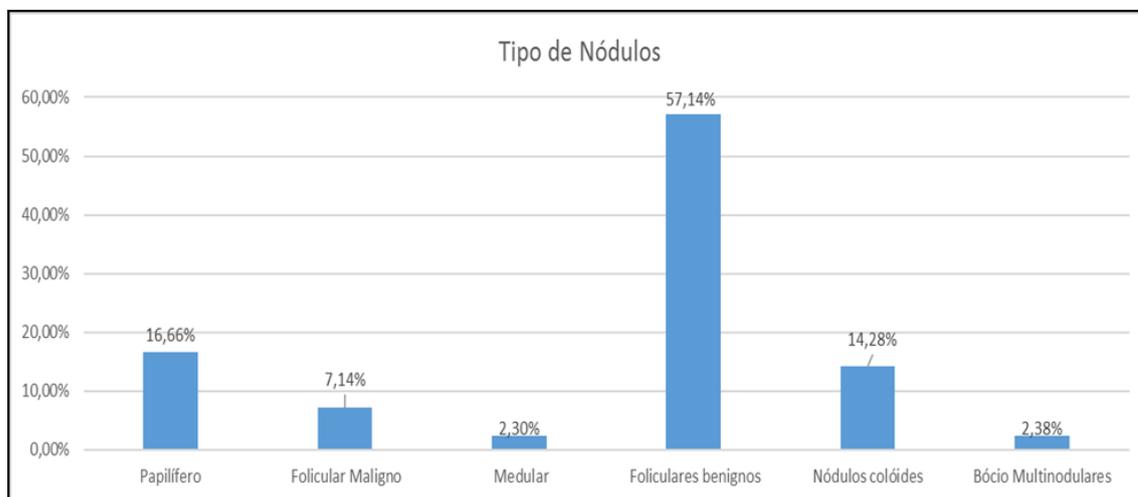
Figura 31 - Distribuição dos nódulos puncionados quanto ao tamanho.

Fonte: Acervo Próprio, 2020.

No que concerne aos tipos de câncer, dos 11 nódulos malignos, sete eram carcinomas papilíferos, três eram carcinomas foliculares malignos e um era câncer

medular. Dos 32 nódulos benignos, 24 eram nódulos foliculares benignos, um era bócio multinodular benigno e seis eram nódulos colóides benignos (Figura 32).

Figura 32 - Tipos de nódulos em porcentagem.



Fonte: Autoria própria.

4.2 VARIAÇÃO DE TEMPERATURA

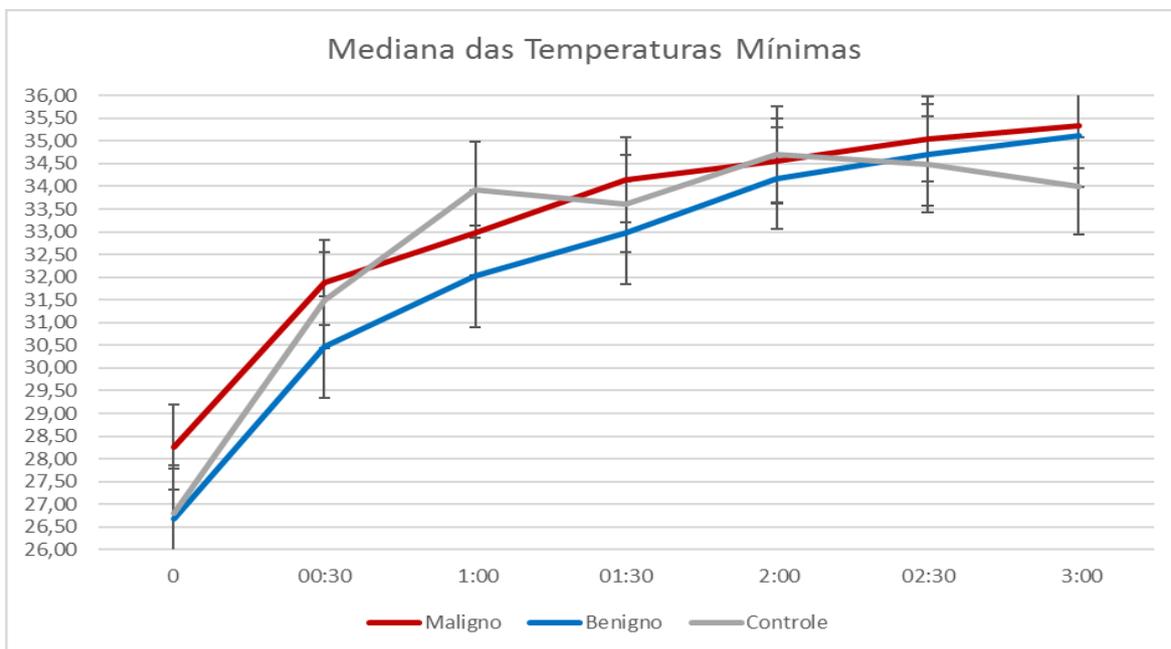
A fim de identificar a assimetria térmica entre o grupo de estudo e o grupo controle foram avaliadas as medianas de temperaturas mínimas, médias e máximas dos nódulos (benignos e malignos) e do grupo controle. Após o estresse ao frio, a análise dos nódulos se deu pelo período de três minutos, dividido em intervalos de trinta segundos (Figuras 33, 34 e 35).

Foi adotado esse corte de tempo porque, após três minutos do estresse ao frio, as temperaturas convergem devido a homeostase.

Observou-se que em todas as medianas das temperaturas dos nódulos malignos foram mais elevadas que as medianas da temperatura dos nódulos benignos e do grupo controle. Por outro lado, o grupo controle apresentou picos mais elevados que o grupo de estudo em determinados intervalos de tempo, diminuindo consideravelmente suas temperaturas após o período de dois minutos.

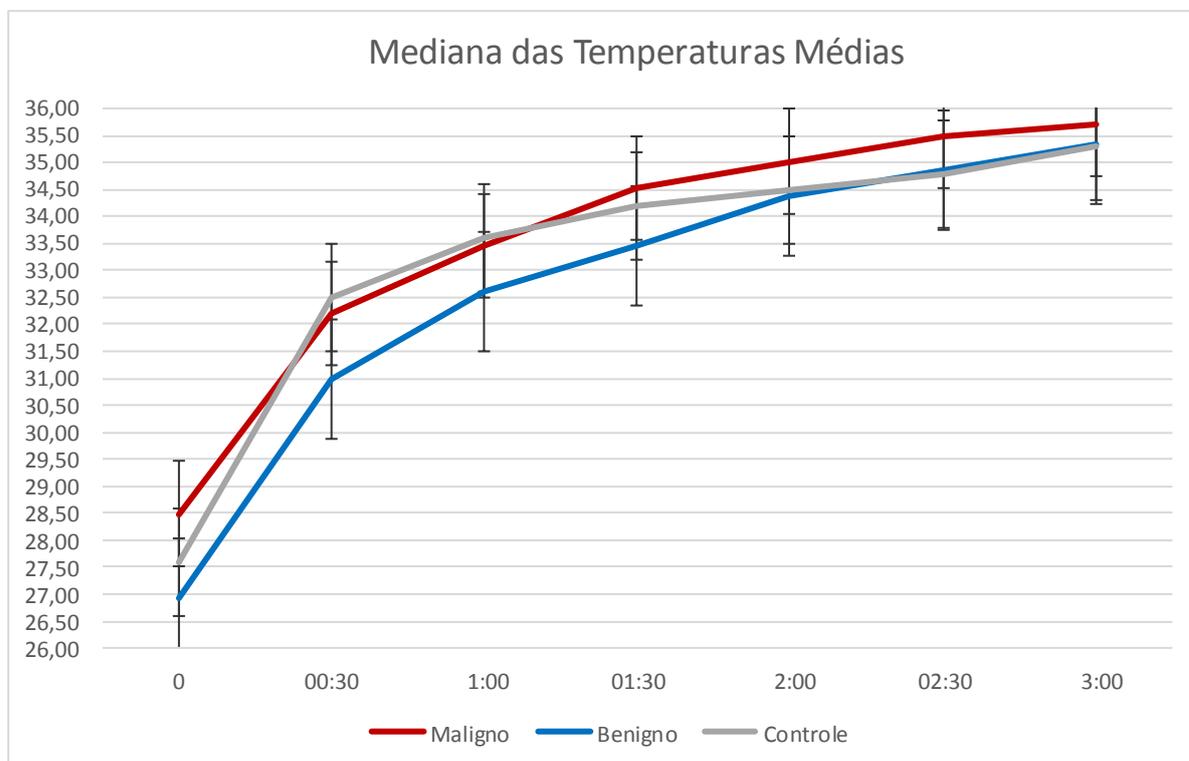
Os nódulos benignos se mostraram com as medianas de temperaturas menos elevadas que os nódulos malignos e mais elevadas que o grupo controle após o intervalo de dois minutos

Figura 33 – Mediana das temperaturas mínimas entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle.



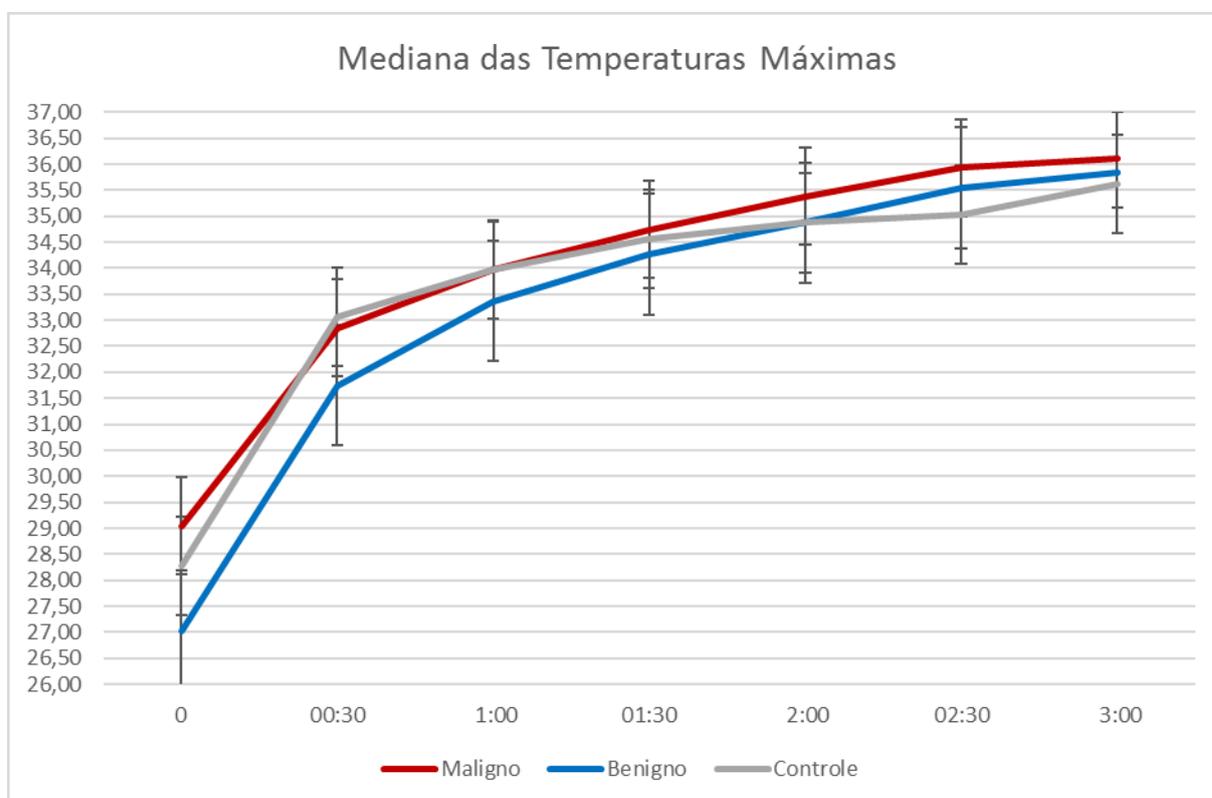
Fonte: Autoria própria.

Figura 34 - Mediana das temperaturas médias entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle.



Fonte: Autoria própria.

Figura 35 - Mediana das temperaturas máximas entre os nódulos malignos, benignos e o grupo controle

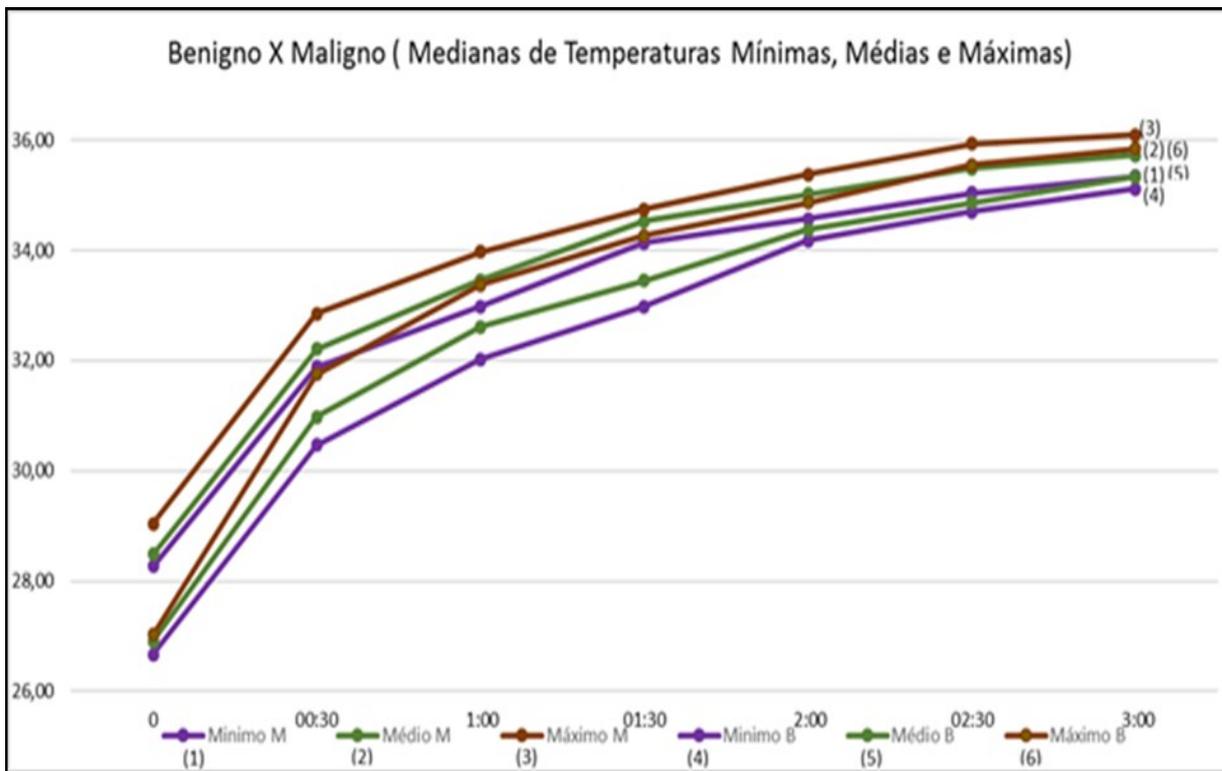


Fonte: Autoria própria.

Transformando as informações das medianas de temperaturas mínimas, médias e máximas para pixels, foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon para verificação dos níveis de diferenças térmicas entre os grupos (controle e sadio). Foi fixado o nível de significância em 95%. Em todas as variáveis quantitativas, obteve-se um valor estatisticamente significativa com p -valor = 0,000.

Comparando as medianas de temperaturas entre os nódulos malignos e benignos, verificou-se que a mediana das temperaturas mínimas dos nódulos malignos é maior que a mediana das temperaturas médias dos nódulos benignos. A mediana das temperaturas médias dos nódulos malignos, a seu turno, estão próximas da mediana das temperaturas máximas dos nódulos benignos, a partir do tempo de um minuto (Figura 36).

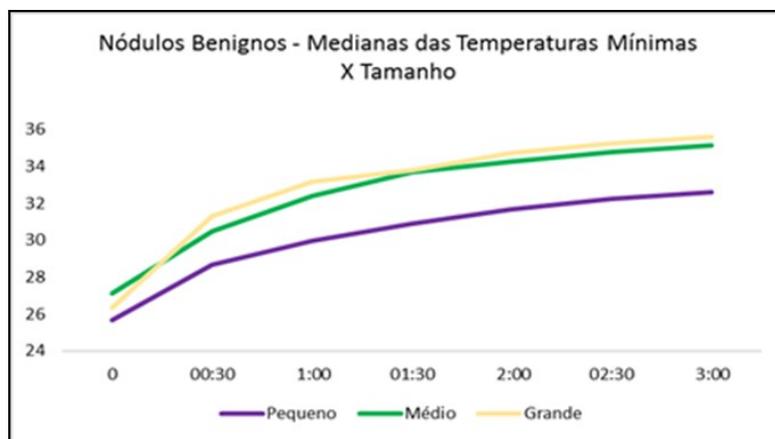
Figura 36 - Comparação das medianas de temperaturas entre os nódulos malignos e benignos.



Fonte: Autoria própria.

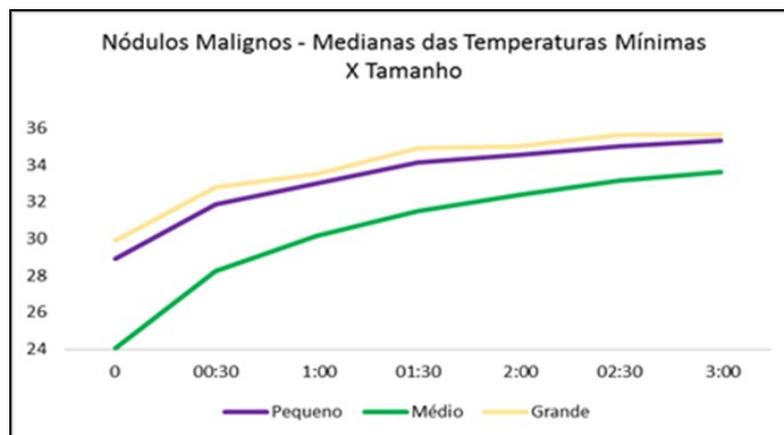
Com a intenção de verificar se o tamanho dos nódulos é capaz de influenciar as variações térmicas, comparou-se as medianas de temperaturas mínima dos tumores conforme seus respectivos tamanhos (pequeno, médio e grande) – Figuras 37 e 38.

Figura 37 - Representação das medianas em °C dos tumores benignos pelo tamanho.



Fonte: Autoria própria.

Figura 38 - Representação das medianas em °C dos tumores malignos pelo tamanho.



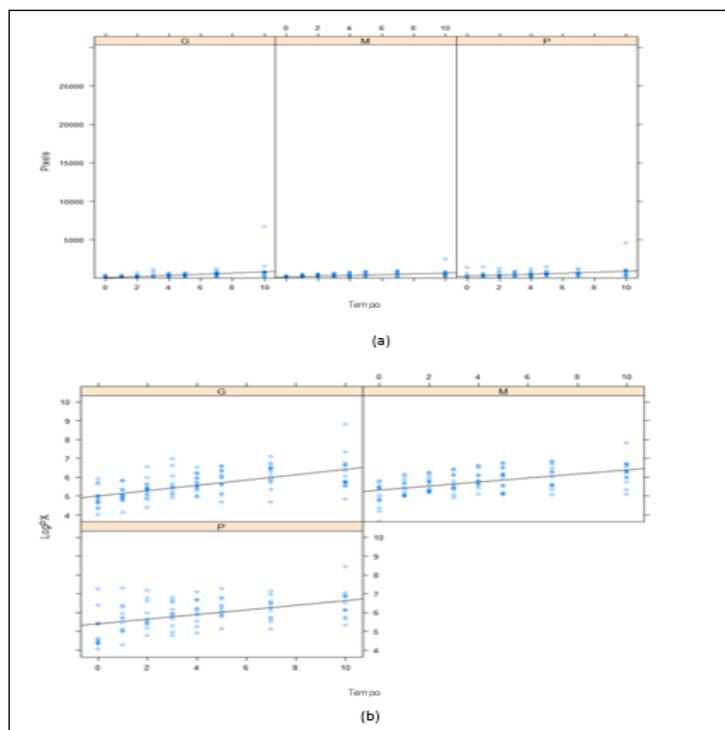
Fonte: Autoria própria.

Quanto aos nódulos benignos, os considerados pequenos apresentaram mediana mínima menor em todo o período de tempo, quando comparado com os médios e grandes. Já os nódulos de tamanho médio apresentaram temperaturas maiores que os nódulos grandes somente logo após o estresse ao frio, sendo que desde os 30 segundos também se mantiveram com temperaturas mais baixas que os nódulos grandes. Em se tratando de nódulos malignos, os grandes apresentaram maiores medianas que os nódulos médios e pequenos. No entanto, os nódulos pequenos mostraram medianas mais elevadas que os nódulos de tamanho médio.

4.3 ANÁLISE DA EVOLUÇÃO TEMPORAL PELA REGRESSÃO LINEAR

Na tentativa de compreender como os tecidos com tumor se comportam ao longo do tempo, foram realizadas observações por meio da técnica de regressão linear. Para tanto, utilizou-se o número de pixels de cada área tumoral e os tumores foram subdivididos pelos tamanhos em pequenos (P), médios (M) e grandes (G) (APÊNDICE D). Foi utilizada a escala logarítmica (log) nas respostas dos pixels para melhor demonstração dos resultados (Figura 39).

Figura 39 - Comparação da evolução temporal da área tumoral, onde (a) escala de pixel e (b) escala logarítmica (log.).



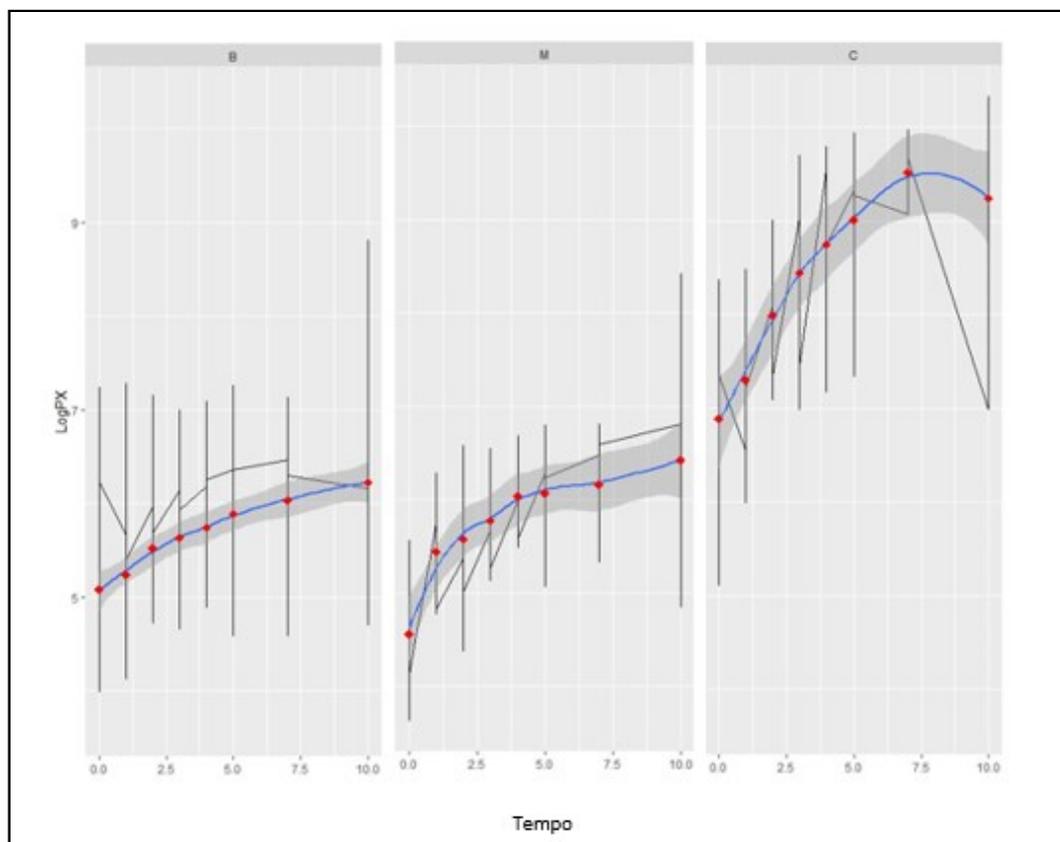
Fonte: Autoria própria.

A análise pela regressão linear não foi capaz de explicar a relação existente entre os tumores benignos e malignos no tempo, não sendo capaz de gerar um modelo de regressão para os tumores, independentemente do tamanho.

4.4 ANÁLISE DE LONGITUDINAL DOS DADOS

Objetivando analisar o comportamento térmico dos tecidos no tempo, os tecidos saudáveis e tumorais foram estudados logo após a aplicação do estresse ao frio, no período que vai de 0 até 10 minutos, com dados retirados a cada intervalo de um minuto (Figura 40). Para isso, foi utilizado o modelo longitudinal com efeito aleatório (MEA) e avaliadas as diferenças entre os grupos pelo tempo.

Figura 40 -Evolução da temperatura dos tumores no decorrer do tempo de 0 a 10' (M) para maligno, (B) para benigno e (C) para controle.



Fonte: Autoria própria.

Verifica-se que em todas as simulações o valor do intercepto β_0 sempre foi significativo ($p = 0,001$) indicando, assim, que o início do período de reaquecimento é primordial para a análise, e que é possível a comparação entre áreas tumorais benignas e malignas (APÊNDICE E). O modelo encontrado foi:

$$\text{LogPx} = 5.90167 + 0.19221 * \text{tempo} + (1| \text{tumor}) \quad (1)$$

Aplicando o mesmo modelo para o grupo controle (tecidos sadios) verifica-se que o tempo se difere entre eles (APÊNDICE F). Os valores do modelo, considerando os sadios mais os tumores, foi:

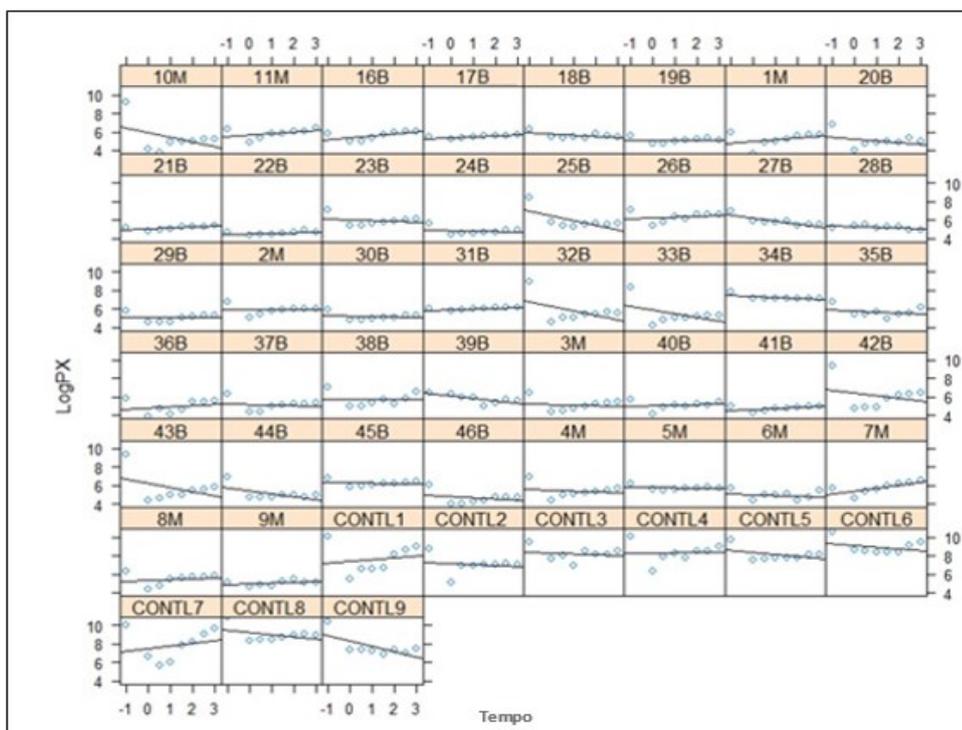
$$\text{LogPx} = 5.12825 + 0.15258 * \text{tempo} + (1| \text{tumor}) \quad (2)$$

com β_0 significativo ($p = 0,001$).

4.4.1 Inclusão do estado pré-resfriamento e diminuição dos intervalos temporais até 3 minutos

Baseando-se na análise longitudinal é possível notar que o intercepto apresenta um importante e significativo elemento de distinção entre tipos dos tumores. Sendo assim, foi incluído o estado pré-resfriamento, intitulado como “ $t=-1$ ”. Na Figura 41 é possível verificar a dispersão dos pontos temporais por amostra.

Figura 41 - Inclinação das amostras do Logaritmo dos Pixels em função do tempo. (N) significa o indivíduo, (M) tumor maligno, (B) tumor benigno e CONTL- grupo controle.

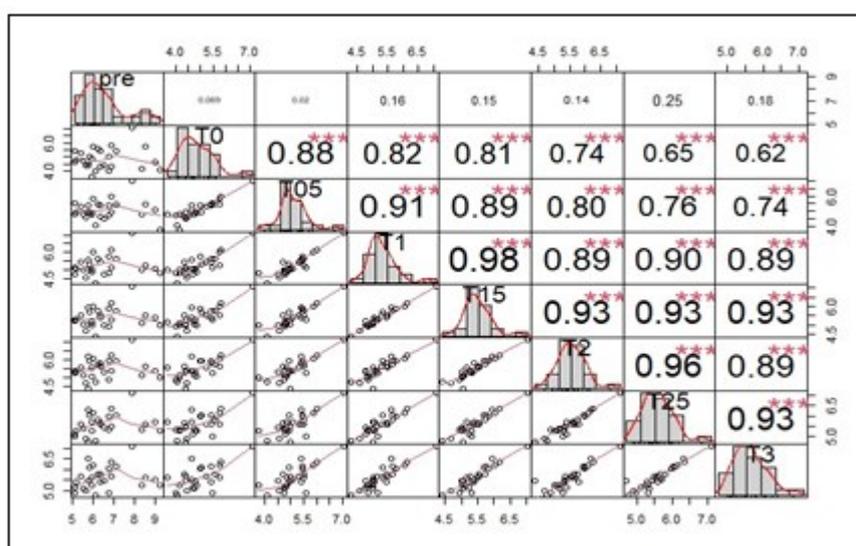


Fonte: Autoria própria.

Uma das principais características dos dados longitudinais é a correlação existente entre as observações realizadas nas amostras. O gráfico de dispersão é um dos métodos mais viáveis para analisar as respostas observadas em tempos diferentes (SINGER; NOBRE; ROCHA, 2018). No intuito de avaliar a correlação

entre os tempos utilizou-se o gráfico de dispersão apresentado na Figura 42. É possível observar que no momento do pré-estresse ao frio ($t-1$) até o resfriamento t_0 , ocorre uma baixa correlação de temperaturas. Com o decorrer do tempo essa correlação aumenta, ou seja, as temperaturas ficam muito próximas umas das outras, (APÊNDICE G). Sendo assim, o tempo estipulado na análise restringiu-se ao total de 3 minutos (t_3').

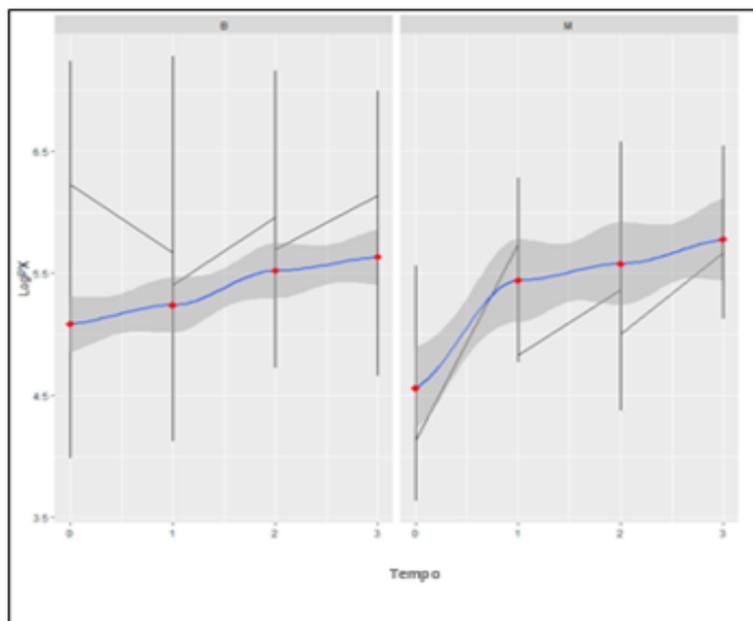
Figura 42 -Gráfico de dispersão das amostras no tempo pré estresse ao frio T_0 , $T_{05-30''}$, T_1-1' , $T_{15-1'30''}$, T_2-2' , $T_{25-2'30''}$ e T_3-3' .



Fonte: Autoria própria.

Separando os dados sem a inclusão do pré-estresse ao frio, ou seja, $t > 0$, fica evidente o aquecimento da região, conforme a Figura 43. Entretanto, esse lapso temporal não é suficiente para avaliar o efeito de reaquecimento dos tecidos maligno (M) e benigno (B) (APÊNDICE H).

Figura 43 -Evolução do tamanho dos pixels no tempo 0 a 3'.



Fonte: Autoria própria.

Como resultado, o modelo fixo proposto ficou:

$$\text{LogPixels} = 5.407587 + 0.076387 \text{ Time|Tumor} \quad (3)$$

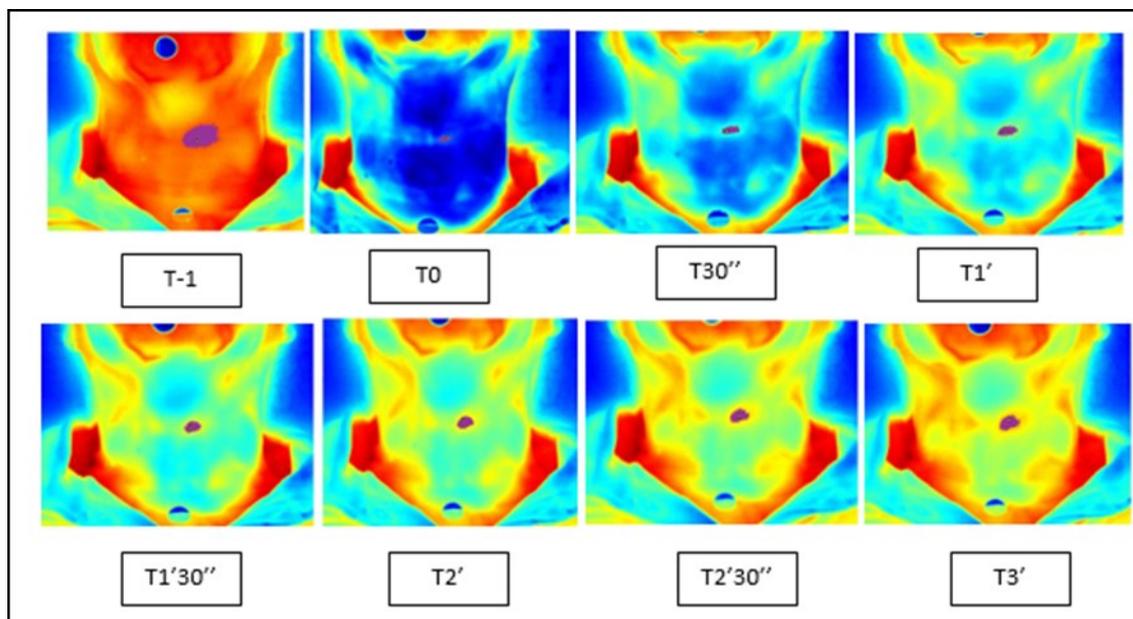
Os coeficientes para o intercepto β_0 e o coeficiente β_1 para o tempo são significativos com $p\text{-valor} \ll 5\%$. Ou seja, conforme o tempo evolui, o número de pixels tende a aumentar na seguinte taxa (Equação 6):

$$\frac{d\text{LogPixels}}{d\text{Tempo}/\text{tumor}} = 0.0763 \sim 7,6\% \quad (6)$$

De forma geral, o resultado encontrado é de aproximadamente 7,6% de taxa de crescimento logarítmico na quantidade de pixels no tempo, o qual é significativo. Essa taxa reflete como, em média, a quantidade de pixels crescem apenas com relação ao tempo.

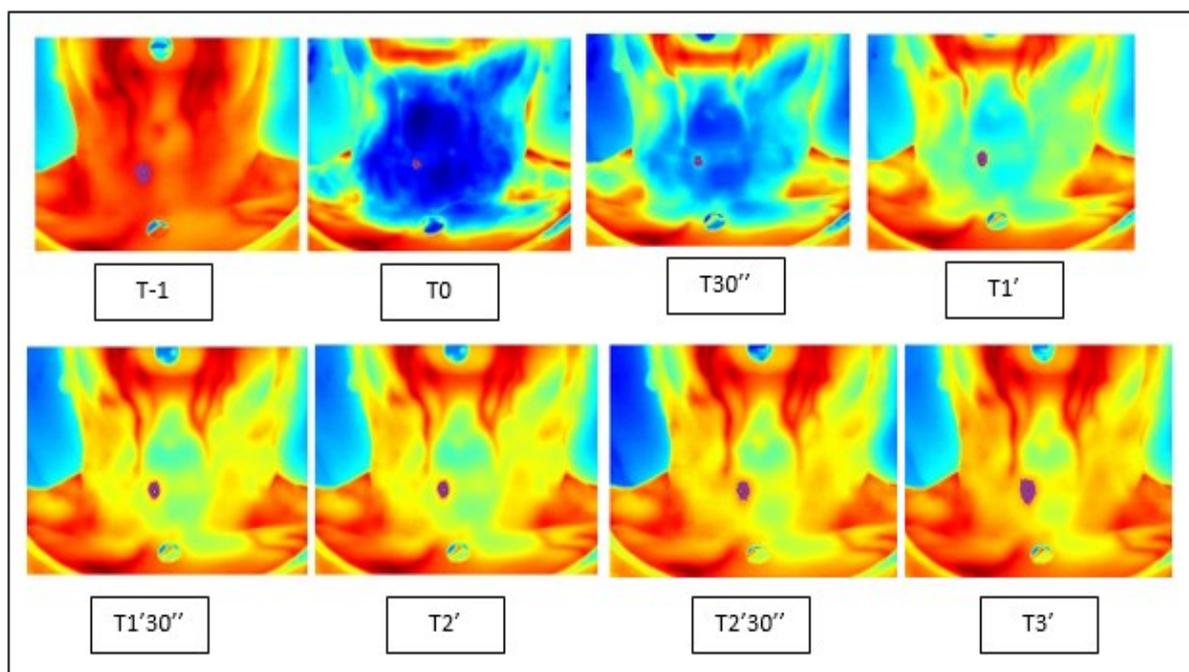
Tal informação também pode ser observada nas imagens térmicas das Figuras 44 e 45. A região acometida pelo tumor delimitado pela ROI tende a crescer em relação ao tempo.

Figura 44 -Imagem termográfica de um tumor maligno no lobo esquerdo da tireoide. Tempo t-1 ao t3' intervalo de 30''.



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

Figura 45 – Imagem termográfica de tumor benigno no lobo direito da tireoide. Tempo t-1 ao t3' intervalo de 30''



Fonte: Acervo Próprio, 2020.

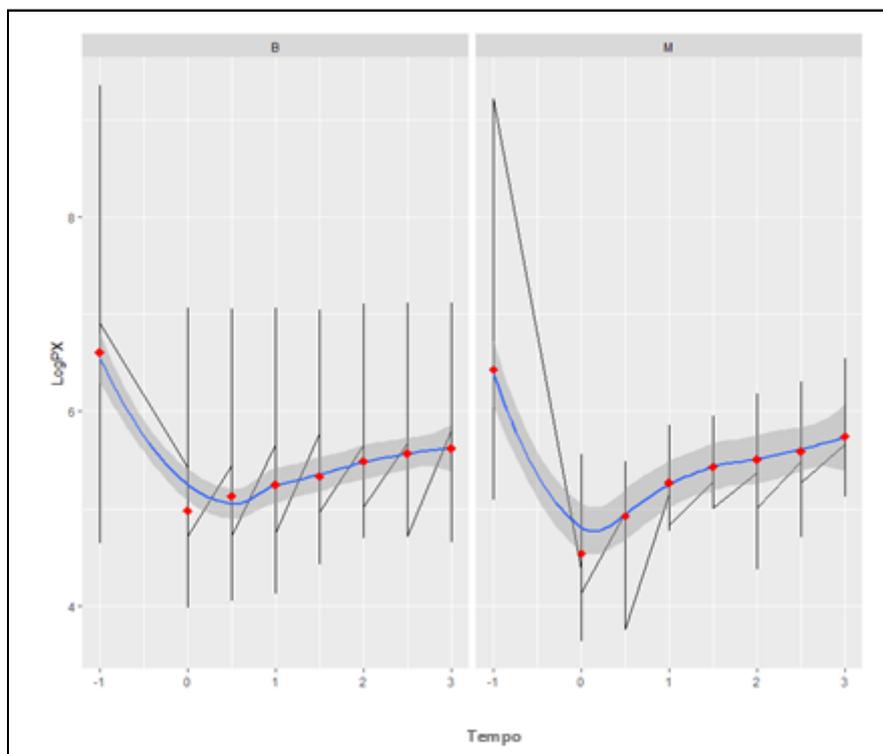
Assim, para avaliar o comportamento da glândula tireoide do seu estado térmico normal até o resfriamento, é importante incluir o tempo $t=-1$ que se refere a imagem adquirida antes do estresse ao frio. Esse tempo é fundamental na verificação da variação dos tumores desde do resfriamento até a sua recuperação, porque a inclusão desse ponto exerce um efeito de “alavanca” no início do experimento, criando uma curva de “poço”.

Essa região, chamada de “poço”, contempla os tempos $-1 < t < 3$ minutos, no intervalo de 30 segundos. Notou-se uma diferença significativa na escala logarítmica em relação ao intercepto ($p=0,000$) e na evolução temporal ($p=0,006$).

Observa-se que as informações mais relevantes estão no subintervalo do pré-estresse ($t-1$) aos primeiros 3 minutos ($t3'$) imediatamente após o estresse ao frio.

Expressando em forma de gráfico (Figura 46) fica claro o efeito da existência de um “poço”, ou um mínimo global que aponta para o início do crescimento da quantidade de pixels, como indicado. Termicamente o resfriamento ocorre entre $t = -1$ até o seu mínimo, o qual se encontra aproximadamente entre 0” e 30” para os tumores benignos e malignos, como comprovado pela análise do modelo fixo temporal para $t < 0$.

Figura 46 – Análise longitudinal no intervalo de tempo $t (-1)$ até $t (3)$, evidenciando o efeito “poço”.



Fonte: Autoria própria.

Isso indica um p-valor <<5% ($p=0,001$) tanto para o intercepto β_0 , quanto para o coeficiente β_1 . Confirma-se, assim, a existência do poço dentro do tempo $t < 3'$.

Evidenciado está que para determinar o efeito dos tumores benigno e maligno a região ao redor do poço é um bom indicativo ($p=0,001$) do comportamento orgânico para o reaquecimento eficaz. Encontrando assim, a região de importância para estudar os tecidos tumorais.

Nessa região entre $-1 < t < 3$ minutos pode-se supor um efeito “estilingue” na condução da energia do sistema, ou seja, um “potencial” térmico cuja resposta de reação poderia ser verificada no comportamento do quão rápido (ou lento) será a resposta dada pela região tumoral.

4.4.2 Análise da inclusão do efeito dos tipos de tumores

Como visto nos casos anteriores, o modelo longitudinal indica a importância do estudo na região de mínimo global, assim como a inclusão do estado pré-estresse. As curvas dos tipos tumorais apresentam-se distintas entre si.

Dois modelos longitudinais foram gerados a partir da inserção das covariáveis TSH e T4 livre – (APÊNDICE I).

O modelo linear de efeitos mistos ajustado por probabilidade máxima considerando o Tempo|Tumor com a presença das covariáveis é o primeiro modelo longitudinal proposto. Caracteriza-se pela Equação 7:

$$\text{Pixels} = \beta_0 + \beta_1 \text{ T4.Livre} + \beta_2 \text{ TSH} + \beta_3 \text{ Time|Tumor} \quad (7)$$

O resultado final mostra que os coeficientes β_1 (T4 livre) e β_2 (TSH) não são significativos, com $p=0,154$ e $p=0,602$, respectivamente.

O segundo modelo proposto é o modelo linear de efeitos mistos ajustado por probabilidade máxima considerando o Tempo|Tumor sem a presença das covariáveis.

Ao analisar os dois modelos torna-se evidente que as covariáveis TSH e T4 livre não são significativas para a discriminação dos tipos tumorais. Dessa forma,

uma das dificuldades do presente estudo foi encontrar uma covariável adequada para as análises térmicas na observação temporal, (APÊNDICE J).

4.4.3 Variações dos dados

Este tópico busca compreender o efeito do “poço” nos diferentes tipos de tumores. Observando que o “poço” se comporta de maneira diferente entre os tumores, foi avaliada, de forma inicial pela variabilidade, utilizando o teste de F-Snedecor.

Os tumores benignos apresentam alta variabilidade em comparação com os tumores malignos. Dada a quantidade de pontos presentes nos resultados dos tumores benignos (n=251) contra malignos (n=85), nota-se que os dados dos tumores benignos variam consideravelmente em relação aos dados dos tumores malignos, porém o número de amostras do maligno é bem menor que o benigno, dificultando o resultado na análise.

O teste F-Snedecor exibiu um valor de 1,816 de razão variacional entre os valores do benigno e maligno, sendo significativa para p-valor = 0,001 (APÊNDICE K). A variância do tumor benigno é 86% maior que a do tumor maligno.

Comparando os tecidos sadios com os tecidos tumorais a razão variacional ficou 0,75, quando comparado com o benigno, e 0,39 quando comparada com o maligno.

Sendo assim, verifica-se que os tumores benignos apresentam um comportamento térmico diferente dos tumores malignos e que, ambos, têm um comportamento diferente do tecido normal.

4.4.4 Comportamento da Variabilidade dos Tecidos - Volatilidade

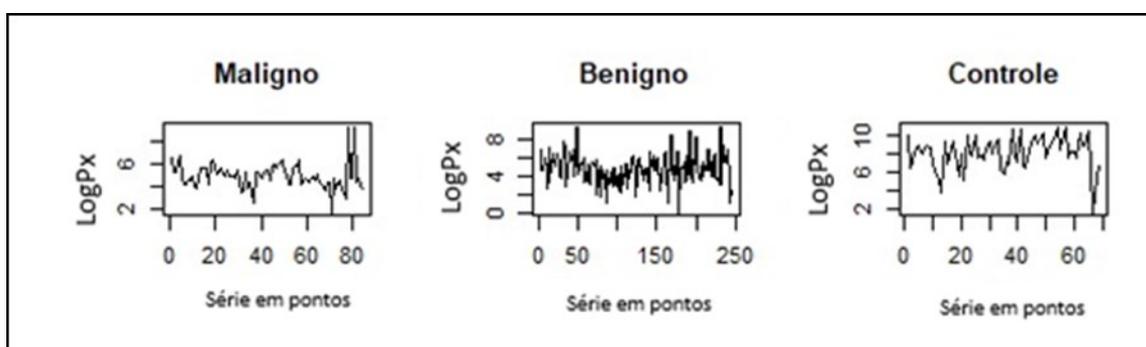
Fica claro na inserção do momento $t=-1$ uma diferença de variabilidade dos pixels em relação ao tempo entre os tecidos.

Para a verificação do comportamento de uma possível estacionalidade da variabilidade do sistema (volatilidade) foi utilizado o teste chamado de modelos

Garch para realização dos modelos de volatilidade, conforme às séries temporais das variações.

Foram empregadas as medidas de comparação dentro das amostras para a previsão dos modelos, com objetivo de verificar qual modelo é o mais adequado para cada caso. Com isso, três modelos foram apresentados de forma totalmente diferente: um para o maligno, um para o benigno e um para o controle, ilustrados na Figura 47.

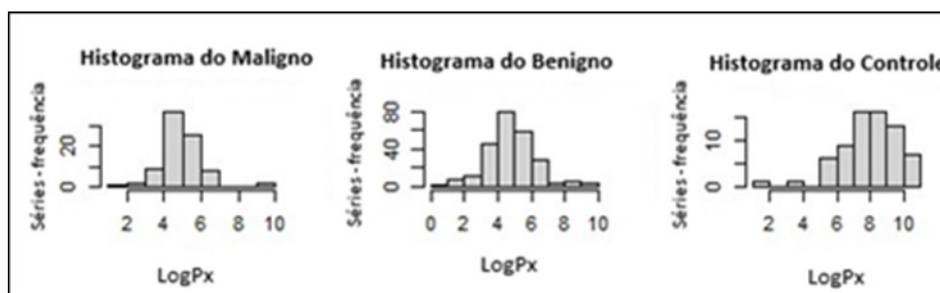
Figura 47 -Gráficos de série temporal para o maligno, benigno e controle.



Fonte: Autoria própria.

Baseado nos gráficos de série temporal, é possível verificar a distinção dos valores das entradas das séries encontradas (eixo x) em relação ao valor dos pixels em escala logarítmica (eixo y). O grupo controle (tecido sadio) apresenta uma variabilidade maior que os grupos de estudo (maligno e benigno), indicando a não estacionalidade das variações. Avaliando a distribuição da variabilidade entre os tecidos a partir do histograma, verifica-se que as três séries são independentes, (Figura 48).

Figura 48 -Histograma da distribuição da variabilidade do maligno, benigno e controle.



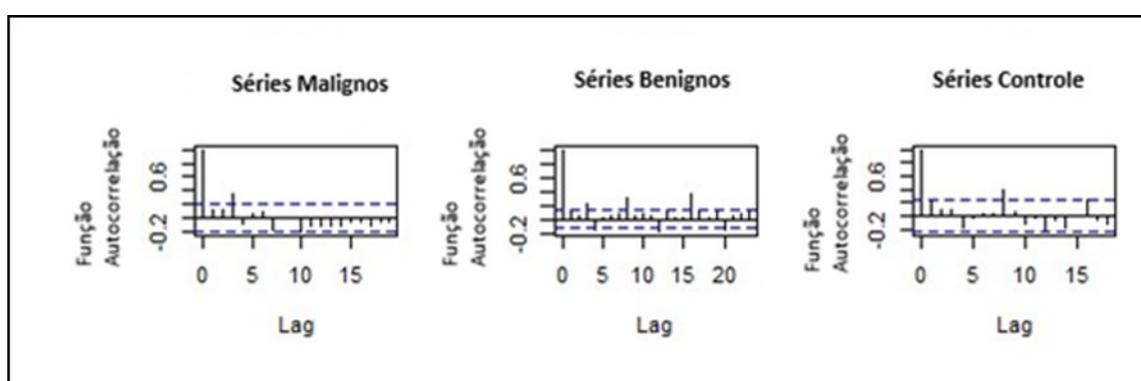
Fonte: Autoria própria.

É possível verificar que nos tumores malignos a variabilidade é mais concentrada quando comprada com os tumores benignos e controle (tecido sadio). De fato, a variabilidade das séries é muito maior nos tecidos sadios.

Comparando os tecidos tumorais, os benignos variam mais que os malignos, evidenciado, dessa forma, uma variabilidade desigual entre eles.

Para verificar a relação da volatilidade dos tecidos, foi realizado o gráfico de auto correlação, (Figura 49).

Figura 49 -Função Autocorrelação em relação a séries.



Fonte: Autoria própria

Na função autocorrelação em relação a séries, é possível verificar que as três séries são próximas na escala logarítmica (LogPx). Isso confirma a necessidade de covariáveis como uma forma de auxílio na autocorrelação.

4.4.5 Contribuições para o protocolo de Aquisição das Imagens Térmicas

Os testes estatísticos exibiram informações importantes para a criação de um modelo de protocolo de aquisição de imagens térmicas.

A análise longitudinal indicou o início da revascularização vascular como primordial para análise e comparação dos tecidos tumorais ($p=0,001$ para β_0). Tal resultado mostra a importância da aplicação do estresse ao frio para avaliação do comportamento térmico dos tecidos ao longo do tempo (termografia dinâmica).

Avaliando a correlação entre os tempos de análises, por meio do gráfico de dispersão (Figura 40), define-se que o tempo ideal para a coleta e análise das imagens é de 3 minutos, delimitando, assim, o tempo de coleta.

A formação do “poço” (Figura 47) ou mínimo global existente após a inserção do tempo pré-resfriamento ($t = -1$), mostrou-se fundamental para análise e diferenciação dos tecidos, $p\text{-valor} \ll 5\%$ ($p=0,001$). Com isso, manifesta a importância da captura da imagem pré-estresse ao frio. Além disso, o intervalo de tempo da captação das imagens precisa ser menor que 30 segundos.

Dessa forma, o protocolo apresentado na seção metodologia deste trabalho evidencia esses dois pontos.

5 DISCUSSÃO

Nesta seção apresentaremos a discussão da pesquisa.

5.1 Características Gerais

A identificação do câncer tireoidiano, doença cada vez mais comum na área da endocrinologia, tem como questão central a avaliação correta dos tumores, a fim de estratificar os riscos e traçar o tratamento mais adequado ao paciente.

Na realidade mundial, a incidência do câncer de tireoide aumentou consideravelmente na última década, o que demonstra a necessidade de reavaliação na abordagem clínica padrão para o seu diagnóstico (HAUGEN *et al.*, 2016; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Nesse contexto, este estudo avalia uma amostra de 42 nódulos de 33 pacientes portadores de câncer de tireoide.

Em relação à predominância quanto ao sexo, 83,7% dos indivíduos que participaram do estudo eram mulheres. A neoplasia tireoidiana acomete mais pacientes do sexo feminino porque o fator hormonal é uma das etiologias nesse tipo de câncer (INCA, 2017; SUN *et al.*, 2020). Segundo o INCA (2017), estima-se que no Brasil serão diagnosticadas 11.950 mulheres para 1.830 homens, no triênio de 2020/22. Com base nos dados apresentados no ano de 2018, dos 567 mil casos novos de câncer de tireoide, 436 mil acometeram mulheres (FERLAY *et al.*, 2019).

A morte em virtude de tal patologia também é mais evidenciada nas mulheres. Na Melanésia, na África Oriental e no Sudeste Asiático, por exemplo, a taxa de mortalidade de pessoas do sexo feminino chegou a ser 5,7% maior que a de homens (KHODAMORADI *et al.*, 2018).

A idade média dos participantes da presente pesquisa foi de 55,4 anos. Estudos têm demonstrado que a idade do paciente é uma variável independente. No entanto, a incidência é maior em indivíduos a partir de 45 anos de idade e aumenta após os 60 anos (GIRARDI, 2017; OLSON *et al.*, 2019).

Segundo a *American Cancer Society* (2019), dentre os tumores que acometem a glândula tireoide, os benignos são mais comuns que os malignos e necessitam de acompanhamento periódico com exames de ultrassonografia.

Dos 42 nódulos avaliados nesta pesquisa, 11 deles (26,19%) eram malignos, sendo 31 (73,80%) benignos.

No tocante aos antecedentes familiares e patologias anteriores, 84,84% dos indivíduos não apresentaram qualquer tipo de patologia na glândula, assim como 71,87% dos seus familiares não tinham histórico de neoplasias. Embora a maioria dos cânceres de tireoide estejam relacionados à ingestão de iodo, alterações hormonais e exposição à radiação na infância, alguns estudos apontam que determinados tipos de neoplasia – tais como carcinomas papilares, carcinomas medulares e carcinoma foliculares – têm predisposição genética, sendo os familiares responsáveis por 5% dos casos, resultado diferente do encontrado no presente estudo (STEWART; WILD, 2015; XU *et al.*, 2012).

Uma limitação importante foi a indisponibilidade dos exames laboratoriais dos pacientes, pois o hospital possui sistema computadorizado de dados que algumas vezes falha no registro dos exames dos pacientes. Com isso, não foi possível relacionar os exames de sangue com os tumores. Foram escolhidos os exames TSH e T4 livre pela quantidade de registros existentes, lembrando que ambos estão intimamente ligados à avaliação da glândula tireoide. Os resultados dos exames apresentaram-se normais em cerca de 82% dos 28 indivíduos analisados.

Alguns estudos sugerem que os pacientes com doença nodular da tireoide têm uma alta concentração de TSH, mostrando níveis mais elevados num estágio mais avançado da doença e com maior frequência em cânceres malignos (CAPPELLI *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2018). Estudos diagnósticos com falsos negativos e relatos conflitantes, porém, têm contribuído para o debate sobre a oncogênese tireoidiana e a associação da doença com os níveis de TSH. A relação entre os hormônios da tireoide e o risco de câncer na região também se mostrou inconclusiva num estudo com 41 pacientes com distúrbios da glândula tireoide. Constatou-se, na ocasião, que não houve diferença significativa na concentração de TSH e nos valores de T4 livre (T4) com $p > 0,05$ (RAMLI *et al.*, 2017; SANTISTEBAN; ŽARKOVIĆ, 2017).

5.2 Diagnóstico dos tumores

Todos os indivíduos da presente pesquisa que realizaram a PAAF foram avaliados pelos Sistema Bethesda, utilizado aqui como padrão-ouro. Das 42 amostras, três (7,1%) entraram na categoria I, como não diagnosticadas; 23 (54,8%)

enquadram-se na categoria II – benignos, cinco (11,9%) na categoria III – indeterminados, dois (4,8%) na categoria IV – suspeito de malignidade e, por fim, quatro (9,5%) na categoria V – malignos. Os indivíduos com amostra não diagnosticada e indeterminada foram tidos como portadores de tumores benignos.

A exclusão da neoplasia constitui-se no mais importante aspecto da avaliação de nódulos na tireoide. Estudo realizado entre 2014 e 2015 em um hospital na Romênia avaliou 319 casos de nódulos tireoidianos, comparando o sistema da PAAF (exame citológico) com a biópsia incisional (histológico). A PAAF atingiu sensibilidade de 76,47%, especificidade de 83,1%, valor preditivo positivo de 35,1% e valor preditivo negativo de 96,7%, demonstrando, assim, precisão na avaliação e distinção dos nódulos (GEORGESCU *et al.*, 2017).

Resultados semelhantes foram descritos em estudo analítico observacional incluindo 154 amostras de nódulos tireoidianos que foram submetidos à tireoidectomia entre o período de 1º de janeiro de 2016 a 1º de janeiro de 2018. A sensibilidade da PAAF situou-se nos percentuais de 89% e 90% (ALOLAYAN *et al.*, 2020).

Existem, todavia, estudos que apontam algumas limitações do uso da PAAF, questionando sua acurácia em detectar tipos tumorais em nódulos pequenos, e erros (diagnóstico inconclusivo), tais como atipias de significado indeterminado e suspeitas de neoplasia folicular, levando ao aumento do número de cirurgias desnecessárias (AL-BAHKALY *et al.*, 2020; HAUGEN *et al.*, 2016; KO *et al.*, 2017).

Embora o presente estudo não tenha avaliado a eficácia da sensibilidade e da especificidade da PAAF, o exame foi utilizado como padrão-ouro para avaliar a eficácia do exame de ultrassonografia. Ao escolher um exame como padrão-ouro é necessário averiguar sua validade clínica e sua acurácia diagnóstica (UMEMNEKU CHIKERE *et al.*, 2019).

Todos os nódulos foram avaliados por imagem de ultrassom e elencados dentro do sistema TI-RADS. Dos achados ultrassonográficos dos 42 nódulos, ambos os nódulos malignos e benignos apresentaram contornos irregulares, microcalcificações e hipoecogenicidade. Em relação à pontuação pelo sistema TI-Rads, nove tumores (21,42%) foram avaliados com TI-Rads 2, nove tumores (21,42%) com TI-Rads 3, dezessete tumores (40,47%) com TI-Rads 4 e sete tumores (16,66%) com TI-Rads 5.

Características bem definidas de tumores malignos foram encontradas em estudo realizado em Sri Lanka, no qual deparou-se com uma razão de verossimilhança positiva para a presença de microcalcificações sendo um critério útil na predição de malignidade da tireoide (WETTASINGHE *et al.*, 2019). A presença de microcalcificações igualmente foi avaliada por estudo com 1.456 pacientes portadores de nódulos malignos de tireoide e exibiu resultados cujos acertos, dependendo do tipo de tumor, variaram de 23% a 100% (KOBAYASHI *et al.*, 2018).

Dos tumores avaliados na presente pesquisa, as microcalcificações foram encontradas em dez nódulos, sendo cinco considerados benignos pela PAAF.

A eficácia do ultrassom em identificar os tumores da glândula tireoide foi avaliada utilizando o Teorema de Bayes, considerando o exame de PAAF como padrão-ouro. Destaca-se que a sensibilidade para avaliação foi de 0,82 e especificidade foi de 0,48, com uma prevalência de 0,26.

Apesar de ser um dos métodos mais utilizados para avaliação dos tumores da glândula tireoide, resultados controversos de algumas pesquisas colocam em dúvida a real eficácia do exame de ultrassom. No estudo de Liu *et al.* (2016) o ultrassom mostrou a sensibilidade de 48,3 % para o diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide. Em outra pesquisa, o ultrassom errou no diagnóstico de tumores, apontando 37% dos nódulos malignos como tendo baixo risco de malignidade (RABAL FUEYO *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que diferente de outros exames de imagens médicas, o exame de ultrassonografia é realizado pelo próprio médico que adquire e registra as imagens, além de elaborar o laudo final. Com isso, a qualidade do exame e o laudo ultrassonográfico, depende muito da habilidade do profissional (IARED *et al.*, 2018).

Por outro lado, estudo avaliando 80 nódulos a partir do teorema de Bayes apontou valores de sensibilidade de 71,43% e especificidade de 96,97%, para o exame de US (SAHU, PADHY, 2018). Alshoabu e Binnuhaid (2019) avaliaram os resultados de 133 relatórios de US e PAAF de tumores da tireoide entre os anos de 2016 e 2018. Para tumores benignos o ultrassom obteve sensibilidade de 98,38%, especificidade de 71,42%, valor preditivo positivo de 98,38% e valor preditivo negativo de 55,55%. Já outro estudo, que igualmente adota o exame de ultrassonografia, teve precisão de 80,60% e sensibilidade de 86,67% para avaliação de nódulos menores que 1 cm (LI *et al.*, 2019).

Quanto à avaliação da região da glândula tireoide de maior acometimento, 54,7% dos nódulos localizaram-se no lobo direito da tireoide, 16% no lobo esquerdo e 7% na região do istmo. Dos onze nódulos malignos, seis estavam situados no lobo direito, três no lobo esquerdo e um no istmo. A ATA salienta que os tumores de tireoide são encontrados mais frequentemente nos lobos e apenas de 2% a 9% dos cânceres estão localizados no istmo, estes com alto risco de malignidade (AMERICAN CANCER SOCIETY, c2015).

5.3 Tamanhos e Tipos de Tumores

Os nódulos pequenos representaram 23,8% do total das amostras, ao passo que os médios e grandes corresponderam a 33,3% e 40,5%, respectivamente. Comparando os tamanhos com os tipos de tumores (maligno e benigno), 27,3% dos tumores pequenos eram malignos e 72,7% eram benignos. Dos tumores médios, 21,4% eram malignos e 78,6% eram benignos. Em se tratando de tumores grandes (com maior quantidade com $n=17$), 29,4% eram malignos e 70,6% benignos. Não existe um padrão de medida para classificar os nódulos pelo seu tamanho, mas a maioria dos estudos vale-se das orientações do manejo dos nódulos em relação à biopsia, classificando como nódulos pequenos os que tenham dimensão menor ou igual a 1 cm (BESTEPE *et al.*, 2019; HAN; KIM; KWAK, 2017).

Al Hakami *et al.* (2020) observaram que o maior risco de malignidade se dá em nódulos com menos de 2 cm e inexistente aumento no risco de malignidade para nódulos que têm mais de 2 cm. Outra pesquisa realizada entre os anos de 2007 e 2014 avaliou os tamanhos de tumores de pacientes que foram submetidos à tireoidectomia. Os tamanhos dos nódulos foram agrupados como <1 cm, 1-1,9 cm, 2-3,9 cm e ≥ 4 cm, e o volume foi agrupado como $> 5 \text{ cm}^3$, 5-9,9 cm^3 e $> 10 \text{ cm}^3$. No total, 5.561 nódulos foram avaliados, com taxas de malignidade de 12,7% para os nódulos $< 5 \text{ cm}^3$, 11,4% para os nódulos de 5-9,9 cm^3 e 7,8% para os nódulos $\geq 10 \text{ cm}^3$ com p -valor $< 0,001$. O resultado da pesquisa aponta que o tamanho de nódulos ≥ 4 cm esteve mais presente em cânceres malignos, todavia esclarece que o diâmetro ou volume do nódulo não pode ser usado para prever malignidade. Até o momento não há comprovação se o tamanho do nódulo da tireoide está associado ao risco de malignidade.

Estudos indicam que o carcinoma papilífero de tireoide (PTC) é a forma mais prevalente de malignidade, atingindo cerca de 80% do total dos diagnósticos de cânceres de tireoide. Depois dele estão os cânceres foliculares, os quais perfazem aproximadamente de 15% a 25% dos casos (ABDULLAH *et al.*, 2019; INCA, 2017; HAUGEN *et al.*, 2016, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

A Organização Mundial da Saúde, em 2017, publicou nova edição classificando os tumores da glândula tireoide em 21 tipos diferentes, incluindo, dentre eles, os tumores foliculares encapsulados (CAMESELLE-TEIJEIRO; SOBRINHO-SIMÕES, 2018). Dos 11 nódulos malignos encontrados neste estudo, sete eram carcinomas papilíferos, três eram carcinomas foliculares malignos e um era câncer medular.

5.4 Termografia Dinâmica – Análise das Temperaturas

Riskalla *et al.* (2015) observaram um cenário de intensa vascularização em regiões nodulares, o qual pode ser captado pelas câmeras térmicas. Notaram que os nódulos eram estruturas hiperativas e dependentes dos vasos sanguíneos, de maneira a ensejar aumento de temperatura local.

As pesquisas de Leles (2015) descrevem que os tumores geram alterações na superfície da pele, especialmente em se tratando de tumores malignos. Tal fato foi evidenciado no estudo de González e colaboradores (2017), que demonstra alterações térmicas entre os tumores da glândula tireoide. Bahramian e Mojra (2020) delimitaram os tumores cancerígenos da glândula tireoide por meio da diferença de temperatura emitida pelo tecido.

Segundo Luz, Coninck e Ulbricht (2019), a termografia dinâmica permite avaliar e acompanhar a perfusão sanguínea da região analisada. González (2018) descreve a termografia dinâmica como fundamental para avaliação de nódulos, uma vez que ela permite medir a temperatura e avaliar a resposta fisiológica dos tecidos durante determinado período de tempo.

A análise longitudinal empregada neste estudo mostrou que o tempo é importante e significativo com p -valor = 0,001, evidenciando uma dependência temporal entre as informações térmicas.

O desenvolvimento de protocolos, somado à segmentação automática para avaliação de tumores na glândula tireoide pela termografia dinâmica, afigura-se importante e útil principalmente na interpretação e análise dos tumores com mais precisão. Nessa linha, o método de estresse ao frio tem sido utilizado em diversos estudos, porquanto permite o monitoramento da recuperação vascular dos tecidos tumorais (SCHADECK, GANACIM, ULBRICHT, 2020). González (2018) afirma que a adoção do protocolo de estresse pelo frio na região de análise torna as imagens térmicas menos suscetíveis à influência de fatores ambientais, o que permite medir a temperatura e a resposta fisiológica dos tecidos em determinado período de tempo.

Uma grande dificuldade no momento da pesquisa foi encontrar o protocolo ideal para o resfriamento da região da glândula tireoide. Isso ocorreu devido ao fato de alguns artigos não relatarem de forma detalhada por quanto tempo e/ou de que maneira o resfriamento foi realizado.

No estudo de Zhong-Shan (2005) o estresse ao frio foi realizado por intermédio de uma solução de 25% de água e 75% de etanol, a qual foi pulverizada na pele na região do pescoço. Cálculo numérico foi então aplicado para simular o processo de transferência de calor correspondente, sugerindo o método de evaporação induzida com uma forma para melhorar a precisão do diagnóstico da termografia infravermelha, especialmente para tumores em estágios iniciais.

O mesmo protocolo foi utilizado no estudo de Bahramian e Mojra (2020) para o estresse ao frio, acrescido de alguns cuidados no que toca à uniformidade do agente de resfriamento, aconselhando que uma imagem térmica precisa ser capturada para verificar a uniformidade da intensidade da cor no termograma.

González e colaboradores (2017) realizaram o resfriamento do pescoço através de ventilador posicionado à frente do indivíduo, para que o fluxo de ar fosse direcionado para a região do pescoço. O aparelho foi desligado depois de alcançada a temperatura de 30°C e a imagem térmica foi capturada logo em seguida.

O estresse ao frio foi realizado na presente pesquisa por meio de uma bolsa em gel resfriada até a temperatura de 8°C e mantida na região do pescoço pelo período de 30 segundos. Mostrou-se eficaz. Uma imagem térmica foi realizada antes do estresse e a termografia dinâmica foi empregada logo após o resfriamento da região, por 10 minutos.

A inserção do tempo pré-estresse foi fundamental na verificação da variação dos tecidos tumorais desde do resfriamento até a sua recuperação. A inserção desse ponto exerceu um efeito de “alavanca” no início do experimento, criando uma curva de “poço”- temperatura mínima global.

Analisando a diferença térmica pelo tamanho dos nódulos e durante o período de tempo de três minutos, os benignos pequenos apresentaram mediana mínima menor, quando comparados com os médios e grandes. Em contrapartida, para tumores malignos, os nódulos pequenos mostraram medianas mais elevadas que os nódulos de tamanho médio.

Comprando a evolução dos pixels em escala logarítmica no decorrer do tempo para os tumores pequenos, médio e grandes, não existiram alterações significativas. Parece não ter correlação entre alteração de temperatura e tamanho da massa tumoral.

Em relação à variável de temperatura no decorrer do tempo, as medianas das temperaturas dos nódulos malignos foram mais elevadas que as dos nódulos benignos. O grupo controle (tecido sadio) apresentou picos mais elevados que o grupo de estudo em determinados intervalos de tempos, diminuindo consideravelmente suas temperaturas após o período de dois minutos.

Notou-se também que os tecidos benignos e malignos têm comportamento diferente quanto à recuperação vascular.

Estudos relatam que a taxa de perfusão sanguínea no tecido saudável é diferente daquela apresentada por tecido neoplásico, após o estresse ao frio. O tecido sem lesão tenta se recuperar de modo mais rápido aos agentes externos do que o tecido com câncer, o qual já apresenta vascularização aumentada, porém não foi realizada uma análise para aferir tais alterações (GONZÁLEZ; DAMIÃO; CONCI, 2017; NOWAKOWSKI; KACZMAREK, 2011; STRĄKOWSKA; STRĄKOWSKI; STRZELECKI, 2015).

O estudo de Aweda, Adeyomoye e Abe (2012) revelou uma temperatura mais elevada na região da glândula tireoide com câncer, quando comparado com a temperatura do tecido saudável. Alves e Gabarra (2016) também cita alterações térmicas acima de 0,9° C na região dos nódulos tireoidianos, em relação ao tecido saudável. Por derradeiro, artigo científico de Helmy, Holdmann e Rizkalla (2008) mostra que o lobo da tireoide com nódulos pode apresentar elevação de

temperatura, com variação de cerca de 0,9° C a 3,0° C a mais que a região em sua normalidade.

Embora não exista artigos avaliando comportamento térmico dos tumores em relação ao tempo, Camargo *et al.* (2019) mostram a existência de evolução térmica nos termogramas de uma paciente com carcinoma no lobo esquerdo da tireoide.

São apontadas em trabalhos científicos diferenças térmicas em relação aos tipos de tumores (benignos e malignos). Bahramian e Mojra. (2020) capturaram imagens térmicas do pescoço de oito pacientes com câncer de tireoide e de 10 indivíduos saudáveis. O aumento da temperatura local, na presença de um tumor cancerígeno da tireoide, foi de 1 a 1,5°C.

Aweda, Adeyomoye e Abe (2012) investigaram 37 pacientes portadores de tumores na glândula tireoide. Conquanto pouco significativo, o estudo evidencia que os tumores benignos são menos quentes (36,2°C) que os tumores malignos (37,6°C). A conclusão foi no sentido de que a temperatura média pode ser usada como uma característica discriminante na seleção diagnóstica de nódulos de tireoide. Evidências de alterações térmicas entre os tumores foram encontradas em outro estudo de segmentação automática de imagem, no qual a temperatura média dos nódulos benignos e malignos foi de 33,9°C e 34°C, respectivamente (GONZÁLEZ *et al.*, 2019).

No presente estudo, o comportamento dos tumores foi avaliado pelo modelo longitudinal (modelo linear fixo) apontando alterações nos tecidos ao longo do tempo e indicando que o protocolo de aquisição das imagens proposto na presente pesquisa diferencia os tumores.

Foi possível verificar pelos testes realizados, que os tecidos cancerígenos possuem algumas particularidades, comportando-se de maneira diferente. A variância do tumor benigno é 86% maior que a do tumor maligno. Comparando os tecidos sadios com os tecidos tumorais, a razão variacional ficou 0,75 quando comparado com o benigno, e 0,39 quando comparada com o maligno.

A pesquisa mostra uma propriedade tumoral obtidas através das informações obtidas em torno dos “poços”- mínimo global. A formação do “poço” indica que a variabilidade da distribuição das frequências é diferente entre os tumores malignos e benignos para um p-valor = 0,001. Tais achados vão ao encontro do exposto em estudo realizado para avaliar assimetrias térmicas de tumores de mama a partir da

extração de temperaturas da região tumoral e da região do tecido saudável, próxima ao tumor. O resultado do supramencionado estudo mostra que as alterações de temperatura no entorno do tecido tumoral maligno são maiores que as do entorno do tumor benigno ou do tecido sadio (LUZ; CONINCK; ULBRICHT, 2019).

O modelo longitudinal de análise utilizado na presente pesquisa, foi concordante com a análise de dados. O método de análise longitudinal fundamenta-se na avaliação de medidas repetidas – avaliação dos mesmos indivíduos em relação ao tempo (PAULA, 2013).

Essa tese apresentou limitações como devido ao baixo número amostral de voluntários, resultando em um baixo número de nódulos. Para trabalhos posteriores, espera-se selecionar covariáveis com propriedades de marcadores biológicos adequado com alta correlação com os modelos longitudinais para um melhor ajustamento. No entanto, o mesmo trabalho mostrou que a utilização da variável pura foi eficaz para diferenciação dos nódulos na avaliação em grupos.

6 CONCLUSÃO

O objetivo geral dessa pesquisa foi analisar, por meio da termografia infravermelha, o comportamento térmico dos nódulos em indivíduos portadores de diversos tipos de tumores de tireoide. Sua intenção é propor a inserção de uma nova tecnologia que auxilie o diagnóstico médico.

O primeiro passo da pesquisa foi a comparação do comportamento térmico dos tecidos saudáveis (grupo controle) com os tecidos tumorais (grupo de estudo).

Com base nas análises das medianas das temperaturas mínimas, médias e máximas dos tecidos, o grupo controle apresentou picos mais elevados ($31,2^{\circ}\text{C}$) que o grupo de estudo (31°C) em determinados intervalos de tempos, diminuindo consideravelmente suas temperaturas após o período de dois minutos. O tecido saudável reage mais rapidamente que os tumores ao estresse ao frio, para manter a homeostase. Das informações em pixels é possível verificar que as diferenças térmicas entre o grupo controle e o grupo de estudo são significativas ($p= 0,000$) em todas as medianas.

Na sequência, o grupo de estudo foi dividido em tumores malignos e benignos. Nesse cenário, os tumores atuam de maneira diferente em relação ao tamanho. Os nódulos benignos considerados pequenos apresentaram mediana de temperaturas menores (33°C) que os nódulos médios ($33,4^{\circ}\text{C}$) e grandes ($34,3^{\circ}\text{C}$). Os nódulos malignos pequenos, por sua vez, mostraram medianas mais elevadas ($34,5^{\circ}\text{C}$) que os nódulos de tamanhos médio ($34,1^{\circ}\text{C}$). No entanto, os nódulos grandes apresentaram medianas maiores ($34,7^{\circ}\text{C}$) que os outros tamanhos de tumores em todo o período de tempo.

A diferença do comportamento térmico dos tecidos tumorais foi evidenciada pela análise longitudinal. É possível verificar que o início do aquecimento dos tecidos é altamente significativo ($p =0,001$) para comparação dos tumores. Termicamente, a alteração ocorre entre $t = -1$ (pré-resfriamento) até o seu mínimo global, o qual se encontra aproximadamente entre $0''$ e $30''$ (pós-estresse ao frio) e se diferenciam para os tumores benignos e malignos num valor de $p\text{-valor} < 5\%$.

Outro aspecto relevante na diferenciação dos tecidos tumorais foi a análise da variabilidade do efeito "poço", que ocorreu no período $t-1$ até o período $t3'$. Os

tumores benignos apresentam razão variacional de 1,816 em comparação com os tumores malignos, sendo significativa para p -valor = 0,001.

Confirma-se, assim, a hipótese geral de que os nódulos benignos apresentam um comportamento térmico diferente dos nódulos malignos.

Os tumores benignos comportam-se de maneira diferente dos cânceres malignos. O teste F-Snedecor mostrou que a variância do tumor benigno é 86% maior que a do tumor maligno.

Para atingir os objetivos específicos da pesquisa, primeiramente foram comparadas a sensibilidade e a especificidade do exame de ultrassonografia em relação à PAAF. O ultrassom, apesar de ser o exame de imagem mais utilizado para avaliar nódulos de tireoide, apresenta baixa precisão em diferenciar os nódulos benignos e malignos. No presente estudo, o exame apresentou uma sensibilidade de 0,82 para os nódulos benignos e de 0,52 para os nódulos malignos. Os valores preditivos positivos para os nódulos benignos e malignos foram de 0,36 e 0,64; respectivamente.

Com isso, o exame de ultrassonografia não se mostrou eficaz na diferenciação dos tumores, o que levou 36% dos indivíduos participantes da pesquisa a realizarem biópsia desnecessariamente. Tais limitações incentivam o estudo de novas alternativas de exames de imagens como complemento ao uso da ultrassonografia.

Em relação à comparação das alterações térmicas dos tumores benignos e malignos, segundo objetivo específico, é possível visualizar, pelos testes realizados, que os tecidos cancerígenos possuem algumas particularidades. O modelo fixo proposto para análise mostra que, conforme o tempo evolui, o número dos pixels tende a aumentar. Notou-se que os tecidos benignos e malignos têm comportamento diferente quanto à recuperação vascular. A pesquisa mostra uma propriedade tumoral. Embora não seja possível diferenciar os tipos de tumores de forma individual, a formação do “poço” indica que a variabilidade da distribuição das frequências é diferente entre os tumores malignos e benignos para um p -valor = 0,001. Fica, então, evidenciado que a região ao redor do poço é de fundamental valia ($p=0,001$) para que sejam diferenciados os tipos de tumores.

O terceiro objetivo específico da presente pesquisa foi a elaboração do protocolo para aquisição de imagens térmicas com estresse ao frio. Dessa forma, a

termografia dinâmica foi empregada para avaliar o comportamento dos tumores ao longo do tempo.

Um dos principais cuidados na aquisição das imagens foi a prévia aclimatação do paciente, no período de tempo de 15 minutos, em sala climatizada, com temperatura variando de 20°C a 22°C. A região do pescoço ficou exposta (extensão cervical) e livre de adornos, porquanto qualquer objeto em contato com a região de interesse pode afetar os resultados.

Os marcadores (adesivos metálicos) colados nas protuberâncias ósseas (regiões mentoniana e fúrcula esternal) auxiliaram na localização correta da glândula tireoide.

Quanto ao aspecto de tempo para captação das imagens, destaca-se três pontos importantes, que serão analisados a seguir.

O primeiro diz respeito ao tempo de coleta. A partir da avaliação da correlação das temperaturas no tempo, o gráfico de dispersão mostrou que no momento do pré-estresse ao frio ($t-1$) até o resfriamento (t_0) ocorre baixa correlação de temperaturas, as quais aumentam gradativamente. Passados 3 minutos (t_3), essa correlação de temperatura fica muito próxima, ocasionando distorção. Em todas as simulações o valor do intercepto sempre foi significativo ($p = 0,001$), indicando, assim, que o início do tempo da análise é primordial para comparação dos tumores.

O segundo ponto considerado foi a inclusão da imagem pré-estresse ao frio ($t-1$) para avaliação do comportamento tumoral. A inclusão do pré-estresse apresenta diferença significativa na escala logarítmica, em relação ao intercepto ($p=0,000$) e evolução temporal ($p=0,006$). Sem a inclusão do pré-estresse ao frio, ou seja, $t>0$, fica evidente o aquecimento da região, mas não o suficiente para avaliar o efeito de reaquecimento dos tecidos.

Por fim, o terceiro ponto de relevância foi o intervalo de tempo usado para tomada de imagens, que se deu a cada 30 segundos. Esse tempo não foi muito efetivo para diferenciar os tumores individualmente. Com efeito, a tomada de imagens em intervalos de tempos mais curtos, ou mesmo a filmagem, poderiam ter propiciado mais informações acerca dos tecidos tumorais.

6.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para continuidade, aprofundamento e ampliação do estudo aqui apresentado, futuras pesquisas podem ser realizadas na área da termografia aplicada nos tumores da glândula tireoide.

Assim, sugere-se coletar as imagens térmicas em intervalos de tempo inferiores a 30 segundos, valendo-se de filmagem e estudo em frames, possibilitando, dessa maneira, avaliar o fenômeno físico do achado “poço” para obtenção de maiores informações sobre o comportamento dos tecidos tumorais.

Também se recomenda a ampliação da amostra para o aprimoramento das técnicas de análise estatística, tais como Machine Learning, Deep Learning e Redes Neurais. Sugere-se, ainda, testar os modelos Garch sobre a volatilidade das temperaturas dos tumores malignos e benignos, quando comparados aos tecidos saudáveis.

Partindo dos princípios das Leis da Termodinâmica podemos avaliar algumas características físicas tanto no transporte térmico temporal entre os vários pontos distintos espacialmente quanto na dinâmica dos poços. Através das análises de transformadas de Fourier (Discrete Fourier Transform) poderíamos avaliar os modos de frequência associado na construção as ondas de calor a cada tipo de tumor benigno e maligno, bem como os tipos de cânceres associados. A segunda lei da termodinâmica está associada à entropia, o grau do número de estados termodinâmicos de um sistema (S), isto é, uma relação do nível de aleatoriedade (desordem do sistema). Isso poderia ser interessante para analisar o quanto estados clínicos de câncer benigno/maligno podem estar associados à relação da volatilidade dos tecidos.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, M. I. *et al.* Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. **International Journal of Medical Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 450-460, 2019. Disponível em: [10.7150/ijms.29935](https://doi.org/10.7150/ijms.29935). Acesso em: 20 set. 2020.
- AJMAL, S. *et al.* The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy? **Journal of the American College of Surgeons**, Philadelphia, PA, v. 220, n. 6, p. 987-92, Jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.010>. Acesso em: 20 set. 2020.
- AL-HAKAMI, H. A. *et al.* Thyroid nodule size and prediction of cancer: a study at tertiary care hospital in Saudi Arabia. **Cureus**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e7478-e7478, 2020. Disponível em: [10.7759/cureus.7478](https://doi.org/10.7759/cureus.7478). Acesso em: 20 set. 2020.
- AL-BAHKALY, S. *et al.* Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology with histopathology of thyroid swellings in King Abdulaziz Medical City. **Journal of Nature and Science of Medicine**, Mumbai, v. 3, n. 2, p. 121-125, April 1, 2020. Disponível em: [10.4103/JNSM.JNSM_46_19](https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM_46_19). Acesso em: 20 set. 2020.
- AL-CHALABI, H.; KARTHIK, S.; VAIDYANATHAN, S. Radiological-pathological correlation of the British Thyroid Association ultrasound classification of thyroid nodules: a real-world validation study. **Clinical Radiology**, [S. l.], v. 74, n. 9, p. 702-711, 2019. Disponível em: [10.1016/j.crad.2019.05.026](https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.026). Acesso em: 20 set. 2020.
- ALOLAYAN, H. *et al.* Accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid compared to final histopathology in total thyroidectomy. **International Journal of Medicine in Developing Countries**, Riyadh, Saudi Arabia, v. 4, p. 179-184, 2020. Disponível em: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/51/51-1573983252.pdf?t=1600702659>. Acesso em: 20 set. 2020.
- ALSHOABI, S. A.; BINNUHAID, A. A. Diagnostic accuracy of ultrasonography versus fine-needle-aspiration cytology for predicting benign thyroid lesions. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 3, p. 630-635, May/Jun. 2019. Disponível em: [10.12669/pjms.35.3.292](https://doi.org/10.12669/pjms.35.3.292). Acesso em: 20 set. 2020.
- ALVES, M. L. D. A.; GABARRA, M. H. C. Comparison of power Doppler and thermography for the selection of thyroid nodules in which fine-needle aspiration biopsy is indicated. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 49, p. 311-315, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0111](https://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0111). Acesso em: 20 set. 2020.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer A-Z: thyroid cancer**. [New York]: American Cancer Society, c2015. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer.html>. Acesso em: 07 jul. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures: 2019**. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

ARRANGOIZ, R. *et al.* Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. **International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, [S. l.], v. 7, p. 160-188, Jul. 2018. Disponível em: [10.4236/ijohns.2018.74019](https://doi.org/10.4236/ijohns.2018.74019). Acesso em: 20 set. 2020.

AWEDA, M. A.; ADEYOMOYE, A. O.; ABE, G. A. Thermographic analysis of thyroid diseases at the Lagos university teaching hospital, Nigeria. **Advances in Applied Science Research**, London, v. 3, n. 4, p. 2027-2032, 2012. Disponível em: <https://www.imedpub.com/articles/thermographic-analysis-of-thyroid-diseases-at-the-lagos-university-teachinghospital-nigeria.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

BAHRAMIAN, F.; MOJRA, A. Thyroid cancer estimation using infrared thermography data. **Infrared Physics & Technology**, [S. l.], v. 104, p. 103126, Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2019.103126>. Acesso em: 20 set. 2020.

BAILEY, S.; WALLWORK, B. Differentiating between benign and malignant thyroid nodules. **Australian Journal for General Practitioners**, [S. l.], v. 47, p. 770-774, Oct. 2018. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/getattachment/88e9f3d5-2195-40fc-9506-06dcf9d230d2/Differentiating-between-benign-and-malignant-t-1.aspx>. Acesso em: 20 set. 2020.

BALBINOT, L. F. *et al.* Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy. **Clinics**, São Paulo, v. 67, n. 12, p. 1419-25, Dec. 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(12\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(12)12). Acesso em: 20 set. 2020.

BARNES, B.; GERSHON-COHEN, J. Clinical Thermography. **JAMA**, [S. l.], v. 185, p. 949-52, Sept. 1963. Disponível em: [10.1001/jama.1963.03060120059022](https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120059022). Acesso em: 20 set. 2020.

BENVENGA, S. *et al.* Thyroid gland: anatomy and physiology. In: **ENCYCLOPEDIA of Endocrine Diseases**. 2nd ed. [Amsterdam]: Elsevier, 2018. p. 382-390. V. 4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780128122006/encyclopedia-of-endocrine-diseases>. Acesso em: 20 set. 2020.

BESTEPE, N. *et al.* Is thyroid nodule volume predictive for malignancy? **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 63, p. 337-344, 2019. Disponível em: https://www.aem-sbem.com/media/uploads/ABEM_2018-0047.pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

BICHINHO, G. L. *et al.* A computer tool for the fusion and visualization of thermal and magnetic resonance images. **Journal of Digital Imaging**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 527-34, Oct. 2009. Disponível em: [10.1007/s10278-007-9046-3](http://dx.doi.org/10.1007/s10278-007-9046-3). Acesso em: 20 set. 2020.

CÂMARA, R. H. Análise de conteúdo: da teoria à prática em pesquisas sociais aplicadas às organizações. Gerais: **Revista Interinstitucional de Psicologia**, Uberlândia, v. 6, p. 179-191, 2013. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1983-82202013000200003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 20 set. 2020.

CAMARGO, V. M. B. *et al.* Using thermography as auxiliary tool to thyroid cancer diagnosis: a case study. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 41., 2019. **[Proceedings...]**. Berlin: IEEE, 2019. p. 5498–5501. Disponível em: [10.1109/EMBC.2019.8856801](http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856801). Acesso: 20 set.2020.

CAMESELLE-TEIJEIRO, J. M.; SOBRINHO-SIMÕES, M. New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 133-135, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.012>. Acesso em: 20 set. 2020.

CAMPENNI, A. *et al.* Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. **Scientific Reports**, London, v. 7, n. 1, p. 6147, Jul. 2017. Disponível em: [10.1038/s41598-017-06603-3](http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06603-3). Acesso em: 20 set. 2020.

CAPPELLI, C. *et al.* Complications after fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, PA, v. 55, n. 3, p. 266-269, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.11.321>. Acesso em: 20 set. 2020.

CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A.; SILVA, R. **Metodologia científica**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2007.

CHAMMAS, M. C. *et al.* Linfonodos cervicais: um dilema para o ultra-sonografista. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 37, p. 357-364, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842004000500010>. Acesso em: 20 set. 2020.

CHAMMAS, M. C. *et al.* Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, Edinburg, TX, v. 132, n. 6, p. 874-82, Jun. 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0194599805002226>. Acesso em: 20 set 2020.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**, New York, v. 27, n. 11, p. 1341-1346, Nov. 2017. Disponível em: [10.1089/thy.2017.0500](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500). Acesso em: 20 set 2020.

CLARK, O. H. *et al.* Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography. **The American Journal of Surgery**, Birmingham, AL, v. 130, n. 2, p. 206-11, Aug. 1975. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(75\)90372-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(75)90372-4). Acesso em: 20 set. 2020.

CLARK, R. P.; MULLAN, B. J.; PUGH, G. C. Proceedings: colour thermography in running. **Journal of Physiology**, Malden, MA, v. 239, n. 2, p. 81P-82P, Jun 1974. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4415246/>. Acesso em: 20 set. 2020.

COOKE, E. D.; PILCHER, M. F. Deep vein thrombosis: preclinical diagnosis by thermography. **BJS**, London, v. 61, n. 12, p. 971-978, 1974. Disponível em: [10.1002/bjs.1800611212](https://doi.org/10.1002/bjs.1800611212). Acesso em: 20 set. 2020.

CÔRTE, A. C. R. E.; HERNANDEZ, A. J. Termografia médica infravermelha aplicada à medicina do esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 22, p. 315-319, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbme/v22n4/1517-8692-rbme-22-04-00315.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

CZEPCZYNSKI, R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. **Nuclear Medicine Review: Central & Eastern Europe**, Warsaw, Poland, v. 15, n. 2, p. 113-9, 2012. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/nuclear_medicine_review/article/view/19585/15362. Acesso em: 20 set. 2020.

D'AMICO, A. *et al.* Volatile compounds detection by IR acousto-optic detectors. In: BYRNES, J. (Ed.). **Unexploded ordnance detection and mitigation**. Newport: Springer Netherlands, 2009. p. 21-59. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4020-9253-4_2. Acesso em: 20 set. 2020.

DALQUEN, P. *et al.* Fine-needle aspiration (FNA) of the thyroid gland: analysis of discrepancies between cytological and histological diagnoses. **Der Pathologe**, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 465-72, Sep. 2016. Disponível em: [10.1007/s00292-016-0172-x](https://doi.org/10.1007/s00292-016-0172-x). Acesso em: 20 set. 2020.

EKINCI, O. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of thyroid cancer. **Cirugía Española**, Barcelona, v. 96, n. 10, p. 620-626, Dec. 2018. Disponível em: [10.1016/j.cireng.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cireng.2018.10.002). Acesso em: 20 set. 2020.

EL HADI, H. *et al.* Infrared thermography for indirect assessment of activation of brown adipose tissue in lean and obese male subjects. **Physiological Measurement**, England, v. 37, n. 12, p. N118-N128, Dec. 2016. Disponível em: [10.1088/0967-3334/37/12/N118](https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/12/N118). Acesso em: 20 set. 2020.

ERDEM ATALAY, C. *et al.* Digital infrared thermal imaging analysis of thyroid nodules. **Current Medical Imaging**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 807-811, 2018. Disponível em: [10.2174/1573405613666170712143944](https://doi.org/10.2174/1573405613666170712143944). Acesso em: 20 set. 2020.

ESPINOSA MUÑOZ, E. Nuclear Medicine in the Assessment of Thyrotoxicosis Associated with Increased Thyroid Function and Radioiodine 131 Ablative Therapies. In: RAMAN, P. G. (Ed.). **Thyroid disorders**. [London]: IntechOpen, 2019. Cap. 4. Disponível em: [10.5772/intechopen.77161](https://doi.org/10.5772/intechopen.77161). Acesso em: 20 set. 2020.

FALCONE, R. *et al.* Sonographic presentation of metastases to the thyroid gland: a case series. **Journal of the Endocrine Society**, Bethesda, MD, v. 2, n. 8, p. 855-859, 2018. Disponível em: [10.1210/js.2018-00124](https://doi.org/10.1210/js.2018-00124). Acesso em: 20 set. 2020.

FARIA, M. A. S. D.; CASULARI, L. A. Comparação das classificações dos nódulos de tireoide ao Doppler colorido descritas por Lagalla e Chammas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, p. 811-817, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000700004>. Acesso em: 20 jul. 2020.

FAUST, O. *et al.* Application of infrared thermography in computer aided diagnosis. **Infrared Physics & Technology**, [S. l.], v. 66, p. 160-175, Sept. 2014. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/84587912.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, Heidelberg, Germany, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, Apr 15 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>. Acesso em: 20 set. 2020.

FERNÁNDEZ CUEVAS, I. *et al.* Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: a review. **Infrared Physics & Technology**, [S. l.], v. 71, p. 22-58, Jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2015.02.007>. Acesso em: 20 set. 2020.

FERNÁNDEZ-VAÑES, L. *et al.* Management of differentiated thyroid carcinomas. **Acta Otorrinolaringologica** (English Edition), Barcelona, v. 70, n. 4, p. 200-206, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2018.03.008>. Acesso em: 20 set. 2020.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. Review of generalized linear models. In: FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Applied longitudinal**

analysis. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. Cap. 11, Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119513469.ch11>. Acesso em: 20 set. 2020.

GAO, L. *et al.* Ultrasound risk evaluation of thyroid nodules that are "unspecified" in the 2015 American Thyroid Association management guidelines: a retrospective study. **Medicine**, Baltimore, v. 97, n. 52, p. e13914-e13914, Dec. 2018. Disponível em: [10.1097/MD.00000000000013914](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013914). Acesso em: 20 set. 2020.

GARDNER, D.; SHOBACK, D. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 8.ed. New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill Medical, 2007.

GAVRILOAIA, G.; GAVRILOAIA, M. Spatiotemporal filtering for medical images from an infrared camera. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TELECOMMUNICATIONS AND SIGNAL PROCESSING (TSP), 34., 2011. **[Proceedings...]**. Budapest: IEEE, Aug. 2011. p.381-384. Disponível em: [10.1109/TSP.2011.6043705](https://doi.org/10.1109/TSP.2011.6043705). Acesso em: 20 set. 2020.

GAVRILOAIA, G.; GHEMIGAN, A.; GAVRILOAIA, M.-R. Infrared Signature Analysis of the Thyroid Tumors. *In*: NOVEL OPTICAL INSTRUMENTATION FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS, 4.; SPIE-OSA BIOMEDICAL OPTICS, 2009. **Proceedings...** Munich: Optical Society of America, 2009. v. 7371. Disponível em: https://doi.org/10.1364/ECBO.2009.7371_1F. Acesso em: 20 set. 2020.

GAVRILOAIA, G.; GHEMIGIAN, A. M.; HURDUC, A. E. Early cancer diagnosis by image processing sensors measuring the conductive or radiative heat. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 13., 2009. **Proceedings...** [S. l.]: ICBME, 2009. p.427-430. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-92841-6_105. Acesso em: 20 set. 2020.

GAVRILOAIA, G.; NEAMTU, C.; GAVRILOAIA, M.-R. An improved method for IR image filtering. *In*: ADVANCED TOPICS IN OPTOELECTRONICS, MICROELECTRONICS, AND NANOTECHNOLOGIES, 6, 2012. **Proceedings...** Constanta, Romania: SPIE, 2012. 84112Q. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/12.970360>. Acesso em: 20 set. 2020.

GAVRILOAIA, G. *et al.* Using fractal analyze of thermal signatures for thyroid disease evaluation. *In*: ADVANCED TOPICS IN OPTOELECTRONICS, MICROELECTRONICS, AND NANOTECHNOLOGIES, 5, 2010. **Proceedings...** Constanta, Romania: SPIE, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/12.882294> Acesso em: 20 set. 2020.

GAVRILOAIA, G. V.; GAVRILOAIA, M.-R.; NOVAC, M. L. Bioacoustics response of small benign or malignant nodules. *In*: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 2011. **[Proceedings...]**. Boston, MA: IEEE, 2011. p. 7695-7698. Disponível em: [10.1109/IEMBS.2011.6091896](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091896). Acesso em: 20 set. 2020.

GEORGESCU, R. *et al.* The sensitivity and specificity of fine-needle aspiration in thyroid neoplasia. **Journal of Interdisciplinary Medicine**, [S. l.], v. 2, p. 4, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jim-2017-0047>. Acesso em: 20 set. 2020.

GERASIMOVA-CHECHKINA, E. *et al.* Comparative multifractal analysis of dynamic infrared thermograms and X-ray mammograms enlightens changes in the environment of malignant tumors. **Frontiers in physiology**, Lausanne, Switzerland, v. 7, p. 336-336, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00336/full>. Acesso em: 20 set. 2020.

GHARIB, H. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: 2016 update: executive summary of recommendations. **Endocrine Practice**, Jacksonville, FL, v. 22, n. 5, p. 622-39, May 2016. Disponível em: [10.4158/EP161208.GL](https://doi.org/10.4158/EP161208.GL). Acesso em: 20 set. 2020.

GIRARDI, F. M. Thyroid carcinoma pattern presentation according to age. **International Archives of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 21, p. 38-41, 2017. Disponível em: [10.1055/s-0036-1585095](https://doi.org/10.1055/s-0036-1585095). Acesso em: 20 set. 2020.

GIRARDI, F. M.; SILVA, L. M. D.; FLORES, C. D. A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 85, p. 24-31, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.001>. Acesso em: 20 set. 2020.

GONÇALVES, H. D. A. **Manual de Metodologia da Pesquisa Científica**. São Paulo: 2014.

GONZÁLEZ, J. R.; DAMIÃO, C.; CONCI, A. An infrared thermal images database and a new technique for thyroid nodules analysis. **Studies in Health Technology and Informatics**, Amsterdam, v. 245, p. 384-387, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295121/>. Acesso em: 20 set. 2020.

GONZÁLEZ, J. R. *et al.* An approach for thyroid nodule analysis using thermographic images. In: NG, E. Y. K. e ETEHADTAVAKOL, M. (Ed.). **Application of Infrared to Biomedical Sciences**. Singapore: Springer Singapore, 2017. p.451-475. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-3147-2_26. Acesso em: 20 set. 2020.

GONZÁLEZ, J. R. *et al.* On image registration for study of thyroid disorders by infrared exams. In: INT'L CONF. IP, COMP. VISION, AND PATTERN RECOGNITION, 18., 2018. **[Proceedings...]**. Las Vegas: American Council on

Science and Education, 2018. p. 151-158. Disponível em: <https://csce.ucmss.com/cr/books/2018/LFS/CSREA2018/IPC4164.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

GONZÁLEZ, J. R. *et al.* Analysis of static and dynamic infrared images for thyroid nodules investigation. *In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTER SYSTEMS AND APPLICATIONS*, 16., 2019. **[Proceedings...]**. Abu Dhabi: IEEE; ACS, 2019. p. 1-7. Disponível em: [10.1109/AICCSA47632.2019.9035300](https://doi.org/10.1109/AICCSA47632.2019.9035300). Acesso em: 20 set. 2020.

GURJARPADHYE, A. A. *et al.* Infrared imaging tools for diagnostic applications in dermatology. **SM Journal of Clinical and Medical Imaging**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1-5, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683617/>. Acesso em: 20 set. 2020.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HADDAD, D. S.; BRIOSCHI, M. L.; ARITA, E. S. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. **Dento-maxillo-facial Radiology**, Bethesda, MD, v. 41, n. 8, p. 621-9, Dec. 2012. Disponível em: [10.1259/dmfr/98504520](https://doi.org/10.1259/dmfr/98504520). Acesso em: 20 set. 2020.

HAN, K.; KIM, E.-K.; KWAK, J. Y. 1.5–2 cm tumor size was not associated with distant metastasis and mortality in small thyroid cancer: a population-based study. **Scientific Reports**, London, v. 7, n. 1, p. 46298, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep46298>. Acesso em: 20 set. 2020.

HARDY, J. D.; MUSCHENHEIM, C. The radiation of heat from the human body. iv. the emission, reflection, and transmission of infra-red radiation by the human skin. **The Journal of Clinical Investigation**, Bethesda, MD, v. 13, n. 5, p. 817-831, Sept. 1934. Disponível em: [10.1172/JCI100624](https://doi.org/10.1172/JCI100624). Acesso em: 20 set. 2020.

HAUGEN, B. R. *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, New York, v. 26, n. 1, p. 1-133, Jan. 2016. Disponível em: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020). Acesso em: 20 set. 2020.

HELMY, A.; HOLDMANN, M.; RIZKALLA, M. Application of thermography for non-invasive diagnosis of thyroid gland disease. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, Chicago, v. 55, n. 3, p. 1168-1175, 2008. Disponível em: [10.1109/TBME.2008.915731](https://doi.org/10.1109/TBME.2008.915731). Acesso em: 20 set. 2020.

HEMASHANKARA RAO, B.; SRINIVASA CHAKRAVARTHY, K. Study of incidence in between benign and malignant tumors of solitary thyroid nodule. **International Journal of Research in Medical Sciences**, Gujarat, India, v. 4, n. 12, p. 5288-5293, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20164196>. Acesso em: 20 set. 2020.

HILDEBRANDT, C.; RASCHNER, C.; AMMER, K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. **Sensors**, Basel, Switzerland, v. 10, n. 5, p. 4700-15, 2010. Disponível em: [10.3390/s100504700](https://doi.org/10.3390/s100504700). Acesso em: 20 set. 2020.

HORN-ROSS, P. L. *et al.* Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in california: trends by patient, tumor, and neighborhood characteristics. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, Philadelphia, PA, v. 23, n. 6, p. 1067-1079, 2014. Disponível em: [10.1158/1055-9965.EPI-13-1089](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1089). Acesso em: 20 set. 2020.

HOU, X. M.; CHEN, G.; ZHAO, Y. P. Retrospective analysis of clinical pathology status of minor differentiated thyroid cancer. **Zhonghua Wai Ke Za Zhi**, China, v. 57, n. 5, p. 373-376, May 2019. Disponível em: [10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.05.010). Acesso em: 20 set. 2020.

HSU, P. C. *et al.* Radiative human body cooling by nanoporous polyethylene textile. **Science**, Washington, DC, v. 353, n. 6303, p. 1019-1023, Sept. 2016. Disponível em: [10.1126/science.aaf5471](https://doi.org/10.1126/science.aaf5471). Acesso em: 20 set. 2020.

HUANG, L.-Y. *et al.* Thyroid fine-needle aspiration biopsy and thyroid cancer diagnosis: a nationwide population-based study. **PLoS one**, San Francisco, CA, v. 10, n. 5, p. e0127354-e0127354, 2015. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0127354](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127354). Acesso em: 20 set. 2020.

IACT. **Thermography Guidelines: standards and protocols in clinical thermographic imaging**. Internacional Academy of Clinical Thermology. Redwood City, CA: IACT, 2002. Disponível em: <https://www.iact-org.org/professionals/thermog-guidelines.html>. Acesso em: 20 set. 2020.

IARED, W. *et al.* Reproducibility of a quantitative system for assessing the quality of diagnostic ultrasound. **Radiologia Brasileira**, v. 51, p. 172-177, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010039842018005010002&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 30 out. 2020.

INCA. **Estimativa 2018: a incidência de câncer no Brasil**. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional de Câncer, 2017. 130 p. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>. Acesso em: 20 set. 2020.

JIN, C. *et al.* MRI-based three-dimensional thermal physiological characterization of thyroid gland of human body. **Medical Engineering & Physics**, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 16-25, Jan 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2013.08.003>. Acesso em: 20 set. 2020.

KAKUDO, K. *et al.* The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors: Asian perspectives. **Pathology International**, Richmond, v. 68, n. 12, p. 641-664, Dec. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pin.12737>. Acesso em: 20 set. 2020.

KALISZEWSKI, K. Does every classical type of well-differentiated thyroid cancer have excellent prognosis?: a case series and literature review. **Cancer Management Research**, [S. l.], v. 11, p. 2441-2448, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S198514>. Acesso em: 20 set. 2020.

KANG, S. *et al.* Magnetic resonance imaging features of a juxtaglomerular cell tumor. **Journal of Clinical Imaging Science**, Rochester, NY, v. 5, p. 68-68, 2015. Disponível em: [10.4103/2156-7514.172976](https://doi.org/10.4103/2156-7514.172976). Acesso em: 20 set. 2020.

KARPMAN, H. A. Thermography in diagnosis of thyroid nodule. **JAMA**, [S. l.], v. 216, n. 10, p. 1646-7, Jun. 1971. Disponível em: [10.1001/jama.1971.03180360092023](https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180360092023). Acesso em: 20 set. 2020.

KHODAMORADI, F. *et al.* Incidence, mortality, and risk factors of thyroid cancer in the world: a review. **World Cancer Research Journal**, Miami Beach, FL, p. 5, 2018. Disponível em: <https://www.wcrj.net/article/1093>. Acesso em: 20 set. 2020.

KIM, J.-H. *et al.* Thyroid radiofrequency ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. **Korean Journal of Radiology**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 632-655, Jul.-Aug. 2018. Disponível em: [10.3348/kjr.2018.19.4.632](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.632). Acesso em: 20 set. 2020.

KO, Y. S. *et al.* Diagnostic limitation of Fine-Needle Aspiration (FNA) on indeterminate thyroid nodules can be partially overcome by preoperative molecular analysis: assessment of RET/PTC1 rearrangement in BRAF and RAS wild-type routine air-dried FNA specimens. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Switzerland, v. 18, n. 4, p. 806, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18040806>. Acesso em: 20 set. 2020.

KOBAYASHI, K. *et al.* Calcifications in thyroid tumors on ultrasonography: calcification types and relationship with histopathological type. **Ultrasound International Open**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. E45-E51, 2018. Disponível em: [10.1055/a-0591-6070](https://doi.org/10.1055/a-0591-6070). Acesso em: 20 set. 2020.

LA VECCHIA, C. *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. **International Journal of Cancer**, Heidelberg, Germany, v. 136, n. 9, p. 2187-95, May 2015. Disponível em: [10.1002/ijc.29251](https://doi.org/10.1002/ijc.29251). Acesso em: 20 set. 2020.

LÄÄPERI, E. *et al.* Cold provocation improves breast cancer detection with IR thermography- A pilot study. **Thermology international**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 152-156, 2012. Disponível em: <https://trepo.tuni.fi/bitstream/handle/10024/95049/LISURI-1394553467.pdf;sequence=1>. Acesso em: 20 set. 2020.

LAGALLA, R. *et al.* Echo-color Doppler in thyroid disease. **La Radiologia Medica**, [S. l.], v. 85, n. 5, Suppl. 1, p. 109-13, May 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8332785/>. Acesso em: 20 set. 2020.

LAWSON, J. R. Using thermography responsibly. **CMAJ**, Ottawa, ON, v. 189, n. 27, p. E917, Jul. 2017. Disponível em: [10.1503/cmaj.733213](https://doi.org/10.1503/cmaj.733213). Acesso em: 20 set. 2020.

LAWSON, R. Thermography: a new tool in the investigation of breast lesions. **Canadian Services Medical Journal**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 517-24, Sep 1957.

LEE, Y. H. *et al.* Differentiation between benign and malignant solid thyroid nodules using an US classification system. **Korean Journal of Radiology**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 559-567, Sept./Oct. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3348/kjr.2011.12.5.559>. Acesso em: 20 set. 2020.

LELES, A. C. Q. **Desenvolvimento de procedimento e análise de imagens térmicas para a identificação do câncer de mama**. 2015. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) -- Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/15022/1/DesenvolvimentoProcedimentoAnalise.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

LI, J. *et al.* Diagnostic value of fine-needle aspiration combined with ultrasound for thyroid cancer. **Oncology Letters**, Athens, v. 18, n. 3, p. 2316-2321, 2019. Disponível em: [10.3892/ol.2019.10584](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10584). Acesso em: 20 set. 2020.

LITTELL, R. C.; PENDERGAST, J.; NATARAJAN, R. Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. **Statistics in Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 13, p. 1793-1819, Jul. 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20000715\)19:13<1793::AID-SIM482>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20000715)19:13<1793::AID-SIM482>3.0.CO;2-Q). Acesso em: 20 set. 2020.

LIU, B. *et al.* Is postablation whole-body ¹³¹I scintigraphy still necessary in intermediate-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin <1 ng/mL? **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 86, n. 1, p. 134-140, Jan 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.13158>. Acesso em: 20 set. 2020.

LIU, T. R. *et al.* Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: a clinical study of 50 cases. **PLoS one**, San Francisco, CA, v. 11, n. 10, p. e0164840, Oct.

2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164840>. Acesso em: 20 set. 2020.

LIU, Z. *et al.* Stage II differentiated thyroid cancer is a high-risk disease in patients <45/55 years old. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 104, n. 11, p. 4941-4948, May 2019. Disponível em: [10.1210/jc.2018-02809](https://doi.org/10.1210/jc.2018-02809). Acesso em: 20 set. 2020.

LUZ, T. G. R.; CONINCK, J. C. P.; ULBRICHT, L. Análise de termogramas de mama para identificar tumores malignos e benignos. *In*: SIMPÓSIO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 12.; SIMPÓSIO DE INSTRUMENTAÇÃO E IMAGENS MÉDICAS, 9., 2019. **Anais...** Uberlândia: SEB, 2019. v. 1. p. 1-4. Disponível em: [10.5281/zenodo.3457625](https://doi.org/10.5281/zenodo.3457625). Acesso em: 20 set. 2020.

MA, J. *et al.* Ultrasound image-based thyroid nodule automatic segmentation using convolutional neural networks. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, [S. l.] v. 12, n. 11, p. 1895-1910, Nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1649-7>. Acesso em: 20 set. 2020.

MAHAJAN, P; MADHE, S. Hypo and hyperthyroid disorder detection from thermal images using Bayesian Classifier. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN COMMUNICATION AND COMPUTING TECHNOLOGIES (ICACACT), 2014. [**Proceedings...**]. Mumbai: IEEE, 2014. p. 1- 4. Disponível em: [10.1109/EIC.2015.7230721](https://doi.org/10.1109/EIC.2015.7230721). Acesso em: 10 jul. 2020.

MASUOKA, H. *et al.* Innervation of the cricothyroid muscle by the recurrent laryngeal nerve. **Head & Neck**, v. 38 Suppl 1, p. E441-5, Apr. 2016. Disponível em: [https://doi-org.ez48.periodicos.capes.gov.br/10.1002/hed.24015](https://doi.org/10.1002/hed.24015). Acesso em: 20 set. 2020.

MAXWELL, C.; SIPOS, J. A. Clinical diagnostic evaluation of thyroid nodules. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 61-84, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.001>. Acesso em: 20 set. 2020.

McDOW, A. D.; PITT, S. C. Extent of surgery for low-risk differentiated thyroid cancer. **Surgical Clinics of North America**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 599-610, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.003>. Acesso em: 20 set. 2020.

MIDDLETON, W. D. *et al.* Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association Guidelines. **American Journal of Roentgenology**, v. 210, n. 5, p. 1148-1154, May 2018. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.17.18822>. Acesso em: 20 set. 2020.

- MILLER, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, GA, v. 69, n. 5, p. 363-385, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21565>. Acesso em: 20 set. 2020.
- MITTAL, M. *et al.* Thyroid nodule: approach and management. In: AGRAWAL, N. K. (Ed.). *Goiter: causes and treatment*. [London]: IntechOpen, 2020. Cap. 6. Disponível em: [10.5772/intechopen.91627](https://doi.org/10.5772/intechopen.91627). Acesso em: 20 set. 2020.
- MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. **Statistical Modelling**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 235-269, Dec. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1471082X0100100402>. Acesso em: 20 set. 2020.
- MORALES-CERVANTES, A. *et al.* An automated method for the evaluation of breast cancer using infrared thermography. **EXCLI journal**, Dortmund, v. 17, p. 989-998, 2018. Disponível em: [10.17179/excli2018-1735](https://doi.org/10.17179/excli2018-1735). Acesso em: 20 set. 2020.
- MORAN, M. B. H. *et al.* Identification of thyroid nodules in infrared images by convolutional neural networks. In: INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS, 2018. **[Proceedings...]**. Rio de Janeiro: [IEEE], 2018. p. 1-7. Disponível em: [10.1109/IJCNN.2018.8489032](https://doi.org/10.1109/IJCNN.2018.8489032). Acesso em: 20 set. 2020.
- MOSCA, L. *et al.* Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Clinics**, São Paulo, v. 73, 2018. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e370](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e370). Acesso em: 20 set. 2020.
- NAIK, D.; JEBASINGH, K. F.; THOMAS, N. Management of thyroid nodules in adults. **Current Medical Issues**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 42-47, Apr. 2018. Disponível em: [10.4103/cmi.cmi_21_18](https://doi.org/10.4103/cmi.cmi_21_18). Acesso em: 20 set. 2020.
- NARDI, F. *et al.* Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. **Journal of Endocrinological Investigation**, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 593-599, May 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789536/>. Acesso em: 07 jul. 2020.
- NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized linear models. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)**, London, v. 135, n. 3, p. 370-384, 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/2344614>. Acesso em: 20 set. 2020.
- NILSSON, M.; FAGMAN, H. Development of the thyroid gland. **Development**, v. 144, n. 12, p. 2123-2140, Jun. 2017. Disponível em: [10.1242/dev.145615](https://doi.org/10.1242/dev.145615). Acesso em: 20 set. 2020.

NOWAKOWSKI, A.; KACZMAREK, M. Active dynamic thermography: problems of implementation in medical diagnostics. **Quantitative Infrared Thermography Journal**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 89-106, 2011. Disponível em: <https://doi-org.ez48.periodicos.capes.gov.br/10.3166/qirt.8.89-106>. Acesso em: 10 jul. 2020.

OLIVEIRA, R. A. D.; SILVA, A. P. B. D. William Herschel, os raios invisíveis e as primeiras ideias sobre radiação infravermelha. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 1-11, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-11172014000400022>. Acesso em: 20 set. 2020.

OLSON, E. *et al.* Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. **Cureus**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. e4127-e4127, 2019. Disponível em: [10.7759/cureus.4127](https://doi.org/10.7759/cureus.4127). Acesso em: 20 set. 2020.

OTA, H. *et al.* Phantom nodules detected by ultrasound examination of the neck: the possibility of ectopic cervical thymic tissue in adults. **Ultrasound international open**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. E119-E123, 2018. Disponível em: [10.1055/a-0747-6453](https://doi.org/10.1055/a-0747-6453). Acesso em: 20 set. 2020.

PARICHARTTANAKUL, N. M. *et al.* Unveiling a novel biomarker panel for diagnosis and classification of well-differentiated thyroid carcinomas. **Oncology Reports**, Athens, v. 35, n. 4, p. 2286-2296, Apr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4567>. Acesso em: 20 set. 2020.

PAULA, G. A. **Modelos de regressão com apoio computacional**. [São Paulo: IME/USP, 2013]. Disponível em: https://www.ime.usp.br/~giapaula/texto_2013.pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

PEDROSO, L.; PIMENTA NETO, F.; ARAÚJO, M. Ivestigação sobre o funcionamento de um termômetro digital de baixo custo. **Revista Brasileira de Física Tecnológica Aplicada**, Ponta Grossa, v. 1, n. 2, 2014. Disponível em: [10.3895/S2358-00892014000200002](https://doi.org/10.3895/S2358-00892014000200002). Acesso em: 20 set. 2020.

PELLEGRITI, G. *et al.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, [S. l.], v. 2013, p. 10, May 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/965212>. Acesso em: 20 set. 2020.

RABAL FUEYO, A. *et al.* Diagnostic accuracy of ultrasound and fine-needle aspiration in the study of thyroid nodule and multinodular goitre. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. e00024, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/edm2.24>. Acesso em: 20 set. 2020.

RAHAL, A. J. *et al.* Correlation of thyroid imaging reporting and data system [TI-RADS] and fine needle aspiration: experience in 1,000 nodules. **Einstein**, São Paulo,

v. 14, n. 2, p. 119-23, Apr.-Jun. 2016. Disponível em: [10.1590/S1679-45082016AO3640](https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3640). Acesso em: 20 set. 2020.

RAJMANOVA, P.; NUDZIKOVA, P.; VALA, D. Application and technology of thermal image camera in Medicine. **IFAC-PapersOnLine**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 492-497, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2015.07.083>. Acesso em: 20 set. 2020.

RAMIREZ-TORRES, A. *et al.* The role of malignant tissue on the thermal distribution of cancerous breast. **Journal of Theoretical Biology**, v. 426, p. 152-161, Aug. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.05.031>. Acesso em: 20 set. 2020.

RAMLI, N. S. F. *et al.* Analyses of antioxidant status and nucleotide alterations in genes encoding antioxidant enzymes in patients with benign and malignant thyroid disorders. **PeerJ**, San Diego, v. 5, p. e3365, 2017. Disponível em: [10.7717/peerj.3365](https://doi.org/10.7717/peerj.3365). Acesso em: 20 set. 2020.

RASKIN, M. M.; MARTINEZ-LOPEZ, M. Thermographic patterns of the breast: a critical analysis of interpretation. **Radiology**, Oak Brook, IL, v. 121, n. 3, p. 553-5, Dec 1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/121.3.553>. Acesso em: 20 set. 2020.

REN, J. *et al.* Degenerating thyroid nodules: ultrasound diagnosis, clinical significance, and management. **Korean journal of radiology**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 947-955, 2019. Disponível em: [10.3348/kjr.2018.0599](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0599). Acesso em: 20 set. 2020.

RISKALLA, J. *et al.* Computer simulation/practical models for human thyroid thermographic imaging. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 246-256, Apr. 2015. Disponível em: [10.4236/jbise.2015.84024](https://doi.org/10.4236/jbise.2015.84024). Acesso em: 20 set. 2020.

RODRIGUES, F. G. F.; BRIZOLA, A. Radiação de baixa frequência e possível influência nociva a sistemas biológicos. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 41, n. 3, 2019. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2018-0289](https://dx.doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2018-0289). Acesso em: 20 set. 2020.

RODRIGUES, A. D. J. **Metodologia científica**: completo e essencial para a vida universitária. São Paulo: Avercamp, 2006.

RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, H. *et al.* Evaluación de la precisión diagnóstica de la punción aspiración con aguja fina en pacientes con nódulo tiroideo. **Biosalud**, Manizales, v. 16, n. 1, p. 11-18, ene.-jun. 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.17151/biosa.2017.16.1.3](https://dx.doi.org/10.17151/biosa.2017.16.1.3). Acesso em: 20 set. 2020.

ROLDAN, K. E.; PIEDRAHITA, M. A. O.; BENITEZ, H. D. Design and implementation of a protocol for acquisition and processing of infrared images obtained from hands. *In*: SYMPOSIUM OF SIGNALS, IMAGES AND ARTIFICIAL VISION, 11-13 Sept.

2013. **[Proceedings...]**. Bogotá: IEEE: 2013. p.1-7. Disponível em: [10.1109/STSIVA.2013.6644944](https://doi.org/10.1109/STSIVA.2013.6644944). Acesso em: 20 set. 2020.

ROMANOVSKY, A. A. Skin temperature: its role in thermoregulation. **Acta Physiologica**, [S. l.], v. 210, n. 3, p. 498-507, Mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apha.12231>. Acesso em: 20 set. 2020.

ROSÁRIO, P. W. *et al.* Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 240-264, Jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400002>. Acesso em: 10 jul. 2020.

ROSSATO, M.; BUREI, M.; VETTOR, R. Neck thermography in the differentiation between diffuse toxic goiter during methimazole treatment and normal thyroid. **Endocrine**, [S. l.], v. 48, n. 3, p. 1016-7, Apr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0305-z>. Acesso em: 20 set. 2020.

RUSS, G. *et al.* European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. **European Thyroid Journal**, Basel, Switzerland, v. 6, n. 5, p. 225-237, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000478927>. Acesso em: 20 set. 2020.

SAHU, N.; PADHY, R. N. Bayesian analysis of high-resolution ultrasonography and guided fine needle aspiration cytology in diagnosis of palpable thyroid nodules. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 84, p. 20-27, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.010>. Acesso em: 20 set. 2020.

SALDIVA, P. H. N.; VERAS, M. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 32, n. 92, p. 47-61, Jan./Apr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-4014.20180005>. Acesso em: 20 set. 2020.

SAMUELS, B. I. Thermography: a valuable tool in the detection of thyroid disease. **Radiology**, Oak Brook, IL, v. 102, n. 1, p. 59-62, Jan. 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/102.1.59>. Acesso em: 20 set. 2020.

SANCHES, I. J. *et al.* 3D image fusion using MRI/CT and infrared images. **Brazilian Journal of Biomedical Engineering**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 298-308, ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/rbeb.2013.031>. Acesso em: 20 set. 2020.

SANTISTEBAN, P.; ŽARKOVIĆ, M. 40th Annual Meeting of the European Thyroid Association. **European Thyroid Journal**, Basel, Switzerland, v. 6, n. Suppl 1, p. 23-118, 2017. Disponível em: [10.1159/000477987](https://doi.org/10.1159/000477987). Acesso em: 20 set. 2020.

SCHADECK, C. A.; GANACIM, F.; ULBRICHT, L. Processamento semiautomático de termogramas. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO INTERDISCIPLINAR DE CIÊNCIA

E TECNOLOGIA, 1., 2020. **Anais...** [S.l.]: CoBICET, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/344058998> Processamento semiautomatizado de termogramas. Acesso em: 20 set. 2020.

SHEN W, WANG Z, TANG H, et al. Volume estimates by imaging methods: Model comparisons with visible woman as the reference. *Obes Res.* 2003;11:217225.

SCHENKE, S. *et al.* Risk stratification of thyroid nodules using the thyroid imaging reporting and data system (TIRADS): the omission of thyroid scintigraphy increases the rate of falsely suspected lesions. **Journal of Nuclear Medicine**, [S. l.], v. 60, n. 3, p. 342-347, Mar 2019. Disponível em: [10.2967/jnumed.118.211912](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.211912). Acesso em: 20 set. 2020.

SEBASTIAO, C. K.; ULBRICHT, L. Termografia como método para auxílio diagnóstico do câncer de tireoide. **Pan American Journal of Medical Thermology**, [S. l.], v. 5, p. 19-26, 2018. Disponível em: <https://www.abraterm.com.br/revista/index.php/PAJMT/article/view/71>. Acesso em: 20 set. 2020.

SEBASTIAO, C. K. **Termografia como método para auxílio diagnóstico do câncer de tireoide.** 2020. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2020.

SEHOVIC, S. *et al.* Comparison between ultrasound, scintigraphy and cytological puncture in diagnostics of thyroid gland nodules. **Medical Archives**, Bosnia, v. 67, n. 3, p. 198-201, 2013. Disponível em: [10.5455/medarh.2013.67.198-201](https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.198-201). Acesso em: 20 set. 2020.

SEIB, C. D.; SOSA, J. A. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 23-35, Mar 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>. Acesso em: 20 set. 2020.

SHEN, J. *et al.* Establishment of magnetic resonance imaging 3D reconstruction technology of orbital soft tissue and its preliminary application in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 88, n. 5, p. 637-644, May 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.13564>. Acesso em: 20 set. 2020.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, GA, v. 69, n. 1, p. 7-34, Jan. 2019. Disponível em: [10.3322/caac.21551](https://doi.org/10.3322/caac.21551). Acesso em: 20 set. 2020.

SINGER, J.M., NOBRE, J.S. E ROCHA, F.M.M. (2018). **Análise de Dados Longitudinais** <http://www.ime.usp.br/~jmsinger/MAE0610/Singer&Nobre&Rocha2018jun.pdf> Acesso em: 20 set. 2020.

SOBOTTA, Atlas de Anatomia Humana, volume 1 / editado por R. Putz e R. Pabst, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SONG, J. S. A.; HART, R. D. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: determining when it is necessary. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 127-128, 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/29449244>. Acesso em: 20 set. 2020.

SONG, S.; KIM, H.; AHN, S. H. Role of immunohistochemistry in fine needle aspiration and core needle biopsy of thyroid nodules. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 224-230, May 2019. Disponível em: [10.21053/ceo.2018.01011](https://doi.org/10.21053/ceo.2018.01011). Acesso em: 20 set. 2020.

SOULEN, R. L. *et al.* Angiography, ultrasound, and thermography in the study of peripheral vascular disease. **Radiology**, Oak Brook, IL, v. 105, n. 1, p. 115-9, Oct 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/105.1.5>. Acesso em: 20 set. 2020.

SOUZA, M. A. *et al.* Combining 3D models with 2D infrared images for medical applications. *In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY (EMBC), 37., 2015. [Proceedings...]*. Milan: IEEE, 2015. p. 2395-2398. Disponível em: [10.1109/EMBC.2015.7318876](https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318876). Acesso em: 20 set. 2020.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2015. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>. Acesso em: 20 set. 2020.

STRAKOWSKA, M.; STRAKOWSKI, R.; STRZELECKI, M. Thermal-time constant imaging in cold-stress screening. *In: SIGNAL PROCESSING: ALGORITHMS, ARCHITECTURES, ARRANGEMENTS, AND APPLICATIONS, 2015, Poznan, Poland. [Proceedings...]*. Poznan, Poland: IEEE, Sept. 2015. p.62-65. Disponível em: [10.1109/SPA.2015.7365134](https://doi.org/10.1109/SPA.2015.7365134). Acesso em: 20 set. 2020.

STRZELECKI, M. *et al.* Cold Provocation and Active Thermography in Medical Screening. **Computational Methods in Science and Technology**, [S. l.], v. 23, n. 1, p 65-71, 2017. Disponível em: [10.12921/cmst.2017.0000007](https://doi.org/10.12921/cmst.2017.0000007). Acesso em: 20 set. 2020.

SUN, L.-M. *et al.* Uterine fibroids increase the risk of thyroid cancer. **International journal of environmental research and public health**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 3821,

May 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17113821>. Acesso em: 20 set. 2020.

SURRIAH, M. H. *et al.* Evaluation of solitary thyroid nodule by clinical presentation, fine needle aspiration cytology and thyroid scan. **International Surgery Journal**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 1429-1435, May 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20191509>. Acesso em: 20 set. 2020.

TANSEY, E. A.; JOHNSON, C. D. Recent advances in thermoregulation. **Advances in Physiology Education**, Rockville, MD, v. 39, n. 3, p. 139-48, Sept. 2015. Disponível em: [10.1152/advan.00126.2014](https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014). Acesso em: 20 set. 2020.

TESSLER, F. N. *et al.* ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **Journal of the American College of Radiology**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 587-595, May 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>. Acesso em: 20 set. 2020.

TIPLER, P. A.; LLEWELLYN, R. A. **Física moderna**. (Volume 1)-Mecânica, Oscilações e Ondas, Termodinâmica. LTC, 2010. ISBN 9788521617686.

TUMINELLO, S. *et al.* Increased incidence of thyroid cancer among world trade center first responders: a descriptive epidemiological assessment. **International journal of environmental research and public health**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 1258, Apr. 2019. Disponível em: [10.3390/ijerph16071258](https://doi.org/10.3390/ijerph16071258). Acesso em: 20 set. 2020.

UMEMNEKU CHIKERE, C. M. *et al.* Diagnostic test evaluation methodology: a systematic review of methods employed to evaluate diagnostic tests in the absence of gold standard: an update. **PLoS one**, San Francisco, CA, v. 14, n. 10, p. e0223832-e0223832, Oct. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223832>. Acesso em: 20 set. 2020.

VACCARELLA, S. *et al.* The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. **Thyroid**, New York, v. 25, n. 10, p. 1127-36, Oct. 2015. Disponível em: [10.1089/thy.2015.0116](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0116). Acesso em: 20 set. 2020.

VALENTE, M. F.; CAPELA-COSTA, J. Carcinoma anaplásico da tiróide: tendências atuais e perspectivas futuras. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, [S. l.], v. 41, p. 29-39, jun. 2017. Disponível em: <https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/672>. Acesso em: 20 set. 2020.

WETTASINGHE, M. C. *et al.* Diagnostic accuracy of ultrasound characteristics in the identification of malignant thyroid nodules. **BMC Research Notes**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 193, Apr. 2019. Disponível em: [10.1186/s13104-019-4235-y](https://doi.org/10.1186/s13104-019-4235-y). Acesso em: 20 set 2020.

XU, L. *et al.* Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. **Cancer**, Atlanta, v. 118, n. 5, p. 1228-1235, Jul. 2012. Disponível em: <https://doi-org.ez48.periodicos.capes.gov.br/10.1002/cncr.26398>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZAMORA, E. A.; KHARE, S.; CASSARO, S. Thyroid Nodule. In: STATPEARLS. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571043/>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZHANG, Z. *et al.* Hypothalamic effects of thyroid hormone. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 458, p. 143-148, Dec. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.018>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZHONG-SHAN, D.; JING, L. Enhancement of thermal diagnostics on tumors underneath the skin by induced evaporation. *In*: IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY ANNUAL CONFERENCE, 27., 2005. **[Proceedings...]**. Shangai: IEEE, 2005. p.7525-7528. Disponível em: [10.1109/IEMBS.2005.1616253](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1616253). Acesso em: 20 set. 2020.

ZIESSMAN, H. A. *et al.* Radiopharmaceuticals. In: ZIESSMAN, H. *et al.* (Ed.). **Nuclear Medicine: the requisites**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. Disponível em: <https://www.us.elsevierhealth.com/nuclear-medicine-the-requisites-9780323082990.html>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZIVCAK, M. *et al.* Photosynthetic electron transport and specific photoprotective responses in wheat leaves under drought stress. **Photosynthesis Research**, [S. l.], v. 117, p. 529-546, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11120-013-9885-3>. Acesso em: 20 set. 2020.

APÊNDICE A - Ficha de Anamnese



Ministério da Educação
 Universidade Tecnológica Federal do
 Paraná
 Campus Curitiba
 Direção de Pós-Graduação
 Programa de Pós-Graduação em
 Engenharia Biomédica



Ficha de Anamnese

1. Dados pessoais, históricos e gerais do exame:
 - (a) Sexo: () feminino () masculino
 - (b) Data de Nascimento: _____
 - (c) Data do exame: _____
 - (d) Tabagismo: () Sim Horário do último cigarro: () Não Parou: Data _____
 - (e) Antecedente familiar:
 - () sem histórico () Hipotireoidismo
 - () Hipertireoidismo () neoplasia de tireoide
 - (f) Antecedente radiação: Exposição do paciente às radiações, principalmente na região do pescoço Sim () Não ()
 - (g) Comorbidades:
 - () hipertensão arterial sistêmica () pan-hipopituitarismo
 - () diabetes mellitus Tipo 2 () Tipo 1 () () pré-diabetes
 - () doença inflamatória da pele (psoríase) () osteoporose
 - () hipotireoidismo () hipertireoidismo
 - () outra: _____
 - (h) Medicações em uso: _____

2. Dados dos exames clínicos de sangue:
 - (a) Quantidade do hormônio estimulador da tireóide (TSH): _____
 - (b) Dosagem de tiroxina livre (T4 livre): _____
 - (c) Quantidade de anticorpos anti-tireóideos (Anti-TPO): _____
 - (d) Quantidade de anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-TG): _____
 - (e) Quantidade do hormônio calcitonina: _____

3. Características ultrassonográficas de cada nódulo:
 - (a) Localização: _____
 - (b) Tamanho: Largura _____ comprimento _____ (em centímetros).
 - (c) Ecogeneidade: _____

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Título do projeto: Aplicação de técnicas matemáticas no reconhecimento de padrões em Termograma Dinâmico de Tireoide.
2. Desenho do estudo e objetivo (s): Pretende-se analisar padrões de termogramas dinâmicos de tireoide buscando a identificação de tecidos alterados. O estudo será conduzido pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná em parceria com o Hospital Erasto Gaertner.
3. Será realizada uma aclimação da temperatura do corpo a temperatura ambiente durante quinze minutos. Neste período, será respondido um questionário de anamnese e será verificado se você se enquadra nos critérios de inclusão/exclusão do estudo.
4. Será aferida a temperatura central com um termômetro digital sem contato (G-TECH). Serão coletados dados do seu prontuário referentes a laudos de ultrassonografia da tireoide. A região do pescoço será exposta ao estresse por frio (bolsa de água fria) e posteriormente gravada, acompanhando o tempo de reaquecimento por 15 minutos (120 imagens por minuto) com a utilização de uma câmera térmica infravermelha marca Fluke modelo Ti 400.
5. Informamos que neste estudo haverá a possibilidade de você sentir-se constrangido (a) em responder alguma pergunta do questionário ou durante a coleta das imagens termográficas. Buscando minimizar esta situação, a coleta das imagens será realizada em sala reservada.
6. Não haverá benefício direto para você ao participar do estudo, pois se trata de uma pesquisa experimental testando o reconhecimento de padrões de temperatura da tireoide. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para o auxílio no diagnóstico de neoplasias de tireoide.
7. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador "Gleidson Brandão Oselame", que pode ser encontrada no endereço Av. Silva Jardim, 807 bloco V3 e no telefone "41-988741267". Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner– R Dr. Ovande do Amaral, 201. – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.
8. É garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Você tem o direito de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente individualmente.

10. Você tem o direito de ser mantido (a) atualizado (a) sobre os resultados parciais do estudo.

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13. Existe o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Aplicação de técnicas matemáticas no reconhecimento de padrões em Termograma Dinâmico de Tireoide.

Eu discuti com o Sr. Gleidson Brandão Oselame sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data __/__/__
Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data __/__/__
Assinatura da testemunha

_____ Data __/__/__
Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE C - Termo de Consentimento para uso da imagem

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA USO DE IMAGEM

1. Título do projeto: Aplicação de técnicas matemáticas no reconhecimento de padrões em Termograma Dinâmico de Tireoide.
2. Desenho do estudo e objetivo (s): Pretende-se analisar padrões de termogramas dinâmicos de tireoide buscando a identificação de tecidos alterados. O estudo será conduzido pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná em parceria com o Hospital Erasto Gaertner.
3. Será realizada uma aclimação da temperatura do corpo a temperatura ambiente durante quinze minutos. Neste período, será respondido um questionário de anamnese e será verificado se você se enquadra nos critérios de inclusão/exclusão do estudo.
4. Será aferida a temperatura central com um termômetro digital sem contato (G-TECH). Serão coletados dados do seu prontuário referentes a laudos de ultrassonografia da tireoide. A região do pescoço será exposta ao estresse por frio (bolsa de água fria) e posteriormente gravada, acompanhando o tempo de reaquecimento por 15 minutos (120 imagens por minuto) com a utilização de uma câmera térmica infravermelha marca Fluke modelo Ti 400.
5. Informamos que neste estudo haverá a possibilidade de você sentir-se constrangido (a) em responder alguma pergunta do questionário ou durante a coleta das imagens termográficas. Buscando minimizar esta situação, a coleta das imagens será realizada em sala reservada.
6. Não haverá benefício direto para você ao participar do estudo, pois se trata de uma pesquisa experimental testando o reconhecimento de padrões de temperatura da tireoide. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para o auxílio no diagnóstico de neoplasias de tireoide.
7. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador Gleidson Brandão Oselame, que pode ser encontrada no endereço Av. Silva Jardim, 807 bloco V3 e no telefone 41 988741267. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner– R Dr. Ovande do Amaral, 201. – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.
8. É garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Você tem o direito de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente individualmente.

10. Você tem o direito de ser mantido (a) atualizado (a) sobre os resultados parciais do estudo.

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13. Existe o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Aplicação de técnicas matemáticas no reconhecimento de padrões em Termograma Dinâmico de Tireoide.

Eu discuti com o Sr. Gleidson Brandão Oselame sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data __/__/__

Assinatura da testemunha

Data __/__/__

Assinatura do Pesquisador

Data __/__/__

APÊNDICE D – Análise em escala logarítmica- tempo- tipo e tamanho do tumor

```

> head(entrada[entrada$Tam=="P",])
  Tam Nome Time Pixels Tumor IDADE PAAF Bethesda TI_RADS TMPesc LogPX
1   P  4M 0.00   983     M   53    0         5         3   37.4 6.890609
2   P  4M 0.05    79     M   53    0         5         3   37.4 4.369448
3   P  4M 0.50   142     M   53    0         5         3   37.4 4.955827
4   P  4M 1.00   173     M   53    0         5         3   37.4 5.153292
5   P  4M 1.50   195     M   53    0         5         3   37.4 5.273000
6   P  4M 2.00   214     M   53    0         5         3   37.4 5.365976
> head(entrada[entrada$Tam=="M",])
  Tam Nome Time Pixels Tumor IDADE PAAF Bethesda TI_RADS TMPesc LogPX
91  M   1M 0.00   385     M   65    0         5         4   37.81 5.953243
92  M   1M 0.05    38     M   65    0         5         4   37.81 3.637586
93  M   1M 0.50   124     M   65    0         5         4   37.81 4.820282
94  M   1M 1.00   148     M   65    0         5         4   37.81 4.997212
95  M   1M 1.50   175     M   65    0         5         4   37.81 5.164786
96  M   1M 2.00   267     M   65    0         5         4   37.81 5.587249
> head(entrada[entrada$Tam=="G",])
  Tam Nome Time Pixels Tumor IDADE PAAF Bethesda TI_RADS TMPesc LogPX
191 G   2M 0.00   859     M   67    1         3         3   39.33 6.755769
192 G   2M 0.05   149     M   67    1         3         3   39.33 5.003946
193 G   2M 0.50   227     M   67    1         3         3   39.33 5.424950
194 G   2M 1.00   323     M   67    1         3         3   39.33 5.777652
195 G   2M 1.50   349     M   67    1         3         3   39.33 5.855072
196 G   2M 2.00   391     M   67    1         3         3   39.33 5.968708
>

```

APÊNDICE E - Modelo longitudinal com efeito aleatório sem o grupo controle

```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: LogPX ~ Time + (1 | Tumor)
Data: entradaSC

REML criterion at convergence: 574.8

Scaled residuals:
  Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.5863 -0.6721 -0.0864  0.6438  3.4098

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
 Tumor  (Intercept) 1.061e-16 1.030e-08
 Residual                3.833e-01 6.191e-01
Number of obs: 301, groups: Tumor, 2

Fixed effects:
              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
(Intercept)  5.12825    0.06164 299.00000  83.201  <2e-16 ***
Time         0.15258    0.01599 299.00000   9.541  <2e-16 ***
---
signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
(Intr)
Time -0.815
convergence code: 0
boundary (singular) fit: see ?issingular

```

APÊNDICE F– Modelo longitudinal com efeito aleatório com o grupo controle

```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: LogPX ~ Time + (1 | Tumor)
Data: entrada3

REML criterion at convergence: 766.5

scaled residuals:
  Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.7732 -0.6250 -0.0444  0.6271  3.3430

Random effects:
 Groups   Name      Variance Std.Dev.
 Tumor   (Intercept) 2.3204   1.5233
 Residual                0.4532   0.6732
Number of obs: 364, groups: Tumor, 3

Fixed effects:
              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
(Intercept)  5.90167    0.88185    2.01114  6.692  0.0213 *
Time         0.19221    0.01581  359.99840 12.155 <2e-16 ***
---
signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr)
Time -0.056

```

APÊNDICE G - Matriz da correlação temporal

```
> cor(mtx)
      pre      T0      T05      T1      T15      T2      T25      T3
pre 1.0000000 0.06932474 0.02002248 0.1597952 0.1544486 0.1401766 0.2510755 0.1790820
T0 0.06932474 1.0000000 0.88137754 0.8247497 0.8058349 0.7351903 0.6519099 0.6244755
T05 0.02002248 0.88137754 1.0000000 0.9072148 0.8895268 0.8000300 0.7552662 0.7427392
T1 0.15979524 0.82474975 0.90721485 1.0000000 0.9756642 0.8942454 0.8962837 0.8906383
T15 0.15444864 0.80583486 0.88952678 0.9756642 1.0000000 0.9346302 0.9255875 0.9259639
T2 0.14017661 0.73519034 0.80003002 0.8942454 0.9346302 1.0000000 0.9560016 0.8893289
T25 0.25107547 0.65190993 0.75526622 0.8962837 0.9255875 0.9560016 1.0000000 0.9347699
T3 0.17908200 0.62447547 0.74273915 0.8906383 0.9259639 0.8893289 0.9347699 1.0000000
```

APÊNDICE H- Análise longitudinal para $t < 0$, ref.

```
> model1 = lme(fixed =LogPX ~ Time, random = ~1 | Tumor, data = entrada3)
> sumModel1 = summary(model1); sumModel1
Linear mixed-effects model fit by REML
Data: entrada3
      AIC      BIC    logLik
1021.92 1038.157 -506.9601

Random effects:
Formula: ~1 | Tumor
      (Intercept) Residual
StdDev: 3.421197e-05 0.7793198

Fixed effects: LogPX ~ Time
      Value Std.Error DF t-value p-value
(Intercept) 5.407587 0.06253252 427 86.47639 0.0000
Time         0.076387 0.02768918 427  2.75873 0.0061
Correlation:
      (Intr)
Time -0.799

Standardized Within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.2761128 -0.6398726 -0.1433134  0.5061356  5.0658187

Number of Observations: 430
Number of Groups: 2
```

APÊNDICE I- Modelos longitudinais para $t > 0$, escala em pixel

```

Number of Groups: 2
> # Modelo linear de efeitos mistos ajustado por probabilidade máxima (TUMOR)
> model.d <- lme (Pixels ~ T4.Livre + TSH + Time, data = entrada3, random = ~ Time | Tumor, method = "ML")
> summary(model.d)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: entrada3
      AIC      BIC    logLik
3584.602 3611.604 -1784.301

Random effects:
Formula: ~Time | Tumor
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
          StdDev      Corr
(Intercept) 3.808239e-02 (Intr)
Time        7.470983e-03 0
Residual    9.360928e+02

Fixed effects: Pixels ~ T4.Livre + TSH + Time
          Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 549.9653 108.68151 211  5.060341 0.0000
T4.Livre    54.1491  37.92013 211  1.427979 0.1548
TSH         0.1046   0.20039 211  0.521918 0.6023
Time       -190.4823  51.49731 211 -3.698879 0.0003
Correlation:
          (Intr) T4.Lvr TSH
T4.Livre -0.495
TSH      -0.316  0.036
Time     -0.563  0.000  0.000

Standardized within-group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-0.8253211 -0.3953988 -0.1353127  0.1127433  9.7655442

Number of Observations: 216
Number of Groups: 2
> # Modelo linear de efeitos mistos ajustado por probabilidade máxima (TUMOR)
> model.e <- lme (Pixels ~ Time, data = entrada3, random = ~ Time | Tumor, method = "ML")
> summary(model.e)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: entrada3
      AIC      BIC    logLik
3582.893 3603.145 -1785.446

Random effects:
Formula: ~Time | Tumor
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
          StdDev      Corr
(Intercept) 3.871397e-02 (Intr)
Time        7.721598e-03 0
Residual    9.410696e+02

Fixed effects: Pixels ~ Time
          Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 641.9524  89.78411 213  7.230488 0e+00
Time       -190.4823  51.52861 213 -3.696632 3e-04
Correlation:
          (Intr)
Time     -0.689

```

APÊNDICE J – Testes para análise de covariáveis

```

>
> print(fit, digits=2, cutoff=.3, sort=TRUE)

Call:
factanal(x = pacientes2, factors = n.factors, scores = c("regression"), rotation = "none")

Uniquenesses:
      TABAGISTA      ANT.FAM      NEOP.FAM      COMORBIDADES
      0.57          0.15          0.14          0.40
COMORBIDADES._TIREOIDE  TPT_CENTRAL      TSH
      0.51          0.00          0.63

Loadings:
      Factor1 Factor2 Factor3
ANT.FAM      0.88
NEOP.FAM      0.83      -0.35
COMORBIDADES._TIREOIDE      0.63
TPT_CENTRAL      -1.00
COMORBIDADES      0.42      0.60
TABAGISTA      -0.33      0.40      -0.41
TSH      -0.36      0.45

      Factor1 Factor2 Factor3
SS loadings      1.91      1.71      0.98
Proportion Var      0.27      0.24      0.14
Cumulative Var      0.27      0.52      0.66

Test of the hypothesis that 3 factors are sufficient.
The chi square statistic is 3.27 on 3 degrees of freedom.
The p-value is 0.352

```

APÊNDICE K- Teste comparativo de duas variâncias

```
> var(Maligno)
[1] 1.187486
> var(Benigno)
[1] 2.211972
> var.test(Benigno,Maligno)

      F test to compare two variances

data: Benigno and Maligno
F = 1.8627, num df = 247, denom df = 81, p-value = 0.001321
alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 1.282595 2.618595
sample estimates:
ratio of variances
      1.862736
```