



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

JOELLE FEIJÓ DE FRANÇA

**ESTUDO DA ESPECTROSCOPIA DE DIFUSÃO DO INFRAVERMELHO PARA A
AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO CUTÂNEO PROVOCADO PELA
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Recife

2018

JOELLE FEIJÓ DE FRANÇA

**ESTUDO DA ESPECTROSCOPIA DE DIFUSÃO DO INFRAVERMELHO PARA A
AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO CUTÂNEO PROVOCADO PELA
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, na Universidade de Pernambuco, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção de mestre em Bioengenharia.

Área de concentração: Bioengenharia.

Orientador: Prof. Dra. Patrícia Silva Lessa.

Coorientador: Prof. Dr. Emery Cleiton Cabral Correia Lins.

Recife

2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária Margareth Malta, CRB-4 / 1198

F814e	França, Joelle Feijó de. Estudo da espectroscopia de difusão do infravermelho para a avaliação do comprometimento cutâneo provocado pela esclerose sistêmica / Joelle Feijó de França. - 2018. 56 folhas, figs., gráfs. tab. Orientador: Prof. Dr. Patrícia Silva Lessa. Coorientador: Prof. Dr. Emery Cleiton Cabral Correia Lins. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, 2018. Inclui Referências e Anexos. 1. Engenharia Biomédica. 2. Esclerose sistêmica. 3. Infravermelho. 4. Espectroscopia. I. Lessa, Patrícia Silva. (Orientador). II. Lins, Emery Cleiton Cabral Correia. (Coorientador). III. Título. UFPE 610.28 CDD (22. ed.) BCTG/2019-178
-------	---

JOELLE FEIJÓ DE FRANÇA

**ESTUDO DA ESPECTROSCOPIA DE DIFUSÃO DO INFRAVERMELHO PARA A
AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO CUTÂNEO PROVOVADO PELA
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, na Universidade de Pernambuco, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção de mestre em Bioengenharia.

Aprovada em: 14/05/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emery Cleiton Cabral Correia Lins
Departamento de Engenharia Biomédica – UFPE
Doutor pela Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Prof^a. Dr^a. Adriana Fontes
Departamento de Biofísica e Radiobiologia – UFPE
Doutor pela Universidade de Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Prof^a. Dr^a. Andrea Tavares Dantas
Departamento de Medicina – UFPE
Doutor pela Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Recife

2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por me dar oportunidade de ir atrás dos meus objetivos.

Aos meus pais por me guiarem e me ensinarem a ser tudo que sou hoje.

Ao meu orientador de fato e de direito Emery Lins pelos ensinamentos e paciência infinita de me agüentar nesse processo.

A equipe do I9 por compartilhar conhecimento e ajudar na pesquisa principalmente a Pamela, Hugo e Lucas na construção da pesquisa.

Aos integrantes do ambulatório de reumatologia do hospital das clinicas, em especial a Dra Andrea Dantas por disponibilizar seu tempo e paciência durante a coleta de dados e sempre se mostrar disponível para ajudar na construção desse trabalho.

Aos professores da pos graduação de engenharia biomédica em especial a prof. Adriana Fontes por tornar possível entender conceitos de engenharia mesmo eu sendo de uma área completamente distinta.

A equipe Labfoton por me receber no início do ciclo do mestrado com tanto carinho.

A todos os alunos da turma do mestrado em engenharia biomédica de 2016 por compartilhar experiências acadêmicas e de vida.

A todas a pessoas que me suportaram durante as dificuldades e compartilharam comigo todas as conquistas presentes nesse ciclo de 2 anos.

RESUMO

A esclerose sistêmica (ES) é uma desordem crônica do tecido conjuntivo caracterizada pela fibrose da pele, dos vasos sanguíneos e de alguns órgãos. Em geral, a doença é diagnosticada em estágio avançado a partir de manifestações clínicas e exames laboratoriais. Uma manifestação clínica relevante é o espessamento da pele (esclerose) devido ao aumento da concentração de colágeno na derme. Assim, faz-se necessário novas técnicas que possibilitem o diagnóstico da ES em fases iniciais. A espectroscopia com radiações infravermelhas difusas surge como técnica alternativa ao diagnóstico devido à sua capacidade de interagir com as biomoléculas localizadas nas camadas mais profundas da derme, em especial com o colágeno. O objetivo desse trabalho é provar a NIRS como técnica de diagnóstico à manifestação da ES. O estudo é caracterizado como clínico observacional e foi realizado até o momento sobre 39 pacientes, sendo 25 pacientes com diagnóstico negativo para ES e outros 14 pacientes diagnosticados positivamente para ES. Um espectrômetro modelo Dwarf-Star 512 (StellarNet, Inc., EUA) foi utilizado para as leituras do espectro de difusão no tecido; ele é composto por um sensor de InGaAs e detecta radiação infravermelha entre 900nm e 1.700nm com resolução espectral de 1,75nm. O equipamento ainda é composto por uma fonte de luz halógena modelo HL2000 (Ocean Optics, Inc., EUA) e duas fibras ópticas alinhadas entre si para captura da radiação difusa transmitida através da pele humana. A coleta foi realizada no setor de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE com pacientes voluntários e o procedimento de coleta é caracterizado pelo pinçamento da pele do dorso da mão, primeira falange e primeira articulação. Assim a radiação infravermelha difusa transmitida através da pele é coletada pela fibra de leitura. Os resultados encontrados foram normalizados pelo pico de radiação em 1.300nm. A análise dos dados revela que a banda espectral entre 1.000nm e 1.200nm pode ser explorada como técnica de diagnóstico da ES, porém a variância dos espectros é significativa a ponto de impedir a discriminação dos grupos até o momento. Com isso, foi realizada uma análise estatística multivariada sobre os espectros. O trabalho continua em andamento para a realização de testes na região do visível. Até o momento, a principal conclusão é o potencial da técnica no diagnóstico da ES, porém fica evidenciada a necessidade de evoluir o modelo e considerar outros parâmetros da pele.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica. Infravermelho. Espectroscopia.

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue chronic disorder characterized by skin fibrosis of blood vessels, and other organs. In general, (the disease) it is diagnosed in advanced state from clinical manifestations and by laboratorial exams. One relevant clinic manifestation is the skin thickening (sclerosis) due to the increased concentration of collagen in the dermis. As such, new techniques for early detection are needed. Diffuse infrared spectroscopy appears as an alternative technique due its ability to interact with biomolecules located deepest layers of the dermis, in special the collagen. The goal of this work is to prove NIRS as and viable technique for SSC diagnosis. This clinical study is characterized as an observational study, and to the moment, was conducted with 39 patients, 14 with positive SSc diagnosis, and 25 with negative diagnosis. AnDwarf-Star 512 (StellarNet, Inc., EUA) spectrometer was used for tissue spectral diffusion; the spectrometer consists of an InGaAs sensor that detects infrared radiation between 900nm and 1.700nm with spectral resolution of 1,75nm. The equipment also consists of an halogen light source, HL2000 (Ocean Optics, Inc., EUA), and two optical fibers aligned in order to capture the light diffused by the human skin. The measurements were performed with voluntary patients in the Rheumatology department of the Hospital das Clínicas from the UFPE. The measurements consists of pinching the back of the hand skin between the illumination optic fiber, and the receiving fiber. In this way, the infrared light is diffused through the skin and measured in the receiving fiber. The measurements were normalized with the radiation peak at 1.300nm. The data analysis shows that the spectral band between 1.000nm and 1.200nm can be explored for SSc diagnosis, however, the variance in the spectrum is high, to the point that it's not possible at the moment to distinguish two groups. It becomes evident that parameters like pigment concentration, hydration and age must be taken into account for analysis, besides collagen concentration. Because this is possible a multivariate analysis in the spectra. The work is ongoing more measurements and more statistical tests. Up until now, the main conclusion is the potential applicability of the technique to diagnose SSc, but it is clear the need to evolve the model and consider other skin parameters.

Keywords: Systemic sclerosis. Infrared. Spectroscopy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3.1	ESCLEROSE SISTÊMICA.....	12
3.2	COLÁGENO.....	15
3.3	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO.....	16
4	METODOLOGIA.....	18
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	18
4.2	DESENHO E LOCAL DE ESTUDO.....	18
4.3	POPULAÇÃO ALVO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	18
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES.....	19
4.4.1	Critérios de inclusão.....	19
4.4.2	Critérios de exclusão.....	19
4.5	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	20
4.6	EQUIPAMENTO	20
4.7	PROCEDIMENTO DE COLETA.....	21
4.8	ANÁLISE E PROCEDIMENTOS DE DADOS.....	22
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO.....	41
7	CONCLUSÕES.....	43
8	PERSPECTIVAS	44
	REFERÊNCIAS.....	45
	ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA.....	47
	ANEXO B - TERMO DE ESCLARECIMENTO.....	51
	ANEXO C - AVALIAÇÃO CLÍNICA REUMATOLÓGICA	52
	ANEXO D - XI SIMPÓSIO DE LASERS E SUAS APLICAÇÕES.....	53
	ANEXO E - XXII CBFM CONGRESSO BRASILEIRO DE FÍSICA MÉDICA.....	55

ANEXO F - XXII CBFM CONGRESSO BRASILEIRO DE FÍSICA

MÉDICA.....	56
--------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é caracterizada como uma doença crônica autoimune que consiste em uma desordem do tecido conjuntivo ocasionando fibrose não só na pele, como nos vasos sanguíneos e em alguns órgãos, como o pulmão, o rim, o coração e o trato gastrointestinal. Essa enfermidade ocorre com mais frequência nas mulheres, com maior incidência na faixa etária entre os 30 e 50 anos de idade (STEEN & MEDSGER, 1990). Vários estudos epidemiológicos indicam que os indivíduos negros têm maior probabilidade de ter manifestações viscerais graves do que os brancos, além de um pior prognóstico e maior prevalência (REVEILLE, 2003).

O Colágeno é uma proteína fibrosa insolúvel que compõe cerca de 30% da massa protéica total do organismo, sua principal função é manter a estrutura física dos tecidos devido a sua resistência mecânica proveniente da sua organização macrocelular, construindo fibras rígidas que podem ser encontradas na cartilagem (tipo 2), ossos e pele (tipo 1) (JUNQUEIRA, 1993). A deposição difusa desse colágeno causa uma disfunção que resulta da rigidez excessiva do tecido comprometendo, dessa forma, o seu funcionamento (NEVILLE, 2004).

A fibrose progressiva do tecido ocorre por deposição de quantidades excessivas principalmente de colágeno e de outras proteínas da matriz extracelular, esse fato ocorre devido a ativação imunológica persistente e não controlada dos fibroblastos em vários locais, aumentando, dentro do tecido conjuntivo, provocando rigidez além da esperada nesse tecido (KURODA; SHINKAI, 1997).

De acordo com a manifestação da disfunção do colágeno, a esclerose sistêmica pode ser classificada de forma cutânea difusa e cutânea limitada. A ES difusa é identificada pelo rápido desenvolvimento de espessamento da pele de forma simétrica nas extremidades proximal e distal, na face e no tronco, com maior prevalência de envolvimento de órgãos viscerais. Já a ES limitada apresenta-se apenas na pele das extremidades distais e da face e envolve com menos frequência órgão internos, porém pode apresentar características da síndrome CREST que podem ser: calcinose, fenômeno de Raynaud, envolvimento do esôfago, esclerodactilia e telangiectasias. (MASI, 1980).

O fenômeno de Raynaud é umas das manifestações mais comuns da ES, presente em mais de 85% dos pacientes, podendo ser encontrado também em outras doenças reumatológicas. É caracterizado pela contração dos vasos e pode ser desencadeado por distúrbio emocional ou exposição ao frio. Sua evolução ocorre em 3 fases, inicialmente com

palidez, em seguida por cianose e por último hiperemia reacional. Porém, em alguns casos, vasos sanguíneos mais calibrosos são afetados com estreitamento, podendo resultar em necrose isquêmica (NEVILLE et al., 2004)

O diagnóstico da ES na atualidade é realizado através da observação de suas manifestações clínicas, como fenômeno de Raynaud, e laboratoriais, além de poder ser realizada uma biópsia do tecido, mas, por ser invasivo, raramente é utilizado (NEVILLE et al., 2004).

Esse procedimento atualmente torna sua detecção tardia, fato que compromete a intervenção terapêutica eficaz ao paciente. Com isso, pesquisas estão sendo realizadas para possibilitar o diagnóstico precoce da doença com o objetivo de viabilizar um tratamento efetivo ao portador da doença buscando melhora na sua qualidade de vida.

Além da busca de diagnóstico precoce para a ES, busca-se também métodos não invasivos para uma melhor qualidade de vida ao portador da doença, devido a esse fato, técnicas ópticas são promissoras, pois não utilizam radiação ionizante e são capazes de captar informações do tecido biológico. Essa captação ocorre de acordo com as propriedades ópticas que o tecido apresenta, variando de acordo com a distribuição dos seus componentes fundamentais (ARIFLER, 2007).

Do ponto de vista de suas propriedades ópticas, o tecido biológico pode ser descrito através dos coeficientes de absorção, refração, reflexão, transmissão e deespalhamento quando sofre interação com radiação não ionizante (VO-DIHN, T., 2003).

Na atualidade, pesquisas que utilizam propriedades ópticas são promissoras devido ao comportamento da interação da luz no tecido biológico. De forma geral, quando uma onda eletromagnética incide num meio material, além de conseguir penetrar no meio, essa radiação pode ser refletida, absorvida e refratada. A probabilidade de ocorrência de cada um desses fenômenos depende das propriedades ópticas do meio, que por sua vez dependem do comprimento de onda da radiação (VO-DIHN, T., 2003).

Ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda na faixa do infravermelho, são facilmente absorvidas pelo tecido humano devido a grande quantidade de água presente em sua composição, cujo espectro favorece a absorção de luz nessa região. Por outro lado, a luz visível, que ocupa uma faixa de comprimentos de onda entre 400 nm e 700 nm,

aproximadamente, é fortemente espalhada pelo tecido humano e não consegue atravessá-lo.

Entre o espectro visível e a região do infravermelho temos o infravermelho próximo (NIR), localizado entre 900 nm a 1700 nm, aproximadamente. Nessa região, a luz NIR é fracamente absorvida pelo tecido humano. O seu coeficiente de espalhamento é tal que faz com que a luz incidente se espalhe em todas as direções, tornando possível detectar este tipo de radiação mesmo após ter penetrado alguns centímetros no tecido. É esta “janela óptica” do tecido humano que é explorada através de uma forma de espectroscopia, denominada NIRS (VO-DIHN, T., 2003).

A ES trata-se de uma condição rara, que pode levar a morte, e apresenta grandes desafios para a comunidade médica quanto ao seu diagnóstico, prognóstico e tratamento. Técnicas para diagnóstico dessa doença precisam ser aprimoradas e a espectroscopia de difusão óptica no infravermelho próximo parece ser um método promissor para tal.

Dessa forma, esse trabalho propõe estudar a aplicação da espectroscopia de difusão óptica no infravermelho próximo (Diffuse-NIRS) no exame médico para o comprometimento cutâneo da doença.

2 OBJETIVOS

Segue abaixo os objetivos do estudo.

2.1 OBJETIVO GERAL

Provar a aplicação da espectroscopia de difusão óptica no infravermelho próximo (Diffuse-NIRS) como técnica de diagnóstico precoce do comprometimento cutâneo ocasionado pela manifestação da esclerose sistêmica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar propriedades ópticas da derme com presença de colágeno em radiação infravermelha.
- Observar a difusão da radiação infravermelha na derme.

3 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, segue abaixo o embasamento teórico do presente trabalho.

3.1 ESCLEROSE SISTÊMICA

Esclerodermia origina das palavras gregas "skleros" (que significa "duro") e "derma" (que significa "pele"). É um termo utilizado para descrever a fibrose da pele, ocasionando sua rigidez e pode ser dividida na forma localizada e sistêmica, com comprometimento restrito à pele e com acometimento de pele e de órgãos internos, respectivamente (ALBILIA et al., 2007).

A ES, assim como outras doenças reumatológicas, é uma doença de início clinicamente heterogênea, de causa desconhecida, com evidências científicas para participação de fatores genéticos e ambientais. Caracteriza-se por inflamação e hiperreatividade vascular da micro e macro circulação associadas à deposição excessiva de colágeno nos tecidos, com consequente fibrose da pele e/ou órgãos internos, apresentando gravidade e prognóstico variáveis (JIMENEZ; DERK, 2004).

Estudos epidemiológicos relatam uma maior prevalência dessa doença em mulheres, com pico de incidência na faixa etária entre os 30 e 50 anos de idade. A literatura também relata que os indivíduos negros têm maior probabilidade de ter manifestações viscerais graves do que os brancos, além de um pior prognóstico e maior prevalência (REVEILLE, 2003). Disfunções em pelo menos três tipos de células (fibroblastos, células endoteliais e células do sistema imune, principalmente os linfócitos T e B) estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento das manifestações patológicas da doença: fibrose cutânea e visceral progressiva; obliteração do lúmen de pequenas artérias e arteríolas; anormalidades imunológicas humoral e celular, produzindo auto-anticorpos, infiltração de células mononucleares nos tecidos afetados e a desregulação na produção de citocinas e quimiocinas (JIMENEZ; DERK, 2004).

A fibrose progressiva do tecido cutâneo e vascular ocorre por deposição de quantidades excessivas de colágeno tipo I e III e de outras proteínas da matriz extracelular, através da ativação imunológica persistente e não controlada dos fibroblastos em vários locais (KURODA; SHINKAI, 1997). Devido ao comprometimento do endotélio, a disfunção vascular é uma das primeiras alterações encontradas em pacientes com ES, representada

cl clinicamente pelo fenômeno de Raynaud, e pode representar o evento inicial da manifestação da doença, semelhante ao de muitas outras doenças reumáticas (KOWAL-BIELECKA, 2006).

O fenômeno de Raynaud é um evento vasoconstritor que pode ser desencadeado por distúrbio emocional ou exposição ao frio. É a segunda manifestação mais comum da doença, mas não exclusiva da ES, presente em mais de 85% dos pacientes. É caracterizado por uma evolução trifásica, inicialmente com palidez, seguido por cianose e hiperemia reacional. Porém, em alguns casos, vasos sanguíneos mais calibrosos são afetados com estreitamento, podendo resultar em necrose isquêmica (NEVILLE et al., 2004)

O espessamento cutâneo representa o principal marcador clínico da ES. Podem ser identificadas três fases durante o processo de fibrose cutânea: no início, uma fase de edema associado com aumento da quantidade de fluido intersticial por lesão microvascular e inflamação; uma fase de rigidez na qual ocorre deposição de colágenos recém-sintetizados na pele; uma fase de atrofia na qual a pele normal se torna mais delgada (RODNAN; LIPINSKI; LUKSICK, 1979).

Alterações músculo-esqueléticas são comuns nesses pacientes e podem variar desde poliartralgia leve a artrite franca. Em estágios mais avançados, o espessamento e fibrose de tecidos periarticulares promovem contratura severa das mãos em flexão. Os músculos podem apresentar miopatias inflamatórias e não inflamatórias, devido à infiltração muscular com tecido fibrótico (POPE, 2003).

No exame histopatológico de pele, encontra-se um espessamento da derme com grande quantidade de colágeno, causando atrofia da epiderme, substituição das glândulas sebáceas e sudoríparas e dos folículos capilares, obliteração de artérias e arteríolas e achatamento das cristas epiteliais. Pode-se também encontrar, principalmente em lesões precoces, um infiltrado inflamatório na interface do tecido dérmico com o tecido adiposo (JIMENEZ, 1983).

A Escola Americana de Reumatologia (*American College of Rheumatology* - ACR) criou critérios para classificar o paciente com ES, não com a intenção de promover um diagnóstico precoce da doença, mas com o objetivo de estabelecer um padrão definido desta classificação para poder haver comparação entre grupos de pacientes de centros diferentes, principalmente para auxiliar na adequada avaliação dos resultados dos estudos clínicos e ensaios terapêuticos (MASI et al., 1980). Segundo a ACR, um paciente deve apresentar pelo menos um dos critérios principais (esclerose proximal dos dedos das mãos - articulação metacarpofalangeana - ou dos pés - articulação metatarsofalangeana) ou dois dos critérios

secundários (esclerodactilia, cicatrizes digitais ou perda da gordura subcutânea dos dedos e fibrose pulmonar bibasal) (MASI et al., 1980).

Visto que os critérios da ACR (1980) careciam de sensibilidade para o início da doença e para a forma clínica limitada, em 2013, um comitê misto formado pela ACR e pela Liga Européia contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism - EULAR*) desenvolveram novos critérios de classificação para ES. Determinou-se que o espessamento da pele dos dedos das mãos que se estendem proximalmente a articulação metacarpofalangeana é suficiente para o paciente ser classificado como portador da ES; se isso não estiver presente, 7 critérios, com diferentes pontuações, devem ser analisados e se somados der igual ou superior a 09, o paciente é classificado como portador da doença, são eles: espessamento da pele dos dedos, lesões de polpa digital, telangiectasia, capilaroscopia alterada, doença intersticial pulmonar ou hipertensão arterial pulmonar, fenômeno de Raynaud e auto-anticorpos específicos (HOOGEN et al., 2013). No estudo de Hoogen et al. (2013), foram avaliadas a sensibilidade e especificidade para os dois critérios citados acima, que foram, respectivamente, 0,91 e 0,92 para os novos critérios de classificação e 0,75 e 0,72 para os critérios de classificação de 1980. Também neste estudo, todos os casos classificados como ES de acordo com os critérios do ACR, 1980, foram classificados como ES com os novos critérios (ACR/EULAR, 2013), além de vários casos adicionais. Desta forma, os novos critérios de classificação para ES apresentaram melhor desempenho e deve permitir que mais pacientes possam ser corretamente classificados como tendo a doença (HOOGEN et al., 2013). A extensão e progressão do espessamento causado pela fibrose é um parâmetro importante na determinação das características clínicas e no prognóstico da doença, correlacionando com ambas a sobrevivência e limitações funcionais (STEEN; MEDSGER, 2001).

Foi introduzida, em 1979, a avaliação clínica semiquantitativa da espessura da pele (pontuação de Rodnan), técnica de palpação da pele para caracterizar e quantificar seu comprometimento pela doença ao longo de 26 áreas do corpo (dedos das mãos, dorso das mãos, antebraços, braços, ombros, face, pescoço, tórax, mamas, abdômen, dorsal, lombar, coxas, pernas, dorso dos pés e dedos dos pés) (CLEMENTS et al., 1990). O escore de Rodnan modificado (mRSS, sigla do inglês *modified Rodnan Semiquantitative Score*) é atualmente o mais utilizado. O espessamento da pele é avaliado em 17 áreas do corpo (dedos das mãos, mãos, antebraços, braços, pés, pernas, coxas, face, tórax e abdômen), utilizando escala de 0 a 3, sendo 0=pele normal, 1=espessamento cutâneo leve, 2=espessamento cutâneo moderado, 3=espessamento cutâneo intenso, com incapacidade de preguear a pele. A

pontuação total da pele pode variar de 0 (sem espessamento) a 51 (espessamento grave em todas as 17 áreas) (KALDAS et al., 2009). Apesar de ser a forma de exame mais utilizada na prática clínica para a avaliação do espessamento da pele em ES, tem algumas limitações, como subjetividade, variabilidade interobservador e a necessidade de um alto nível de treinamento para adquirir sensibilidade para a sua utilização (POPE et al., 1995; STEEN; MEDSGER; RODNAN, 1982).

Na fase precoce, o diagnóstico da ES pode ser difícil. Geralmente a presença do fenômeno de Raynaud associado a alterações microvasculares características avaliadas pela capilaroscopia são sugestivos da doença, porém esse sintoma também se apresenta em outras patologias reumatológicas. A biópsia de pele pode confirmar a alteração cutânea, porém, por ser um procedimento invasivo, busca-se outros métodos de diagnóstico como exames laboratoriais, mas esses ainda apresentam baixa sensibilidade para determinar diagnóstico, (NEVILLE et al., 2004).

“Atualmente, as terapias de tratamento praticadas visam limitar a evolução da fibrose causada pela doença, para eu esse procedimento seja efetivo, é necessário o diagnóstico precoce dessa patologia e o prognóstico é bem variado devido ao grau de variedades clínicas da doença” (ALBILIA et al., 2007).

3.2 COLÁGENO

O colágeno é a maior classe de proteína fibrosa insolúvel encontrada na matriz extracelular e nos tecidos conectivos cuja função é predominantemente estrutural. Estão classificados pelo menos 18 tipos de colágenos e suas subunidades (cadeias alfa) são codificadas por genes diferentes. Os colágenos tipo I, II e III são os mais abundantes do organismo. O tipo I está presente na pele, tendão e osso; o tipo II, em cartilagem e o tipo III, em pele e músculos (CARRASCOSA, 1997).

A fibrose progressiva do tecido cutâneo e vascular ocorre por deposição de quantidades excessivas de colágeno tipo I e III e de outras proteínas da matriz extracelular, através da ativação imunológica persistente e não controlada dos fibroblastos em vários locais, aumentando, dentro do tecido conjuntivo, a substância fundamental amorfa, os glicosaminoglicanos e a fibronectina (KURODA; SHINKAI, 1997).

3.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO

O tecido biológico pode sofrer interação com radiação e responder em diversos aspectos. Do ponto de vista de suas propriedades ópticas, pode ser descrito através dos coeficientes de absorção, refração, reflexão, transmissão e deespalhamento quando sofre interação com radiação não ionizante

Na atualidade, pesquisas que utilizam propriedades ópticas são promissoras devido ao comportamento da interação da luz no tecido biológico. De forma geral, quando uma onda eletromagnética incide num meio material, além de conseguir penetrar no meio, essa radiação pode ser refletida, absorvida e refratada. A probabilidade de ocorrência de cada um desses fenômenos depende das propriedades ópticas do meio, que por sua vez, dependem do comprimento de onda da radiação (VO-DIHN, T., 2003).

Ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda na faixa do infravermelho são facilmente absorvidas pelo tecido humano devido a grande quantidade de água presente em sua composição, nessas condições o espectro favorece a absorção de luz nessa região. Por outro lado, a luz visível, que ocupa uma faixa de comprimentos de onda entre 400 nm e 700 nm aproximadamente, é fortemente espalhada pelo tecido biológico humano (VO-DIHN, T., 2003).

Entre o espectro visível e a região do infravermelho temos o infravermelho próximo (NIR), localizado entre 900 nm a 1700 nm, aproximadamente. Nessa região, a luz NIR é absorvida pelo tecido epitelial humano alguns milímetros. É esta “janela óptica” do tecido humano que é explorada através de uma forma de espectroscopia, denominada NIRS (VO-DIHN, T., 2003).

Existem várias técnicas de espectroscopia que têm sido aplicadas para diversos processos analíticos, a espectroscopia de infravermelho próximo nos últimos anos está sendo utilizada com frequência devido a sua versatilidade analítica de observar compostos químicos e biológicos, tornando essa ferramenta uma forte técnica para pesquisa científica (CEITIL, 2007).

Absorbância, também chamada de absorvância, é a capacidade intrínseca dos materiais em absorver radiações em frequência específica. Essa característica consiste em calcular a diferença da radiação final em relação a inicial intorduzida no tecido. Geralmente, tal propriedade é empregada na análise de soluções em química analítica, porém também está sendo utilizada para observar (SPRINGER, 2009).

“O fenômeno de difusão se dá quando a radiação eletromagnética penetra no tecido e apresenta diversas respostas ópticas, a depender da composição do tecido.” (NASCIMENTO, O. F., 2001).

A reflexão difusa também contém uma porção de radiação que penetra no tecido biológico, é espalhada por diversas partículas em seu interior, e retorna à superfície. Este fenômeno em que os fótons espalhados retornam à superfície do material é chamado de retroespalhamento (NASCIMENTO, O. F., 2001). Os fótons absorvidos contêm importantes informações sobre a morfologia do tecido biológico, uma vez que estes foram absorvidos por partículas que compõe o tecido. Pode-se considerar então, que através da absorção é possível reconhecer alterações morfológicas que o tecido biológico apresente, geralmente associadas à processos patológicos (NÚÑEZ S. C., RIBEIRO M. S., GARCEZ A. S., 2013).

Desta maneira, a espectroscopia de absorção se caracteriza por analisar a resultante da radiação que é transmitida pelo espécime experimental, e comparar esse dado com o espectro original da fonte de radiação calibrado com um filtro específico (VO-DIHN, T., 2003).Essa modalidade de imagem que combina a técnica de espectroscopia com a formação de imagens digitais é denominada imagem espectral e permite o estudo das propriedades ópticas das amostras (como a reflexão, a transmissão ou a fluorescência emitida) com resolução espacial e espectral ao mesmo tempo (LINS ; MARCASSA, 2009).

Como as técnicas tradicionais de formação de imagens consideram a detecção de todas as radiações que interagem com a amostra no mesmo instante de tempo, sem a resolução espectral, essa técnica apresenta vantagens, pois permite a análise da interação entre a amostra e um pequeno conjunto de radiações considerando um amplo campo de visão (LINS ; MARCASSA, 2009) . Além disso, a espectroscopia se utiliza de radiação não ionizante e se apresenta como um procedimento indolor quando aplicado a tecidos biológicos.

A obtenção de imagens ópticas e a espectroscopia óptica consistem em explorar as características ópticas do tecido biológico, que é altamente espalhador de luz e que possui coeficientes de absorção relativamente baixos na região do infravermelho próximo do espectro eletromagnético. Estas propriedades permitem a penetração da luz no tecido e se a intensidade do feixe de luz for muito alta, outros fenômenos não lineares também podem ocorrer (LINS; MARCASSA, 2009).

4 METODOLOGIA

Segue abaixo a descrição do processo realizado da presente pesquisa.

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco de acordo com o Código de Ética estabelecido pela resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, para experimentos em humanos (ANEXO A). O pesquisador explica individualmente, a cada indivíduo selecionado, o conteúdo da pesquisa, de maneira a esclarecer todas as dúvidas. Os sujeitos que, então, aceitam participar do estudo, assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo B). Uma via do TCLE fica sob posse do indivíduo e a segunda via com a equipe de pesquisadores.

4.2 DESENHO E LOCAL DE ESTUDO

Foi realizado um estudo do tipo clínico observacional. A pesquisa foi desenvolvida com apoio do Laboratório de Optoeletrônica e Fotônica do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco (DF/UFPE), que disponibiliza o espectrômetro, o qual é montado em uma sala do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), local no qual está sendo realizada a coleta de dados clínicos reumatológicos e a obtenção dos espectros.

4.3 POPULAÇÃO ALVO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

A população foi constituída por indivíduos voluntários que estavam em atendimento no Ambulatório de Reumatologia do HC/UFPE e por acompanhantes de indivíduos e atendimento no mesmo ambulatório.

O estudo contou com a participação de 39 indivíduos de ambos os sexos, 14 pacientes com diagnóstico de ES e 25 com ausência da doença. Os voluntários foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para fins de comparação, a meta do estudo será alcançar 30 pacientes com ES e 30 com ausência da doença. Por se tratar de uma doença rara, a amostra é não probabilística, do tipo consecutiva, no qual os

indivíduos que preencheram os critérios de seleção são recrutados até atingir o número amostral.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES

Segue abaixo os critérios selecionados para a realização da pesquisa.

4.4.1 Critérios de inclusão

- ☐ Idade entre 18 e 65anos;
- ☐ Diagnóstico de esclerose sistêmica de acordo com os critérios preliminares do American College of Rheumatology (MASI, 1980) ou critérios do American College of Rheumatology / European League against Rheumatism 2013 (VAN DEN HOOGEN et al., 2013).
- ☐ Acompanhamento regular no ambulatório de reumatologia do HC-UFPE.

4.4.2 Critérios de exclusão

- ☐ Pacientes com distúrbios que comprometam a compreensão ou a adesão aos exames;
- ☐ Portadores de outras doenças reumatológicas autoimunes;
- ☐ Evidência clínica de qualquer outro tipo de lesão na área a ser estudada;
- ☐ Gestantes;
- ☐ Diabéticos;
- ☐ Fumantes.

4.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Após o consentimento, os indivíduos selecionados para a pesquisa são submetidos a uma anamnese detalhada com o preenchimento de uma ficha clínica desenvolvida para esta pesquisa, com a identificação de dados demográficos (gênero, idade, estado civil, escolaridade, ocupação/profissão, renda familiar) e histórico médico (presença de doenças e medicamentos utilizados). Em seguida, passam por uma avaliação clínica médica com um profissional experiente no acompanhamento de pacientes com Esclerose Sistêmica.

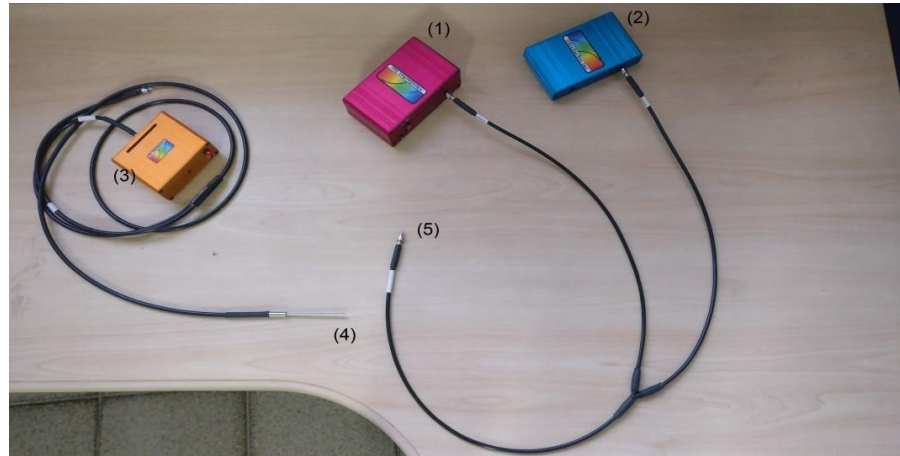
4.6 EQUIPAMENTO

Para a coleta dos dados está sendo utilizado um espectrômetro modelo DSR-CXR-512 (StellarNet, Inc., EUA) (figura 1). Esse equipamento é composto por dois espectrômetros que operam em regiões espectrais distintas. Um espectrômetro possui CCD linear a base de silício de forma a compor espectros na região espectral do visível e infravermelho próximo (VIS/NIR, 350nm – 1000nm) (item 2), enquanto o outro espectrômetro possui sensor linear a base de InGaAs de forma a compor espectros na região espectral do infravermelho próximo (NIR, 900nm – 1700nm) (item 1).

A fonte de luz é composta por uma lâmpada de tungstênio e halógena, com temperatura de cor 2800K sendo capaz de emitir radiação entre 350nm e 2300nm(item3).

O equipamento também é composto por um probe, cujo diâmetro externo de 1/8 de polegada composto por um total de oito fibras ópticas que emitem luz durante o processo (item4). Também é utilizado um probeque coleta a resultante da difusão da luz na pele que encontra-se acoplado aos dois espectrômetros (item 5). Apesar da composição do espectrômetro, foi utilizado para a pesquisa a coleta de dados apenas na faixa do infravermelho próximo.

Figura 1 - Equipamento composto por um espectrômetro da faixa do infravermelho (1), um espectrômetro da faixa do visível (2), uma fonte de luz (3), um probe de emissão de luz (4) e um probe de coleta da radiação (5).

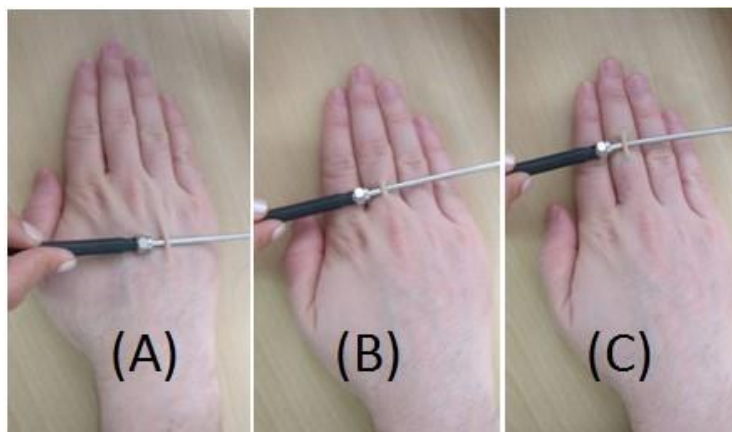


Fonte: A Autora, 2017.

4.7 PROCEDIMENTO DE COLETA

Todos os pacientes selecionados e indivíduos controle são encaminhados para o exame de espectroscopia de difusão óptica. Neste momento, os indivíduos ficam sentados com o braço direito apoiado em uma superfície lisa e serão posicionadas as fibras de iluminação e coleta do espectro de forma que a porção de tecido selecionada. Esse procedimento é realizado em 3 locais como mostra na figura 2: no dorso da mão (A), na primeira falange (B) e na primeira articulação do dedo do paciente (C). Essas regiões foram selecionadas devido ao comprometimento frequentemente causado nas extremidades do corpo do paciente além da logística para a realização da coleta. Foram realizadas duas coletas em cada região, uma para coletar com o espectrômetro da na região do visível (VIS/NIR, 350nm – 1000nm) com tempo de integração 20 e a segunda para coletar na faixa do infravermelho próximo (NIR, 900nm – 1700nm) com tempo de integração 500. A porção de pele selecionada para ser posicionada entre as fibras de emissão da luz e de coleta mede cerca de 3mm.

Figura 2 - Procedimento de coleta do dorso (A) da falange (B) e da articulação (C)



Fonte: A Autora, 2017.

4.8 ANÁLISE E PROCEDIMENTO DE DADOS

Os dados obtidos foram tabulados e analisados nos softwares MATLAB R2013a (TheMathWorks, Inc., EUA) e Origin 8 (OriginLab, Inc., EUA). Duas análises foram realizadas após a coleta dos espectros originais do estudo. A primeira análise foi realizada sobre a absorbância das radiações difusas dentro da pele enquanto a segunda análise foi realizada sobre a variância dos espectros propriamente dita.

A absorbância (A_λ) da pele é calculada através da equação 1, considerando I como a intensidade da radiação infravermelha no comprimento de onda λ detectada pelo espectrômetro e I_0 como a intensidade da radiação infravermelha no comprimento de onda λ emitada pela fonte.

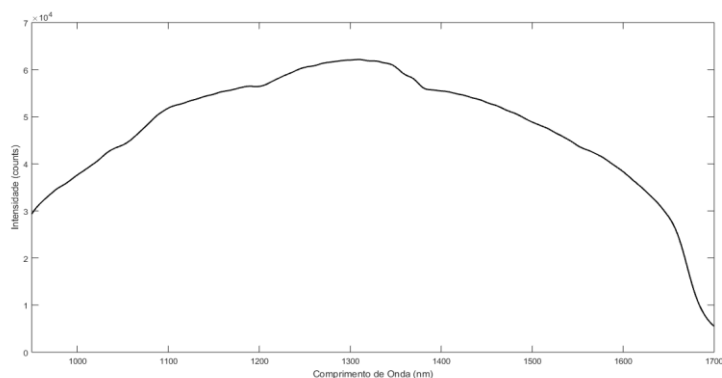
$$A_\lambda = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) \quad (\text{eq.1})$$

Dessa forma, a análise da absorbância necessita calcular a relação entre as radiações transmitidas através das camadas da pele e as radiações emitidas da fonte calibradas previamente.

A calibração da fonte foi feita com a utilização de um filtro óptico modelo Ø25mm AR-Coated Absorptive Neutral Density Filter, 650-1050 nm, OD 3.0 (ThorLabs, Inc. EUA) atenuador de radiação infravermelha, uma vez que as radiações emitidas pela fonte saturavam a detecção quando os parâmetros experimentais foram

aplicados à calibração. Após a captura do espectro, as intensidades resultantes foram corrigidas pelo respectivo fator de atenuação do filtro óptico. A figura 3 apresenta o gráfico do espectro de emissão da fonte no espectro do infravermelho próximo. Ele revela que o máximo de emissão da fonte está acima de 10^6 Counts, enquanto que o limiar de detecção do espectrômetro está em pouco menos de 65 mil Counts.

Gráfico 1 - Espectro da fonte no infravermelho



Fonte: A Autora, 2017.

A absorbância foi calculada em toda região do infravermelho próximo, dessa forma a estatística sobre os resultados deveria também considerar toda variância observada ao longo do espectro. A técnica de Análise dos Componentes Principais (no inglês Principal Components Analysis ou PCA) é uma técnica de análise de múltiplas variáveis que tem como finalidade estabelecer a discriminação de grupos experimentais a partir da variância dos dados (VIEIRA, 2008). Assim, a PCA foi aplicada sobre os resultados da absorbância como análise estatística de discriminação dos grupos.

A segunda análise se baseia na observação da variância experimental do dado coletado clinicamente. Para isso, foram escolhidos parâmetros dos espectros originais os quais foram interpretados como figuras de mérito da amostra estudada. Os espectros originais foram inicialmente normalizados pela intensidade em 1300nm, seguidos pelo cálculo das figuras de mérito: valor do pico, comprimento de onda do pico e largura de banda nas regiões espectrais em torno de 1100nm e 1650nm. Após a tabulação desses valores os testes estatísticos t- Student e Mann-whitney foram aplicados com a finalidade de discriminação dos dois grupos experimentais.

5 RESULTADOS

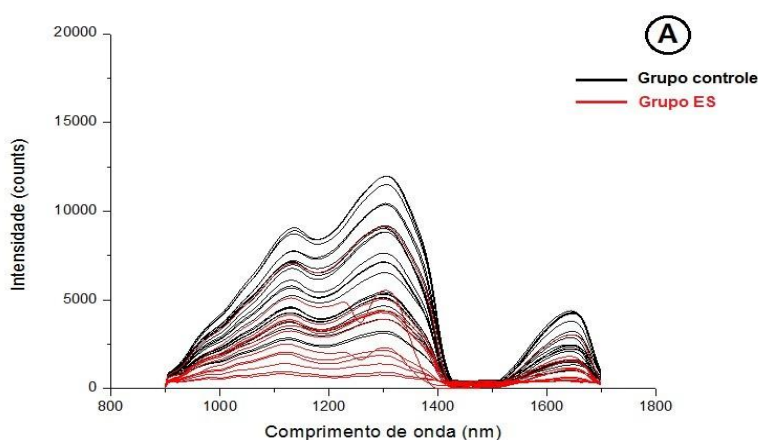
Os resultados da espectroscopia do infravermelho próximo da região da articulação são apresentados nos gráficos da figura 4. A figura apresenta os dados originais da espectroscopia (Fig. 4A) além dos espectros de transmissão normalizados pelo espectro da fonte (Fig. 4B) e o gráfico da absorbância das amostras ao longo do espectro do infravermelho (Fig. 4C).

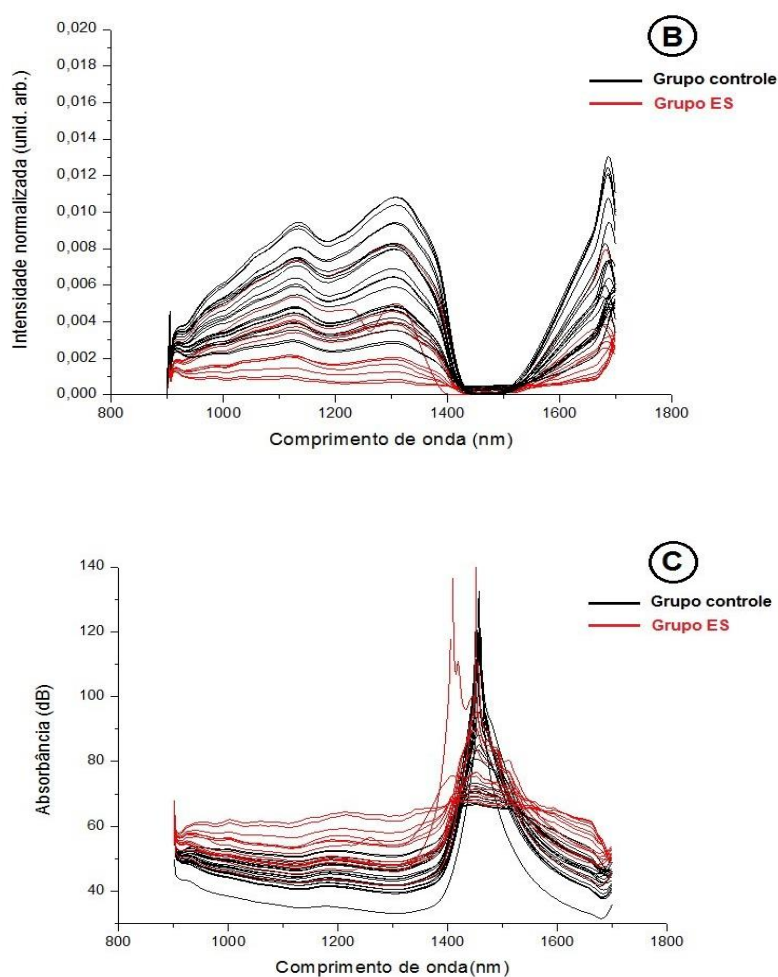
A figura 4A representa a espectroscopia da primeira articulação do dedo médio e, assim como citado anteriormente, mostra maior intensidade na faixa dos 1300nm apresentando um pico no qual o grupo ES se apresenta em maior quantidade na faixa dos 1000 e 4000 counts.

Após a realização da normalização dos espectros da articulação (figura 4B) é notório perceber também uma maior intensidade no grupo controle além de uma maior uniformidade nos espectros do grupo ES no que se refere ao eixo da intensidade, porém o desenho espectral de uma amostra desse mesmo grupo apresenta vales na região de 1250nm, as demais apresentam comportamentos semelhantes com variação da intensidade.

A diferença de absorbância das amostras é mais evidente na figura 4C referente a primeira articulação, pois os espectros do grupo controle encontram-se em maior quantidade entre 45dB e 70dB aproximadamente enquanto que o grupo controle encontra-se entre 45dB.

Gráfico 2 - Processamento dos espectros da região da articulação. Espectros originais (A) Espectros normalizados pela fonte (B) Gráfico de absorbância (C).

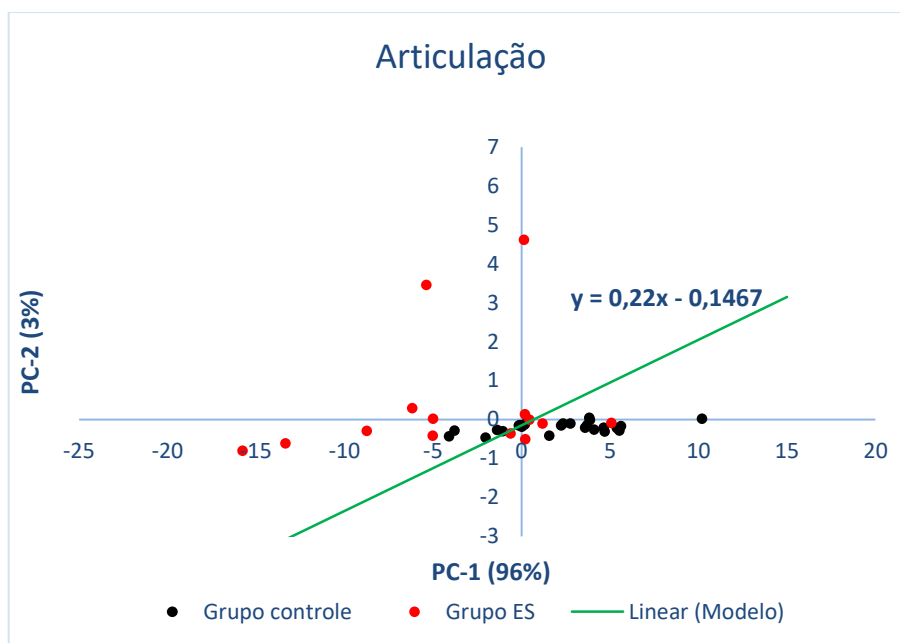




Fonte: A Autora, 2017.

Após a análise dos espectros foi necessário realizar a análise multivariada em toda a região espectral realizando o teste de PCA dos espectros coletados. Para se obter o modelo matemático do PCA na máquina de vetores, foi considerado que os grupos são linearmente separáveis. A análise de PCA da articulação (Fig. 5) foi encontrado 71,42% de sensibilidade e 80% de especificidade, caracterizando, dessa forma, relevância discriminatória das amostras.

Gráfico 3 - Distribuição das amostras na análise de PCA da região da Articulação.



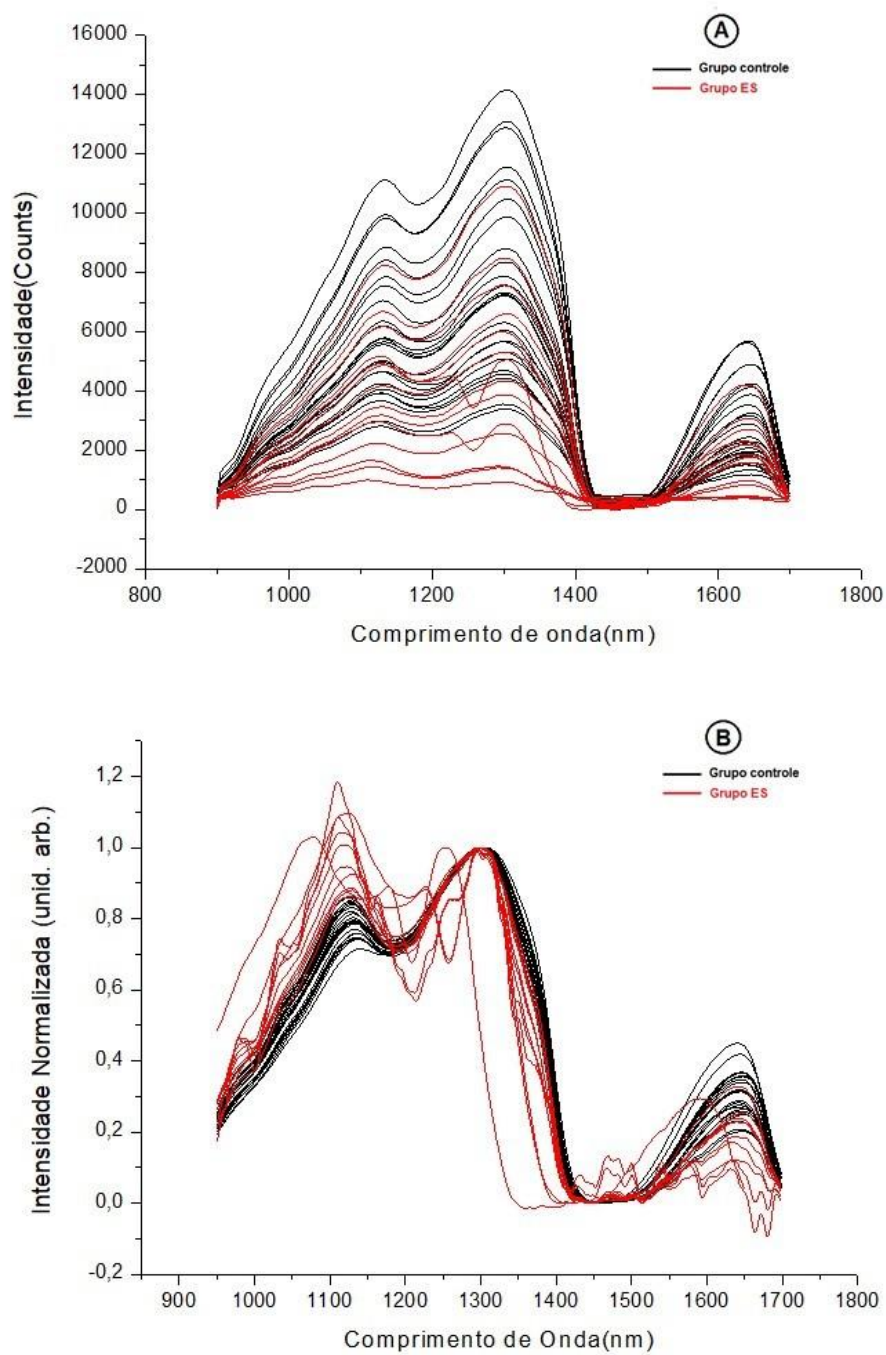
Fonte: A Autora, 2017.

Paralela à análise da espectroscopia, os espectros originais da região da articulação, (Fig. 6A) foram inicialmente normalizados pela intensidade em 1300nm (Fig. 6B) e foram realizados os testes estatísticos T-student e Mann Whitney nas regiões de 1100 nm (Fig.7) e 1650 nm (Fig. 8). Nessas regiões foram analisadas o valor do pico (Fig. 7A e Fig.8A), o comprimento de onda (Fig.7B e Fig.8B) e a largura da banda (Fig. 7C, Fig. 8C).

A região da articulação na região de 1100nm foi capaz de apresentar significância estatística discriminando os grupos tanto no valor do pico (Fig.7 A), como na análise do comprimento de onda de da largura da banda (Fig. 7 B e Fig. 7 C) mostrando diferença na distribuição dos grupos e das medianas.

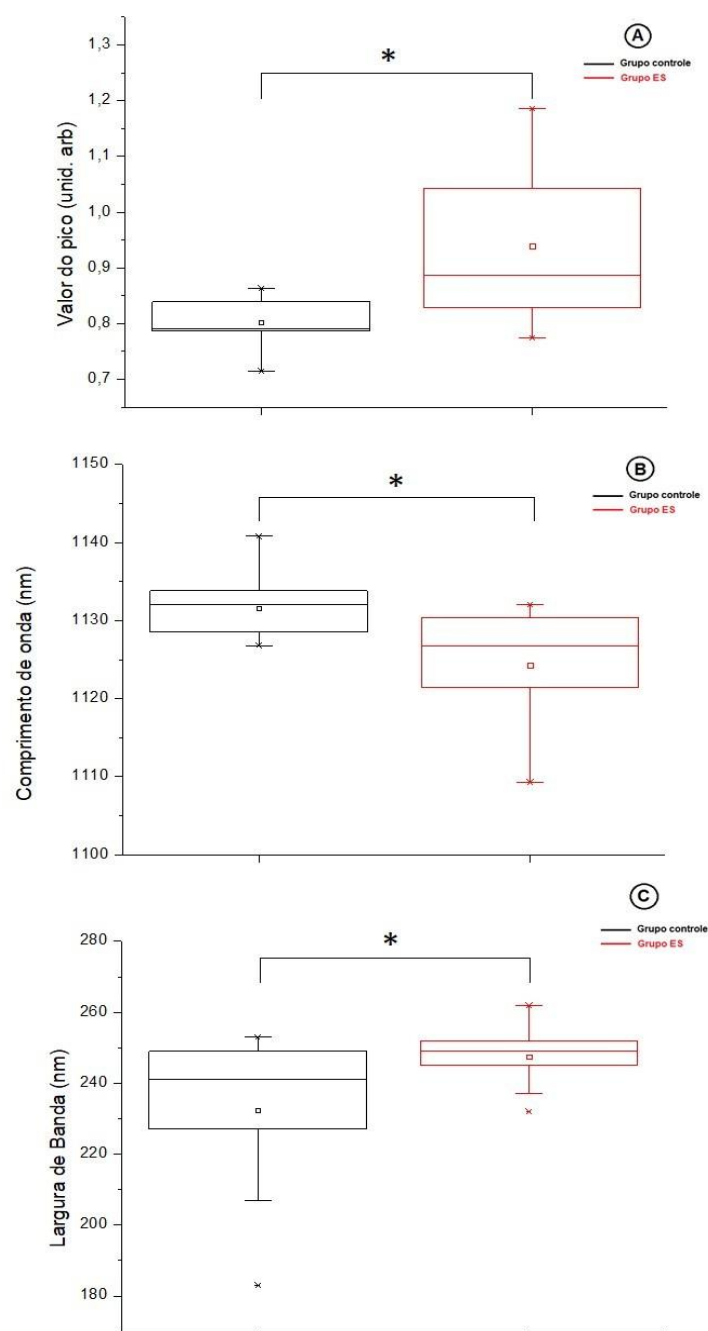
A discriminação dos grupos na região da articulação em 1650nm (Fig.8) mostrou significância estatística em todos os parâmetros observados, podendo diferenciar sua caracterização tanto no valor do pico (Fig. 8A) como no comprimento de onda e na largura da banda (Fig.8B e Fig.8C).

Gráfico 4 - Espectros originais (A) e Normalizados em 1300nm (B) da região da articulação.



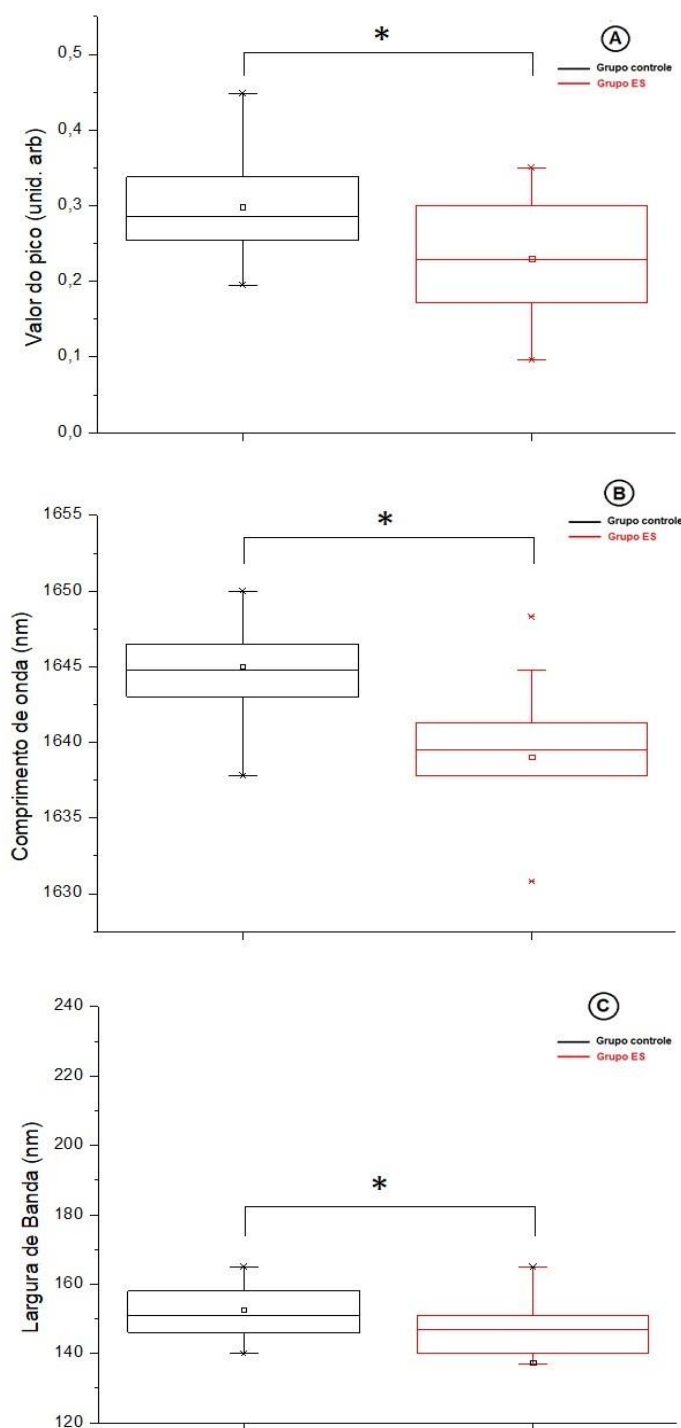
Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 5 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região da articulação em 1100nm.



Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 6 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região da articulação em 1650nm.



Fonte: A Autora, 2017.

Assim como foi realizado o processamento da região da articulação, a região do dorso e da falange também foram analisadas. Os resultados da espectroscopia do infravermelho próximo do dorso e da falange são apresentados nos gráficos da figura 9 e 10.

A figura apresenta os dados originais da espectroscopia (Fig. 9 A e Fig. 10 A) além dos espectros de transmissão normalizados pelo espectro da fonte (Fig. 9 B e Fig. 10 B) e o gráfico da absorbância das amostras ao longo do espectro do infravermelho (Fig. 9 C e Fig 10 C).

A figura 9A mostra o comportamento do espectro original na região do dorso do grupo controle e do grupo ES e é possível perceber que entre 1000nm e 1400nm do comprimento de onda há uma maior intensidade dos espectros do grupo controle. Na região de 1300nm os dois grupos apresentam um pico, porém o grupo controle apresenta uma maior intensidade na transmissão do que o grupo ES.

A figura 10A apresenta na região entre 1000nm e 1300nm comportamento semelhante ao dorso na região da primeira falange, observa-se uma maior intensidade nos espectros do grupo controle e ambos apresentam pico na faixa dos 1300nm, contudo a intensidade de ambos os grupos apresenta menos refletância em toda a banda espectral apresentada no gráfico.

Após a coleta do espectro original foi realizada a normalização pela fonte para buscar observar as propriedades físicas dos tecidos tirando a influência do perfil de iluminação do tecido. Foi possível observar na figura 9B e 10B o comportamento espectral entre 1000nm e 1400nm, pois nas demais áreas o ruído óptico da fibra mostra-se ineficaz para observação e análise das amostras.

Na figura 9B percebe-se que na faixa de 1300nm há um pico comum entre os dois grupos porém o grupo ES apresenta espectro com menor intensidade, é possível observar também que na faixa de 1250nm há um vale entre algumas amostras do grupo ES, podendo ser devido a composição disforme do tecido patológico e ainda impossibilitado de ser quantificado.

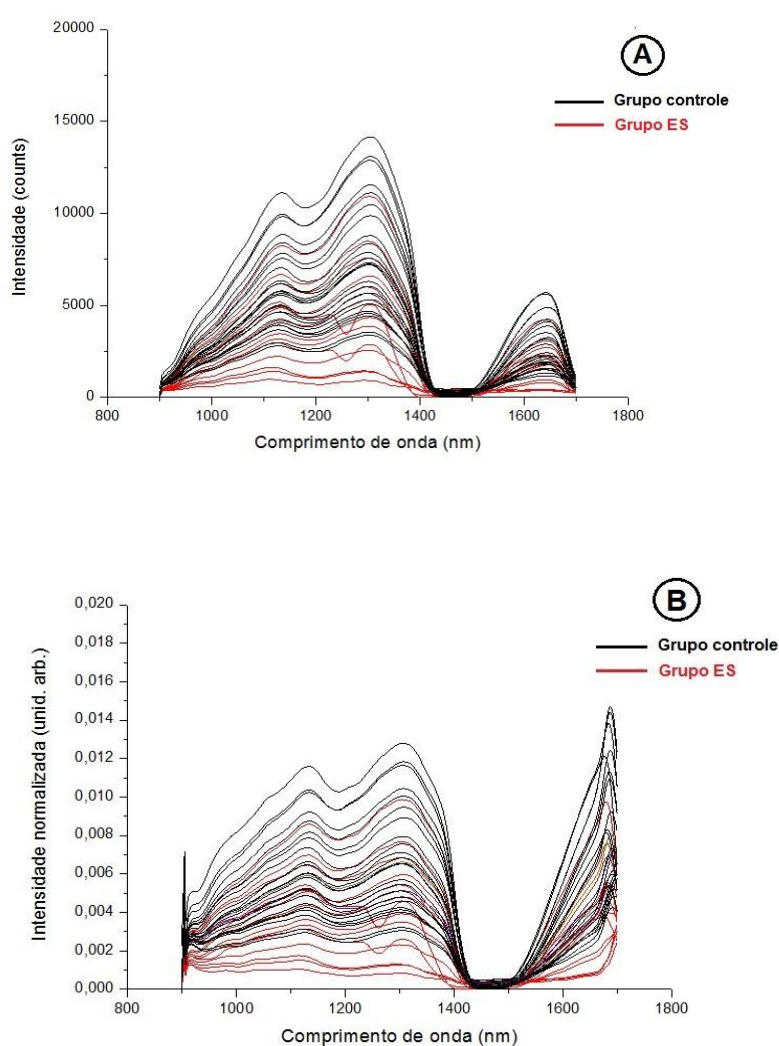
Pode-se identificar uma menor intensidade na figura 10B nos dois grupos. Também é possível observar um comportamento comum de baixa intensidade no grupo ES comparado ao grupo controle, apesar de uma amostra do grupo ES apresentar um vale na faixa de 1250nm. É possível perceber também uma menor faixa de dispersão no parâmetro da intensidade do grupo ES, apresentando-se em sua maior quantidade entre 0,001 e 0,003 (unid.arb.).

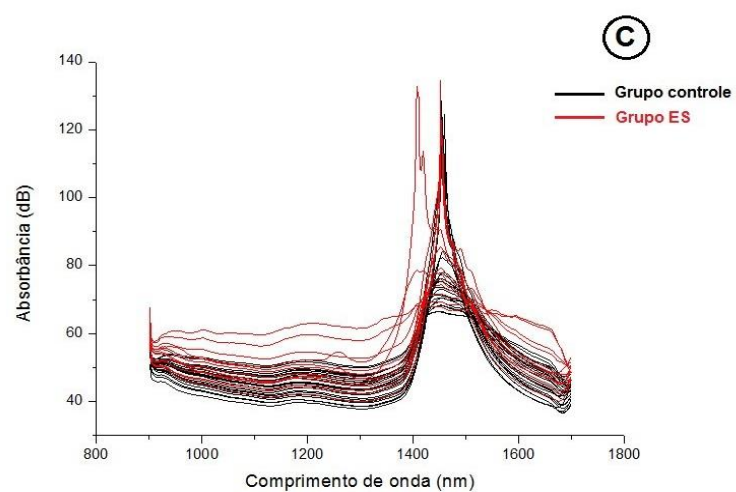
Ao ser realizado o cálculo da absorbância foi possível identificar na região do dorso distinção relevante entre o grupo controle o grupo ES (Fig. 9C). Entre 1000nm e 1400nm do comprimento de onda nota-se que no eixo da absorbância os espectros do grupo ES aparecem nas faixas mais altas do que o grupo controle, caracterizando o tecido patológico

como mais difuso.

Ao observar a mesma banda citada anteriormente, na região da primeira falange (Fig.10C) o grupo ES apresenta comportamento difuso em relação a grupo controle, visto que os espectros do grupo ES encontram-se em maior quantidade em pontos mais altos do eixo da absorbância que o grupo controle.

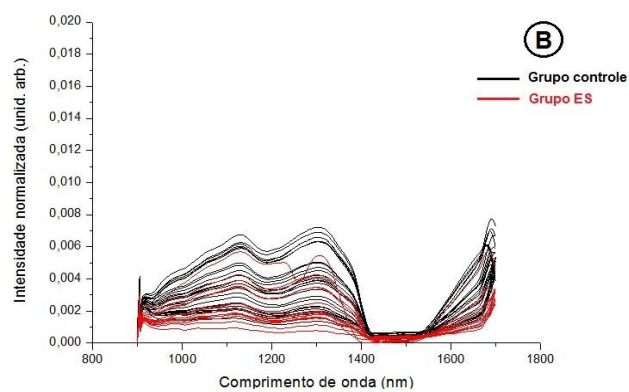
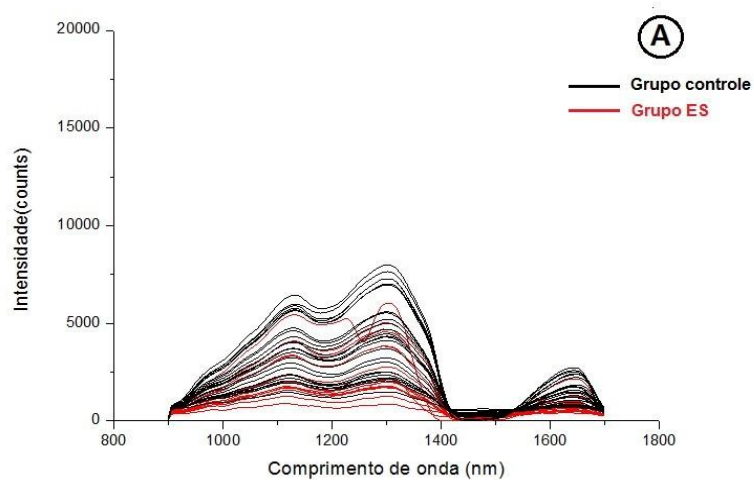
Gráfico 7 - Processamento dos espectros da região do dorso. Espectros originais (A) Espectros normalizados pela fonte(B) e Absorbância(C)

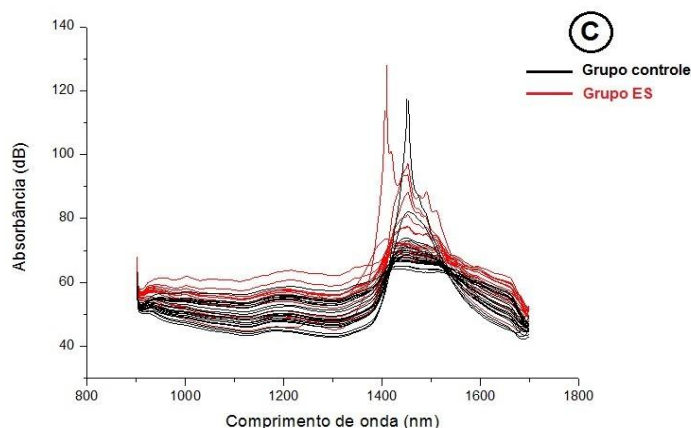




Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 8 - Processamento dos espectros da região da falange. Espectros originais (A) Espectros normalizados pela fonte (B) e Absorbância (C).



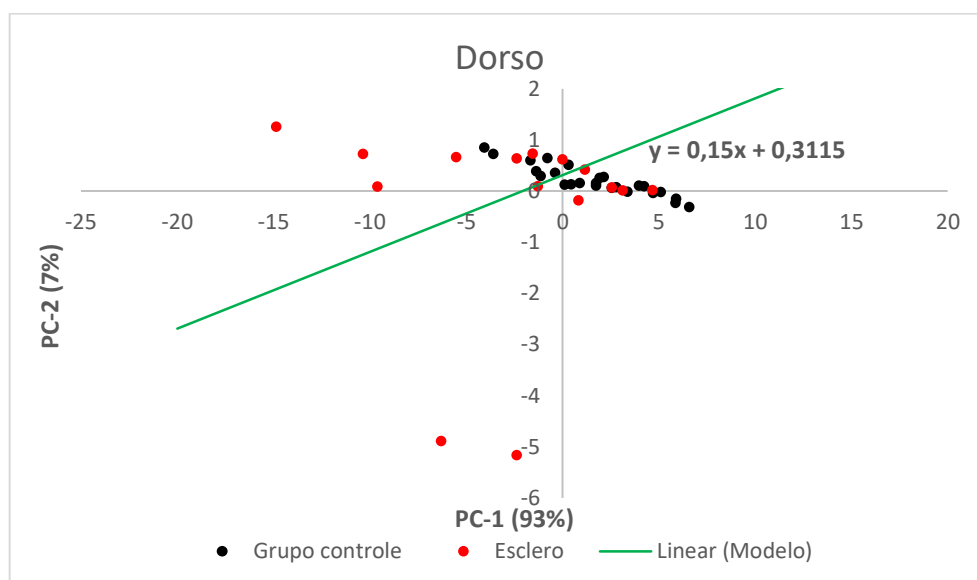


Fonte: A Autora, 2017.

Após a análise dos espectros também foi realizado o teste de PCA dos espectros coletados no dorso (Fig.11), falange (Fig.12) na busca de observar o nível de sensibilidade e de especificidade do teste escolhido.

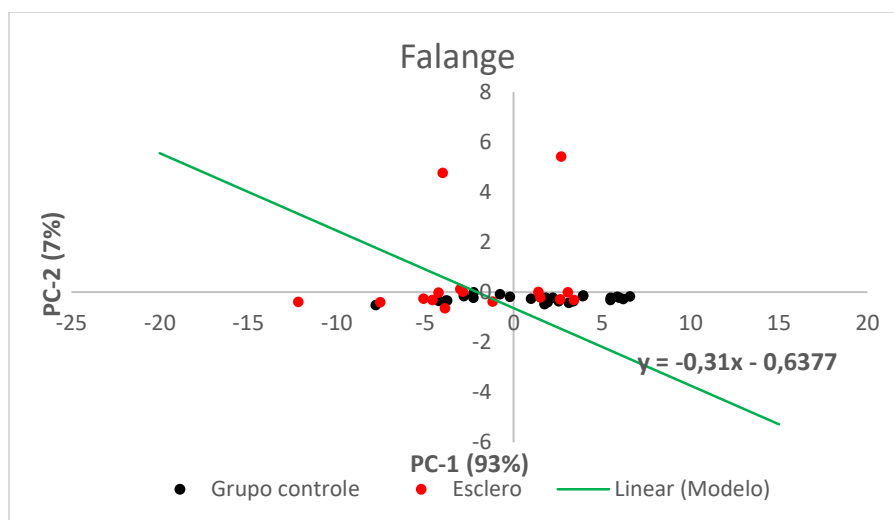
A região do dorso foi possível obter 66,6% de sensibilidade no teste e aproximadamente 68% de especificidade, ao observar a região da falange foi observado 53,3% de sensibilidade e 72% de especificidade. Apesar de apresentar menor significância estatística do que a região da articulação ainda foi possível discriminar os grupos nessas duas regiões observadas.

Gráfico 9 - Análise de PCA da região do Dorso



Fonte: A Autora, 2017.

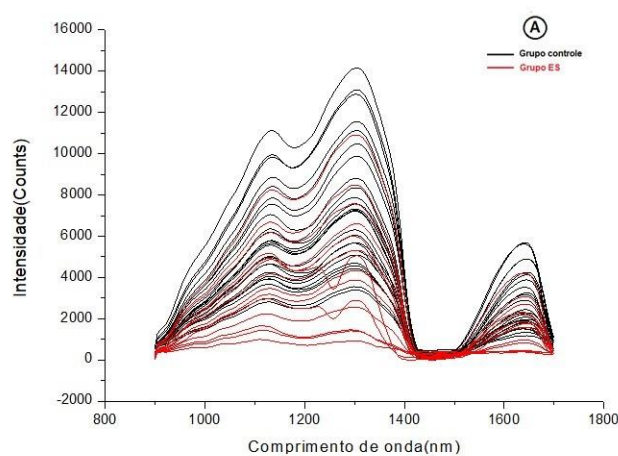
Gráfico 10 - Análise de PCA da região da Falange

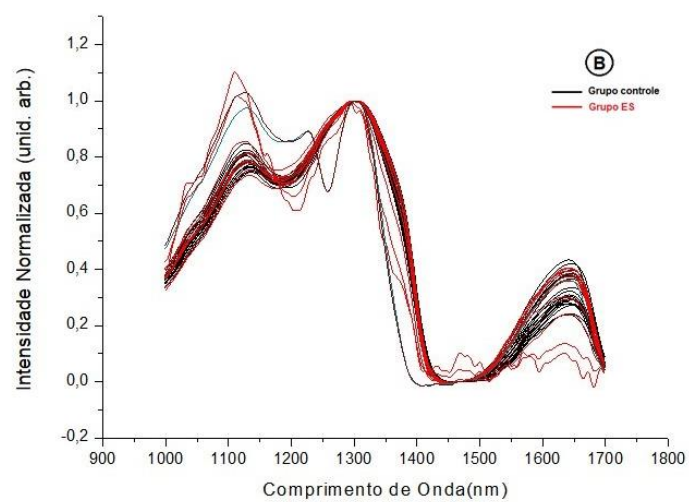


Fonte: A Autora, 2017.

Paralela a análise da espectroscopia, os espectros originais da região do dorso e falange (Fig.13A e Fig. 14A) foram inicialmente normalizados pela intensidade em 1300nm (Fig. 13B e Fig. 14B) e foram realizados os testes estatísticos T-student e Mann Whitney nas regiões de 1100 nm (Fig 15 e Fig. 17) e 1650 nm (Fig. 16 e Fig. 18). Essas regiões foram analisadas sobre o valor do pico (15A, Fig.16A, Fig.17A e Fig.18A), o comprimento de onda (15B, Fig.16B, Fig.17B e Fig.18B) e a largura da banda (Fig. 15C, Fig.16C, Fig.17C e Fig.18C).

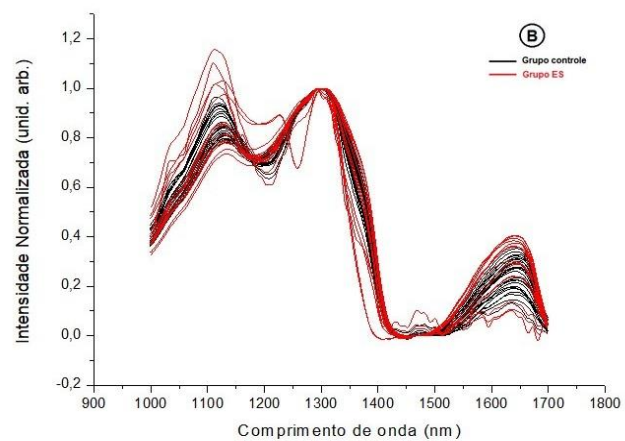
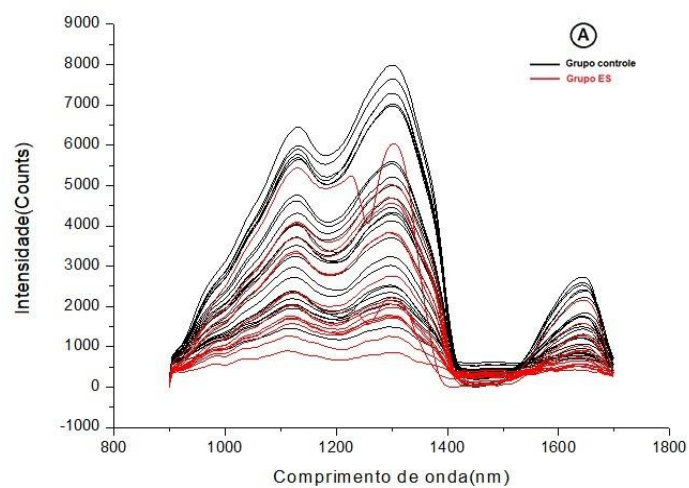
Gráfico 11 - Espectros originais (A) e Normalizados em 1300nm (B) da região do dorso





Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 12 - Espectros originais (A) e Normalizados em 1300nm (B) da região da falange.



Fonte: A Autora, 2017.

O valor do pico na Região do Dorso em 1100 nm (Fig. 15A) é possível observar significância estatística após a realização dos dois testes pois é notório perceber a diferença entre os grupos na distribuição das amostras.

Após a análise do comprimento de onda na região do dorso em 1100 (Fig. 15B) observa-se significância estatística nos dois testes apresentando, dessa forma, diferença na apresentação das medianas entre os grupos.

Sobre a largura de banda na faixa de 1100 da região do dorso (Fig. 15C) não foi possível observar diferença estatística ao analisar esse campo, não havendo distinção entre os grupos nesse aspecto.

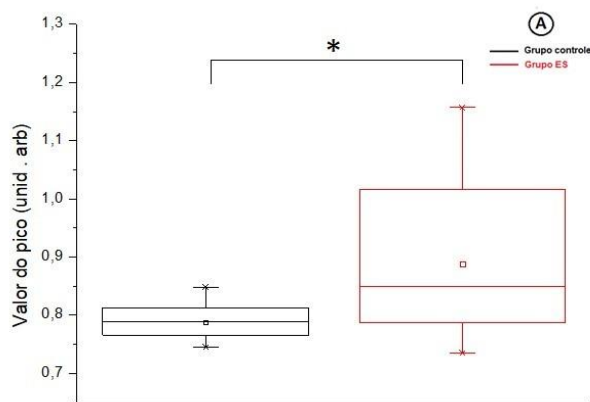
Ao observar a região do dorso em 1650nm (Fig. 16) notou-se distinção entre os grupos estudados apenas na região do comprimento de onda (Fig. 16 B) no qual mostra diferença significativa tanto nas medianas como na distribuição dos grupos.

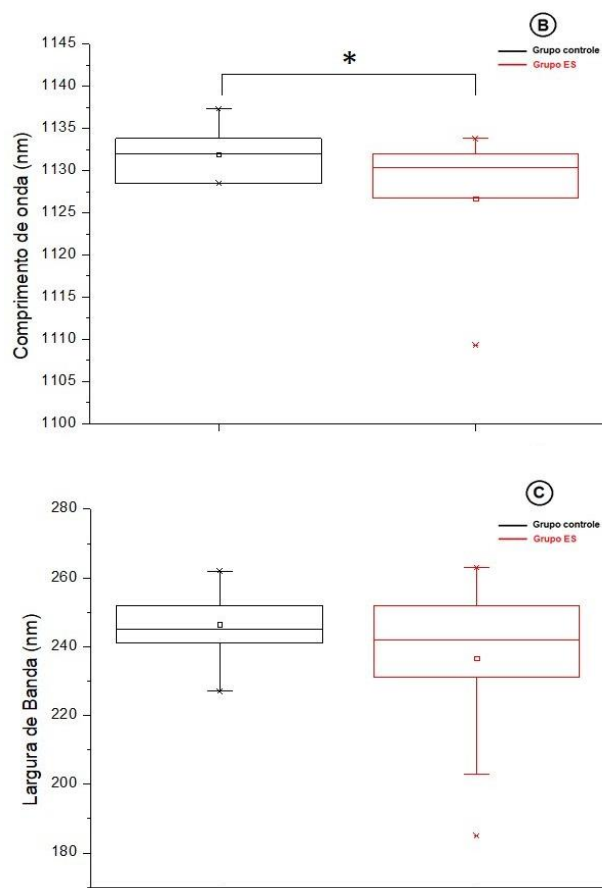
Sobre a análise da região da falange, o valor do pico em 1100nm (Fig. 17A) não discriminou estatisticamente os grupos pelos testes utilizados pois os grupos se apresentaram tanto com medianas próximas como com distribuição intergrupos semelhantes.

Observando o comprimento de onda e largura da banda da falange, ambos na faixa de 1100 (Fig. 17B e Fig. 17C), tanto os T- student como o Mann Whitney foi capaz de apresentar significância estatística distinguindo o grupo controle do grupo ES.

A realização dos testes na região de 1650nm da falange (Fig. 18) foi possível discriminar os grupos no aspecto do valor do pico (Fig. 18A), sendo incapaz de mostrar significância estatística no comprimento de onda e na largura da banda dessa região (Fig. 18B e Fig. 18C).

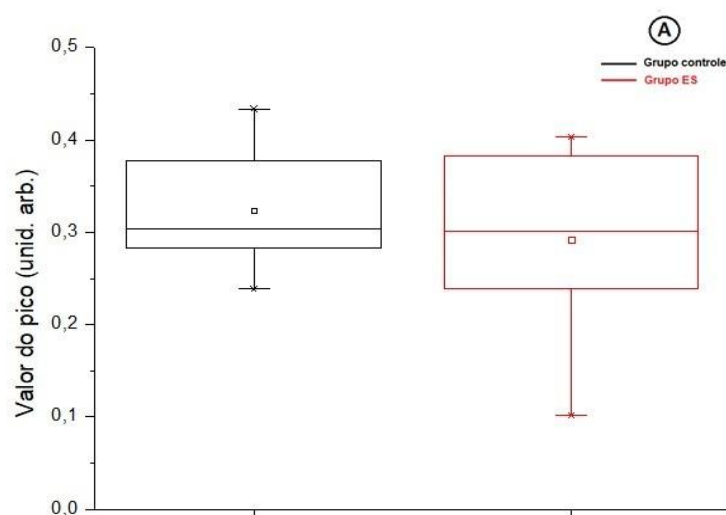
Gráfico 13 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região do dorso em 1100nm.

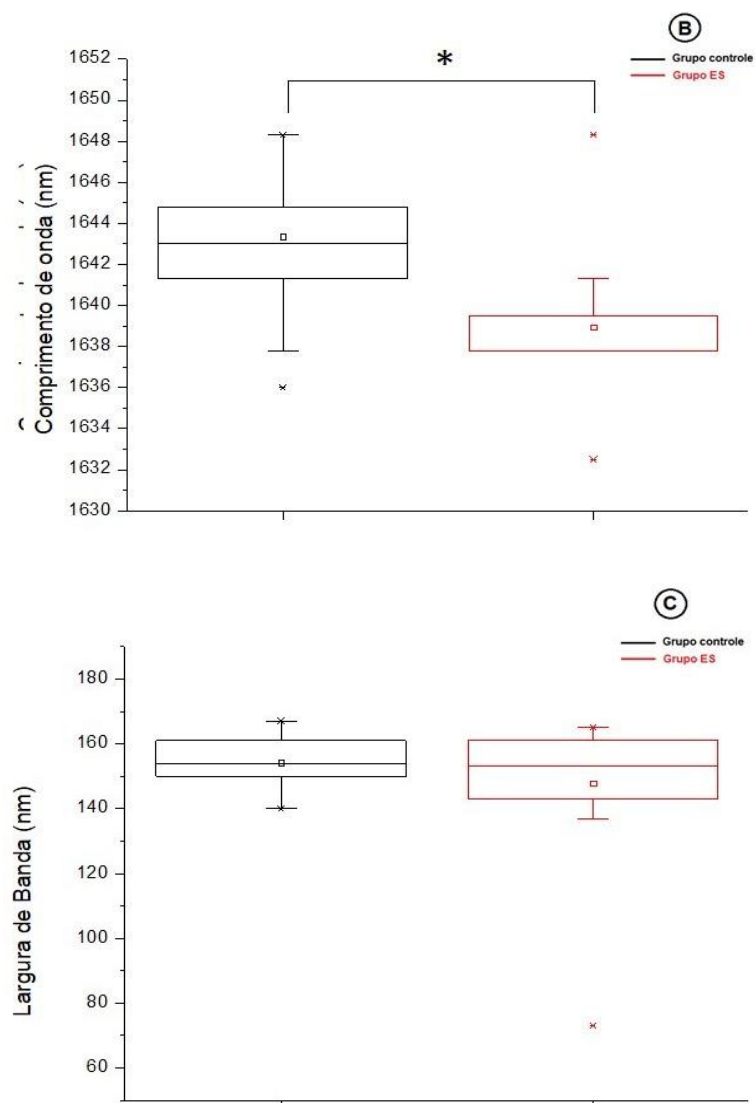




Fonte: A Autora, 2017.

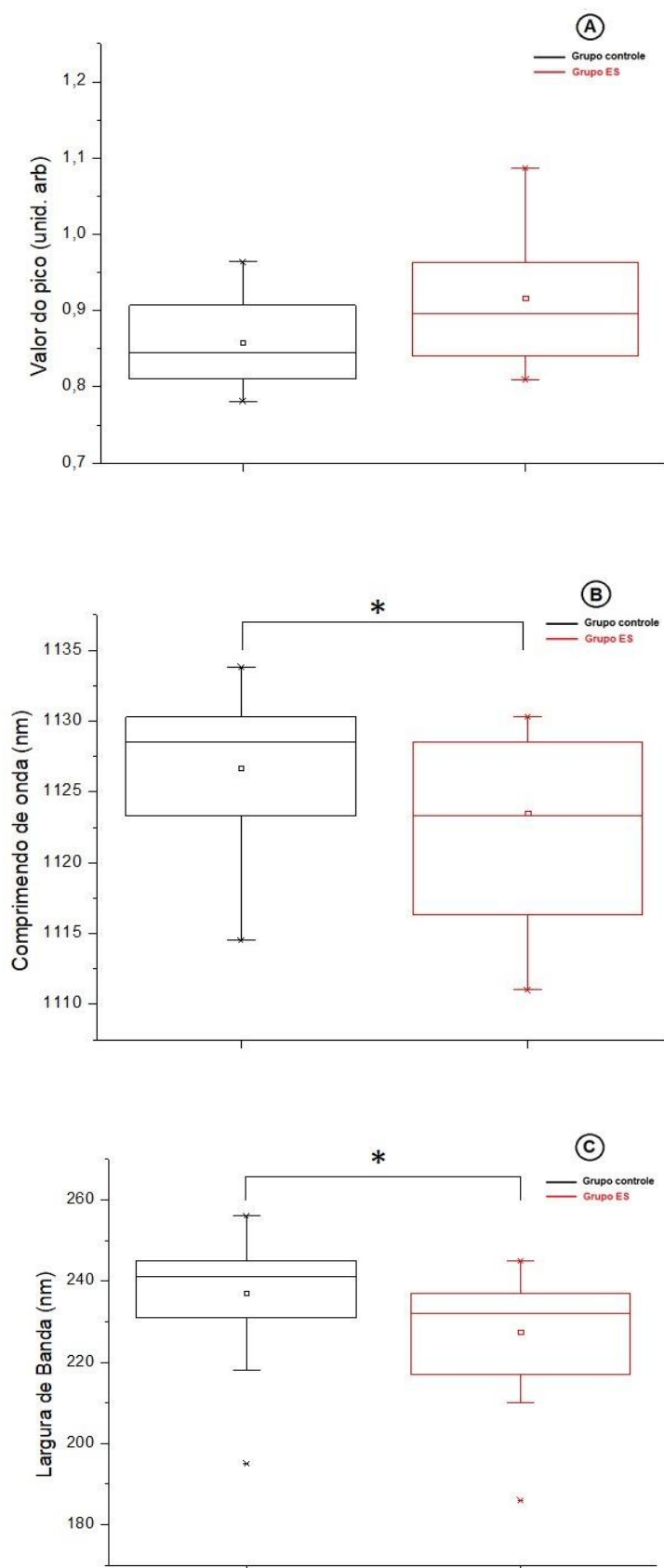
Gráfico 14 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região do dorso em 1650nm.





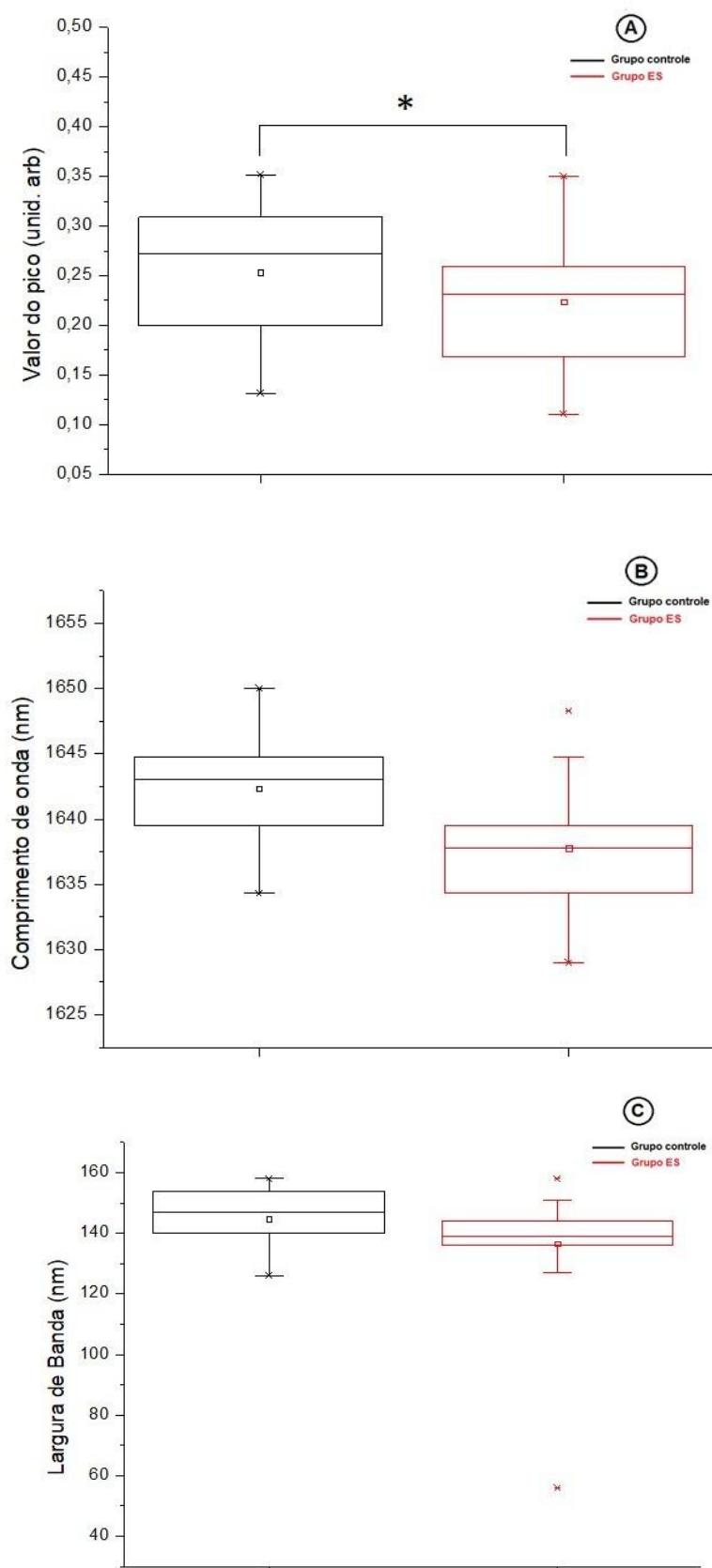
Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 15 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região da falange em 1100nm.



Fonte: A Autora, 2017.

Gráfico 16 - Gráficos em boxplot do valor do pico (A), comprimento de onda (B) e largura de banda (C) da região da falange em 1650nm.



Fonte: A Autora, 2017.

6 DISCUSSÃO

Colágeno, em sua caracterização geral, apresenta-se de maneira fibrosa com pouca quantidade de água em sua composição, deixando-o praticamente insolúvel (PENNA; SILVA, 2012). De maneira geral, ao analisar os índices de absorção foi notório observar o sinal mais fraco no grupo que apresenta a patologia, esse sinal é justificável já que o tecido absorve mais radiação quando apresenta maior quantidade de água em sua composição, fato que não ocorre na pele com esclerose sistêmica.

Devido ao comprometimento cutâneo que a esclerose sistêmica apresenta nas extremidades do corpo (MASI et al., 1980), faz sentido os resultados terem sido mais evidentes nas articulações das mãos, visto que das 3 regiões selecionadas para pesquisa a articulação foi a mais distal. A prevalência do depósito de colágeno nessa região de forma mais concentrada proporcionou, após o cálculo da absorbância, resultado mais evidente do que no dorso e na falange.

Apesar da capacidade do infravermelho próximo atravessar as camadas da pele ser apenas alguns milímetros (PIMENTEL, 2009), a técnica mostra que é possível identificar, pelo processamento de sinais, quando existe disfunção na pele, o espectro apresenta-se de forma mais irregular que o normal, como mostrado na figura 6, caracterizando a desordem do tecido conjuntivo que apresenta a patologia.

Embora essa técnica se mostre promissora para o diagnóstico precoce da esclerose sistêmica, até o momento essa técnica possui custos elevados, o equipamento custa em média 25.000 mil dólares, fato que ainda dificulta a proposta de aplicabilidade nos consultórios de reumatologia. Assim como a espectroscopia, a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) que também já foi utilizado para investigar o comprometimento da mucosa em portadores de Esclerose Sistêmica (PIRES et. al 2016) ainda permeiam apenas o campo acadêmico científico.

OCT é uma técnica que fornece imagens em duas ou três dimensões do tecido biológico, dependendo do tecido que está sendo analisado e do comprimento de onda da luz usada, pois este interfere na profundidade de penetração devido à absorção do tecido, além de determinar o grau de espalhamento (FUJIMOTO, 2003). Ainda que o OCT seja utilizado em outras áreas da saúde, ainda é considerada

uma técnica experimental no campo da reumatologia e também está presente como proposta alternativa para observar o comprometimento do tecido conjuntivo.

Assim como os métodos de diagnósticos já existentes na atualidade para Esclerose Sistêmica a espectroscopia surge como mais um método alternativo para o auxílio do diagnóstico, da mesma forma que o OCT. Como existem vários métodos de diagnóstico para esclerodermia, o intuito desse é complementar a forma de diagnóstico atual, já que doenças reumatológicas precisam de um conjunto de exames para realizar a caracterização da doença, o benefício dessa técnica para o paciente é que esta é indolor para sua realização além de auxiliar o diagnóstico antes do aparecimento da rigidez cutânea, agilizando o início do tratamento, viabilizando a qualidade de vida do indivíduo.

O escore de Rodnan atualmente é usado como padrão ouro para identificar o nível de comprometimento cutâneo, esse exame observa regiões de acordo com a tabela estabelecida de apalpação, fator que necessita de treinamento sensibilidade para realizar o diagnóstico (POPE et al., 1995). Embora a espectroscopia mostre capacidade identificar a existência da disfunção do tecido, ainda não foi possível definir qualitativamente o nível de comprometimento. No entanto, essa técnica alternativa é capaz de diagnosticar quando ainda não é apresentada rigidez cutânea possível de identificação mecânica (pelo toque).

Na atualidade, exames laboratoriais são utilizados na busca do diagnóstico da doença, além disso, novos exames buscam marcadores bioquímicos que possuam relação com as manifestações clínicas da esclerose sistêmica para a realização de diagnósticos (DANTAS, 2015). A utilização do infravermelho próximo pode observar as propriedades da pele, principalmente da presença do colágeno, de forma não invasiva, fator positivo pois torna o procedimento indolor ao paciente.

Essa técnica já vem sendo explorada para diagnóstico de outras doenças como câncer, mas ainda em caráter experimental. Os resultados mostraram que as redes de fibras neoplásicas apresentam menores seções de dispersão em comparação com as redes normais já que o processamento de sinais permite identificar disfunção de tecido pela alteração das propriedades ópticas que ele pode apresentar (ARIFLER, 2007).

7 CONCLUSÕES

Diante do que foi explanado é notória a necessidade de uma continuidade nas pesquisas para o preenchimento da lacuna de conhecimento presente na análise espectral do tecido comprometido pela Esclerose Sistêmica.

É possível identificar diferenças na difusão da luz entre o tecido saudável e patológico pelo cálculo da absorbância e pelo nível de sensibilidade e especificidade na análise do PCA, pois o tecido patológico mostra-se mais difuso, possivelmente pela presença mais intensa de colágeno no tecido.

8 PERSPECTIVAS

- Realizar um aprofundamento bibliográfico para fundamentação da pesquisa.
- Processamento dos dados na região espectral do visível.
- Produzir modelos in vitro (fantomas) de colágeno para futuras observações isoladas dessa proteína.

REFERÊNCIAS

ALBILIA, J. B. et al. Small Mouths ... Big Problems? A Review of Scleroderma and its Oral Health Implications. **J Can Dent Assoc**, v. 73, n. 9, nov. 2007.

ARIFLER, Dizem et al. "Light Scattering from Collagen Fiber Networks: Micro-Optical Properties of Normal and Neoplastic Stroma." **Biophysical Journal**, 92.9 p.3260–3274. 5, mai. 2007.

CLEMENTS P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. **J Rheumatol**, 22 (7), p.1281-5, jul. 1990.

CLEMENTS PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. **Arthritis Rheum.**, 43(11), p. 2445-54, nov. 2000.

DANTAS AT, Gonçalves SM, Pereira MC, et al. Increased IL-35 serum levels in systemic sclerosis and association with pulmonary interstitial involvement. **Clin Rheumatol**, 34(9), p.1621-5.24, set. 2015.

FERCHER, A. F. et al. Optical coherence tomography - principles and applications. **Rep Prog Phys**, v. 66, p. 239–303, 2003.

FUJIMOTO, J. G. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. **Nat Biotechnol**, v.21, n. 11, p. 1361-67, 2003.

JIMENEZ S. A. ; DERK, C. . Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. **Ann Intern Med**, p. 140:37–50, 2004.

LIMA, Kássio M. G. et al. Sensores ópticos com detecção no infravermelho próximo e médio. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 1635-1643, 2009.

LINS, E. C. ; MARCASSA, L. G. . Construção e Caracterização de um Sistema de Imagens Hiperespectrais. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 25, p. 123-130, 2009.

MASI AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980), Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). **Arthritis and Rheumatism**, v. 23, p. 581-90, 1980.

NASCIMENTO, O. F. **Determinação de Parâmetros Ópticos em tecido biológico na região do Infravermelho próximo**. 2001. Dikssertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica. Universidade do Vale do Paraíba. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento. São José dos Campos-SP, 2001.

REVEILLE, J. D. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. **Curr Rheumatol Rep**, v. 5, p. 160-7, 2003.

RODNAN, G. P. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). **Ann Intern Med**, v. 97, p. 652-9, 1982.

RODNAN, G. P.; LIPINSKI, E.; LUKSICK, J. Skin thickness and collagen contents in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. **Arthritis Rheum**, v. 22, p. 130–40, 1979.

STEEN, V. D.; MEDSGER, T. A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. **Ann Rheum Dis**, v. 66, p. 940–4, 2007.

STEEN, V. D.; MEDSGER, T. A. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. **Arthritis Rheum**, v.44, p. 2828–35, 2001.

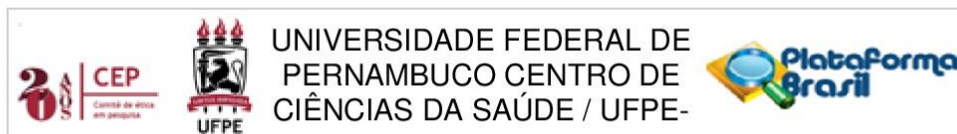
TAMBY, M. C. et al. Newinsights into the pathogenesis of systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 2, n. 3, p. 152–7, 2003.

VARGAS, D.M.; AUDI, L.; CARRASCOSA, A.. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 367-370, dec. 1997.

VO-DIHN, T. **Biomedical photonics handbook**. Boca Raton: CRC Press, 2003.

WANG, J., Geng, Y., Guo, B., Klima, T., Lal, B., Willerson, J.T., Casscells, W. Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. **Journal of the American College of Cardiology**, v.39, n.8, p.1305–1313. 2002.

ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do comprometimento cutâneo da esclerose sistêmica através de técnicas de espectroscopia óptica

Pesquisador: Emery Lins

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66030917.2.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

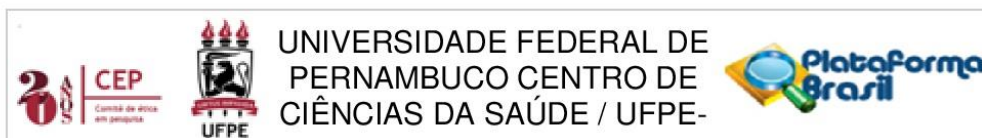
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.185.420

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação da estudante JOELLE FEIJÓ DE FRANÇA sob a orientação do Professor EMERY CLEITON CABRAL CORREIA LINS, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em engenharia Biomédica da Universidade Federal de Pernambuco. O projeto será desenvolvido no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE)(Anexo C) conjuntamente com o Laboratório de Optoeletrônica e Fotônica do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco, que disponibilizará o espectrômetro. A proposta consiste basicamente na análise da hipótese: Explorar as propriedades ópticas da pele humana, em especial na região espectral do infravermelho próximo, se apresenta como método promissor para o diagnóstico, uma vez que uma das manifestações clínicas da Esclerose sistêmica (ES) é o espessamento da pele através do aumento local da concentração do colágeno. Com isso, busca-se provar a viabilidade de usar a espectroscopia de difusão óptica no infravermelho próximo (Diffuse-NIRS) como avaliação do comprometimento cutâneo em pacientes com ES. Para este fim realizar-se-á um estudo do tipo clínico observacional. A população do estudo será composta por 60 participantes, divididos em dois grupos: 30 portadores de Esclerose Sistêmica e 30 sadios. Estes participantes serão selecionados

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.185.420

voluntariamente no Ambulatório de Reumatologia do HC. Será realizada a coleta de dados sócio-demográficos através de ficha clínica com questionário validado. Posteriormente serão coletados os espectros em 3 regiões: no dorso da mão, na primeira falange e na primeira articulação do dedo do paciente. Os dados serão tabulados em planilha do Excel e analisados estatisticamente através do teste t de Student no programa Origin V8.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Avaliar a aplicação da espectroscopia de difusão óptica no infravermelho próximo (Diffuse-NIRS) como método complementar no diagnóstico do comprometimento cutâneo em pacientes com Esclerose Sistêmica.

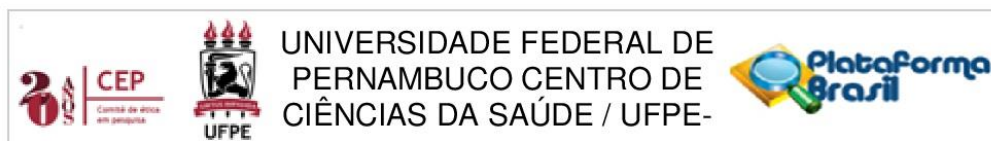
Objetivos secundários:

- 1- Comparar os achados da avaliação da pele em pacientes com ES através da técnica Diffuse-NIRS com indivíduos saudáveis;
- 2- Determinar sensibilidade, especificidade e validade da técnica Diffuse-NIRS como método de avaliação da pele em pacientes com ES em comparação com o exame clínico;
- 3- Avaliar a associação entre os resultados da avaliação da pele em pacientes com ES e outras manifestações clínicas da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão explicitamente delineados no projeto de pesquisa e no termo de consentimento livre esclarecido. O estudo confere risco de desconforto durante o exame clínico reumatológico; desconforto durante o exame com as fibras inerente ao pinçamento da pele; possibilidade de constrangimento por parte dos pacientes participantes do estudo, já que serão avaliados quanto a doenças reumatológicas; consumo maior de tempo do paciente em comparação ao exame clínico reumatológico tradicional. Visando minimizar estes riscos serão adotadas as seguintes medidas: a coleta será feita por profissionais treinados; o convite para participar do estudo e a avaliação clínica serão realizados em local reservado; o atendimento será feito da forma mais rápida possível, em sala reservada. No mais, o presente estudo não confere outra espécie de risco para os participantes, uma vez que a técnica é não invasiva e se baseia na emissão de luz e não de radiação ionizante. Adicionalmente todos os dados da pesquisa serão mantidos aos cuidados do pesquisador principal por um período de cinco anos.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.185.420

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma temática atual e interessante para comunidade de pacientes com esclerose sistêmica e médica, pois, visa melhorias nas estratégias de diagnóstico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos encontram-se adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

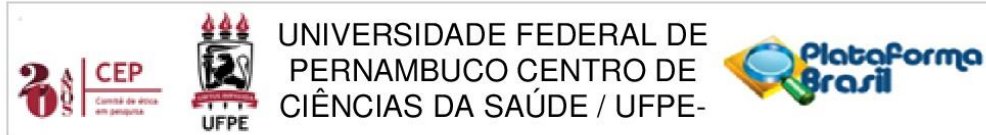
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.185.420

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_866732.pdf	25/07/2017 10:50:16		Aceito
Outros	Carta_de_esclarecimentos.pdf	02/06/2017 18:39:18	Emery Lins	Aceito
Outros	fichaclinica_revisada.docx	02/06/2017 18:11:27	Emery Lins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.doc	02/06/2017 18:07:00	Emery Lins	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_scaneado.pdf	02/06/2017 18:02:06	Emery Lins	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	22/03/2017 11:21:44	Emery Lins	Aceito
Outros	vinculopdf.pdf	17/03/2017 10:28:35	Emery Lins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEPoficial1.docx	17/03/2017 08:18:01	Emery Lins	Aceito
Outros	curriculo6.pdf	17/03/2017 07:33:51	Emery Lins	Aceito
Outros	Curriculo5.pdf	17/03/2017 07:27:51	Emery Lins	Aceito
Outros	Curriculo4.pdf	17/03/2017 07:27:35	Emery Lins	Aceito
Outros	Curriculo3.pdf	17/03/2017 07:27:13	Emery Lins	Aceito
Outros	Curriculo2.pdf	17/03/2017 07:26:49	Emery Lins	Aceito
Outros	Curriculo1.pdf	17/03/2017 07:26:29	Emery Lins	Aceito
Outros	pdfanuencia.pdf	15/03/2017 22:21:40	Emery Lins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE ESCLARECIMENTO

TÍTULO DO PROJETO: *Avaliação do comprometimento cutâneo induzido pela esclerose sistêmica através de técnicas de espectroscopia óptica.*

Você está sendo convidado(a) a participar do *Avaliação do comprometimento cutâneo induzido pela esclerose sistêmica através de técnicas de espectroscopia óptica*. Os avanços na área da saúde ou envolvendo seres humanos ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo deste estudo é avaliar a viabilidade de aplicação de técnicas de espectroscopia óptica como método diagnóstico complementar da esclerose sistêmica. E caso você participe, será necessária a presença em consultas médicas; preenchimento de ficha clínica contendo dados demográficos e história médica; participar de exames clínicos médico-reumatológicos e de espectroscopia.

O exame clínico constará de avaliação clínica médica com um profissional experiente para diagnóstico de Esclerose Sistêmica e sua extensão. O exame de espectroscopia será realizado por um espectrometro de infravermelho, técnica de caráter não ionizante e não invasivo.

O estudo confere risco de desconforto ao paciente durante o exame clínico-reumatológico; devido a possibilidade de constrangimento por parte dos pacientes participantes do estudo, já que serão avaliados quanto às doenças reumatológicas. Para minimizar este risco a coleta será feita por profissionais treinados; o convite para participar do estudo e a avaliação clínica serão realizados em local reservado. No mais, o presente estudo não confere outra espécie de risco para os participantes, uma vez que a técnica de espectroscopia óptica é não invasiva e se baseia na emissão de luz e não de radiação ionizante.

Como benefício, a pesquisa possibilitará a aplicação da espectroscopia óptica na avaliação do comprometimento cutâneo na ES possivelmente de forma mais precisa nas diversas fases e áreas acometidas pela doença, possibilitando o melhor entendimento da patogênese dessa doença reumatológica autoimune.

O atendimento será feito da forma mais rápida possível, em sala reservada, com ar refrigerado. E, não haverá qualquer prejuízo ao atendimento do voluntário, caso ele não aceite participar da pesquisa.

Você poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, preservando assim, sua identidade.

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO**

TÍTULO DO PROJETO: *Avaliação do comprometimento cutâneo induzido pela esclerose sistêmica através de técnicas de espectroscopia óptica.*

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento sobre o projeto e compreendi para que serve o estudo, e qual(is) procedimento(s) eu serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Diante desse entendimento eu concordo em participar do estudo.

Recife, ____/____/____

Assinatura do voluntário

Documento de identidade

Joelle Feijó de França
RG: 7775855
(81)988171801

Emery Cleiton Cabral Correia Lins
RG: 4823827
(81)99106-6886

Para notificação de qualquer situação de anormalidade que não puder ser resolvida pelos pesquisadores poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, localizado **Av. das Engenharías, s/n. prédio do CCS - 1º andar, sala 4**, telefone (81) 2126-8588, email: cepccs@ufpe.br.

ANEXO D - AVALIAÇÃO CLÍNICA REUMATOLÓGICA

Critérios para Esclerose Sistêmica

ACR, 1980		
CRITÉRIOS MAIORES ☐ Espessamento cutâneo proximal às MCF ou MTF	CRITÉRIOS MENORES ☐ Esclerodactilia ☐ Cicatrizes digitais ou perda da gordura subcutânea dos dedos ☐ Fibrose pulmonar bibasal	
1 maior OU 2 menores		
ESCLEROSE SISTÊMICA PRECOCE		
☐ Fenômeno de Raynaud <u>objetivo</u> + ☐ Capilaroscopia anormal OU ☐ Autoanticorpos específicos	☐ Fenômeno de Raynaud <u>subjetivo</u> + ☐ Capilaroscopia anormal E ☐ Autoanticorpos específicos	
CRITÉRIOS EULAR		
☐ Espessamento da pele dos dedos proximal às MCF		09
☐ Espessamento da pele dos dedos	☐ <i>Puffy fingers</i>	02
	☐ Esclerodactilia (distal às MCF mas proximal às IFPs)	04
☐ Lesão de polpa digital	☐ Úlceras digitais	02
	☐ Pitting scars	03
☐ Telangiectasia		02
☐ Capilaroscopia alterada		02
☐ HAP ou DPI	☐ HAP	02
	☐ Doença pulmonar intersticial	02
☐ Fenômeno de Raynaud		03
☐ Autoanticorpos	☐ Anticentrômero	03
	☐ Anti-SCI70	
	☐ Anti-RNA polimerase III	
TOTAL		
Esclerose Sistêmica se ≥ 9		

Classificação da doença

Forma Clínica 1. Cutânea Limitada (excluir) 2. Cutânea Difusa 3. Sine Escleroderma 4. Overlap (excluir) 5. Localizada (excluir)	Tempo de Doença (meses/anos)
Comprometimento Sistemas 1. Pele 2. Raynaud 3. Úlceras 4. Doença pulmonar intersticial 5. Hipertensão arterial pulmonar 6. Musculo-esquelético 7. Comprometimento esofageano 8. Renal	

Comprometimento Cutâneo (Todos os participantes)

	DIREITO				ESQUERDO			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Dedos								
Dorso das mãos								
Antebraço								
Braço								
Face								
Tórax anterior								
Abdome								
Coxa								
Perna								
Dorso dos pés								

ESCORE DE RODNAN:

	DIREITO		ESQUERDA	
	R	S/N	R	S/N
Dedo Médio				
Dedo Anelar				
Dorso da mão				
Dorso Antebraço				
Ventre Antebraço				
Face (Malar)				

R = escala de Rodnan no sítio proposto pela pesquisa

S/N = apresenta ou não comprometimento cutâneo

ESPECTROSCOPIA DE DIFUSÃO ÓPTICA**1. ÁREAS ANALISADAS:**

✓ Dedos:

() Falange proximal 3º dedo direito () 1ª Articulação 3º dedo direito

✓ Mão:

() Dorso direito

ANEXO E - XI SIMPÓSIO DE LASERS E SUAS APLICAÇÕES

Certificamos que o trabalho intitulado de Estudo piloto de diagnóstico da esclerose sistêmica em humanos através de espectroscopia de difusão óptica com radiações infravermelhas, de autoria de Joelle F. de França; Pâmela J. B. Silva; Andréa T. Dantas; Angela L. B. P. Duarte; Anderson S. Gomes; Emrey C. Lins, foi apresentado por Joelle F. de França em forma de Pôster no XI Simpósio de Lasers e suas Aplicações, realizado entre os dias 08 e 11 de novembro de 2016 no Recife, PE, Brasil.



CID-BARTOLOMEU DE ARAÚJO
VICE-COORDENADOR GERAL DO EVENTO

Recife, 11 de novembro de 2016



ANEXO F - XXII CBFM CONGRESSO BRASILEIRO DE FÍSICA MÉDICA

19/09/2017

Comprovantes

**CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

Certificamos que trabalho intitulado,

ESTUDO DA ESPECTROSCOPIA DE DIFUSÃO NO INFRAVERMELHO PARA AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO CUTÂNEO PROVOCADO PELA ESCLEROSE SISTÊMICA

de autoria de: Joelle Feijó de França; Pamela Jamille Brito da Silva; Angela Luzia Branco Pinto Duarte; Andréa Tavares Dantas; Anderson Stevens Leonidas Gomes; Emery Cleiton Cabral Correia Lins; foi apresentado na forma **Oral**, no **XXII Congresso Brasileiro de Física Médica**, realizado no Centro de Convenções de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil, de 06 a 09 de setembro de 2017.

Ribeirão Preto, 09 de setembro de 2017

Comitê Científico
XXII Congresso Brasileiro de Física Médica

Autenticação: 16379434596157100000000

A autenticidade deste documento pode ser confirmada em: <http://www.sisconeve.com.br/AutenticaCertificados2.aspx>

www.cbfm2017.com.br