

MAGNETOHIPERTERMIA: O GLIOBLASTOMA, AS NANOPARTÍCULAS E AS REDES NEURAS CONVOLUCIONAIS

Matheus Rodrigues Pires¹
Romério Ribeiro da Silva²

RESUMO

Os métodos tradicionais de hipertermia apresentam fragilidades no que tange a não diferenciação térmica entre o tecido alvo e os tecidos sadios adjacentes ao glioblastoma; essa não seletividade de tecidos certamente pode levar a graves efeitos deletérios. A evolução da nanotecnologia mostra-se potencialmente importante para melhorar significativamente os métodos até então conhecidos de hipertermia. Para ser um tratamento eficiente e eficaz do câncer em geral e, do glioblastoma em particular, a hipertermia baseada em nanotecnologia precisa ser compreendida em sua base para que se evidencie os riscos e benefícios de seu uso. Por outro lado, a inteligência artificial torna-se elemento potencialmente fecundo para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento.

Palavras-Chave: magnetohipertermia, glioblastoma, nanopartículas, redes neurais.

ABSTRACT

Traditional methods of hyperthermia offer protection in terms of non-thermal differentiation between the target tissue and healthy tissues adjacent to the glioblastoma; this tissue non-selectivity can certainly lead to serious deleterious effects. The evolution of nanotechnology is potentially important to significantly improve the hitherto known methods of hyperthermia. To be an efficient and effective treatment for cancer in general and glioblastoma in particular, hyperthermia based on nanotechnology needs to be understood in its basis so that the risks and benefits of its use can be evidenced. On the other hand, artificial intelligence becomes a potentially fruitful element for diagnosis and treatment follow-up.

Keywords: magnetohyperthermia, glioblastoma, nanoparticles, neural networks.

¹Acadêmico de Medicina, 6º Período, Centro Universitário Atenas.

²Professor do Centro Universitário Atenas. Físico graduado pela UnB com mestrado em Teoria do Caos e Sistemas Complexos. Tem especialização em Física dos Materiais Aplicados. Tem experiência em Física Teórica, Simulação Computação, Métodos Matemáticos da Física, Física Médica e Ensino de Física.

1 – INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022), são mais de uma centena de diferentes tipos de neoplasias malignas. Essas, por sua vez, invadem tecidos e órgãos com rápida divisão e crescimento desordenado espalhando-se por todo o corpo.

O câncer ainda é, segundo a Organização Panamericana de Saúde, uma das principais causas de morte nas américas (OPAS, 2022).

Dado o seu caráter aparentemente aleatório de divisão celular e espalhamento, o câncer, qualquer que seja seu tipo, exige, para sua completa descrição, técnicas sofisticadas de simulação computacional e modelos matemáticos de alta complexidade, nesse sentido, por se tratar de um cenário de urgência, a Bioinformática em geral e a Física Médica em particular, tornam-se ferramentas potencialmente úteis não só em termos de diagnóstico, com também em tratamentos.

Essa convergência multidisciplinar tem trazido formas alternativas de tratamento em relação às abordagens convencionais.

Configura-se assim que a Física Médica pode contribuir para o tratamento do câncer em geral e do glioblastoma em particular (BEIK et al, 2016).

Valendo-se das atualizações em ciência dos materiais, a Física Médica pôde oferecer à oncologia as nanopartículas magnéticas e sua capacidade de ação local em tumores (JASSO-TERÁN, 2016).

Em Mahmoud et al (2018) vê-se que, do mesmo modo, o conhecimento dos campos magnéticos alternados fez que se vislumbrasse um modo, uma técnica, para auxiliar no processo de mitigação dos efeitos deletérios das neoplasias. Isso, a partir da magnetohipertermia.

Técnica já bastante conhecida, mas que recebeu da nanociência um grau de refinamento jamais visto.

Experimentalmente, o método dos elementos finitos mostra-se uma excelente alternativa para compreensão do comportamento dos transientes de temperatura nos tecidos, além de proporcionar um modelo matemático robusto e de fácil visualização (LOK; WONG, 2020).

Buscou-se mostrar o quão importante é a imbricação de conhecimentos, métodos e técnicas das mais diferentes áreas para o bem comum e para a evolução da ciência enquanto agente de mudança de perspectivas.

Poder modelar o comportamento de sistemas de modo requintado e formal é ferramenta excelente para testes, levantamento de hipóteses e estabelecimento de teorias.

Nesse cenário, uma abordagem multidisciplinar certamente é o caminho mais fecundo para a busca, se não da cura, de um modo mais assertivo de tratamento e de sobrevida com qualidade para os pacientes.

1 – MÉTODOS

Na primeira etapa da pesquisa, optou-se pela pesquisa exploratória, tendo em vista sua flexibilidade e a conveniência do objeto de estudo, escrutinando o estado da arte na literatura.

Em Gil (2002, p. 45), vê-se que a pesquisa exploratória, “torna mais explícito o entendimento e a construção de hipóteses, além de facilitar e estimular o aprimoramento de ideias e a descoberta de intuições”.

A segunda etapa da pesquisa estará centrada na simulação computacional -, uma forma recente e atual de se compreender o comportamento de sistemas dinâmicos.

Essa técnica e esse método se constroem a partir da análise de uma série temporal e histórica de dados conhecidos até então.

Com isso a Bioinformática e a Física Médica permitem a construção de modelos de comportamento e evolução para tumores a partir do método dos elementos finitos (LOK, 2020).

Na segunda etapa da pesquisa usar-se-á os métodos de convolução computacional para buscar padrões imagéticos nos resultados dos exames obtidos por ressonância magnética (JUNIOR; FERRERO, 2021).

A análise das imagens mineradas se dará pelo software *femm* e da linguagem de programação *Python* por sua biblioteca *pyfemm*.

A geração das imagens e a simulação do comportamento em busca de padrões serão feitos com base no *pymol*, um sistema de visualização molecular de código aberto.

2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

O glioblastoma está no escopo das

[...] “neoplasias de maior malignidade entre os tumores astrocíticos, podendo ser originados

de um astrocitoma de menor grau de malignidade (glioblastoma secundário) ou, mais frequentemente, sem evidências de neoplasia precursora (glioblastoma primário). Os glioblastomas secundários ocorrem após meses ou anos (quatro a cinco anos) de um astrocitoma de grau II ou de grau III.” (OLIVEIRA et al, 2009, p. 228).

Há que se perguntar: quais as possibilidades de tratamento e ataque para o glioblastoma? Uma possível resposta a essa pergunta pode estar na magnetohipertermia.

De acordo com Beik (2016) a hipertermia é um tratamento adjuvante para o câncer por permitir que as células cancerosas, quando não destruídas juntamente com o tecido doente por conta das temperaturas elevadas, torna as células doentes mais propensas a outras formas tratamento.

A hipertermia consiste em elevar a temperatura do tecido doente a um intervalo de temperatura de 41 °C a 45 °C -, esse aumento de temperatura modifica a permeabilidade vascular, aumentando o fluxo sanguíneo e conseqüente oxigenação do tumor., Eisenbrey (2018) argumenta que a redução da hipóxia tecidual pode aumentar os efeitos citotóxicos da radioterapia ou da quimioterapia.

Mahmoudi (2018) alerta que um dos desafios para o processo adjuvante de hipertermia é a escolha adequada da fonte de calor. Ainda segundo esse autor, utiliza-se hoje as ondas eletromagnéticas na faixa das micro-ondas e da radiofrequência; também se utiliza um feixe de luz colimado na forma laser e, em alguns casos, ondas mecânicas na faixa do ultrassom.

Oliveira (2009) ensina que na hipertermia convencional o aquecimento se dá a partir de um transiente de temperatura cujo valor máximo precisa ocorrer na superfície do corpo. De imediato nota-se que dois senões surgem: (a) a distância entre a fonte de calor e o corpo interferem sensivelmente no processo, pois verifica-se dissipação de energia térmica para o ar e (b) parte do calor absorvido é dissipado pelos tecidos saudáveis durante o caminho até o tumor.

Verifica-se que nesse tipo de aquecimento tecidual não se é capaz de diferenciar o tecido saudável do tecido alvo.

Isso, de fato, é um sério problema.

A nanotecnologia, nesse contexto e segundo Joachin (2009), pode ser a solução para a diferenciação entre os tecidos, uma vez que permitirá o aquecimento de dentro para fora do tecido, isto é, a fonte de calor estará no interior do tecido alvo.

Em Jasson-Terán (2016) entende-se que a nanotecnologia permitiu construir nanopartículas magnéticas que podem ser uma alternativa altamente eficiente à

hipertermia convencional. Para essa autora, a magnetohipertermia do tecido alvo se daria a partir de nanopartículas de ferrita de zinco-cálcio, duas são as mais estudadas no momento: $ZnO_{50}Ca_{0.50}Fe_2O_4$ e $Zn_{0.25}Ca_{0.75}Fe_2O_4$.

Com essa nova técnica, o hiperaquecimento, conforme vemos em Mahmoudi (2018) e Oliveira (2020) se dá após a entrega das nanopartículas magnéticas ao tumor cerebral, por exemplo, e submetendo-se a cabeça do paciente a um campo magnético alternado.

Como as nanopartículas estão eletricamente carregadas, respondem ao campo magnético externo oscilando na mesma frequência que ele.

Por condução, o calor migra das nanopartículas para o tecido tumoral.

De modo ainda mais específico e, para aqueles mesmos autores, o aquecimento das células cancerosas ocorre de forma localizada, uma vez que as nanopartículas magnéticas, na presença do campo magnético alternado, têm seus dipolos magnéticos conveniente alternados.

Essa permissividade quanto à manipulação dos dipolos e sua ação localizada confere a segurança devida à magnetohipertermia.

Acrescente-se que as nanopartículas utilizadas são autorreguláveis, isto é, deixam, por conta própria, de produzir calor quando alcançam temperaturas acima daquelas consideradas ideais para o processo (Wenger *et al*, 2016).

Aqui tem-se um ponto chave para que a magnetohipertermia por nanopartículas, seja eficiente sem efeitos deletérios.

Note-se que, além da temperatura ótima, o tempo de exposição também é fator de atenção e correlação. A energia total fornecida ao tumor, é, desse modo, parametrizada por métricas amplamente aceitas em que a duração dessa exposição é normalizada para temperatura de base igual a 43 °C (Eastman *et al*, 2006).

Outro resultado importante que advém é que o aquecimento tumoral poderia desencadear um processo flogístico não bem-vindo.

Mais um ponto a favor da magnetohipertermia é que ela aumenta a temperatura corporal do paciente sem interferir em seu ponto crítico de ajuste fisiológico (Eastman *et al*, 2006)

Em outra cena do mesmo ambiente de pesquisa está-se a velocidade com que certos tumores avançam e debilitam o paciente, de modo que o ataque a ele de modo rápido e assertivo é essencial.

Isso posto uma vez que esses mesmos tumores se incluem naquela classe a

que os físicos tratam como sistemas dinâmicos de alta complexidade.

É coerente, e mesmo conveniente, o apoio da Bioinformática ao processo de previsão e ordenação do comportamento das alterações tumorais em nível mais básico, isto é, em sua estrutura de comportamento mais íntima.

Uma enorme contribuição nessa direção vem da Física Médica e de suas técnicas e métodos de análise.

Reunindo-se essas duas áreas do saber científico, elenca-se o método dos elementos finitos aliado à simulação computacional.

Com Wenger *et al* a simulação computacional é imprescindível no processo de pesquisa dos tumores associados ao câncer em virtude da não linearidade apresentada por eles no processo de reprodução celular.

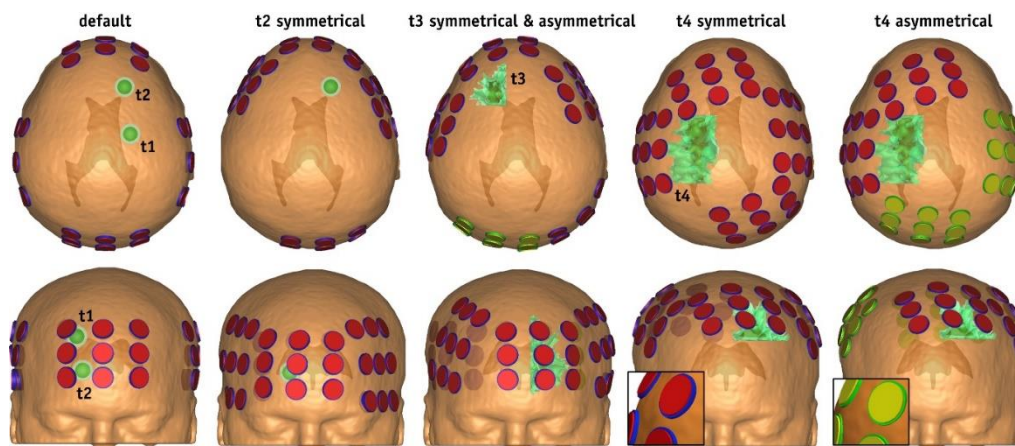
Em Lok *et al* (2020) o processo de modelagem computacional permite que se façam previsões do comportamento tumoral baseando-se em uma série temporal suficientemente grande de observações *in loco*.

Tal abordagem é de tal monta conveniente, pois leva à diminuição sensível do aspecto invasivo para o paciente, o que, inclusive, pode acarretar efeitos colaterais.

Uma forma de se visualizar os resultados da modelagem citada acima, pode ser checada na figura 1 seguir.

Nessa figura pode-se ver o padrão de comparação, chamado aqui de *default* e a localização desse padrão – t_1 e t_2 ; veja, ainda que t_3 permite estudar a simetria ou assimetria da localização do tumor.

Figura 1 – Processo de geração de imagens por simulação computacional não invasiva. Note a utilização dos pares sobre o couro cabeludo raspado do paciente, à esquerda e à direita (LR) do tumor e um anterior e posterior (AP).
Fonte: Wenger *et al*, 2016.



Fonte: Wenger *et al*, 2016.

A ressonância magnética é, de longe, o exame por imagem mais utilizado para

se obter imagens e a conformação anatômica de processos no corpo humano (JUNIOR; FERRERO, 2021).

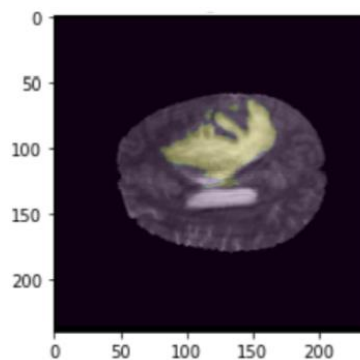
Com os glioblastomas não seria diferente. Ainda tributários a esses autores, aprende-se que as imagens por ressonância magnética são de dois tipos: (a) T1. Nesse tipo produz-se elevado sinal para melanina, hemorragias subagudas etc. Por outro lado, produzem sinais baixos para o teor de água e regiões com baixa quantidade de prótons por volume, ossos e ar. (b) T2. Aqui, tem-se o oposto do tipo T1.

Aliando-se a esses dois tipos o uso de contrastes com marcadores específicos, os profissionais da área podem obter imagens apropriadas das regiões analisadas.

Quando se deseja um maior detalhamento da estrutura mais íntima das estruturas, procede-se ao método da segmentação das imagens.

Desse processo, manual, obtêm-se a figura 2 abaixo.

Figura 2 - Tumor segmentado em ressonância magnética



Fonte: JUNIOR; FERRERO, 2021.

O método dos elementos finitos foi a primeira escolha dessa pesquisa, porque o método mais aceito para estudo dos tumores é a segmentação, ainda que manual na ressonância magnética.

Por essa razão, o escopo do trabalho, no que se refere à modelagem, foi mostrar a viabilidade desse método como ferramental para a segmentação estrutural nas imagens.

Ocorre que, no decorrer do tempo, outro trabalho de um dos autores do artigo levou à percepção do potencial de se impulsionar a pesquisa pelas imagens através da *machine learning* e, também, o uso da convolução por redes neurais artificiais para tratamento das imagens.

Isso propiciou uma busca por referências e a pesquisa ganhou novos contornos com Hussain, Anwar e Majid (2018).

Para a segunda etapa da pesquisa, portanto, mudou-se a estratégia de uso dos

elementos finitos para as redes neurais convolucionais.

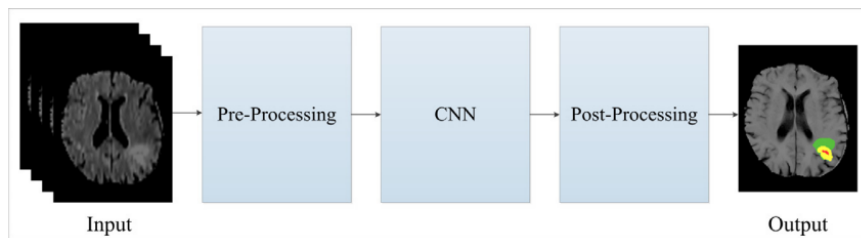
Os dois aspectos mais relevantes, como discutido, são a temperatura a que as nanopartículas podem chegar para o aquecimento do tumor sem provocar efeitos danosos nos tecidos saudáveis e o tempo de exposição.

Esses dois aspectos estão bem estabelecidos na literatura conforme demonstrado -, por outro lado, o diagnóstico rápido, preciso e assertivo ainda é um incômodo científico, pois os gliomas apresentam-se com formatos irregulares e limites com ambiguidades o que faz desses tumores os mais difíceis de se detectar.

Por essas razões, a evolução do tratamento por magnetohipertermia poderá ser feita a partir da utilização de inteligência artificial, em bases neurais artificiais convolucionais.

A figura 3 a seguir mostra um a imagem de um tumor antes e depois do processamento da imagem utilizando-se a convolução.

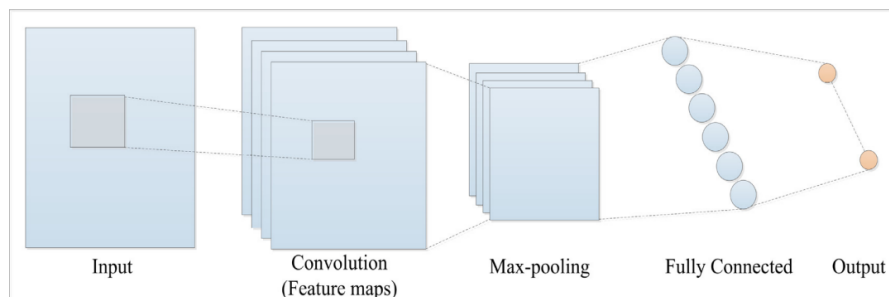
Figura 3 - Sequência de tratamento da imagem por ressonância magnética e convolução



Fonte: Hussain et al, 2018.

A figura 4 a seguir mostra o processo de obtenção das informações do tumor como um todo, seu tamanho e seus contornos.

Figura 4 - Arquitetura da rede neural convolucional

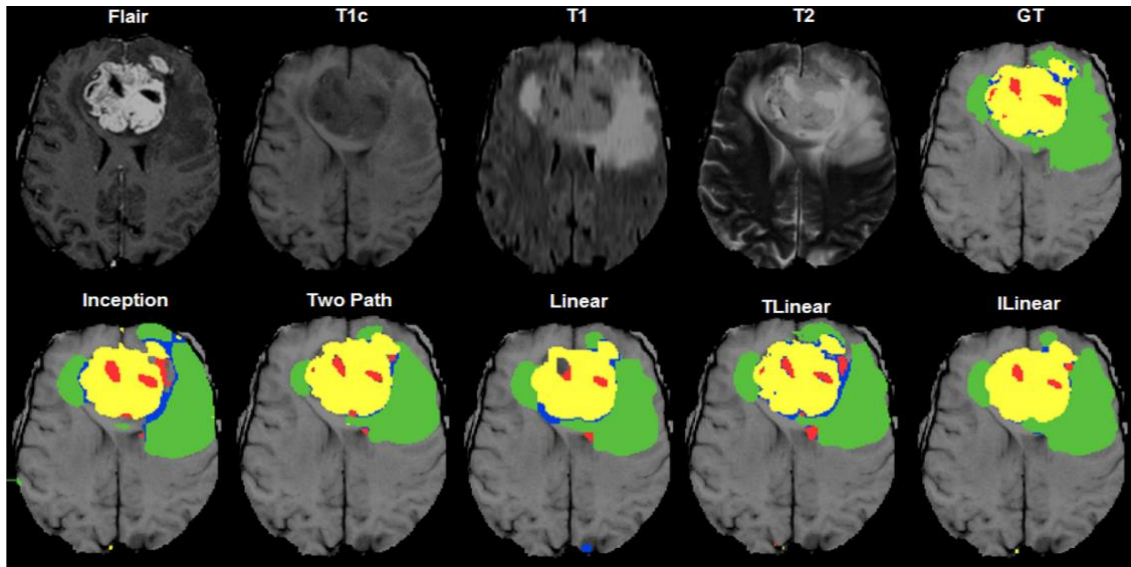


Fonte: Hussain et al, 2018.

Para que a inteligência artificial retorne as mais precisas informações sobre o conjunto de dados, por isso se diz que se trata de uma rede neural artificial generativa, é necessário trabalhar-se com mais e mais camadas no algoritmo. A figura 5 a seguir

mostra um comparativo para o número de camadas.

Figura 5 - Resultados da segmentação em imagens por ressonância magnética



Fonte: Hussain et al, 2018.

O problema da segmentação, via redes neurais, pode ser solucionado, segundo Junior e Ferrero (2022) pelo conjunto de dados existente com diversos modelos, técnicas e métodos, dentre os mais citados tem-se BRATS, Isles, mTop, MSSeg, NeoBrainS12, MRBrainS e TCIA.

A figura 5 mostra a segmentação das imagens em ressonância magnética do conjunto de dados obtido no banco BRATS. Na linha superior (da esquerda para a direita) vê-se as quatro modalidades de *input* (Flair, T1c, T1, T2). Em verde, têm-se o *input* do campo. A linha inferior (da esquerda para a direita) mostra a segmentação que resulta das arquiteturas propostas, ou seja, *Inception*, *two-path*, *linear*, *TLinear* e *ILinear nexus*, respectivamente. Em vermelho, verde, azul e amarelo representam-se tumores em necrose, edema, tumores sem realce e realçados, respectivamente (HOUSSAIN et al, 2018).

Unindo-se a técnica utilizada na figura 4 com a técnica da figura 5 obtêm-se o método proposto para a utilização das redes neurais no diagnóstico do glioblastoma por padronização topológica.

Do mesmo modo, essa combinação pode ser utilizada no acompanhamento da resposta dos tumores à magnetohipertermia.

Os resultados apresentados, mostram a riqueza de detalhes obtidas para a segmentação das imagens a partir de inteligência artificial, o que, em definitivo, indica a potencial importância da simulação computacional no diagnóstico e no acompanhamento

do tratamento do glioblastoma.

Do exposto até aqui, vê-se que diagnosticar a presença de glioblastomas e acompanhar a evolução da aplicação da hipertermia no seu ataque, por inteligência artificial é, de fato, crível.

Vê-se, também, a importância da multidisciplinaridade para a abordagem de temas complexos como o são os cânceres.

3 – CONCLUSÃO

Tudo o que diz respeito ao tratamento do câncer, tendo em vista sua letalidade e interferência no ciclo normal da vida, pode e deve ser estudado de modo assertivo e profundo. Nesse sentido, pesquisas robustas e aprofundadas cada vez mais, são necessárias.

Do exposto, espera-se mostrar a conveniência do uso da magnetohipertermia como um adjuvante no tratamento do câncer, mais especificamente no tratamento do glioblastoma.

Espera-se, ainda, demonstrar a segurança do processo de hipertermia magnética para o ataque aos glioblastomas, mantendo intactos os tecidos saudáveis bem como a seletividade do processo em reconhecer tecidos sadios entre os tecidos com células cancerígenas.

Além disso, outro resultado importante é a viabilidade do uso da inteligência artificial no diagnóstico e tratamento do glioblastoma.

REFERÊNCIAS

BEIK, Jaber et al. **Nanotechnology in Hyperthermia Cancer Therapy: From Fundamental Principles to Advanced Applications.** Journal Of Controlled Release, [s. l.], v. 235, n. 1, p. 205-221, ago. 2016.

EASTMAN, George W.; WALD, Christoph; CROSSIN, Jane. **Getting Started in Clinical Radiology: from image to diagnosis.** New York: Thieme, 2006.

EISENBREY, J. R et al. **Sensitization of hypoxic tumors to radiation therapy using ultrasound sensitive oxygen microbubbles.** International Journal of Radiation Oncology 10.1016/j.ijrobp.2018.01.042 (2018).

ENCONTRO ACADÊMICO DE MODELAGEM COMPUTACIONAL, 10., 2017, Petrópolis. Um Estudo Comparativo de Simulação de Hipertermia com Nanopartículas Magnéticas. Petrópolis: UFJF, 2017.

HADADIAN, Yaser; ULIANA, João H.; CARNEIRO, Antonio A. O.; PAVAN, Theo Z.. **A Novel Theranostic Platform: Integration of Magnetomotive and Thermal Ultrasound Imaging With Magnetic Hyperthermia.** Ieee Transactions On Biomedical Engineering: Ieee Transactions on Biomedical Engineering, New Jersey, v. 68, n. 1, p. 68-77, jan. 2021. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9079651>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HUSSAIN, Saddam; ANWAR, Syed Muhammad; MAJID, Muhammad. **Segmentation of glioma tumors in brain using deep convolutional neural network.** Nerocomputing, Amsterdam, v. 28, p. 248-261, 22 mar. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925231217318763>. Acesso em: 25 jul. 2022.

INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>>. Acesso em: 29 dez, 2022.

JASSO-TERÁN, Rosario Argentina. **Nanopartículas magnéticas de zinc y calcio para aplicaciones en hipertermia magnética.** Revista Facultad de Ingeniería, Tunja-Boyacá, v. 25, n. 42, p. 89-98, mar. 2016.

JOACHIM, Christian; PLÉVERT, Laurence. **Nanociência: a revolução do invisível.** Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2009.

JUNIOR, Jose Gilberto B. de Medeiros; FERRERO, Carlos Andres. **Transformando imagens de segmentos de tumores cerebrais em series temporais para mineração de dados.** Repositório Ifsc, Lages, p. 1-27, set. 2021. Disponível em:

https://repositorio.ifsc.edu.br/bitstream/handle/123456789/2447/Jos%C3%A9_Gilberto_B_de_Medeiros_J%C3%BAnior_TCCGRAD_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Acesso em: 28 nov. 2022.

LOK, Edwin; SAN, Pyay; WONG, Eric T. Finite element analysis of Tumor Treating Fields in a patient with posterior fossa glioblastoma. *Neurooncol.* Bethesda, p. 125-133. mar. 2020.

MAHMOUDI, Keon et al. **Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy's history, efficacy and application in humans.** *International Journal Of Hyperthermia*, [s. l], v. 34, n. 8, p. 1316-1328, nov. 2018.

OLIVEIRA, Pedro Henrique Andrade de. **Desenvolvimento de um magnetômetro de indução AC em frequências de áudio e de rádio.** 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, Rio de Janeiro, 2020.

OLIVEIRA, Viviane Daneluci de et al. **Glioblastoma: Base Conceitual e Perspectivas de Tratamento.** *Revista Uniara, Barretos*, v. 12, n. 2, p. 227-242, dez. 2009.

OPAS. Disponível em < <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 29 dez. 2022.

ULIANA, J. H., SAMPAIO, D. R. T., FERNANDES, G. S. P., BRASSESCO, M. S., NOGUEIRA-BARBOSA, M. H., CARNEIRO, A. A. O., PAVAN, T. Z. (2020). **Multiangle Long-Axis Lateral Illumination Photoacoustic Imaging Using Linear Array Transducer.** *Sensors*, 20(14), 4052.

WENGER, Cornelia et al. **Improving Tumor Treating Fields Treatment Efficacy in Patients With Glioblastoma Using Personalized Array Layouts.** *International Journal Of Radiation Oncology, Biology And Physics*, New York, v. 94, n. 5, p. 1137-1143, abr. 2016.