



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA**



ISABALLA VASCONCELLOS ROMÃO

**ANÁLISE E CONSTRUÇÃO DE MÉTODO EFICAZ PARA
DETECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA**

**UBERLÂNDIA
2019**

ISABALLA VASCONCELLOS ROMÃO

ANÁLISE E CONSTRUÇÃO DE MÉTODO EFICAZ PARA DETECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção do título de Engenheira Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Ana Claudia Patrocínio

Assinatura da Orientadora

**UBERLÂNDIA
2019**

ISABALLA VASCONCELLOS ROMÃO

**ANÁLISE E CONSTRUÇÃO DE MÉTODO EFICAZ PARA
DETECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA**

BANCA EXAMINADORA

PROFESSORA DOUTORA ANA CLAUDIA PATROCÍNIO

MESTRE PEDRO MOISÉS DE SOUSA

MESTRE PAULO CUNHA CARNEIRO

**UBERLÂNDIA
2019**

Dedico este trabalho a todos que buscam crescimento, que se negam a estagnar e que elevam o nível de uma nação por sua incessante busca pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas queridas professoras, a Dra. Ana Claudia, pelos ensinamentos, conselhos e amizade. Por ter ministrado com maestria as disciplinas de Imagens, o que me fez apaixonar pelo tema, dedicando parte do TCC e meu estágio neste assunto e a Dra. Ana Madurro, por ter sido a primeira pessoa a me auxiliar no início do curso, me orientando na iniciação científica, foco principal deste trabalho e por ter me motivado a finalizar o curso. Agradeço aos mestres Pedro Cunha Carneiro e Pedro Moisés de Sousa pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço à Deus e à minha família, em especial meu pai Eduardo Vasconcellos Romão e minha mãe, Magaly Pazzian Romão, que são meus alicerces, por sempre acreditarem em mim, estarem ao meu lado me apoiando e incentivando, e ao meu noivo Guilherme Rodrigues, pessoa com índole impar que está diariamente ao meu lado me auxiliando e encorajando.

RESUMO

O câncer é uma doença causada pela multiplicação desordenada de células pelo corpo. Esse processo gera células com anomalias que se multiplicam, formando um tumor. Esta doença, quando desenvolvida na mama, pode atingir homens e mulheres. Estatisticamente, é classificado no Brasil como a segunda neoplasia maligna que mais acomete a população.

Esse tumor tem cura se diagnosticado precocemente. Para isso, hoje temos no mercado métodos de rastreio por imagem para prevenir a anomalia, como por exemplo, Raios X, ressonância magnética, ultrassom e tomossíntese.

Um método alternativo de diagnóstico que será discutido neste artigo é por meio de biossensores, técnica que não emite radiações ionizantes, não provocando efeito colaterais aos usuários.

Concluimos, que a mamografia continua sendo o padrão ouro para a detecção do tumor, mesmo após o surgimento de novas tecnologias, e que este novo método, por biossensores, pode, no futuro, se tornar uma técnica de sucesso que poderá ser empregada em hospitais. Para tal, precisa de incentivo financeiro do governo para continuar as pesquisas e verificar alternativas viáveis para a sua implementação em hospitais, além de disponibilizações de cursos que visam a especialização dos técnicos para realizar o diagnóstico.

Palavras chaves: Biossensores, raios X, tomossíntese, ressonância magnética, ultrassom, tumor de mama.

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by disordered cell multiplication throughout the body. This process generates abnormal cells that multiply, forming a tumor. Breast cancer can affect men and women. Statistically, it is classified in Brazil as the second malignant neoplasm that most affects the population.

This tumor has a cure if diagnosed early. For this, today we have on the market imaging methods to prevent anomaly, such as X-Rays, magnetic resonance, ultrasound and tomosynthesis.

An alternative method of diagnosis that will be discussed in this article is biosensors, a technique that does not emit ionizing radiation, causing no side effects to users.

We conclude that mammography remains the gold standard for tumor detection even after the emergence of new technologies, and this new biosensor method maybe in the future become a successful technique that could be employed in hospitals. . To this end, it needs financial support from the government to continue the research and to verify viable alternatives for its implementation in hospitals, as well as the availability of courses aimed at specializing the technicians to make the diagnosis.

Keywords: Biosensors, X-rays, tomosynthesis, magnetic resonance, ultrasound, breast tumor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
1.2. OBJETIVO GERAL.....	13
1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
2. MÉTODOS DE RASTREAMENTO.....	14
2.1. MAMOGRAFICA.....	14
2.2. TOMOSSÍNTESE	17
2.3. ULTRASSOM	19
2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	20
3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	23
4. INOVAÇÃO NO DIAGNÓSTICO.....	35
4.1. METODOLOGIA.....	35
4.1.1. PREPARO E SELEÇÃO DE ELETRODOS DE GRAFITE	35
4.1.2. ELETRODEPOSIÇÃO DE MONÔMERO 4-AMINOFENOL	36
4.1.3. SÍNTESE DE OURO	37
4.1.4. IMOBILIZAÇÃO DO ANTICORPO.....	37
4.1.5. ALVO.....	38
4.2. RESULTADO.....	38
5. CONCLUSÃO	45
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - QUADRO DE CLASSIFICAÇÃO DA IMAGEM VISUALIZADA NA MAMA	23
FIGURA 2- IMAGEM DE CÂNCER DE MAMA DETECTADO PELO APARELHO ULTRASOOM	24
FIGURA 3 - PRIMEIRA FIGURA A ESQUERDA REPRESENTA UMA IMAGEM EM 2D (MAMOGRAFIA CONVENCIONAL) E NA IMAGEM À DIREITA É RETRATADO UM IMAGEM TOMOGRÁFICA. (IMAGEM DISPONIBILIZADA EM SALA DE AULA).	28
FIGURA 4 - IMAGEM GERADA POR MEIO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	31
FIGURA 5 - CÉLULA DE TRÊS COMPARTIMENTOS COM ELETRODO DE REFERÊNCIA, ELETRODO AUXILIAR E ELETRODO DE TRABALHO (KOCHI, 2015).	36
FIGURA 6 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS COM ELETRODO DE GRAFITE (LINHA TRACEJADA) E ELETROPOLIMERIZAÇÃO COM 4-AMINOFENOL ELETRÓLITO: HClO_4 0,1 MOL L ⁻¹ ; 0,05 V S ⁻¹	40
FIGURA 7 - VOLTAMOGRAMA CÍCLICO OBTIDO PELA POLIMERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA DO 4-AF (2,5 MMOL L ⁻¹), 100 CICLOS. ELETRÓLITO: HClO_4 0,1 MOL L ⁻¹ ; 0,05 V S ⁻¹	40
FIGURA 8 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS COM O ELETRODO DE GRAFITE. ELETRÓLITO: HClO_4 (0,5 MOL L ⁻¹); (B) 0,05 V S ⁻¹	41
FIGURA 9 - PERFIL DA TÉCNICA DE CRONOAMPEROMETRIA UTILIZADA NA ELETROSÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE OURO.	42
FIGURA 10 - VOLTAMOGRAMA DE PULSO DIFERENCIAL DE ELETRODO DE GRAFITE MODIFICADO COM POLI(4-AF), COM ANTICORPO IMOBILIZADO (AC) (LINHA CONTÍNUA) E APÓS INTERAÇÃO COM ANTÍGENO (AG) (LINHA TRACEJADA).ELETRÓLITO: $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ 3H ₂ O .MODULAÇÃO DE AMPLITUDE: 25 MV;	42

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

SEF- Sistema écran-filme

PSP- Fósforos de armazenamento

CR- Mamografia Digital Computorizada

DR- Mamografia Digital Direta

DCA- Dispositivo de Carga Acoplada

DPV- Voltametria de Pulso Diferencial

RMM - Ressonância Magnética Mamaria

ACS - American Cancer Society

MD - Mamografia Digital

CAD - Diagnóstico Assistido por Computador

ACR - American College of Radiology

BIRADS - Breast Imaging Reporting and Database System

TDM - Tomossíntese

RX - Raios X

FDA - Food and Drug Administration

US - Ultrassonografia

RM - Ressonância Magnética

CDIS - Carcinoma Ductal In Situ

VDP - Voltametria de pulso diferencial

VC - Voltametria de ciclo

MD - Mamografia digitalizada

CC - Mediolateral-oblíqua

MLO - Craniocaudal

PACS - O sistema de armazenamento e arquivamento de imagens

SUS - Sistema Único de Saúde

1. INTRODUÇÃO

1.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer é uma multiplicação anormal e desordenada das células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar para várias regiões do corpo. Existem mais de cem tipos diferentes que afetam os seres humanos, porém nem todos são malignos, há benignos que se caracterizam por não espalhar pelo corpo, sendo simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam aos poucos e aparentam o seu tecido original e normalmente não é prejudicial à saúde (INCA, 2016).

Segundo Hollnagel, E., Wear, e R. Ebrathwaite, J. (2015) o uso do tabaco, obesidade, dieta pobre em nutrientes, falta de atividades físicas, consumo de bebidas alcoólicas, exposição à radiação ionizante e poluente ambiental, são atividades que podem desencadear o desenvolvimento de tumores. Em contrapartida uma alimentação saudável, manter o peso corporal adequado, praticar atividade física regularmente, realizar exame preventivo, evitar ingestão de bebidas alcoólicas são uns dos processos que devem ser adotados, são hábitos que produzem um efeito positivo na saúde.

O câncer de mama é assintomático, uma maneira de detecção é pela técnica de mamografia (como método de rastreamento) e o autoexame. Os benefícios do rastreamento do câncer de mama ainda são controversos (INCA, 2016), pois pode gerar riscos à saúde da mulher que incluem resultados falso-negativos, o sobrediagnóstico e o sobretratamento, relacionados à identificação de tumores de comportamento indolente, e o risco da exposição à radiação ionizante, se for frequente ou sem controle de qualidade.

O câncer de mama é um dos tipos de tumor que mais acomete mulheres no mundo. No Brasil está classificado em segundo lugar, com valores inferiores apenas ao de câncer de pele não melanoma. Estima-se que, até 2020 haja cerca de 1,78 milhões de novos casos. Entretanto, ainda não é possível evitar a ocorrência da neoplasia mamária, a detecção precoce é a única forma de diminuir as taxas de morbidade e de mortalidade da doença (BOINGL e SCHNEIDER, 2013; INCA, 2016; MOLINA, 2003).

A faixa etária recomendada no balanço favorável entre risco e benefícios para a realização da mamografia, exame conhecido como padrão ouro, deve ser anualmente para mulheres acima de 40 anos ou acima de 35 quando há histórico familiar de neoplasia mamária. Este exame possui uma elevada sensibilidade entre 60% a 86,8% e especificidade entre 68,5% a 98,5%, porém a sensibilidade e especificidade da mamografia diminuem à medida que aumenta a densidade do parênquima mamário. Este exame possui natureza bidimensional dificultando principalmente a detecção de câncer invasivos em mamas densas, podendo ser necessária a realização de exames complementares. Devido a essas limitações provocaram a necessidade de surgimento de novas tecnologias, tais como ressonância magnética das mamas e a tomossíntese. (NOGUEIRA, 2010; SOUZA, 2012).

Os maiores fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer é a densidade das mamas, idade avançada, mutações genéticas e histórico familiar. Segundo um estudo canadense, foi mostrado que o aumento da densidade da mama é responsável por um aumento substancial do desenvolvimento do câncer, pois ela pode mascarar a anomalia. A caracterização da densidade é definida com base em uma estimativa subjetiva feita por um radiologista que interpreta a quantidade de parênquima mamário radiopaco em relação ao tecido adiposo. Essa medida não se correlaciona com os achados do exame físico da mama quanto à firmeza da mama (CHRISTOPH et. al., 2017).

Há no mercado novas modalidades alternativas de imagem que têm sido desenvolvidas com o intuito de melhorar a sensibilidade e especificidade no rastreamento do câncer de mama. Segundo a American Cancer Society (ACS), para a utilização do melhor método há a necessidade de um consenso na comunidade médica de que os esquemas de rastreamento devem ser adaptados ao risco de cada paciente. Dentre as diferentes opções de rastreamento temos a mamografia digital, ressonância magnética, tomossíntese mamária tridimensional e ultrassonografia. Tais métodos tendem a reduzir número de repetição de exames e número de biopsias em lesões benignas. (The American College Of Obstetricians And Gynecologists, 2013).

Os métodos de rastreamento que serão discutidos neste trabalho serão: Raios X (mamografia), tomossíntese, ultrassom, ressonância magnética e biossensores. Por meio destas técnicas é possível detectar lesões não palpáveis.

1.2. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é estudar os métodos de diagnóstico por imagens utilizados na prática clínica para rastreamento e detecção do câncer de mama, considerando suas especificidades e apresentar um método inovador por biossensores, o qual pode representar uma revolução na área diagnóstica.

1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detalhar as técnicas de diagnóstico por imagem para detecção de câncer de mama, considerando formação da imagem e utilização;
- Estudar as vantagens e desvantagens das técnicas de diagnóstico por imagens no diagnóstico do câncer de mama;
- Apresentar um estudo com biossensores e seus resultados, como um método alternativo ao diagnóstico por imagem.

2. MÉTODOS DE RASTREAMENTO

2.1. MAMOGRAFICA

A radiografia é o método mais antigo de diagnóstico por imagem, por meio desta técnica é visualizado as estruturas do corpo humano recorrendo ao uso de radiação ionizante. Por essa razão pode haver restrição para gestantes. É necessário analisar dois fatores fundamentais da radiografia como o padrão de intensidade de Raios X, para transmiti-los através do corpo numa intensidade que forneça uma imagem de qualidade. O primeiro são os raios ionizantes que passam pelo corpo do indivíduo, que com uma quantidade elevada, podem ser muito prejudiciais e o segundo é a escolha adequada da imagem no sensor (filme, tela, placa de detectores digitais de conversão direta de Raios X em sinais elétricos) para resultar em um melhor diagnóstico.

A mamografia é um tipo especial de radiografia utilizada para a avaliação das mamas. O equipamento utiliza ródio, molibidênio ou tungstênio para gerar os Raios X com menor energia. A resolução da imagem apresenta um contraste superior para tecidos moles, possibilitando maior precisão para o diagnóstico precoce, detectando estruturas na ordem de 0,1 mm de diâmetro. O ideal para gerar uma imagem de alta qualidade é maximizar o contraste, obter um alto grau de resolução e baixo ruído. A compressão da mama possibilita uma diminuição de sua espessura e, conseqüentemente, uma diminuição da dose de radiação, além de homogeneizar os tecidos das mamas melhorando o contraste da imagem.

As primeiras radiografias mamárias foram criadas em 1913 pelo cientista Albert, mas somente depois de 79 anos que se projetou o primeiro aparelho destinado exclusivamente para mamografia. No Brasil, o primeiro mamógrafo foi implementado em 1971 pelo Instituto Brasileiro de Controle de Câncer (Nogueira, 2010), mas somente em 1980 ocorreu a sua implementação em programas governamentais de saúde da mulher. Os objetivos principais eram reduzir a mortalidade, aumentar periodicidade nos exames de rastreamento e melhorar a qualidade de vida da mulher com câncer de mama (Ministério da saúde, 2012).

A técnica, modificou-se substancialmente em poucos anos. A mamografia analógica era baseada na exposição de uma película fotográfica à radiação X. Atualmente há dois tipos de equipamentos mamográficos: a analógica e a digital (MD). A analógica utiliza o sistema écran-

filme monoemulsionado, as imagens são gravadas em uma película através de reações de agentes químicos. A digital, por sua vez, é um método mais recente e utiliza receptores digitais e computadores, estas imagens ficam salvas em sistemas computacionais e podem ser manipuladas digitalmente após o exame (VIEIRA, 2008; SOUZA, 2012).

Na mamografia, como mencionado anteriormente, a mama é comprimida, gerando um certo desconforto nos pacientes, e então o feixe de raios X o atravessa. Esses raios são atenuados pelas suas estruturas e captado por detectores que geram as imagens. (SOUZA, 2012; Ministério Da Saude, 2012). A imagem digital é caracterizada pela digitalização indireta CR ou a direta DR. Segue as definições:

Na digitalização indireta, Mamografia Digital Computorizada – CR, o sistema receptor elimina a câmara escura, permitindo a redução da área física. Por meio dele é possível a exclusão do sistema do processo de revelação dos filmes, com uso de produtos químicos, sendo substituído por scanner de alta definição.

Utilizam-se écrans de fósforo dentro de um chassi IP – Image Plate. Após a exposição a imagem latente é digitalizada para formar a imagem. O IP é introduzido em um processador CR. É possível a conversão de alguns equipamentos analógicos existentes à imagem digital. A imagem formada por essa técnica apresenta um maior ruído, maior consumo de tempo, maior dose de radiação e as imagens podem associar artefatos dos IPs, que são sensíveis ao pó e marcas no écran.

A digitalização direta, Mamografia Digital Direta – DR, que é uma evolução do sistema CR, foi introduzido no final da década de 90, e tem como fator principal a substituição écran de fosforo por um detector capaz de converter a radiação transmitida, resultante da interação com o tecido, por meio da corrente elétrica, que é transformada em um sinal digital, gerando uma boa imagem para diagnóstico.

A conversão direta é caracterizada por utilizar um fotocondutor de selênio amorfo como elemento absorvedor da radiação. Neste procedimento há a conversão de radiação em uma carga coletada e armazenada em um capacitor. O transistor de filme é ativado e libera a carga coletada pela linha de varredura da matriz, convertendo-a em sinal digital.

Existem também os DR de conversão indireta, que utilizam um fotodiodo que é acoplado a cada pixel. Toda matriz é coberta por um material cintilador, onde há produção de

fótons luz visível com alta eficiência. Os fótons se chocam em um dispositivo de fotodiodo, converte em elétrons, que podem ativar os pixels. A carga produzida pelo fotodiodo é armazenada em um capacitor e liberada após a ativação do pixel, essa carga acumulada é lida e direcionada para fora do capacitor como sinal elétrico.

O desenvolvimento da mamografia digital implicou em transformações na tecnologia dos detectores, nos sistemas de processamento, no pós-processamento e na apresentação da imagem. Com essa nova tecnologia, a imagem deixou de ser lida em filme e passou a ser lida em monitores, com elevada resolução espacial.

A digitalização da imagem possibilitou o aperfeiçoamento de técnicas computacionais de auxílio ao radiologista, nomeadamente o Diagnóstico Assistido por Computador (CAD) (BALLEYGUIER C., 2005; BALLEYGUIER C., et al., 2005). O CAD consiste na aplicação de um algoritmo na leitura da imagem mamográfica digital, para detecção de possíveis lesões. O computador coloca marcas nas alterações suspeitas, cabendo ao radiologista a interpretação desses sinais. Existem alguns programas de CAD em uso clínico, que se subdividem em dois tipos:

- CADe centralizado na detecção de lesões. Tem como objetivo auxiliar na redução de falsos negativos e foi idealizado para aplicação em programas de rastreio como ajuda ou substituição à dupla leitura. É amplamente utilizado nos EUA, cerca de 50% das mamografias de rastreio são lidas com CADe (BALLEYGUIER C.; 2005)
- CADx é utilizado em diagnóstico auxiliando na decisão sobre a necessidade de biopsia ou não de uma determinada lesão, incidindo sobre os erros de interpretação/decisão (BALLEYGUIER C.; 2005).

A Mamografia é utilizada em duas abordagens distintas:

- Rastreamento: tem como objetivo o screening populacional. Consta de um exame periódico com finalidade de detectar precocemente o câncer da mama, em fase pré-clínica assintomática. Normalmente há uma leitura de dois radiologistas. A periodicidade e intervalo de idades do rastreamento são controversos mas de acordo com as guidelines do American College of Radiology (ACR) consideram-se as seguintes indicações (LEE C., et al, 2010): Início aos 40 anos para a população em geral, realização dos exames mais precoce no caso da existência de história familiar e/ou portadoras de mutação BRCA-1

ou 2 (25 a 35 anos com RMM). A idade em que termina o rastreamento ainda é controverso. De um modo geral, considerando as diferentes densidades radiológicas, a mamografia associa 5-15% de falsos negativos (CARNEY P.A., et al., 2003). A ecografia possibilita 60-100% de detecção em mamas densas, sendo no entanto classificada, como uma técnica complementar.

- Diagnóstico: associada sempre a avaliação ecográfica, após inspeção e palpação. Indicações: pesquisa de lesão primária desconhecida, alteração clínica, nódulo ou massa palpável na mama ou na axila, corrimento mamilar patológico, alterações cutâneas (espessamento, casca de laranja, eritema), mastalgia não cíclica ou focal, follow-up de alterações provavelmente benignas (6 meses).

A interpretação da mamografia implica determinados requisitos como a qualidade do equipamento e a utilização de uma técnica adequada. Além disso, é essencial o controle de qualidade dos equipamentos, realizando calibração quando necessário, e a leitura das imagens em monitores adequados de elevada resolução. O sucesso dos resultados depende da experiência e interpretação do radiologista. É importante realçar a necessidade de comparação das imagens com exames anteriores, na melhoria da sensibilidade (ROELOFS A., et al., 2007).

Como mencionado anteriormente, a mamografia é a técnica mais utilizada nos exames de rastreamento, porém apresenta limitações: alta dose de radiação recebida no decorrer do exame, elevada taxa de falso-positivos, elevada percentagem de biopsias realizadas em pacientes sem neoplasia mamária, entre outras. Devido a esses aspectos negativos surgiu a necessidade de criação de uma técnica complementar que vem sugerindo melhor sensibilidade na detecção de lesão em mamas densas, esse novo método é a tomossíntese. Ela é indicada para ser utilizada em conjunto com a imagem de mamografia com ganho significativo na sensibilidade. É realizada em um equipamento de aspecto semelhante ao mamógrafo mas preparado para a realização de imagens sucessivas com diferentes angulações (RIBEIRO, 2016).

2.2. TOMOSSÍNTESE

Embora o princípio da Tomossíntese Digital Mamária – TDM seja conhecido desde os anos 30, a técnica só foi desenvolvida na década de 90. O primeiro aparelho foi desenvolvido

pela Hologic Inc. No Brasil, o acesso a TDM ainda é restrito devido ao alto custo, acarretando à uma pequena distribuição do instrumento no país, cerca de 10 (FELIX, 2013; AZEVEDO, 2012).

Uma grande vantagem que essa técnica apresenta é a geração de imagens que realçam objetos de uma determinada altura deslocando de forma apropriada as projeções relativas umas às outras. Consequentemente, aumenta a visibilidade do objeto alvo, eliminando a sobreposição dos tecidos, gerando um aumento da sensibilidade e redução da taxa de recall (PARK J. et al., 2007).

A técnica tomossíntese (TDM) é utilizada como exame complementar ao da mamografia. Ela consiste em adquirir imagens tridimensionais por meio da compressão mamária em múltiplos ângulos. Desta maneira, esta tecnologia tem a capacidade de detectar casos de câncer de mama em estágios iniciais oferecendo maior precisão diagnóstica. Porém merece cautela, por ser um exame recente, a tomossíntese digital mamária tem sido alvo de diversos estudos a fim de integrar esta técnica a prática clínica (PARK J. et al., 2007).

A movimentação angular dos tubos de Raios X pode ser contínuo ou *Step-and-Shoot* (passo-a-passo). O primeiro é caracterizado por apresentar larguras de pulsos dos raios curtos o suficientes para evitar a desfocagem da imagem, apresentando um rápido escaneamento. No segundo, o movimento da ampola para completamente antes de emitir os Raios X para evitar vibrações na imagem, evitando o problema de borrar a imagem no ponto focal, ocasionado pelo movimento do tubo. Ele tem a desvantagem de ser um exame mais lento e apresentar problemas de vibração mecânica (FELIX, 2013).

O processo de reconstrução das imagens em tomossíntese é realizada através de algoritmos, todas as projeções realizadas durante o exame são processadas através deles, que produzem uma série de imagens de alta resolução, tipicamente de 1 mm de espessura. Esses algoritmos usados visam produzir imagens em que os objetos de baixo contraste e tamanho tornem-se visíveis além de reduzir quantidade de artefatos. Os fabricantes do aparelho podem utilizar diferentes algoritmos, variando com o objetivo do exame. Desse modo, o número de projeções, amplitude angular e método de aquisição podem variar de acordo com suas características e com a otimização das imagens. (FELIX, 2013).

As principais desvantagens estão relacionadas com o maior tempo dispendido quer na aquisição da imagem, quer na sua leitura pelo radiologista e com a maior dose de radiação em relação à mamografia, aspectos que poderão ser importantes, sobretudo no âmbito da sua aplicação ao rastreamento. A definição exata do seu papel e valor no rastreamento e diagnóstico carece ainda da conclusão de estudos clínicos em curso.

2.3. ULTRASSOM

A Ultrassonografia ou Ecografia (US) foi alvo de importantes melhorias técnicas. Ela fornece imagens produzidas por meio de ondas sonoras, produzidas e, depois, detectadas por meio de um transdutor (parte do aparelho que entra em contato com o corpo). É um método que não utiliza radiação ionizante. A frequência utilizada é acima daquelas que podem ser detectadas pelo ouvido humano apresentando 20 mil ciclos por segundos. A transmissão pode ser por meios materiais ou elásticos.

Atualmente, a imagem ecográfica adquirida por sondas com multi frequências se adaptam ao volume e constituição mamária, permitindo a identificação de lesões milimétricas. É uma técnica que associa um alto valor preditivo negativo (55,5%) na distinção entre critérios de benignidade e malignidade. Permite em tempo real guiar procedimentos de biópsia ou colocação de arpão ou de clips em lesões que vão ser alvo de quimioterapia prévia à cirurgia (BARRA A.A., 2003).

Geralmente esta técnica é associada a mamografia para complementação de exames em casos inconclusivos. É a primeira escolha em situações especiais como gravidez, mulheres jovens (idade inferior a 35 anos), lactação, análise do implante mamário, estados inflamatórios da mama e sendo especialmente útil para examinar mamas com densidade elevada, onde há redução de forma significativa da acuidade da mamografia. Ganhou destaque entre os mastologistas após década de 90, com o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos (LENHARTE, 2011; VIEIRA, 2011).

Essa técnica é preferencialmente utilizada para a diferenciação entre cistos e tumores sólidos. Por ser um método diagnóstico acessível, a ultrassonografia também é utilizada na caracterização e coleta de biopsias. Entretanto, na prática, o desempenho da ultrassonografia é limitado dependendo do tamanho e heterogeneidade da mama, profundidade das lesões e

habilidade do médico no manuseio do instrumento (BARROS e CHALA, 2007; YACOBOSZI, 2014).

Outras limitações é a dificuldade de avaliação de toda a mama se esta for volumosa, bem como a incapacidade teórica de detecção de microcalcificações e distorções arquiteturais, embora com as melhorias técnicas seja possível atualmente, em correlação com o estudo mamógrafo, a identificação de microcalcificações e focos de distorção para orientação de biópsia (CARNEY P.A., et al., 2003).

2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Um outro método que diagnostica o câncer mamário é a ressonância magnética (RMM). Ela é caracterizada por utilizar um campo magnético para gerar imagens seccionais minuciosas das composições teciduais. O contraste entre tecidos mamários está sujeito à mobilidade dos átomos de hidrogênio na água e na gordura dentro do ambiente magnético. Resumidamente, a consequência da influência mútua do forte campo magnético causado pelo equipamento com os prótons de hidrogênio do tecido humano, produz uma condição para que seja possível enviar um pulso de radiofrequência e, após, captar a radiofrequência modificada, através de uma bobina ou antena receptora. Este sinal coletado é processado e transformado numa imagem ou informação (ALVARES et Al, 2003).

De acordo com Mazzola, a ressonância magnética (RM) é o resultado da interação do forte campo magnético (1,5 Tesla ou mais) com os prótons de hidrogênio do tecido humano. A técnica utiliza este campo, ondas de radiofrequência e bobinas receptoras, para gerar imagens do corpo humano a partir das moléculas dos diferentes tecidos humanos. A imagem é formada por sinais de radiofrequência que são processados e convertidos com o auxílio de bobinas ou antenas receptoras. Essa tecnologia tem grande capacidade de diferenciar tecidos e de explorar aspectos anatômicos e funcionais de diferentes partes do corpo humano de forma mais segura (MAZZOLA, 2009).

Para a realização desta técnica, é necessário o uso de contraste não iodado, chamado gadolínio, o qual, na maioria das vezes, não apresenta reações adversas. A justificativa para seu uso é a de que grande parte dos cânceres exibe realce sólido após a injeção endovenosa, por

secretarem fatores angiogênicos com formação de neovascularização. O exame de RMM de mama pode ser realizado sem contraste venoso somente para avaliação da integridade do implante mamário. A RMM demonstrou boa performance com o uso do gadolínio(Gd-DTPA) para distinguir lesões mamárias benignas de malignas, devido à grande impregnação que ocorre nos cânceres mamários na fase precoce, posteriormente a injeção do contraste paramagnético (KUHL et al., 2007).

Os padrões de captação são homogêneo, heterogêneo, em anel, captação com septos internos ou ausência de captação. A cinética de captação do contraste é um aspecto essencial na avaliação das lesões detectadas. A captação inicial (geralmente os primeiros dois minutos), é descrita como rápida, média ou lenta. Após os dois minutos há um padrão de perda de captação (washout), captação mantida (plateau) ou aumento de captação (persistente). O carcinoma da mama demonstra tipicamente rápida captação e washout. As lesões benignas em regra têm captação lenta e persistente no tempo. Há uma considerável sobreposição entre as curvas de captação de lesões benignas e malignas, sobretudo no que diz respeito a lesões in situ (SEABRA, 2013).

Para a realização do exame o paciente é posicionado em decúbito ventral e com as mamas inseridas em duas aberturas na bobina específica, cuidadosamente imobilizadas entre grades mediais e laterais (LEOPOLDINO et al., 2005). A RMM dura aproximadamente vinte minutos e os pacientes aceita bem e execução do mesmo. Através do histórico clínico são observadas se não existem contraindicações absolutas para a sua realização, tais as mencionadas anteriormente. Sedação pode ser considerada para pacientes claustrofóbicas, sendo esta uma contraindicação relativa. Outra opção é a sua prática com anestesia (BERG et Al., 2004).

A avaliação morfológica é a base fundamental da avaliação RMM, tendo sido muito melhorada com o incremento tecnológico que permite a realização de exames com elevada resolução espacial e de contraste. As massas são descritas quanto à forma e contornos. Há em certas situações captação de contraste sem associar massa, o que pressupõe captação do tecido glandular, descrevendo-se se é simétrico ou assimétrico e a sua distribuição. Captações sem massa lineares e irregulares sugerem carcinoma ductal in situ (CDIS) (SEABRA, 2013).

O estudo da morfologia e da difusão contribui no diagnóstico. A possibilidade de avaliação da difusão de água a nível celular foi um importante incremento tecnológico, pois no mesmo exame e sem significativo aumento do tempo de aquisição, é possível a avaliação desta

característica que por estar reduzida nas lesões de elevada celularidade, se encontra restringida no caso do câncer da mama, possibilitando uma melhoria na especificidade (ARANTES PEREIRA, et al, 2009).

3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O câncer de mama é visualizado frequentemente sob a forma de 4 padrões básicos que podem ser únicos ou associados: nódulo/ massa/ opacidade circunscrita que por definição é uma lesão ocupando espaço observada em dois planos diferentes, distorção da arquitetura, assimetria de densidade observada em um plano, microcalcificações de morfologia e distribuição suspeita, irregulares, distribuição em ramificação linear no sentido dos ductos ou agrupamento local. Há ainda os sinais de espessamento cutâneo localizado ou generalizado, com aumento da densidade que impõem diagnóstico diferencial entre carcinoma inflamatório, mastite inflamatória ou edema.

O BI -RADS (Breast Imaging Reporting and Database System) é considerado pelo ACR o método standard para classificar o que é visualizado na mama (BARAZI H. et al., 2019). Esta classificação também é utilizada em ultrassonografia e ressonância magnética mamária (RMM), segue na Figura 1 o quadro com a classificação:

Figura 1 - Quadro de classificação da imagem visualizada na mama

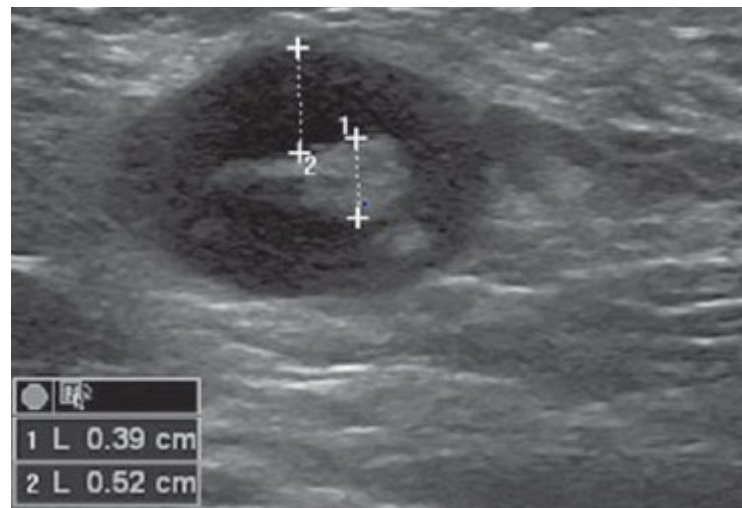
BI-RADS 0	Imagem indeterminada que necessita de exames complementares
BI-RADS 1	Exame normal
BI-RADS 2	Alterações benignas, exame negativo
BI-RADS 3	Alterações provavelmente benignas- implica follow-up a curto prazo (6 meses). Risco malignidade <2%
BI-RADS 4	Alterações suspeitas de malignidade com indicação para biópsia 4 A – Baixa 4 B – Intermédia 4 C – Moderadamente
BI-RADS 5	Alterações fortemente suspeita de malignidade – biópsia obrigatória
BI-RADS 6	Alterações com diagnóstico histológico de malignidade

Segundo o Dr. Luiz Mario Labadessa, o ultrassom é indicado para pacientes com mamas radiologicamente densas nas quais a quantidade de tecido fibroglandular pode obscurecer nódulos ou outras alterações e como complemento da mamografia. No caso de sua utilização como complemento, é devido a apresentação do diagnóstico mamográfico assimetrias de

densidade e determinados tipos de nódulos na imagem. É importante que se determine se um nódulo é sólido ou cístico. Cistos simples são quase sempre benigno enquanto nódulos sólidos podem ser benignos ou malignos (DOCUMENTA, 2018)

Como o ultrassom é uma técnica mais recente, quando comparada com a mamografia, precisa ser mais estudado e melhorado para se tornar um método ouro na detecção de câncer. Normalmente é utilizado como exame complementar ao da mamografia. Estudos presentes até o momento não demonstraram se ele pode ter efeito estocásticos ou se pode causar algum malefício a saúde. É importante o médico se atente as amplitudes de som visando a saúde do paciente. Na Figura 2 mostra uma anomalia detectada utilizando o método ultrassom.

Figura 2 - Imagem de câncer de mama detectado pelo aparelho ultrassom



Estudos publicados (NASCIMENTO et. Al, 2009), evidenciou a acurácia do exame de ultrassom. O exame realizado em 110 pacientes encaminhados para uma clínica no estado do Rio Grande do Sul, com diagnóstico prévio ultrassonográfico de nódulos nas categorias 3,4 ou 5 do BI-RADS. Os diagnósticos foram avaliados por dois médicos especialistas em diagnóstico por imagem de mama. Os aparelhos utilizados foram de alta resolução Sonoline G50 (Siemens Medical Solutions; Berlin, Alemanha), com transdutores de 7,5 MHz e 10 MHz, lineares array.

O resultado evidenciou que a avaliação ultrassonográfica das mamas mediante utilização da classificação BI-RADS é um método acurado, variando de 60,9% a 63,3% entre os observadores na diferenciação de lesões benignas de malignas. Os achados ultrassonográficos mais frequentes de neoplasias apresentados no artigo foram nódulos com margens não circunscritas, forma irregular e orientação antiparalela ao eixo da pele. Os autores

acreditam que a prática, períodos de revisão sistemática dos casos, técnica de dupla leitura e cursos de treinamento para médicos na utilização do BI-RADS devam ser realizados para melhorar ainda mais a assertividade do diagnóstico e, com isso, reduzir o número de procedimentos invasivos desnecessários e dispendiosos na mama.

A ultrassonografia apresenta como grande vantagem a não emissão de radiação ionizante, ser bem tolerada pelos pacientes e já estar amplamente disponível na maioria das práticas radiológicas. As desvantagens incluem a alta dependência do operador, uma desaceleração no fluxo de trabalho do radiologista e uma menor especificidade em comparação com a mamografia.

Algumas patologias que geralmente tornam-se ocultas na mamografia são visíveis nos exames de tomossíntese também devido a eliminação de ruído de estrutura resultando em maior confiança para radiologistas em suas avaliações clínicas (SMITH, 2014; CONANT, 2014). Tanto Gilbert et al (2015) quanto Roganovic et al (2015) concordam que a expectativa futura é que os pequenos cânceres, ocultos por tecido fibroglandular normalmente nas imagens 2D de mamografia, possam ser mais facilmente detectados utilizando TDM, particularmente em mulheres com mamas radiologicamente densas. Roganovic et al (2015) ressaltou ainda, que as lesões são mais bem visualizadas e categorizadas, segundo os critérios BI-RADS.

Muitos pesquisadores têm investigado o papel da tomossíntese digital mamária em ambas as configurações: diagnóstico e rastreamento. No estudo de Tagliafico et al (2013) observou-se que os valores de densidade da mama, com relação a categoria BIRADS, foram menores do que os obtidos na mamografia digital. Estes dados são importantes para estudos clínicos que usam a densidade mamária como fator de risco (TAGLIAFICO et al, 2013).

Apesar de estudos apontarem que todas as mulheres com diferentes tipos de densidade mamária e idade se beneficiaram da adição de tomossíntese à mamografia digital, as pacientes que receberam o maior benefício foram mulheres com maior risco de ter câncer de mama: as que possuem mamas densas (4 vezes mais chances que mulheres com baixa densidade mamária) e mulheres jovens com menos de 50 anos (HAAS et al, 2013).

Roganovic et al (2015), em seu artigo, afirmou que as lesões mamárias se tornaram mais fáceis de diferenciar na TDM, assim como os linfonodos intramamários, que devido a sua forma típica, hilo gordurosos e margens bem definidas facilmente, são confundidos com focos

malignos. Os resultados deste estudo corroboraram com a conclusão positiva quanto a performance da tomossíntese mamária na detecção e caracterização de lesões mamárias.

Sonnenschein et al (2013) e Poplack et al (2007) concluíram que duas incidências de tomossíntese digital mamária apresentam melhores conclusões diagnósticas de massa e áreas de distorção arquitetural do que duas incidências de mamografia digital, com apenas um mínimo de radiação. As principais razões foram o aumento na capacidade de visualização da lesão e suas bordas, detecção de anormalidades facilmente ocultas na mamografia, capacidade de identificar gordura em uma massa. Em contrapartida, a MD é relatada como o exame ideal para delinear a morfologia de calcificações.

O pesquisador Zulley et al (2014) acredita que como essa técnica é recente, deve ser utilizado em combinação com a mamografia digital por duas razões principais: a não comprovação da eficácia na detecção, qualidade na interpretação de algumas anormalidades utilizando apenas tomossíntese mamária e devido as imagens bidimensionais serem importantes para a comparação rigorosa com exames anteriores.

Haas et al (2013) e Houssami et al (2014) também são adeptos ao uso da tomossíntese digital mamária associado a incidências de mamografia 2D tanto em pacientes com sinais e sintomas clínicos quanto em pacientes submetidos a exames de rastreamento devido ao alto potencial de redução de taxa de recall e falso-positivos comuns da mamografia digital.

A técnica tomossíntese apresenta ser muito eficaz, é bem sensível a detecção de microcalcificações, desse modo apresenta a capacidade de redução da taxa de recall, implicando diretamente na diminuição da ansiedade das pacientes além de reduzir custos para realização de exames diagnósticos adicionais. Avanços na qualidade da sensibilidade e especificidade são esperados de acordo com os avanços tecnológicos.

A utilização da tomossíntese mamária também tem o potencial de evitar a necessidade de realização de incidências especiais mamográficas como compressão e ampliação o que melhora a experiência do paciente quanto ao exame de mamografia (HAAS Et Al, 2013).

O número de lesões que foram detectadas pelos métodos de mamografia e tomossíntese revelaram ser similares, entretanto a técnica de TDM apresentou melhores resultados na identificação dessas lesões, mostrando ser um método mais preciso para o diagnóstico médico.

Assim, este estudo do Houssami et al (2014), ressaltou que a TDM associado com a Mamografia Digital (MD) reduz os resultados falso-positivos.

Chou et. Al. (2015), comparou a tomografia com à mamografia digital e à ressonância magnética, e revelou que ambas as técnicas possuem precisão semelhantes. Alguns autores ressaltam que, o fato do estudo não ter apresentado uma grande diferença estatística por haver limitações encontradas no estudo.

No estudo de Roganovic et al (2015) foi analisado a sensibilidade e especificidade de 60 lesões mamárias utilizando três modalidades de diagnóstico: ressonância magnética mamária, mamografia digital e tomossíntese mamária digital. No estudo foi evidenciado para mamografia digital uma sensibilidade de 72,4% e especificidade de 46,4%. Para ressonância magnética mamária uma sensibilidade de 93,1% e especificidade de 60,7%. Enquanto na tomossíntese digital mamária sensibilidade de 100% e especificidade de 75% (Roganovic et Al., 2015).

A TDM é uma evolução da MD pois, por meio desta técnica, houve uma melhoria no diagnóstico precoce do câncer de mama com a visualização dos tecidos mamários de forma mais ampla. A utilização de contraste iodado é útil na potencialização diagnóstica. Esta técnica já é muito utilizada em outros seguimentos de diagnóstico por imagem, em casos duvidosos, por meio dela, as imagens da TMD podem ser melhoradas para os achados mamários (Chou et al. 2015).

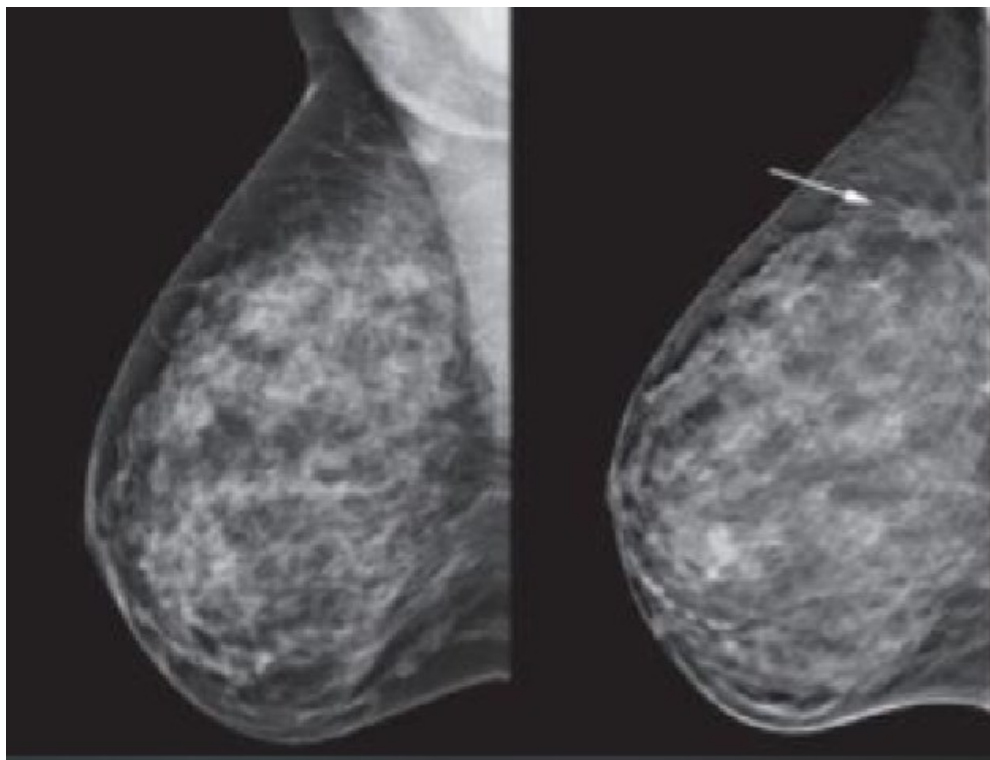
Os estudos suíços mostraram um ponto de vista diferente em relação aos diagnósticos de imagem. Para eles, o essencial é que haja profissionais qualificados para manusearem as novas técnicas. Quando os procedimentos são manuseados por profissionais devidamente treinados e habilitados, podem promover diagnóstico com maior nível de exatidão. Assim, para Berger et al., cada nova tecnologia precisa antes de profissionais treinados e aptos para lidar seja com a nova tecnologia, seja com técnica que já vem sendo aplicada (Berger et al., 2016).

Segundo Meacock et al., 2010 a tomossíntese foi mais eficaz em medir o tamanho do tumor em relação à técnica 2D. Em 2012, Michell e colaboradores ponderaram o uso da TDM como método auxiliar à MD (Michell et al., 2012). Em um outro estudo, observou-se que ambos os procedimentos possuem sensibilidade e especificidade semelhantes, de modo que a TM poderia perfeitamente substituir a Mamografia 2D no rastreamento, diminuindo progressivamente a taxa de recall de indivíduos sem lesões mamárias calcificadas (BRANDT et al., 2013).

Os pesquisadores Rafferty, Niklason, Jameson-Meehan, (2006) estudaram a diferença de detecção de lesões em duas vistas, a MLO e CC, e revelaram que houve uma melhora de 12% na identificação de lesão sob vista MLO e 15% melhores identificadas sob vista CC. Em um outro artigo escrito por Beck et al., 2013 foi relatado que 50% das lesões foram vistas igualmente em ambas incidências; 34% das lesões foram identificadas com melhor resolução sob vista CC. Desse modo, é possível convalidar a importância desta vista na análise de imagem tomográfica.

Investigando a sensibilidade, os resultados evidenciaram maior exatidão na obtenção de imagens à TMD em comparação à MD. Uma vez que a técnica de rastreo é mais específica possibilita realizar a varredura de toda a anatomia mamária (ELANGO VAN et al., 2014). Na Figura 3 é possível verificar a diferença entre a técnica de imagem 2D (mamografia convencional) em comparação com a tomográfica.

Figura 3 - Primeira figura a esquerda representa uma imagem em 2D (mamografia convencional) e na imagem à direita é retratado um imagem tomográfica. (Imagem disponibilizada em sala de aula).



Por meio dessas imagens, podemos verificar que o nível de detalhamento em uma tomografia é superior em relação a mamografia, porém há uma maior incidência de raios ionizantes neste exame além de ser mais demorado e caro. Poucos hospitais, clínicas, ofertam esse procedimento no Brasil.

Apesar das vantagens mencionadas anteriormente, por ser um método recente a tomossíntese apresenta algumas limitações, entre elas:

- Armazenamento de imagens: O sistema de armazenamento e arquivamento de imagens (PACS) necessita acomodar tamanhos e formatos de arquivos maiores, para cada exame de TDM serão armazenadas imagens regulares de mamografia digital mais as múltiplas imagens reconstruídas do exame de tomossíntese.
- Tempo de interpretação médica: O tempo de interpretação de imagens de uma mamografia é menor que o de tomossíntese devido a quantidade de imagens, em uma mamografia de rotina totalizam 4 imagens enquanto na tomossíntese esse número pode variar, em média tem cerca de 50 imagens.
- Capacitação profissional na realização do exame: O posicionamento da paciente em tomossíntese é mais difícil do que da mamografia digital devido tamanho do detector e falta de cursos de capacitação para essa nova técnica (CONANT, 2014).

Para a avaliação de achados inconclusivos de mamografia, planejamento cirúrgico, recidiva tumoral após cirurgias mamárias e estudo de resposta a tratamentos oncológicos normalmente indica-se a ressonância magnética. Tal método tem como principais vantagens a não exposição à radiação, melhor avaliação de focos de malignidade visualizados pela ultrassonografia e pela mamografia, além de melhor avaliação em mamas densas ou com próteses (ALVARES, 2003).

A primeira vez que a ressonância magnética foi utilizada para avaliação das mamas foi em 1986 e desde então apresentou inúmeros avanços tecnológicos aprimorando a detecção, diagnóstico e a visualização do tamanho do câncer de mama. Este método de imagem apresenta sensibilidade alta, entre 94 a 99%. Entretanto, devido à falta de padronização de protocolos, de interpretação das imagens e de indicações de exames a especificidade tem grande variação entre 37 a 86%, sendo ainda mais baixa em mulher jovem, nomeadamente, por falsos positivos relacionados com o ciclo ou terapêutica hormonal. (ALVARES, 2003).

A especificidade tem melhorado, devido aos avanços tecnológicos dos equipamentos que apresentam uma maior resolução espacial, temporal e o desenvolvimento de técnicas adicionais que permitem avaliar a difusão de água (difusão) ou a constituição molecular (espectroscopia). As indicações correntes para a RMM incluem (Lehman C.D., et al, 2013).

- Tamanho do câncer ou a presença de carcinoma multifocal ou multicêntrico no seio homolateral e para rastreamento (*screening*) da mama contralateral na altura do diagnóstico inicial;
- Identificação de carcinoma primário, perante exame físico, mamografia ou ecografia negativa;
- Rastreamento em pacientes, com alto risco de carcinoma da mama
- Estudo da mama com próteses e a mastectomizada com implante
- Avaliação da resposta à Quimioterapia (QT) neoadjuvante, antes, durante e ou após tratamento;
- Distinção entre cicatriz e o retorno do câncer em situações de mama operada;
- Identificação de doença residual em pacientes com margens positivas após tumorectomia;
- Intervenção: orientação de biopsia para lesões apenas detectadas por RMN;
- Caracterização de imagem duvidosa na mamografia com tradução apenas numa incidência;

O equipamento utilizado para esta finalidade deve apresentar o campo com 1.5 T ou superior e a espessura de corte entre 3 mm ou menos, apresentando uma resolução de 1 mm ou menos. Para detectar pequenas lesões é exigida alta resolução espacial e temporal e a utilização de contraste paramagnético (0.1 mmol/kg) que é fundamental para potenciar o contraste entre o tecido normal e o carcinoma (Rieber, 1997).

A RMM deve ser realizada e interpretada por quem atua na área de imagiologia com colaboração de uma equipe multidisciplinar devido ao elevado número de diagnósticos falsos positivos. Para a realização da cirurgia é necessário realizar exames complementares nas zonas duvidosas. A utilidade dessa técnica no follow-up perante prévio carcinoma da mama não está definida (Seabra, 2013).

Essa técnica é recomendada em casos que o risco de um segundo carcinoma for maior de 20%, baseado em modelos largamente dependentes na história familiar. Nela, faz-se uma

análise integrada de diferentes parâmetros: morfologia da lesão, características do sinal, padrão e cinética da captação de contraste, estudo por difusão e espectroscopia (SEABRA, 2013).

Segundo a publicação do jornal Estadão de São Paulo, a ressonância magnética deve ser utilizada como método complementar a mamografia, por ser mais cara e não apresentar uma imagem tão precisa quanto a mamografia. Segundo o jornal, apenas 5% dos profissionais de saúde solicitam exames complementares a mamografia. Na Figura 4 mostra uma imagem captada por meio da técnica de RM.

Figura 4 - Imagem gerada por meio da ressonância magnética



No Brasil, poucas clínicas realizam essa técnica, ela tem limitação para os usuários com sobrepeso, problemas de saúde mental, pessoas que apresentam marca passo cardíaco, cliques para aneurismas cerebrais, implantes cocleares, ferimentos por arma fogo, algumas próteses metálicas entre outros.

As indicações mais comuns da ressonância magnética das mamas são para elucidar o diagnóstico de resultados inconclusivos de técnicas de imagem convencionais, distinção de recorrência tumoral e cicatriz cirúrgica em pacientes previamente tratados e programação pré-operatória em pacientes com câncer confirmado e rastreamento de pacientes de alto risco (URBAN et al., 2012).

Uma das principais recomendações da RM de mamas é a estimativa completa e detalhada de lesões malignas já diagnosticadas pelo ultrassom e pela mamografia. Por ser um método tridimensional, admite a resolução exata das extensões do tumor e pode ser benévola na avaliação da colonização de estruturas da parede torácica. No momento do diagnóstico de um foco de câncer de mama, podem existir outras lesões na mesma mama (multifocais) ou na outra mama (bilateralidade) e que não são detectados pela mamografia ou ultrassonografia.

As lesões com múltiplos focos ocorrem em até 10% dos pacientes e a bilateralidade em cerca de 5%. A assimilação precisa destas lesões pela RM pode alterar o planejamento cirúrgico e favorecer em torno de 14,3% dos pacientes (RODRIGUES et al., 2008). A American Cancer Society indica anualmente que esta técnica associada a mamografia para pacientes com mutação BRCA ou que tenha parentes próximos que apresentem a mesma, pessoas com risco de 20-25% ou maior para desenvolvimento de câncer de mama, de acordo com ferramentas de avaliação de risco, mulheres com história de irradiação torácica entre 10-30 anos e pacientes com doenças genéticas que favoreçam o risco de câncer de mama (KNUTSON et al., 2007).

Em um estudo divulgado pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), foi comparando a sensibilidade da mamografia com a ressonância magnética. A primeira varia de 46% à 88%, sendo condicionada a determinadas variáveis como a densidade do tecido mamário, qualidade dos recursos técnicos, dimensão e localização da lesão, e a destreza na interpretação do profissional que executa o exame. Igualmente dependente das condições do exame, a especificidade varia entre 82 e 99%. É usada no rastreamento por sua alta sensibilidade, custo reduzido e baixa exposição à radiação (OREL et al., 2001). A ressonância magnética de mama capta imagens tridimensionais através de campos magnéticos, ondas de rádio e sistemas de computador, deste modo, é um exame sem radiação, diferentemente da mamografia (MARGOLIES et al., 2009).

Segundo Zahl (2008), a sensibilidade ressonância magnética (RM) é alta, variando entre (94% à 99%), que praticamente não é influenciado pela densidade da mama, porém apresenta especificidade variável (37% a 86%) e os custos são elevados (KUHL et al., 2007). Muitos estudos têm evidenciado que “a ressonância magnética é o método de imagem mais sensível para a detecção de câncer de mama invasivo em comparação com a mamografia, ultrassonografia e exames clínicos das mamas” (ZAHN et al., 2008).

A densidade da mama pode fazer com que a sensibilidade da mamografia e da ressonância seja diferente nos mesmos pacientes. Quanto mais densa a mama, maior é esta diferença. A ressonância magnética de mama não é depreciada pela quantidade ou densidade do tecido fibroglandular nem por tecido cicatricial, implantes mamários de próteses ou outros tipos de reconstrução da mama, ou mesmo por radioterapia. Entretanto, como mencionado anteriormente, quanto maior a densidade da mama mais difícil é a análise da imagem por meio da mamografia (BADAN, 2013).

Atualmente, questiona-se muito sobre a triagem que leva ao diagnóstico de um número elevado de cânceres de mama que não se tornariam clinicamente evidentes e nem potencialmente letais, desta forma, o emprego do rastreamento mamográfico implica em consequente aumento de achados considerados suspeitos e da prática de biópsias para confirmação (MUMTAZ et al., 1997). Assim, apesar da alta sensibilidade e especificidade mamográfica, o valor preditivo positivo (VPP) das biópsias realizadas aponta malignidade em apenas 15-40% dos casos (SMITH et al., 2014).

Ainda que a RM apresente baixa especificidade na detecção do câncer de mama, ela possui maior acurácia comparada à mamografia em estimar a dimensão e as particularidades morfológicas do tumor, na crítica de lesões multifocais e multicêntricas (BARRA et al., 2012). O mamograma não rastreia todos os cânceres de mama, e determinados achados podem apresentar mal prognóstico. As desvantagens associadas a este método na detecção da neoplasia envolvem a possibilidade de resultados falso-positivos, o que pode gerar ansiedade e a necessidade de uma biópsia adicional para o rejeito do diagnóstico maligno, sendo que a maior parte das biópsias é benigna e o tratamento desnecessário (BOETES et al., 1995).

As limitações da RM compreendem seu alto custo, seu tempo de interpretação extenso, suas contraindicações e sua difícil correlação com a mamografia e ultrassonografia em razão do diferente posicionamento (FIALHO et al., 2008). Embora a RM mamária represente um método de alta acurácia, que pode vir a substituir a mamografia em casos específicos de pacientes no futuro, seu uso é criterioso devido ao seu alto custo, que pode ultrapassar em até 20 vezes o preço de uma mamografia (BARRA et al., 2012).

A ressonância magnética e tomossíntese são alternativas como exames complementares a mamografia por ser mais caro. No caso da tomossíntese uma maior concentração de radiação é introduzida ao paciente, as vezes desnecessariamente, se o paciente não apresentar nenhum tumor. Na ressonância magnética é restrito a um grupo de pessoas, devido ao tamanho do aparelho e por utilizar de forças magnéticas para gerar o resultado, que as vezes pode apresentar interferência se o paciente estiver com alguma peça metálica no organismo ou problemas psicológicos, como discutido anteriormente.

Já a técnica de ultrassom é um método mais seguro, rápido e muito efetivo para detecção de câncer de mama, fornece imagens em tempo real, e com ele é possível gravar imagens para análise posterior posteriormente. Como desvantagem ele depende da habilidade do operador do

aparelho e não apresenta imagem com alta resolução, sendo necessário a destreza do médico no manuseio do equipamento. Ele é indicado para ser realizado antes do exame de mamografia, o que evitaria uma ionização ao paciente, caso não apresentar nenhuma anomalia, ou posteriormente, como por exemplo, na verificação se o que foi detectado na imagem anterior é um cisto benigno ou maligno.

Pode-se observar que o interesse no desenvolvimento de exames de imagem para rastreamento do câncer de mama vem aumentando consideravelmente, principalmente nos grupos de risco, onde a tecnologia aplicada hoje ainda é deficiente pelo custo ou pela especificidade baixa. Avaliar as recomendações adequadas para o uso da RM de mamas é fundamental, pois este método tem alta sensibilidade e percentual de resultados falso-positivos. É necessário ponderar os casos específicos em que se deve ser aplicada, evitando a prática de procedimentos dispensáveis como biópsias e exames de controle. Se bem recomendada, a RM das mamas coopera de maneira importante no processo diagnóstico e compõe uma ferramenta essencial na avaliação por imagem da mama (FIALHO et al., 2008).

A mamografia continua sendo a técnica mais utilizada para detectar câncer na mama, como ela emite uma grande concentração de raios ionizantes, ela é indicada para pessoas acima de 50 anos se não apresentar histórico de risco, ou mamas densas, o que pode alterar a data para iniciar a investigação.

Essa técnica produz efeito estocástico, que ao longo dos anos, se realizadas em grandes quantidades, pode levar o paciente a ter câncer. Apesar desse efeito e controversas se realmente com o seu uso pode acarretar o desenvolvimento de um tumor, ela é amplamente utilizada por detectar pequenas microcalcificações por um baixo preço, tal exame é realizado no SUS com imagem digitalizada.

Em algumas situações a imagem pode gerar dúvidas, e nesse caso é pedido exames complementares, para evitar falsos-positivos ou recall, que pode ser o ultrassom, ressonância magnética ou tomossíntese. Estes métodos, apresentados anteriormente, tem em comum a finalidade detectar o câncer de mama em indivíduos, tanto homens quanto mulheres em fase inicial.

4. INOVAÇÃO NO DIAGNÓSTICO

A detecção de câncer de mama por meio de biossensores representa uma técnica alternativa que possa substituir o rastreamento por métodos utilizados no diagnóstico por imagem. Este dispositivo analítico é caracterizado por ter sensores químicos que utilizam como reconhecimento o material biológico, elementos bioativos e um transdutor para a detecção de substâncias bioquímicas nas mais variadas aplicações. Exemplo disso: detectar no sangue da mulher a proteína ligada à mutação que provoca tumores na mama (VASCONCELLOS, 2016).

O método eletroquímico como transdução do sinal, gera uma grande sensibilidade ao biossensor. Ele monitora as interações fisioquímicas que envolvem reações redox, entre os potenciais trabalhados do substrato e uma consequente transferência de elétrons, que é o sinal captado na interface solução/eletrodo, na forma de corrente. (DANTAS, 2014).

Assim, neste trabalho é apresentado um biossensores como possível método diagnóstico para o câncer de mama, como alternativas aos métodos por imagem discutidos até o momento.

4.1. METODOLOGIA

Para o preparo das soluções e limpeza dos equipamentos, como, a célula de três compartimentos, pipeta, proveta, béquer, eletrodos de referência, auxiliar e de grafite foram utilizados água deionizada com sistema Milli-pore Milli-Q com resistividade de 18,2 MΩ.cm. As soluções foram preparadas imediatamente antes de cada procedimento, e deareadas com N₂ ultrapuro em 20 minutos, evitando possíveis contaminações. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Filmes Poliméricos e Laboratório de Biossensores na Universidade Federal de Uberlândia.

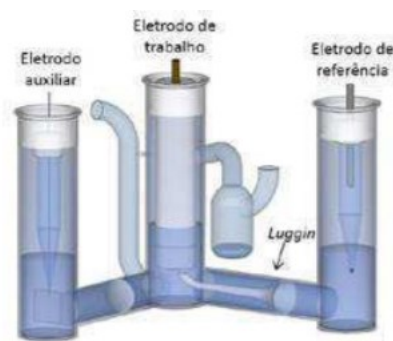
4.1.1. Preparo e Seleção de Eletrodos de Grafite

Para realizar esse experimento foram necessários discos de grafites, devido ao seu baixo custo e facilidade no manuseio. Eles foram, primeiramente, colados sobre uma base metálica revestida com Teflon, utilizando cola de prata e após 24 horas foram inteiramente revestidos de

cola epóxi (Araudite). Depois de um dia de repouso, eles foram polidos com lixas d'água de espessura fina e grossa e posteriormente com alumina $0,3\ \mu\text{m}$ (Micropolish A, Buehler), para depois serem ultra-sonicados por 10 minutos.

Todas as medidas de voltametria foram executas em célula de três compartimentos, acopladas ao potenciostato da CH Instruments 420A, com eletrodos auxiliar e o referencial, ambos feitos no laboratório. Na Figura 5 são ilustrados a célula de três compartimentos e eletrodos de referência e auxiliar.

Figura 5 - Célula de três compartimentos com eletrodo de referência, eletrodo auxiliar e eletrodo de trabalho (KOCHI, 2015).



O eletrodo de referência foi constituído a partir de um fio de prata/cloreto de prata em solução saturada de KCl ($3,0\ \text{mol L}^{-1}$), já o eletrodo auxiliar foi constituído com uma placa de platina com área geométrica de 2cm^2 .

Para a seleção dos eletrodos foi realizada análise eletroquímica por voltametria de pulso diferencial em ácido perclórico (HClO_4 , $0,5\ \text{mol L}^{-1}$). Esta solução foi preparada em balão volumétrico de 1L, adicionado 42,95 mL de HClO_4 concentrado (Merck, 98%) e completado com água deionizada. Após o seu preparo é possível realizar o experimento. O potencial varia de 0,00 V a +1,00 V. A velocidade de varredura $50\ \text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$.

4.1.2. Eletrodeposição de Monômero 4-Aminofenol

Para a realização desse filme, foi necessário utilizar todos os reagentes em temperatura ambiente de 27°C . Na solução foram utilizados 0,007g do monômero 4-AF e 25 ml de ácido perclórico 0,5M.

A solução passou por sonicação por 10 minutos a fim de ser totalmente solubilizada. Durante todo o procedimento foi necessário vedar o frasco que continha a solução, visto que o monômero é fotossensível.

Essa solução foi colocada na célula de três compartimentos, acopladas ao potenciostato da CH Instruments 420A, com eletrodos auxiliar e o referencial, ambos feitos no laboratório. A técnica utilizada foi de voltametria cíclica de acordo com os seguintes parâmetros: Init E(V):0; High E (V):1; Low E(V): 0; Taxa de varredura (V/s): 0,05; segmentos de varredura: 200; intervalo da amostra: 0,001; tempo de silencio (s): 4; sensibilidade (A/V): $1.e^{-004}$.

4.1.3. Síntese de Ouro

Foram utilizados 25ml de solução ácido tetracoloro áurico.

No balão volumétrico foi colocado concentração de 1,36μ de solução de ouro com 680μ de ácido sulfúrico concentrado, após foi adicionado água deionizada até completar a marca de 25ml do frasco utilizado.

Com a solução pronta, ela foi colocada em uma célula de um compartimento ligada ao potenciostado da CH Instruments 420A, com o eletrodo auxiliar, feito no laboratório. A técnica utilizada foi a cronoamperometria no potencial de -0,25 a 45s.

4.1.4. Imobilização do Anticorpo

Após realização das etapas acima, o eletrodo foi lavado com água deionizada e foi colocado o anticorpo em sua superfície na concentração de 2,55μg/ml em 400μL de tampão fosfato.

Apenas 10μL foi colocado nos eletrodos, estes ficaram em repouso por 30 minutos com a superfície tampada e mais 30 minutos com a superfície destampada.

Após 1 hora de repouso, foi adicionado BSA para o bloqueio de ligações não específicas numa concentração de 0,5g em 100ml de tampão fosfato. Desta solução, 10 μ L foi colocado em cada eletrodo. O BSA ficou na superfície do eletrodo durante 1 hora.

Na próxima etapa os eletrodos foram lavados ficando imersos em um béquer que continha tampão fosfato por 10 segundos.

4.1.5. Alvo

Posterior à lavagem, nos eletrodos selecionados para serem alvos foram colocados 10 μ L na superfície de cada eletrodo o soro do paciente com tumor de mama na concentração de 1 μ g/ml por 300 μ L de tampão. Estes ficaram em repouso por 40 minutos em temperatura de 25°C.

Para detecção de sonda e sonda com alvo foram utilizados como solução 0,1871g KCl e 0,0528g K₄Fe(Cn)₆ * 3H₂O com 25ml de água deionizada.

Essa solução foi colocada na célula de três compartimentos acopladas ao potenciostato CH Instruments 420A.

A detecção foi executada por voltametria de pulso diferencial (VDP). Os parâmetros utilizados: início do potencial em 0 e final em 0,5 V. A velocidade 50 mV s⁻¹.

4.2. RESULTADO

Segundo Baio et., (2013), o grafite tem estrutura planar de anéis aromáticos. Esses anéis hexagonais contêm ligações duplas e se ligam em planos diferentes o que lhe permite a migração dos elétrons, ocorrendo transferência eletrônica, propriedade que o torna um bom eletrodo. A transferência de elétrons ocorre na superfície do eletrodo de trabalho. O eletrólito tem a função de garantir a condutividade elétrica do meio e da força iônica. Em determinados potenciais, deve ocorrer transferência de elétrons entre a superfície do eletrodo e o analito. A corrente originada flui para o eletrodo auxiliar. O eletrodo de referência utilizado no

experimento com função de monitorar o potencial do eletrodo de trabalho tem a finalidade de apresentar um potencial constante e ser conhecido. (FERREIRA, 2017).

O potenciostato tem a função de aplicar o potencial e fazer as medidas da corrente, além de isolar o eletrodo de referência, impedindo a passagem de corrente entre ele e o eletrodo de trabalho enquanto favorece a passagem de corrente entre este e o eletrodo auxiliar. À medida que o potencial se torna negativo, o eletrodo se torna fonte de elétrons favorecendo a redução das espécies na interface eletrodo-solução enquanto potenciais positivos favorecem a oxidação de espécies na superfície. A forma pelo qual o potencial é aplicado e a corrente é adquirida caracteriza a técnica voltametria (PACHECO et al., 2004).

O método utilizado para que ocorra a ligação do anticorpo ao eletrodo foi por adsorção física, por meio de interação eletrostática dos aminoácidos presentes no anticorpo, principalmente por átomos de enxofre, pela plataforma de poli(4-aminofenol) e nanopartículas de ouro presente na superfície do eletrodo de grafite. A vantagem deste em relação aos demais é a não necessidade de uma ligação covalente seja formada, permitindo que uma grande variedade de materiais possa ser utilizada. Outra vantagem é seu baixo custo e a simplicidade do aparato experimental e a possibilidade de obter filmes nanoestruturados em substratos de diferentes tamanhos ou formas (DECHER, 2003).

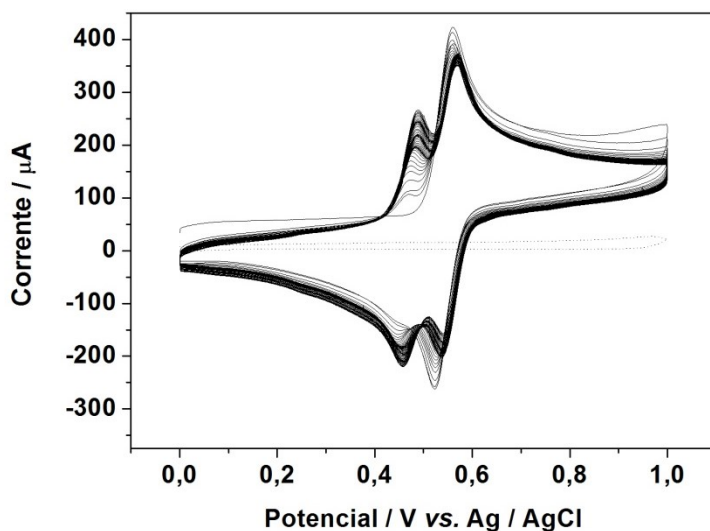
Um filme que tem bastante reprodutibilidade é o polímero 4-aminofenol, ele se deposita sobre a superfície do eletrodo de grafite utilizando as técnicas eletroquímicas de voltametria cíclica e impedância (BRITO-MADURRO et al., 2007; FRANCO et al., 2008). Neste experimento sua principal funcionalidade foi adsorver o anticorpo de maneira a bio-orientar a molécula com a finalidade de maior reprodução condutividade, já que a molécula do anticorpo tende a ficar em outras posições na superfície de ouro por interação eletrostática, desse modo ele aumenta a área superficial do eletrodo para imobilizar biomoléculas.

De acordo com a Figura 6, observa-se que, durante os sucessivos ciclos de potencial, um crescimento gradual na corrente ocorre em valores próximos a +0,5 V após o primeiro ciclo foi observado e refere-se ao pico de oxidação referente à formação do polímero (VIEIRA *et al.*, 2006). A deposição do polímero eletroativo é evidenciada já que os picos de oxidação (+0,49 V) e redução (+0,46 V) do polímero apresentam um aumento contínuo nos valores de corrente.

Na Figura 6 pode-se observar a área superficial eletroativa, apenas com o grafite, em solução de HClO₄ (0,5 mol L⁻¹) (linha tracejada) e com o polímero poli(4-aminofenol) (linhas

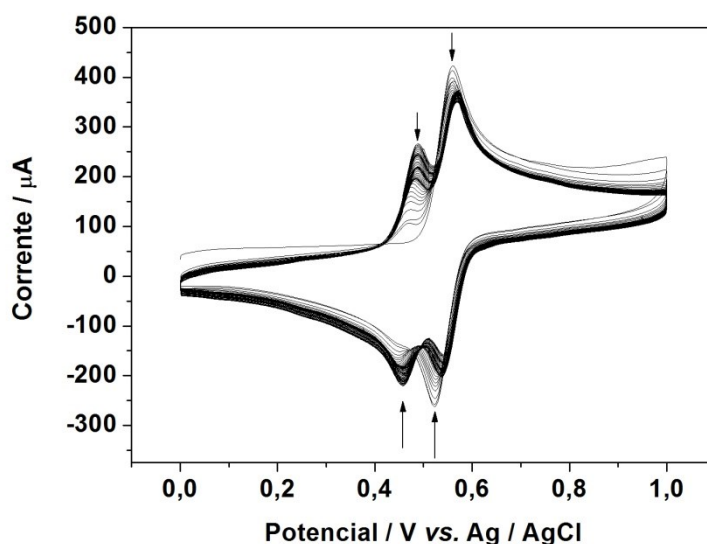
contínuas), demonstrando que com a eletrodeposição do polímero a área superficial aumenta fortemente em relação ao grafite, o que possibilita a maior condutividade e maior área para a imobilização de biomoléculas.

Figura 6 - Voltamogramas cíclicos com eletrodo de grafite (linha tracejada) e eletropolimerização com 4-aminofenol
Eletrólito: HClO_4 0,1 mol L⁻¹; 0,05 V s⁻¹.



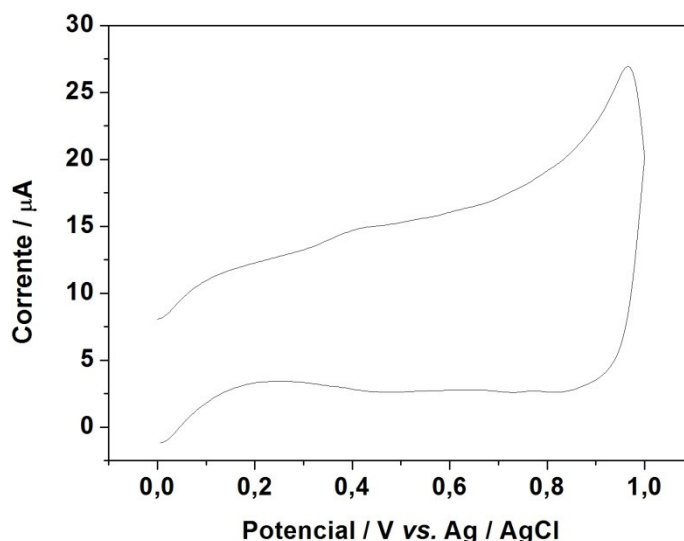
Na Figura 7 está demarcado com flechas os picos de oxidação e redução do polímero. A seta com menor amplitude indica o pico de oxidação e a de menor, redução.

Figura 7 - Voltamograma cíclico obtido pela polimerização eletroquímica do 4-AF (2,5 mmol L⁻¹), 100 ciclos. Eletrólito: HClO_4 0,1 mol L⁻¹; 0,05 V s⁻¹.



Na Figura 8 mostra somente a superfície do eletrodo sem a presença do filme, comprovando que sua área superficial é reduzida em comparação com a presença do polímero.

Figura 8 - Voltamogramas cíclicos com o eletrodo de grafite. Eletrólito: HClO_4 (0,5 mol L⁻¹); (b) 0,05 V s⁻¹.

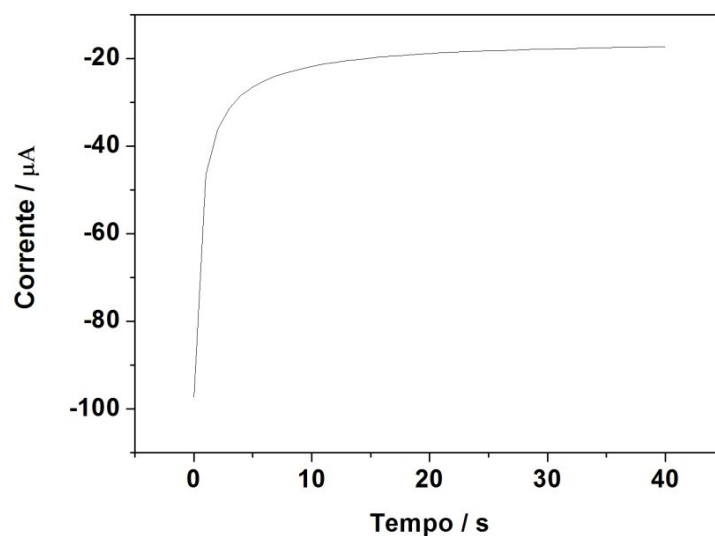


Segundo o Instituto Oncoguia, um dos antígenos de câncer de mama é o CA 15-3 que funciona como indicador de malignidade em concentrações acima do basal. Ele é produzido em células mamaria normais. O valor normal é geralmente inferior a 30U/ml, dependendo do laboratório. Este marcador também pode indicar outros tipos de câncer, como o de pulmão, cólon, pâncreas e ovário.

Segundo Zabet-Khosousi e Bracamonte, as nanopartículas de ouro são nanomateriais muito utilizados devido à sua excelente biocompatibilidade, grande área superficial específica, alta condutividade elétrica e boa resistência mecânica. Sendo que a grande área superficial pode proporcionar melhor desempenho analítico da técnica eletroquímica (limite de detecção inferior, maior sensibilidade e menor potencial de trabalho), em comparação aos eletrodos convencionais (WELCH, 2006; TANG, 2009; MURPHY, 2006).

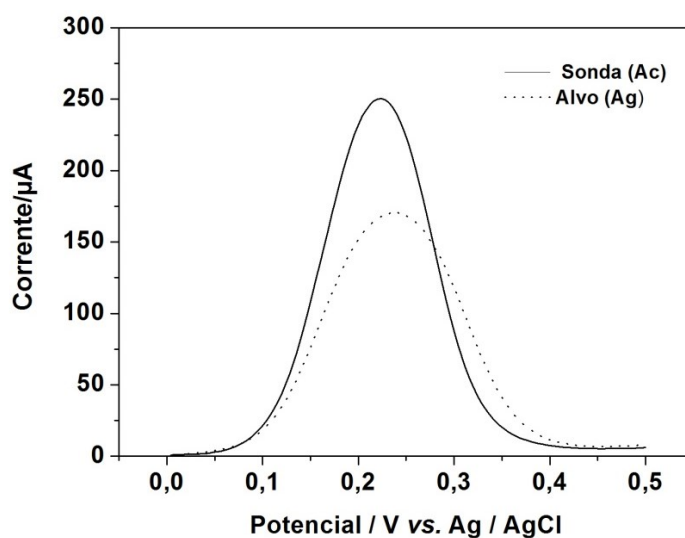
Na Figura 9 está representada o perfil do eletrodo por meio da técnica de cronoamperometria cuja a qual funciona com o potencial controlado e neste trabalho foi utilizado para eletrosíntese de nanopartículas de ouro. Seu transporte é somente por difusão, desse modo sua função foi determinar a corrente que flui através do eletrodo de trabalho em função do tempo em um potencial constante (BARD, 2001).

Figura 9 - Perfil da técnica de cronoamperometria utilizada na eletrosíntese de nanopartículas de ouro.



O ferrocianeto de potássio é um composto de coordenação de fórmula $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$, que forma cristais monoclinicos de cor amarela claro à temperatura ambiente, e que se decompõe no seu ponto de ebulição. Tem grande importância em biossensores amperométricos como agente de transferência eletrônica substituindo o agente de transferência natural de enzimas. Ele é um indicador que mostra a facilidade ou não da transferência de elétrons no eletrodo (MARTINS, 2011). Desta maneira, foi escolhido como indicador de detecção deste trabalho, como representado na detecção por VDP na Figura 10.

Figura 10 - Voltamograma de pulso diferencial de eletrodo de grafite modificado com poli(4-AF), com anticorpo imobilizado (Ac) (linha contínua) e após interação com antígeno (Ag) (linha tracejada). Eletrólito: $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$. Modulação de amplitude: 25 mV;



Para encontrar a faixa de potencial na qual o complexo aniônico, então mencionado apresenta

melhor resposta eletroquímica, foi utilizada técnicas de voltametria de pulso diferencial (VPD) e voltametria de ciclo (VC) (MARTINS, 2011).

No experimento, após os procedimentos de imobilização do anticorpo e detecção do alvo, mencionados anteriormente, e com faixa de potencial de 0 a +0,5 V, foi realizada a voltametria de pulso diferencial para detectar a interação anticorpo-antígeno.

A técnica de voltametria de pulso diferencial foi utilizada devido seus limites de detecção serem de duas ou três ordens de magnitude mais baixos do que os da polarografia clássica, chegando ao intervalo de 10^{-7} a 10^{-8} mol L^{-1} . Este aumento da sensibilidade se deve principalmente a uma redução da corrente capacitiva. (da SILVA GOMES, 2012).

A resposta do biossensor para diferentes diluições de soro foi avaliada pela voltametria de pulso diferencial em potássio par de redox de ferrocianeto/ferricianeto. Desse modo, analisando a Figura 6, podemos verificar que a transferência eletrônica do ferro é facilitada na imobilização do anticorpo como sonda e dificultada com a interação anticorpo-antígeno, ocorrendo a diminuição de corrente.

Observa-se no gráfico em, aproximadamente, +0,2V referente ao pico de oxidação no ferro. A corrente voltamétrica do sensor em contato com soluções que contem íons de $Fe(CN)_6^{-3}/Fe(CN)_6^{-4}$ muda dependendo da concentração do antígeno. Esses íons funcionam como um indicador redox. Sua corrente diminui com as concentrações crescentes do soro, devido ao acesso suprimido de íons à superfície do eletrodo. A corrente redox é devida a transferência de elétrons entre essas duas espécies (UICHI AKIBA, 2016).

Assim, a reação de transferência de elétrons associada à transformação de ferrocianeto / ferrocianeto, reação redox, pode ser dificultada pela presença de porções volumosas na superfície do eletrodo. Vai ocorrendo a diminuição gradual do sinal gerado pela reação do par redox $Fe(CN)_6^{-3}/Fe(CN)_6^{-4}$ como resultado da ligação do soro com o 4-aminofenol. Portanto, o efeito prejudicial da presença do antígeno na reação de transferência eletrônica de ferricianeto / ferrocianeto eletrônico foi explorado como indicador redox na detecção eletroquímica do CA 15-3 (MOLAZEMHOSSEINI, 2016).

Analisando os resultados da criação do biossensor, foi possível observar que ele apresentou resultados positivos, podendo se tornar, no futuro, uma técnica de sucesso que poderá ser empregas em hospitais. Para tal, precisa de incentivo financeiro do governo para

continuar as pesquisas e verificar alternativas viáveis que tais equipamentos em questão sejam disponibilizados em hospitais, além de implementação de cursos que visam a especializar os técnicos para realizar do diagnóstico.

5. CONCLUSÃO

O constante aumento no número de novos casos de câncer de mama mundialmente gera a necessidade de inovações tecnológicas a fim de melhorar a detecção precoce da neoplasia e as chances de cura das pacientes. Atualmente, a mamografia é o exame padrão ouro, há técnicos especialistas em radiologia para realizar o exame e tem um grande estudo na área a dose de radiação adequada de acordo com a idade e densidade da mama. É um método barato em comparação aos demais, e é realizado no SUS, abrangendo todas as classes sociais. Entretanto, em alguns casos, este exame possui baixa sensibilidade e especificidade, alto índice de falso positivos, de biopsia em lesões benignas e de recall.

Em 2011 a tomossíntese digital mamária, foi aprovada com a promessa de melhorar a precisão diagnóstica da neoplasia mamária e com a cogitação de inclusive substituir o exame de mamografia. A TDM, mesmo com algumas questões em aberto, tornou-se um exame de imagem promissor, com bons índices de aceitação entre cientistas e pacientes, todavia, seu uso na prática clínica, ainda é tímida.

Há um consenso entre pesquisadores que o uso da TDM aumenta as taxas de diagnóstico de câncer de mama. A qualidade da imagem e a possibilidade de reconstruções 3D permite a diferenciação das características benignas e malignas de lesões mamárias com maior exatidão, reduzindo a necessidade de exames adicionais complementares. Com base nos artigos utilizados neste estudo, conclui-se que com os devidos aperfeiçoamentos a TDM pode vir a tornar-se uma ferramenta útil especialmente em mulheres com mamas densas podendo ser utilizada individualmente ou em associação com a mamografia, sendo esta última a mais aceita entre os pesquisadores.

A técnica de ressonância magnética como método de rastreamento da neoplasia mamária é o método mais sensível para a detecção de câncer de mama mas não substitui a mamografia, devido ao alto custo, baixa especificidade, dificuldade na visualização de calcificações que podem indicar carcinoma in situ, alta frequência de resultados falso-positivos, requer a injeção intravenosa de gadolínio, entre outros. A avaliação diagnóstica com mamografia e ultrassonografia deve ser esgotada antes de considerar a utilização da ressonância magnética mamária. (YACOBOZZI, 2014).

Analisando o custo dos exames com o objetivo de melhorar o rastreamento do câncer de mama na população brasileira, Peregrino e colaboradores avaliaram as metodologias diagnósticas disponíveis em relação a sua efetividade e custo de implementação em larga escala (PEREGRINO et al., 2012). Quando comparadas a TMD, a RM (Ressonância Magnética) à MD para fins de rastreamento, naquele momento, a Mamografia foi elencada como procedimento mais adequado para implementação no setor público (PEREGRINO et al., 2012).

O uso do ultrassom como exame exclusivo no rastreamento do tumor mamário não é recomendado devido suas limitações na detecção e caracterização de calcificações, distorções, cistos e nódulos presentes em regiões mamárias que predominem tecido adiposo. A sensibilidade da ultrassonografia para lesões palpáveis varia de 78 a 94% e especificidade de 67 a 97% (BARROS e CHALA, 2007).

Comparando as técnicas de ressonância magnética funcional com a ultrassonografia, segundo a literatura apresentada, a primeira mostra-se ser mais eficaz na detecção de câncer de mama porque sua interpretação não é prejudicada pela densidade mamária e fornece informações mais funcionais para as massas mamárias, incluindo a vascularização da lesão.

Um método alternativo que pode vir a substituir o rastreamento por imagem são os biossensores, que nesse experimento mostrou ser eficiente e de fácil manuseio, além de ser uma técnica barata que mostra o resultado de maneira rápida e precisa. Este dispositivo analítico é caracterizado por ter sensores químicos que utilizam como reconhecimento o material biológico, elementos bioativos e um transdutor para a detecção de substâncias bioquímicas nas mais variadas aplicações.

O método eletroquímico como transdução do sinal, gera uma grande sensibilidade ao biossensor. Monitorando as interações físico-químicas que envolvem reações redox entre os potenciais trabalhados do substrato e uma consequente transferência de elétrons, que é o sinal captado na interface solução/eletrodo, na forma de corrente.

A voltametria do pulso diferencial (DPV) foi empregada como mecanismo de transdução para este biossensor. A imobilização por interações fracas, como de van der Waals, no eletrodo de ouro foi realizada por modificação da superfície do ouro com 4-aminofenol. Foram realizadas medidas voltamétricas de pulso diferencial no anticorpo, este se ligou a superfície do eletrodo por meio de adaptação física ao 4-aminofenol. Esta pesquisa sugeriu que um biossensor descartável, para detecção de CA 15-3, é viável para detecção de células

tumorais de câncer de mama, porém para ser implementada é necessário investimento, principalmente do governo, para que essa pesquisa se torne viável de ser implementada em hospitais e que pessoas sejam treinadas e capacitadas para realizar essa técnica.

Mediante ao estudo, análise, e comparação, pode-se concluir que, hoje o método de diagnóstico por imagem mais eficaz, entre custo e benefício, é a mamografia. Ela emite raios ionizantes, porém apresenta imagens de boa resolução, qualidade, além de haver muitos estudos sobre essa técnica e pessoas capacitadas em aplicá-la.

Assim, a ressonância magnética e a tomossíntese por serem exames mais caros e de difícil acesso no Brasil, são indicados, em sua grande maioria, como exames complementares ao da mamografia. O ultrassom é uma técnica nova, com baixo custo e que consegue identificar pequenas calcificações na mama, mas não com o mesmo desempenho em relação a mamografia. Esta técnica depende da calibração do aparelho e do conhecimento do operador sobre o mesmo. A técnica utilizando biossensor, apresentou resultados positivos, podendo se tornar, no futuro, uma técnica de sucesso que poderá ser empregas em hospitais. Para tal, precisa de incentivo financeiro do governo para continuar as pesquisas e verificar alternativas viáveis que tais equipamentos em questão sejam disponibilizados em hospitais, além de implementação de cursos que visam a especializar os técnicos para realizar do diagnóstico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akiba. U, Azai. J. Recent Progress in Electrochemical Biosensors for Glycoproteins, Graduate School of Engineering and Science, Akita University, 1-1 Tegatagaluenn-machi, Akita 010-8502, Japan; Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Aoba, Aramaki, Sendai 980-8578, Japan. *Sensors* 2016, 16(12), 2045; doi:10.3390/s16122045.

ALVARES, Beatriz Regina; MICHELL, Michael. O uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. *Radiol Bras.* 2003;36:373-8.

American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Ultrasound (BIRADS™–Ultrasound). 1st ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.

Arantes Pereira, Gabriela Martins, Eduardo Figueiredo, Marisa Nassar Aida Domingues, Romeu Côrtes Domingues, Lea Mirian Barbosa da Fonseca. "O uso da difusão da ressonância magnética na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. Vol. 42 n ° 5 - Set. / Out. de 2009. *CBR Radiologia Brasileira*. Publicação Científica Oficial do Colégio Brasileiro.

AZEVEDO, Bernardo Lopes de Sá. Reconstrução/Processamento de Imagem Médica com GPU em Tomossíntese. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, setembro 2012. Disponível em https://run.unl.pt/bitstream/10362/7503/1/Azevedo_2011.pdf. Acesso em 2 junho de 2019.

BADAN, Gustavo Machado et al. Positive predictive values of breast imaging reporting and data system (BI-RADS®) categories 3, 4 and 5 in breast lesions submitted to percutaneous biopsy. *Radiologia Brasileira*. 2013;46(4):209-213.

BAIO, J. A. F.; RAMOS, L. A.; CAVALHEIRO, E. T. G. Construction of a graphite electrode removed from common batteries: didactic applications. *Química Nova*, p.1078-1084, 2014.

Balleyguier C., et al, "Computer-aided detection (CAD) in mammography: does it help the junior or the senior radiologist?" *Eur J Radiol.* 2005 Apr; 54(1):90-6

Balleyguier C., et al, "Understanding CAD (computer-aided diagnosis) in mammography", *J Radiol.* 2005 Jan;86(1):29-35.

Barazi H, Gunduru M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 1, 2019. Mammography BI RADS Grading.

Bard, A. J.; Faulkner, L. R.; *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd ed., Wiley: New York, 2001.

Barra AA. Avaliação da acurácia dos métodos de Punção Aspirativa por Agulha Fina e Core Biopsy guiadas por ultra-som de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 2003.

BARRA, Filipe Ramos; BARRA, Renato Ramos. Novos métodos funcionais na avaliação de lesões mamárias. *Radiol bras.* 2012;45:340-4.

BARRA, Filipe Ramos; BARRA, Renato Ramos; BARRA SOBRINHO, Alair. Novos métodos funcionais na avaliação de lesões mamárias. Radiol bras. 2012;45:340-4.

BRANDT, K.R.; CRAIG, D.A.; HOSKINS, T.L.; et al. Can Digital Breast Tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. AJR AmJ Roentgen. v.200, n.2, p.291-8, 2013.

Beck N, Butler R, Durand M et al. OneView Versus Two-View Tomosynthesis: A Comparison of Breast Cancer Visibility in the Mediobasal Oblique and Craniocaudal Views. American Roentgen Ray Society annual meeting, Washington, D.C. April 2013.

BERG, Wendie A. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer 1. Radiology. 2004;233(3):830-849.

BERGER, N.; SCHWIZWER, S.D.; VARGA, Z.; et al. Assessment of the extent of microcalcifications to predict the size of a ductal carcinoma in situ: comparison between Tomosynthesis and Conventional Mammography. Clin Imaging. v.40, n.6, p.1269-73, 2016.

BOETES, Carla et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology. 1995;197(3):743-747

BOINGL, Antônio; SCHNEIDER, Ione; CORSEUILL, Marui; D'ORSIL, Eleonora. Conhecimentos sobre mamografia e fatores associados: inquéritos de base populacional com mulheres adultas e idosas. Revista Brasileira Epidemiológica, 2013.

BRITO-MADURRO, A. et al. Immobilization of purine bases on a poly-4-aminophenol matrix. Journal of Materials Science, v. 42, n. 9, p. 3238-3243. 2007.

Carney PA, et al, "Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography." Ann Intern Med. 2003 Feb 4;138(3):168-75

CHALA, Luciano Fernandes; BARROS, Nestor de. Avaliação das mamas com métodos de imagem. Radiologia Brasileira. 2007;40(1):4-6

CHOU, C.P.; LEWIN, J.M.; CHIANG, C.L.; et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced Digital Mammography and contrast-enhanced Tomosynthesis – Comparison to contrast-enhanced breast MRI. Eur J Radiol. v.84, n.12, p.2501-8, 2015.

Christoph I. Lee, MD, MSc,*,1, Linda E. Chen, MD, Joann G. Elmore, MD, MPH, et al. Risk-based Breast Cancer Screening Implications of Breast Density. 2017

CONANT, Emily. Clinical Implementation of Digital Breast Tomosynthesis. Radiologic Clinics North America, 2014.

Da SILVA GOMES. Desenvolvimento e validação de métodos voltamétricos de análise para a determinação de metabólitos secundários em amostra de soja. 2012 (Tese de doutorado) – Instituto de Química da Universidade de Brasília.

DANTAS, Desenvolvimento de um biossensor eletroquímico para detecção simultânea de diferentes compostos fenólicos usando calibração multivariada, Anais do XIX Encontro de

Iniciação Científica – ISSN 1982-0178 , Anais do IV Encontro de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, 2014.

DECHER, G.; HONG, J. D.; SCHMITT, J. Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process: III. Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces. *Thin solid films*, v. 210-211, n. Part 2, p. 831-835, 1992.

DECHER, G.; SCHLENOFF, J. B. *Multilayer thin films*. Weinheim: Wiley-VCH, v.42, 524 p., 2003.

DOCUMENTA Centro Avançado de Diagnóstico por Imagem. Dr. Luiz Mario Labadessa. Publicado em 15 de março de 2018. Disponível em: http://www.documenta.com.br/noticias_show.php?id=94. Acessado em: 04 de maio de 2019.

ELANGOVA, P.; WARREN, L.M.; MACKENZIE, A.; et al. Development and validation a modelling framework for simulating 2D Mammography and Breast Tomosynthesis images. *PhysMed Biol*. v.59, n.15, p.4275-93, 2014.

ESTADÃO Disponível em: <https://www.vencerocancer.org.br/noticias-mama/exames-de-imagem-mamografia/> Acessado em: 04 de Maio de 2019.

FELIX, Margarida. A comparison between digital breast tomosynthesis and mammography: dosimetric and image quality characterization of a clinical system. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, outubro 2013.

FERREIRA, P. F. Desenvolvimento de genossensor eletroquímico para diagnóstico de meningite pneumocócica. 2017. 79 f. (Mestrado) – Departamento de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

FIALHO, Rodrigo Fuga et al. Rastreamento de câncer de mama por imagem. *Femina*. 2008;36(2):91-97.

FRANCO, D. L. et al. Electropolymerization of 3-aminophenol on carbon graphite surface: Electric and morphologic properties. *Materials Chemistry and Physics*, v.107, p. 404-409. 2008.

GILBERT; TUCKER; COOKE; DUNCAN et al. The TOMMY trial: a comparison of tomosynthesis with digital mammography in the UK NHS breast screening programme – a multicenter retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health technology assess*, vol. 19 n.4, 2015.

HAAS, Brian; KALRA Vivek; GEISEL, Jaime; RAGHU, Madhavi ET AL. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiological Society of North America*. Vol. 269, n.3; 2013.

HOLLNAGEL, E.; WER, R.; BRATHWAITE, J.; From Safety-I to Safety-II: A White Paper, Nacional Library of Congress, 2015. Disponível em <https://www.england.nhs.uk/signuptosafety/wp-content/uploads/sites/16/2015/10/safety-1-safety-2-white-paper.pdf>.

HOUSSAMI, Nehmat et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading – Evidence to guide future screening strategies. *European Journal of Cancer*; v. 50, p. 1799-1807, 2014.

http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2540&idioma=Portugues

INCA, Instituto Nacional do Câncer, 2016. Disponível em http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322.

Instituto Oncoguia, 2013. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/marcadores-tumorais-especificos/4015/683/>

KNUTSON, Doug; STEINER, Elizabeth. Screening for breast cancer: current recommendations and future directions. *American family physician*. 2007;75(11):1660-1666.

KUHL, Christiane. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice 1. *Radiology*. 2007;244(2):356-378.

Lee C., et al,” Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer”, *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27

Lehman C.D., et al, “ACR practice guideline for the performance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast”, ACR 2013

LENHARTE, Rodrigo de Jesus; NASTRI, Carolina Oliveira; MARTINS, Wellington de Paula. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. *Revista Femina*, vol 39, n.2, Fevereiro, 2011.

LEOPOLDINO, Denise de Deus et al. Aspectos técnicos da ressonância magnética de mama com meio de contraste: revisão da literatura. *Radiol Bras, São Paulo*, vol. 38, n. 4, pag. 287-294, Aug. 2005

MARGOLIES, Laurie; HA, Richard. Breast magnetic resonance imaging: an overview for nonradiologists. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2009;76(6):598-605.

Martins, P. O. Síntese, caracterização e aplicação do poli(ácido 3-hidroxifenilacético) no desenvolvimento de biossensor para detecção de marcador cardíaco. 2011 (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2009;3(1):117-29.

Meacock LM, et al. The accuracy of breast cancer size measurement: Digital breast tomosynthesis (DBT vs. 2D digital mammography (DM)). *European College of Radiology annual meeting*, Vienna, Austria, 2010.

Michell M, Iqbal A, Wasan R, et al. A comparison of the accuracy of digital breast tomosynthesis with two dimension digital mammography in measurement of breast tumour size. *Radiological Society of North America annual meeting*, Chicago, IL, 2010.

M.L, Nogueira. Nova Técnica de Imagem no Diagnóstico da Patologia Mamária – Tomossíntese Mamária. Politécnico do Porto, 2010

Molazemhosseini A., Magagnin L., Vena P., Liu C. Single-use disposable electrochemical label-free immunosensor for detection of glycated hemoglobin (HbA1c) using differential pulse voltammetry (DPV). Dipartimento Chimica Materiali e Ingegneria Chimica “Giulio Natta”, Politecnico di Milano, Via Mancinelli 7, 20131 Milan, Italy; Department of Chemical & Biomolecular Engineering and Electronics Design Center, Case Western Reserve

MOLINA, Luciana; DALBEN, Ivete; LUCA, Laurival. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. Revista Associação Médica Brasileira; São Paulo, junho, 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000200039&lng=en&nrm=iso. Acesso em 12 junho 2019

University, 10900 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106, USA. Sensors 2016, 16(7), 1024; doi:10.3390/s16071024.

MS Ministério da Saúde (Org.). Caderno de atenção primária, volume 29, Brasília,DF,2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em: 25 de Agosto de 2017.

MURPHY, L. Biosensors and bioelectrochemistry. Current Opinion in Chemical Biology. Bioinorganic chemistry / Biocatalysis and biotransformation, v. 10, n. 2, p. 177-184, 2006.

Murphy, L., Biosensors and bioelectrochemistry. Curr. Opin. Chem. Biol. 10(2): 177, 2006.

MV Bracamonte, OEL Pérez, ML Teijelo, GA Rivas, NF Ferreyra, Quaternized chitosan mediated assembly of gold nanoparticles multilayers, Electrochim. Acta, 146(2014) 178-85.

NASCIMENTO, José Hermes Ribas do; SILVA, Vinícius Duval da; MACIEL, Antônio Carlos. Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS® e achados histológicos. Radiol Bras. 2009;42(4):235-40.

OREL, Susan G.; SCHNALL, Mitchell D. MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer 1. Radiology. 2001;220(1):13-30.

PACHECO, W. F. Desenvolvimento e comparação de métodos voltamétricos para determinação de ciclofenil e primaquina em medicamentos e em urina. 2004. 111 f. (Mestrado) – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Park J.M., et al, “Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications”, October 2007 RadioGraphics, 27, S231-S240.

PEREGRINO, A.A.F.; VIANNA, C.M.M.; ALMEIDA, C.E.V.; et al. Análise de Custoefetividade do rastreamento do câncer de mama com mamografia convencional, digital e ressonância. Ciênc. saúde coletiva, v.17, n.1, p.215-22, 2012.

POPLACK, S.P.; TOSTEON, T.D.; KOGEL, C.A.; et al. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. AJR Am J Roentgenol. v.189, n.3, p.616-23, 2007.

Rafferty E, Niklason L, Jameson-Meehan L. Breast tomosynthesis: one view or two? Radiological Society of North America annual meeting, Chicago, IL, 2006.

RIBEIRO, Joana Inácio et al. Carcinoma da mama: estado-da-arte. Radiologia Brasileira. 2014;30(2):83-88.

RODRIGUES, Silvia; VELOSO, Maria Filomena de Amorin; RODRIGUES, Evandro Luis Linhari. Detecção da Assimetria Mamária. In: IV Latin american congress on biomedical engineering 2007, bioengineering solutions for latin america health. Springer Berlin Heidelberg. 2008;51(2):334-337.

Roelofs A., et al, "Importance of Comparison of Current and Prior Mammograms in Breast Cancer Screening", January 2007 Radiology, 242, 70-77

ROGANOVIC, Dragana; DJILAS, Dragana; VUJNOVIC, Sasa; PAVIC, Dag; STOJANOV, Dragan. Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis: comparison of three methods for early detection of breast cancer. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences; vol.15, pag. 64-68, 2015. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690445/pdf/BJBMS-15-64.pdf>. Acesso em 20 ago 2019.

SEABRA, Zita Teresa; LOURENÇO, João. Imagiologia no Carcinoma da Mama. Revista Portuguesa de Cirurgia. 2013;(27):59-70.

SMITH, Robert A. et al. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):30-51.

Sociedade brasileira de mastologia. Ressonância magnética de mama. Disponível em <http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/rastreamento-diagnostico-cancer-demama/ressonancia-magnetica-de-mama-43.htm>. Acessado em: 25/05/2019

SONNENSCHN, Martin et al. Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and women recalled from screening. American Roentgen Ray Society; vol. 200, pag. 226-231, 2013. Disponível em <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.11.8202>. Acesso em 10 ago 2019.

SOUZA, Fabiano Hahn. Mamografia digital em comparação com mamografia convencional no rastreamento de câncer de mama no Brasil: revisão sistemática, custo da doença e análise de custo efetivo no sistema único de saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, dezembro, 2012

TAGLIAFICO, et al. Estimation of percentage breast tissue density: comparison between digital mammography (2D full field digital mammography) and digital breast tomosynthesis according to different BI-RADS categories. The British Journal of Radiology; vol. 86, 2013.

Tang, L.; Zeng, G.M.; Shen, G.L.; Zhang, Y.; Li, Y.P.; Fan, C.Z.; Liu, C. & Niu, C.G., Highly sensitive sensor for detection of NADH based on catalytic growth of Au nanoparticles on glassy carbon electrode. Anal. Bioanal. Chem. 393(6-7): 1677, 2009.

URBAN, Linei et al. Controle de qualidade em tomossintese mamária. International Joint Conference, 2014.

V.R. Rodovalho, G.R. Araujo, E.R. Vaz, C. Ueira-Vieira, L.R. Goulart, J.M. Madurro,

VASCONCELLOS, Y. Diagnóstico precoce de câncer: Novos biossensores devem detectar tumor no pâncreas e ovário com mais rapidez, FAPESP, p.77-79, 2016.

Welch, C.M. & Compton, R., The use of nanoparticles in electroanalysis: an updated review. Anal. Bioanal. Chem. 396(2): 241, 2010.

YACOBOSZI, Margaret; FREIMANIS, Rita I. Breast Cancer Screening. North Carolina Medical Journal, vol.75, n.2. Publicação eletrônica, março, 2014.

Zabet-Khosousi, A-A Dhirani, Charge transport in nanoparticle assemblies, Chem. Rev., 108(2008) 4072-124.

ZAHL, Per-Henrik; MÆHLEN, Jan; WELCH, H. Gilbert. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. Archives of internal medicine. 2008;168(21):2311-2316.

ZULEY ET AL. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. The Radiological Society of North America, Journal of Radiology; vol. 206, n. 1, 2013.