



**UFC**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**MARIA DE FÁTIMA SARAIVA GONÇALVES CRUZ**

**ACHADOS NA ULTRASSONOGRAFIA COMBINADA AO DOPPLER COLORIDO  
COMPARADOS AO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE  
MAMA**

**FORTALEZA – CEARÁ**

**2019**

MARIA DE FÁTIMA SARAIVA GONÇALVES CRUZ

ACHADOS NA ULTRASSONOGRAFIA COMBINADA AO DOPPLER COLORIDO  
COMPARADOS AO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE  
MAMA

Dissertação submetida à Coordenação do Curso  
de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade  
de Medicina da Universidade Federal do Ceará  
para obtenção do grau de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. José Eleutério Júnior

FORTALEZA - CEARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S247 Saraiva Gonçalves Cruz, Maria de Fátima.  
ACHADOS NA ULTRASSONOGRAFIA COMBINADA AO DOPPLER COLORIDO  
COMPARADOS AO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE MAMA / Maria de  
Fátima Saraiva Gonçalves Cruz. – 2020.  
62 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Patologia, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. José Eleutério Júnior.
1. Neoplasias da Mama. 2. Ultrassonografia. 3. Ultrassonografia Doppler em Cores. I. Título.  
CDD 571.9
-

MARIA DE FÁTIMA SARAIVA GONÇALVES CRUZ

ACHADOS NA ULTRASSONOGRAFIA COMBINADA AO DOPPLER COLORIDO  
COMPARADOS AO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE  
MAMA

Dissertação submetida à Coordenação do Curso  
de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal do Ceará para  
obtenção do grau de Mestre em Patologia.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dra. Lina Araújo Barbosa

Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará

---

Prof. Dr. José Eleutério Júnior

Universidade Federal do Ceará (UFC)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e pela energia necessária para concluir este trabalho.

Aos meus pais, Anastácio (*in memoriam*) e Terezinha (*in memoriam*), pelo legado da ética, do amor, da honestidade e da fé.

Ao meu esposo, Jardson Cruz, e aos meus filhos, Lucas e Caio, pelo apoio e compreensão durante todo o período em que estive dedicada à realização deste projeto.

Ao meu orientador, professor doutor José Eleutério, pela confiança, ensinamentos e incentivos que possibilitaram a concretização deste trabalho.

Agradeço a todos os colaboradores, que participaram direta ou indiretamente da realização deste trabalho.

“A coisa mais indispensável a um homem é reconhecer o uso que deve fazer do seu próprio conhecimento.” (PLATÃO)

## RESUMO

O câncer de mama é um tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. A angiogênese desempenha um importante papel no desenvolvimento e progressão do câncer, incluindo o câncer de mama. A ultrassonografia mamária tem sido considerada um efetivo método complementar à mamografia no rastreamento do câncer de mama. Para melhorar o valor preditivo positivo, podem ser incluídos no exame ultrassonográfico o Doppler colorido, para identificar a presença de vasos tumorais e classificá-los quanto à sua distribuição e morfologia. Esse método é usado largamente para a avaliação da vascularidade nas lesões mamárias, porém não existe até o presente momento, uma padronização de critérios na avaliação ao Doppler para classificação de malignidade ou benignidade. Foi realizado estudo de corte transversal com um total de 115 mulheres, atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de setembro de 2018 a agosto de 2019. Os nódulos classificados como BI-RADS 4 ou 5 foram biopsiados por meio da *core biopsy*. Dos 115 nódulos biopsiados, 27 foram malignos e 88 benignos. O objetivo do estudo foi identificar características ultrassonográficas associadas ao Doppler colorido em casos comprovados de câncer de mama e evidenciar se há critérios no estudo da vascularização interna da lesão que se associe ao diagnóstico histológico positivo para câncer de mama. Em relação à presença ou ausência de vascularização interna nos nódulos, houve uma associação significativa com diagnóstico de malignidade ( $p= 0,012$ ). No total de 27 nódulos malignos, 61% exibiram vascularização interna. O estudo mostrou uma elevada sensibilidade (96%) e baixa especificidade (56%). O valor preditivo positivo de 40% e o valor preditivo negativo de 98%. Na análise multivariada, com as variáveis do tipo distribuição da vascularização interna, a presença de distribuição central apresentou uma *odds ratio* (OR) de 13,58 (3,96-46,51) ( $p<0,001$ ). Já para a presença de vascularização de distribuição periférica, o OR foi de 5,96 (1,53 - 23,24) ( $p:0,01$ ). Na análise multivariada da variável morfologia do vaso interno dos nódulos, o tipo penetrante mostrou associação significativa com o diagnóstico histopatológico positivo (OR: 23,19 [7,07-75,99],  $p< 0,001$ ). No que diz respeito à análise da curva espectral no presente estudo, observou-se que as lesões com resultado histopatológico positivo para malignidade apresentaram índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e pico sistólico mais elevados quando avaliados pelo teste de Mann-Whitney, com  $p <0,0001$ . Os resultados do presente estudo demonstram que se pode identificar características

ultrassonográficas combinadas ao Doppler colorido em casos comprovados histopatologicamente de câncer de mama.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama. Ultrassonografia. Ultrassonografia Doppler em Cores.



## ABSTRACT

Breast cancer is a type of cancer that most affects women worldwide, in both developing and developed countries. Angiogenesis plays an important role in cancer development and progression, including breast cancer. Breast ultrasound has been considered an effective complementary method to mammography in breast cancer screening. To improve the positive predictive value, color Doppler may be included in the ultrasound examination to identify the presence of tumor vessels and to classify them for their distribution and morphology. This method is widely used for the evaluation of vascularity in breast lesions, but there is no standardization of criteria in the Doppler evaluation to classify malignancy or benignity. A cross-sectional study was performed with a total of 115 women, treated at the Assis Chateaubriand Maternity Mastology Outpatient Clinic, from September 2018 to August 2019. Nodes classified as BI-RADS 4 or 5 were biopsied by core biopsy. Of the 115 biopsied nodules, 27 were malignant and 88 benign. The aim of the study is to identify sonographic features associated with color Doppler in proven breast cancer cases and to show whether there are criteria in the study of the internal vascularization of the lesion that is associated with a positive histological diagnosis for breast cancer. Regarding the presence or absence of internal vascularization in the nodules, there was a significant association with a diagnosis of malignancy ( $p = 0.012$ ). Of the 27 malignant nodules, 61% had internal vascularization. The study showed high sensitivity (96%) and low specificity (56%). The positive predictive value of 40% and the negative predictive value of 98%. In the multivariate analysis, with the variables of internal vascularization distribution type, the presence of central distribution presented an odds ratio (OR) of 13.58 (3.96-46.51) ( $p < 0.001$ ). For the presence of peripheral distribution vascularization, the OR was 5.96 (1.53 - 23.24) ( $p: 0.01$ ). In the multivariate analysis of the nodule internal vessel morphology variable, the penetrating type showed a significant association with positive histopathological diagnosis (OR: 23.19 [7.07-75.99],  $p < 0.001$ ). Regarding the analysis of the spectral curve in the present study, it was observed that lesions with positive histopathological results for malignancy presented higher resistance index (RI), pulsatility index (PI) and systolic peak when evaluated by the Mann test. -Whitney, with  $p < 0.0001$ . The results of the present study demonstrate that one can identify characteristics ultrasound combined with color Doppler in histopathologically proven cases of breast cancer.

**Keywords:** Breast Neoplasms. Ultrasonography. Ultrasonography, Doppler, Color.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aspectos anatômicos da mama.....	12
Figura 2 - Suplemento vascular da mama .....	13
Figura 3 - Estimativa segundo o INCA para cada ano do biênio 2018/2019 (59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 56.033 casos a cada 100.000 mulheres).....	17
Figura 4 - Representação espacial das taxas ajustadas a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina) .....	18
Figura 5 - Exemplo de mamografia.....	20
Figura 6 - Exemplo de mamografia.....	20
Figura 7 - Exemplo de ressonância magnética mamária.....	21
Figura 8 - Selo em homenagem a Johann Doppler.....	24
Figura 9 - Fotografia do primeiro aparelho de ultrassonografia.....	24
Figura 10 - Ultrassonografia mamária com Doppler colorido.....	26
Figura 11 - Nódulo suspeito (ultrassom em escala de cinza).....	26
Figura 12 - Nódulo suspeito (ultrassom com Doppler).....	27
Figura 13 - <i>Core Biopsy</i> de lesão mamária.....	31
Figura 14 - Realização do exame ultrassonográfico.....	32
Figura 15 - Aparelho utilizado na pesquisa.....	33
Figura 16 - Análise do índice de pulsatilidade em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas (n = 27) e benignas (n = 88) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%).....	44
Figura 17 - Análise do índice de resistência em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas (n = 27) e benignas (n = 88) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%).....	44
Figura 18 - Estudo do pico sistólico por Doppler colorido em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas (n =27) e benignas (n = 88) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%)...	45

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Distribuição dos tipos histológicos do câncer de mama.....	18
Tabela 1 - Análise bivariada dos dados sociodemográficos e do histórico de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019 .....	37
Tabela 2 - Análise bivariada dos dados relacionados às características ultrassonográficas dos nódulos no modo B de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.....	39
Tabela 3 - Análise bivariada dos dados relacionados às características dopplerfluxométricas dos nódulos de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.....	41
Tabela 4 - Estudo da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN na avaliação ultrassonográfica e dopplerfluxométrica dos nódulos mamários para o diagnóstico histológico de câncer de mama.....	42
Tabela 5 - Modelo de regressão logística da distribuição vascular do nódulo entre pacientes do grupo de estudo e grupo-controle atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza/CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.....	43
Tabela 6 - Avaliação da Vascularização Interna dos nódulos de mama entre pacientes com diagnóstico positivo para câncer de mama e grupo-controle atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza/CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de resistência
OS	Pico Sistólico
PRF	Frequência de repetição de pulsos
BIRADS	Sistema de laudos e registro de dados de imagem de mama (Breast Imaging Reporting and Data System)
ROI	Região de interesse (Region of interest)
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Anatomia.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 Suplemento vascular.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 Patologias mamárias.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.1 Carcinoma de mama.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.1.1 Fatores de risco para câncer de mama.....</b>	<b>15</b>
<b>1.4 Epidemiologia do câncer de mama.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4.1 Incidência do câncer de mama no Brasil/Ceará.....</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Classificação do carcinoma mamário.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5.1 Tipos histológicos mais comuns de adenocarcinoma de mama..</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Métodos diagnósticos.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.1 Bases da Ultrassonografia.....</b>	<b>21</b>
<b>1.6.2 Princípios da Dopplerfluxometria.....</b>	<b>22</b>
<b>1.7 Sistema BI-RADS®.....</b>	<b>28</b>
<b>1.8 Justificativa.....</b>	<b>29</b>
<b>1.9 Pergunta de partida.....</b>	<b>29</b>
<b>1.10 Hipótese.....</b>	<b>29</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>30</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Desenho do estudo.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 População de estudo.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Critérios de inclusão.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Critérios de exclusão.....</b>	<b>32</b>
<b>3.5 Técnicas do exame de ultrassonografia.....</b>	<b>32</b>
<b>3.6 Análise estatísticas.....</b>	<b>35</b>
<b>3.7 Aspectos éticos.....</b>	<b>35</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>58</b>

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Anatomia

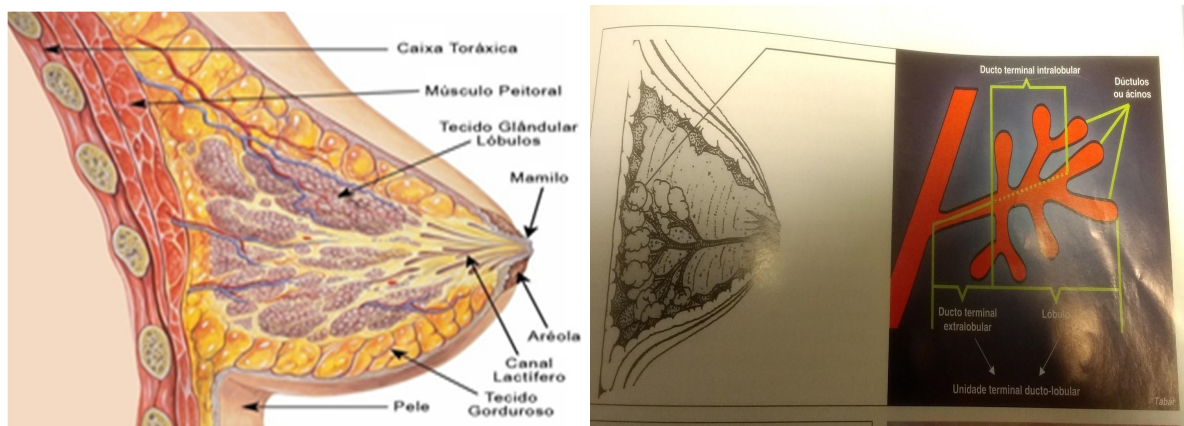
Segundo Aguilar, Bauab, Maranhão (2009), as mamas são glândulas sudoríparas modificadas e encontram-se na parede torácica anterossuperior, repousando sobre os músculos peitorais na altura do terceiro e do quarto arco costal, limitadas medialmente pela borda lateral do esterno e lateralmente pela linha axilar anterior. As mamas são glândulas suscetíveis a estímulos neuro-hormonais destinadas, primordialmente, à secreção de leite para nutrir o recém-nascido, e apresentam epitélio e estroma especializados, que podem dar origem a lesões benignas e malignas.

As glândulas mamárias são compostas por cerca de 15 a 20 lobos, e cada um contém cerca de 10 a 100 lóbulos, que são formados por ductos, ácidos ou ductos. O número e o tamanho dos lóbulos variam enormemente, sendo geralmente maiores e mais numerosos na juventude. Os ductos e os lóbulos são revestidos por uma única camada de células epiteliais cuboides ou cilíndricas e envolvidos por uma camada de células mioepiteliais (AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009).

O tecido mamário consiste ainda de estroma fibroso e adiposo, que sustentam as unidades secretoras fisiológicas da mama: os lóbulos e os ductos. E apresenta os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos.

O ducto terminal extralobular e seu lóbulo com o ducto terminal intralobular é chamado de unidade ductolobular terminal (figura 1). A grande maioria dos carcinomas mamários se originam de células dessa unidade (KUMAR et al., 2016).

Figura 1 - Aspectos anatômicos da mama



Fonte: AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO (2009)

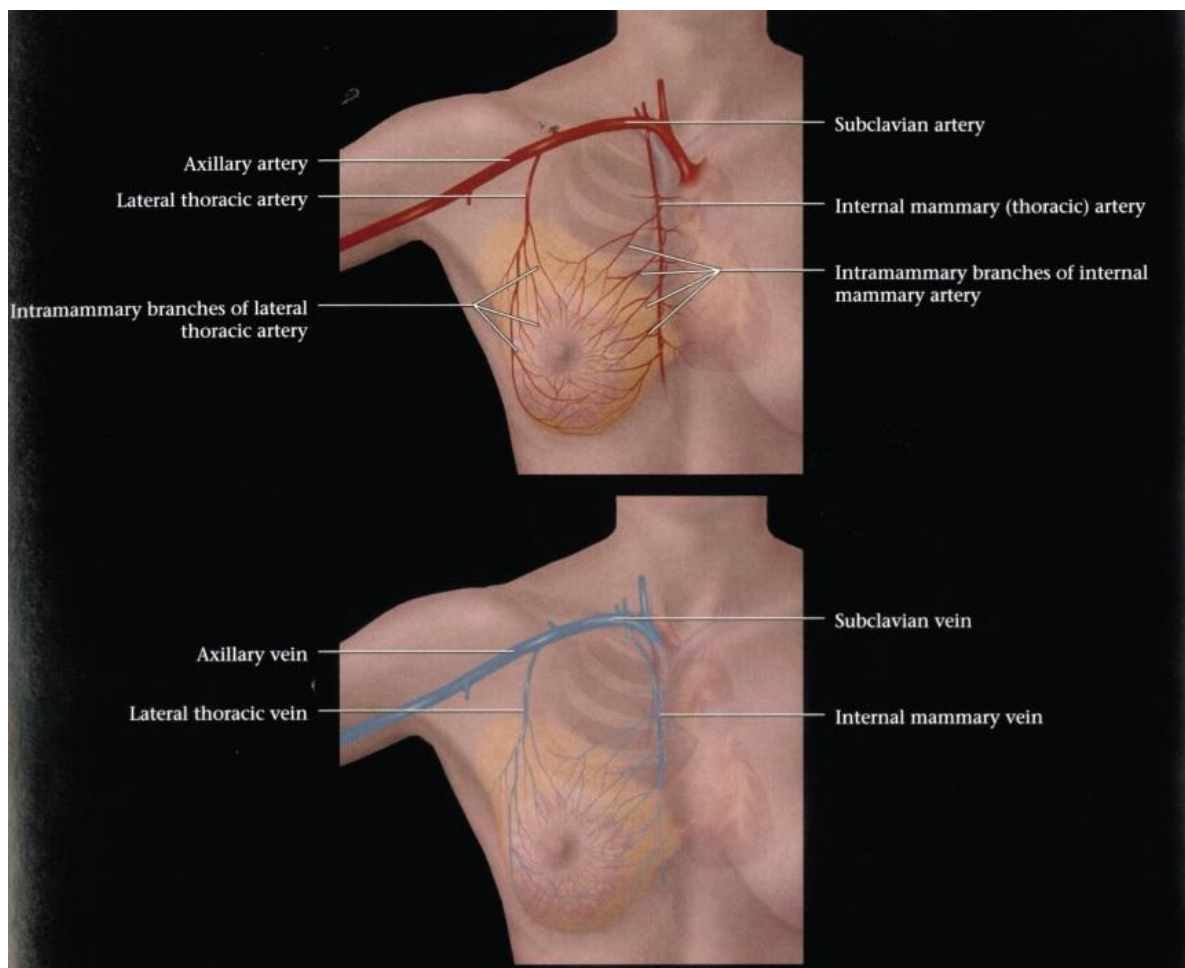
## 1.2 Suplemento vascular

Segundo Kettler (2006), os vasos entram via superolateral, superomedial e aspecto profundo da mama.

Conforme Stavros (2005), a irrigação da mama é realizada pelos ramos perfurantes das artérias mamárias internas, originárias da artéria subclávia, situadas ao longo da face medial da mama; pelas perfurantes intercostais e por ramos torácicos laterais e toracoabdominais da artéria axilar.

De acordo com Kettler (2006), a artéria mamária interna, também chamada artéria torácica medial, supre aproximadamente 60% dos segmentos central e medial da mama; e a artéria torácica lateral fornece aproximadamente 30% da mama, principalmente o quadrante superior lateral (figura 2).

Figura 2 - Suplemento vascular da mama



O conhecimento da anatomia arterial da mama é importante para os cirurgiões e também para permitir avaliações por Doppler de onda contínua, quando não se dispôr de orientação por Doppler colorido.

Para Stavros (2005), em termos anatômicos, a drenagem venosa da mama é mais variável que o fluxo arterial. Embora as artérias costumem acompanhar as veias mamárias profundas, não conduzem as veias mamárias superficiais.

A drenagem venosa da mama compreende um trajeto potencial para metástases hematogênicas. Já a drenagem linfática, muitas vezes, se equipara à drenagem venosa de modo que a evidenciação de uma grande veia, que se afasta do tumor pelo Doppler colorido, pode fornecer pistas sobre a localização mais provável de uma metástase para um gânglio sentinela (STAVROS, 2005).

### **1.3 Patologias mamárias**

Segundo KUMAR et al., 2016, as doenças das mamas são classificadas em distúrbios inflamatórios, lesões estromais, lesões epiteliais benignas e lesões epiteliais malignas (carcinomas).

As mastites são as mais frequentes alterações inflamatórias, seguidas da necrose gordurosa. Já as lesões epiteliais benignas podem ser proliferativas e não proliferativas.

#### ***1.3.1 Carcinoma de mama***

O carcinoma de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres no mundo, e é esperado que suas taxas de incidência e mortalidade aumentem significativamente nos próximos cinco a dez anos (ANASTASIADI et al., 2017).

Conforme ANASTASIADI et al., 2017, apesar dos importantes avanços na pesquisa, o câncer mamário ainda constitui o maior problema em saúde e representa prioridade nas pesquisas biomédicas.



### 1.3.1.1 Fatores de risco para câncer de mama

O câncer de mama é multifatorial. Consoante ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008, diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários.

Para SILVA; SILVA, 2005, mulheres mais velhas, sobretudo a partir dos 50 anos de idade, têm maior risco de desenvolver câncer de mama. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento aumentam esse risco.

De acordo com a *World Health Organization* (2019), os fatores endócrinos/história reprodutiva estão relacionados ao estímulo estrogênico, seja endógeno ou exógeno, com aumento do risco quanto maior for a exposição. Esses agentes incluem a idade da menarca abaixo de 12 anos de idade, menopausa tardia (após 55 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal pós-menopausa.

Os fatores comportamentais/ambientais bem estabelecidos abrangem a ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade na pós-menopausa, e exposição à radiação ionizante (TIRONA; SEHGAL; BALLESTER, 2010). Segundo a INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (2018), o tabagismo, fator estudado ao longo dos anos com resultados contraditórios, é atualmente reconhecido como agente carcinogênico com limitada evidência de aumento do risco de câncer de mama em seres humanos. Em relação à radiação ionizante, a ameaça dessa doença é proporcional à dose e à frequência (ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008).

Os fatores genéticos/hereditários estão associados à presença de mutações em determinados genes, especialmente BRCA1 e BRCA2 (ANASTASIADI et al., 2017). Consoante TIRONA; SEHGAL; BALLESTER, 2010, mulheres com parentes em primeiro grau, (ex.: mãe, irmã ou filha) com história de câncer de mama, têm risco aumentado de desenvolver a doença, principalmente se o câncer ocorreu antes da menopausa. Para ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008, o câncer de mama de caráter hereditário corresponde, por sua vez, a apenas 5% a 10% do total de casos.

## 1.4 Epidemiologia do câncer de mama

Apesar de importantes avanços em pesquisa, o câncer de mama permanece um maior problema de saúde pública, com uma incidência alarmante do câncer de mama (ANASTASIADI et al., 2017).

Consoante KUMAR et al., 2016, a incidência desse tipo de câncer permaneceu constante por vários anos, tendo apresentado um aumento transitório em 1974, atribuído ao temor provocado pela incidência da doença em pessoas públicas como: Betty Ford e Happy Rockefeller.

Depois desse período, a ocorrência começou a crescer em mulheres mais idosas, fato que foi atribuído logo após a introdução do rastreamento mamográfico, no início dos anos 80. As taxas de *screening* aumentaram gradualmente, alcançando um platô de 60% a 80% de mulheres elegíveis. A maior vantagem do *screening* é a detecção de lesões clinicamente não suspeitas (ANASTASIADI et al., 2017).

O carcinoma ductal *in situ* é detectado quase exclusivamente pelo método mamográfico, explicando um rápido aumento no seu diagnóstico desde 1980, diminuindo modestamente o diagnóstico de carcinomas mamários avançados. Em mulheres jovens, não houve alteração na incidência nesse período devido a não indicação do *screening* em mulheres de baixa idade. (KUMAR et al., 2016). Ele proporciona a detecção de nódulos pequenos, carcinomas invasivos e carcinomas *in situ*, predominantemente RE-positivos (KUMAR et al., 2016).

No período de 2001 a 2004, houve uma redução da incidência de câncer invasivo RE-positivo. Em 2002, houve uma diminuição do uso de terapia de reposição hormonal devido ao estudo “*Women’s Health Initiative Trial*”, mostrando benefícios da terapia hormonal pós-menopausa e a possível relação com desenvolvimento de cânceres RE-positivos.

Durante esse período, houve um aumento do número de cânceres RE-negativos, sugerindo que não são afetados pela reposição hormonal (KUMAR et al., 2016).

De acordo com KUMAR et al., 2016, as taxas de mortalidade de câncer de mama têm declinado lentamente, sendo essa diminuição atribuída à detecção em estágios possíveis de cura devido à realização de *screening*, bem como as melhores e mais efetivas modalidades de tratamento.

Para ANASTASIADI et al., 2017, a incidência da doença permanece alarmantemente alta, com aproximadamente 1.700.000 novos casos a cada ano, com previsão de aumento significativo nas taxas de incidência e mortalidade nos próximos 5 a 10 anos.


Esses números sugerem que as medidas de prevenção ainda são ineficazes. Todavia, a taxa de mortalidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama tem diminuído. Já em pacientes com doença metastática, a sobrevida média cai sensivelmente.

#### 1.4.1 Incidência do câncer de mama no Brasil/Ceará

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2017) (figura 3).

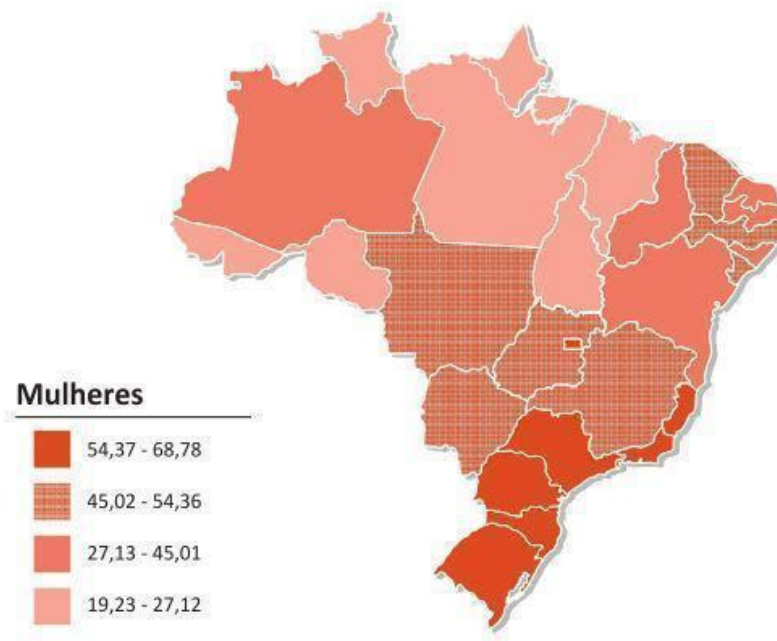
Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das regiões Sul (73,04/100 mil); Sudeste (69,50/100 mil); Centro-Oeste (51,96/100 mil); Nordeste (40,36/100 mil); e na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil) (figura 4) e (figura 5).

Figura 3 - Estimativa segundo o INCA para cada ano do biênio 2018/2019 (59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100.000 mulheres)

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	<b>Homens</b> 	<b>Mulheres</b>	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: INCA (2017)

Figura 4 - Representação espacial das taxas ajustadas a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)



Fonte: INCA (2017)

## 1.5 Classificação do carcinoma mamário

Segundo KUMAR et al., 2016, mais de 95% das malignidades mamárias são adenocarcinomas, que são divididos em carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos. O primeiro tipo é uma proliferação neoplásica limitada aos ductos e lóbulos, não invadindo a membrana basal. Já o segundo tipo, também conhecido por carcinoma infiltrante, ultrapassa os limites da membrana basal, acometendo o estroma adjacente. A partir disso, as células malignas podem invadir a vasculatura, linfonodos regionais e sítios distantes.

### 1.5.1 Tipos histológicos mais comuns de adenocarcinoma de mama

Quadro 1 - Tipos histológicos do câncer de mama

<b>CARCINOMA IN SITU</b>	<b>15 a 30%</b>
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	80%
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	20%
<b>CARCINOMA INVASIVO</b>	<b>70-85%</b>

Carcinoma de nenhum tipo específico (“ductal”)	79%
Carcinoma lobular	10%
Carcinoma tubular/cribiforme	6%
Carcinoma mucinoso	2%
Carcinoma medular	2%
Carcinoma papilífero	1%
Carcinoma metaplásico	<1%

Fonte: Adaptado de KUMAR et al., 2016

## 1.6 Métodos diagnósticos

O rastreamento do câncer mamário pode ser feito por meio das seguintes formas: autoexame, exame clínico e métodos de imagem. Dentre os procedimentos de imagem, existem a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética (AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009).

O rastreamento significa a realização de exame periódico de uma população para detectar anormalidades em pacientes assintomáticas (HASHMI; ACKERMAN; IRSHAD, 2010). “Para ser passível de rastreamento, tal doença precisa preencher alguns requisitos, como prevalência alta, mortalidade elevada e fase pré-clínica suficientemente longa a qual ela possa ser detectável” (AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009).

O *screening* mamográfico foi introduzido na década de 80, com o objetivo de identificar carcinomas mamários não palpáveis e assintomáticos (KUMAR et al., 2016). A mamografia (figura 5) e (figura 6) é o principal método atualmente para *screening* do câncer mamário, com habilidade para constatar a doença em um estágio precoce, consequentemente com maior probabilidade de cura (GARTLEHNER et al., 2013).

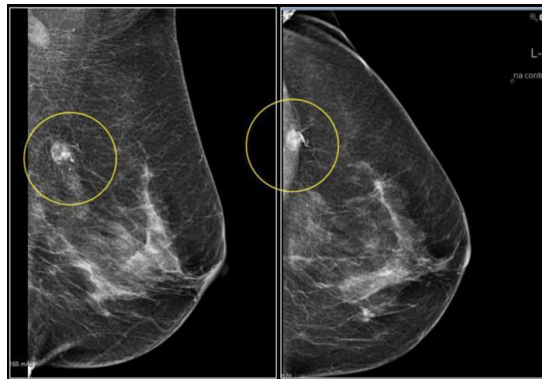
A acurácia diagnóstica do *screening* mamográfico depende fortemente da densidade radiográfica do tecido mamário avaliado. Em mamas radiograficamente densas, os cânceres não calcificados têm maiores chances de serem perdidos (GARTLEHNER et al., 2013). Conforme DURAND; HOOLEY, 2017, a mamografia convencional em mamas densas tem limitações conhecidas e, em estudos recentes, mostram sensibilidade de 30% a 48% quando comparadas a mamas gordurosas, com 80% a 98%.

A ressonância magnética (figura 7) é um método de grande valor diagnóstico que apresenta indicações precisas, tais como: estadiamento local em pacientes já com reconhecimento de câncer mamário; tumor oculto de mama, avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante, mamas densas e rastreio em pacientes de elevado risco para câncer

de mama (GREENWOOD et al., 2018). Porém é um método de imagem de elevado custo, dificultando o acesso à grande maioria da população.

A ultrassonografia é um valioso procedimento de aquisição de imagens que tem como atrativos principais: a ausência de radiação ionizante, a natureza em tempo real do exame e o baixo custo. Todos esses fatores tornam a ultrassonografia um excelente método de diagnóstico para uma ampla gama de indicações (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

Figura 5 - Exemplo de mamografia



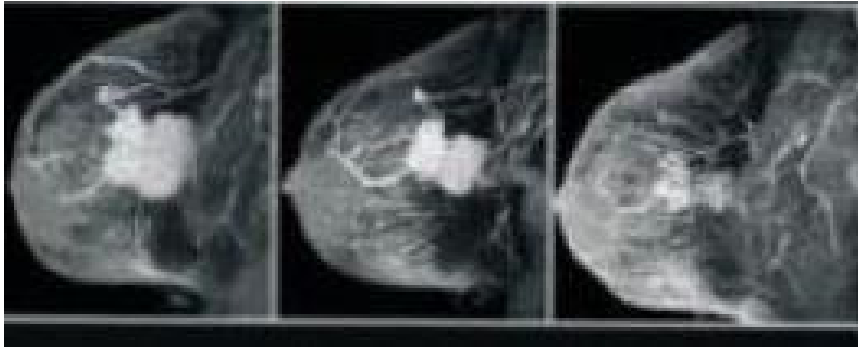
Fonte: KOPANS (2008)

Figura 6 - Exemplo de mamografia



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 7 - Exemplo de ressonância magnética mamária



Fonte: BRANDÃO, 2010

### ***1.6.1 Bases da Ultrassonografia***

O procedimento tem como princípio a onda sonora. Em 1877, a "*Teoria do Som*" foi publicada pela primeira vez. Esse tratado praticamente inaugurou a Física Acústica Moderna, iniciada por um cientista inglês John William Strutt, também conhecido por Lorde Rayleigh. Essa teoria foi posta em prática durante a Primeira Guerra Mundial por meio da utilização de geradores de sons de baixa frequência, que facilitavam a navegação submarina, permitindo a detecção de *icebergs* (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012).

Em 1880, os irmãos Curie descobriram o efeito piezolétrico (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Cristais de cerâmica contidos nos transdutores se deformam e vibram ao serem eletronicamente estimulados, gerando pulsos sonoros que entram em contato com a superfície da estrutura em estudo. Os ecos retornam ao transdutor, distorcem os elementos de cristal e reproduzem um pulso elétrico que é processado como uma imagem. Quanto maior a intensidade dos ecos, melhor a resolução da imagem formada. As imagens bidimensionais em escala de cinza padrão são frequentemente designadas como imagens em modo B (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

Em 1940, o ultrassom foi utilizado pela primeira vez em Medicina Diagnóstica, por Karl Theodore Dussik, neuropsiquiatra da Universidade de Viena. Dussik tentava localizar tumores e verificar o tamanho dos ventrículos cerebrais por meio da mensuração da transmissão dos sons pelo crânio (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012).

O tamanho e a configuração do pulso sonoro transmitido determinam a resolução da imagem. A resolução axial designa a capacidade de resolução de objetos localizados em profundidades diferentes ao longo da direção do pulso sonoro. Isso vai depender da extensão do pulso sonoro gerado, que por sua vez depende do comprimento de onda, sendo esse

inversamente proporcional à frequência. Ondas de frequência mais altas produzem pulsos mais curtos e de melhor resolução axial. Por isso, são usados transdutores de elevada frequência em exames de mama para melhorar a resolução axial da imagem (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

### ***1.6.2 Princípios da Dopplerfluxometria***

O efeito Doppler é uma característica observada nas ondas quando emitidas ou refletidas por um objeto que está em movimento em relação ao observador. Devido a esse efeito, os sons que se refletem num objeto móvel sofrem uma mudança de frequência. Foi-lhe atribuído esse nome em homenagem a Johann Christian Andreas Doppler, que o descreveu teoricamente pela primeira vez em 1842 (figura 8).

A forma da onda, a qual se chama de curva espectral, representa o desvio de frequência do Doppler, que é determinado pela seguinte equação (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004):

$$F_d = F_t - F_r = 2 \times F_t \times (V/c) \times \cos\theta$$

Em que  $F_d$  = o desvio de frequência do Doppler;  $F_t$  = a frequência transmitida;  $F_r$  = a frequência recebida;  $V$  = a velocidade do alvo em movimento;  $c$  = a velocidade do som nos tecidos moles e  $\cos\theta$  = ângulo entre a direção do fluxo sanguíneo e a direção do fluxo sonoro transmitido.

Algumas medidas são usadas para analisar as formas de onda arteriais. Uma delas é o índice de resistência (IR), cuja fórmula é (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004):

$$IR = 1 - (D/S) = (S-D)/S$$

Em que  $S$  é a velocidade sistólica máxima, e  $D$  é a velocidade diastólica terminal. O cálculo desse índice não depende do ângulo de Doppler, e cresce ao aumentar a resistência ao fluxo. Os órgãos parenquimatosos devem ter normalmente um índice de resistência entre 0,5 e 0,7.

Outra medida comum é o índice de pulsatilidade (IP), cuja fórmula é (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004):

$$IP = (S-D)/m$$

Em que  $m$  é a velocidade média de fluxo durante todo o ciclo cardíaco.



O índice de pulsatilidade é um indicador mais fiel da resistência vascular que o índice de resistência. Assim como o índice de resistência, o índice de pulsatilidade não depende do ângulo do Doppler (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

A ultrassonografia pelo Doppler colorido proporciona imagem em tempo real, mostrando a morfologia tecidual em escala de cinza e o fluxo sanguíneo a cores. Os sinais de hemácias em movimento têm uma cor a eles atribuída, sendo azul para o fluxo que se aproxima do transdutor, e vermelho para o que se distancia (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

A aquisição de imagens do Doppler de potência (*power Doppler*) estima a potência ou força do sinal do doppler e não o desvio de frequência médio (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004). No *power Doppler*, é levado em conta o volume sanguíneo em movimento e não a direção ou a velocidade do fluxo (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

Sobre as vantagens do doppler colorido em relação ao *power Doppler* (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004): o primeiro determina a direção e velocidade relativa do fluxo, já o segundo é mais sensível e não é afetado pelo ângulo do Doppler. O exame de ultrassonografia com Doppler colorido pode ser otimizado a partir de alguns recursos tais como: a frequência do transdutor, o ajuste de ganho, a frequência de repetição de pulsos e filtro de parede. Como o desvio de frequência é proporcional a frequência transmitida, os transdutores de mais alta frequência vão produzir melhores sinais de Doppler. O ganho de Doppler deve ser aumentado ao valor máximo, até imediatamente antes do aparecimento do ruído.

A frequência de repetição de pulsos (PRF) seria o número de pulsos sonoros transmitidos por segundo, também designada escala do Doppler. Para fluxos sanguíneos de baixa velocidade, se usa PRF ou escala de Doppler baixos, melhorando a sensibilidade do Doppler (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004). O filtro de parede é aplicado para eliminar os artefatos produzidos por tecidos moles em movimento (MIDDLETON; KURTZ; HERTZBERG, 2004).

Segundo Stavros (2005), no câncer mamário os vasos são pequenos e tortuosos, não permitindo a correção de ângulo.

Figura 8 - Selo em homenagem a Johann Doppler



Johann Doppler

Fonte: SANTOS; AMARAL; TACON, 2012

Figura 9 - Fotografia do primeiro aparelho de ultrassonografia



Vidoson 635. Fonte: Siemens.com

Fonte: SANTOS; AMARAL; TACON, 2012

Conforme Stavros (2005), a ultrassonografia apareceu, a princípio, como ferramenta para rastrear o câncer mamário. Tem sido considerada um efetivo método complementar à mamografia na busca dessa doença (CHOI et al., 2019).

A ultrassonografia mamária é um método diagnóstico por imagem de fácil acesso à população carente, por ser de baixo custo e bastante eficaz. O rastreamento apenas pela

ultrassonografia não é justificado, pois a mamografia é a única técnica capaz de detectar microcalcificações, que representam o achado mais frequente dos carcinomas ductais *in situ*, tumores com elevado potencial de cura (AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009). O rastreamento do câncer mamário pela ultrassonografia é indicado em situações específicas devido à baixa especificidade e elevados resultados falso-positivos (HASHMI; ACKERMAN; IRSHAD, 2010). É utilizado como método adjunto à mamografia em casos de mamas radiograficamente densas, quando a mamografia tem sua sensibilidade reduzida. É adequada também para pacientes abaixo dos 40 anos de idade, quando ainda não se faz *screening* pelo método mamográfico; pacientes grávidas e pacientes sintomáticas com mamografia negativa (HASHMI; ACKERMAN; IRSHAD, 2010).

As maiores vantagens do método seriam o baixo custo, disponibilidade, não ser invasivo e permitir biópsias guiadas pelo método, de maneira fácil e rápida. A principal desvantagem da técnica é por ser um exame operador dependente, aparelho dependente e apresentar valor preditivo positivo baixo (PARK et al., 2016).

Para melhorar a acurácia diagnóstica, pode-se incluir no exame ultrassonográfico o Doppler colorido (ZHAN et al., 2014). A ultrassonografia com Doppler colorido iniciou-se nos anos 90, permitindo uma combinação de escala de cinza e técnica de Doppler para localizar efetivamente os vasos tumorais (HASHMI; ACKERMAN; IRSHAD, 2010), (figura 10).

O ponto mais importante do Doppler na ultrassonografia mamária, entre várias outras aplicações, seria auxiliar na classificação das lesões mamárias em benignas ou malignas. A razão disso é que um tumor sólido não consegue crescer além de 1 a 2 milímetros de diâmetro se não houver a indução da angiogênese pelas próprias células tumorais, para prover nutrientes, oxigênio e a remoção de resíduos (HANAHAN; WEINBERG, 2011). A associação entre angiogênese e câncer foi descrita pela primeira vez por Folkman, em 1971 (IBRAHIM et al., 2016).

Os tumores em crescimento estimulam a neoangiogênese a partir de capilares previamente existentes; que se chamam “*angiogenic switch*” (HANAHAN; WEINBERG, 2000). Os vasos neoformados são eficazes no fornecimento de nutrientes e na remoção de produtos de excreção, porém não são completamente normais, sendo mais permeáveis, dilatados e irregulares (KUMAR et al., 2016). Ainda segundo KUMAR et al., 2016, o acesso das células tumorais a esses vasos anômalos contribui para a metástase.

Figura 10 - Ultrassonografia mamária com Doppler colorido



Fonte: Elaborada pelo autor.

Conforme KUMAR et al., 2016, a angiogênese é controlada por um equilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e fatores antiangiogênicos. Nos tumores angiogênicos, o equilíbrio inclina-se a favor dos promotores da angiogênese. Portanto, a densidade microvascular é significativamente maior em lesões malignas de mama (YONGFENG et al., 2016).

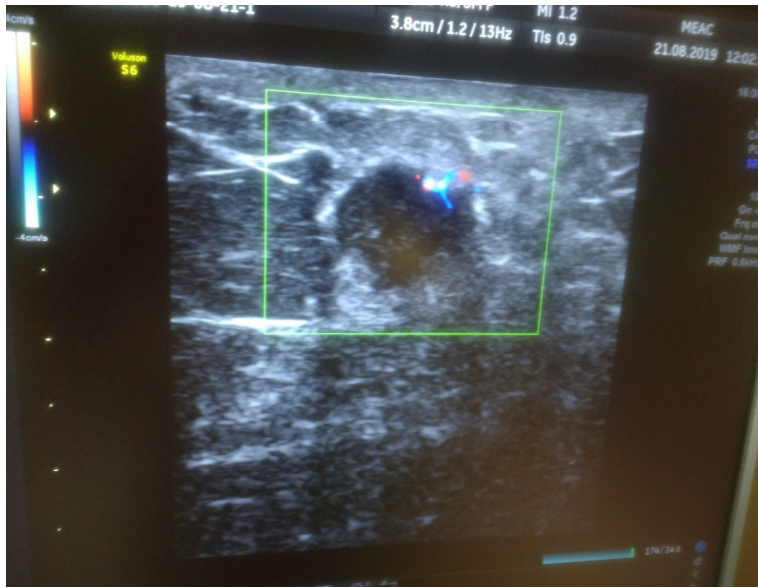
O objetivo da avaliação de lesões mamárias pelo Doppler seria detectar e caracterizar a neovascularização do tumor de mama, principalmente no que diz respeito à sua distribuição e morfologia (figura 11) e (figura 12).

Figura 11 - Nódulo suspeito (ultrassom em escala de cinza)



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 12 - Nódulo suspeito (ultrassom com Doppler)



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os vasos sanguíneos tumorais, consoante Stavros (2005), apresentam algumas características que os diferenciam dos vasos não tumorais, e algumas delas podem ser apreciadas pelo Doppler colorido, tais como: a quantidade aumentada de vaso e o tipo de distribuição. A permeabilidade aumentada dos novos vasos se dá pela presença de uma membrana basal anômala, não sendo possível essa característica ser avaliada pelo estudo do Doppler (STAVROS, 2005).

De acordo com STAVROS, 2005, o tumor de mama, por ser muito heterogêneo, apresenta variações no que diz respeito à celularidade, quantidade de fatores de angiogênese elaborada e intensidade da irrigação vascular, entre os tipos tumorais.

Nódulos malignos altamente celulares e com graus maiores de malignidade desenvolvem uma neovascularização que até equipamentos pouco sofisticados com o recurso do Doppler colorido são capazes de detectar. Porém lesões com menor celularidade e grau de malignidade geram uma quantidade menor de fatores de angiogênese, conseqüentemente uma baixa neovascularização que até mesmo os melhores equipamentos de ultrassonografia disponíveis não conseguem identificar ou diferenciar essa vascularização de um fluxo sanguíneo normal ou de lesões benignas, como os fibroadenomas. Lesões de grau de malignidade intermediário tendem a apresentar algum fluxo interno, mas em quantidade menor do que lesões de grau maior de malignidade.

Um outro desafio são as lesões benignas com algumas características que as tornam mais ricamente vascularizadas que as lesões malignas.

A compressão exercida com o transdutor pelo examinador durante a realização do exame é um outro ponto a ser avaliado. A aplicação de uma compressão mais intensa poderá ocluir totalmente o fluxo sanguíneo no interior do tumor ou alterar os critérios usados na diferenciação de lesões malignas e benignas. Esse efeito é principalmente observado nas lesões de maior celularidade e menor desmoplasia, tornando-as mais compressíveis em comparação com as lesões mais desmoplásicas.

### **1.7 Sistema BI-RADS®**

O Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama (BI-RADS®) do Colégio Americano de Radiologia foi criado com o objetivo de padronizar os laudos dos diversos métodos de diagnóstico por imagem da mama, permitindo uma comunicação clara entre os diversos especialistas da doença mamária, consequentemente reduzindo desencontros na interpretação de imagens de mama e nas recomendações de conduta.

Os nódulos mamários são descritos, segundo BI-RADS®, com base em sua forma, orientação, margens, padrões de ecogenicidade e características acústicas posteriores.

A vascularização do nódulo, segundo a 5ª edição do BI-RADS®, é descrita como achados associados e definida como ausente a vascularização interna e vascularização periférica.

Os nódulos são classificados de acordo com os achados em:

- BI-RADS 0 (achado inconclusivo), necessitando complementação com outro método de diagnóstico;
- BI-RADS I (exame normal), com recomendação para acompanhamento de rotina;
- BI-RADS II (achados benignos), com recomendação semelhante ao BI-RADS I;
- BI-RADS III (achados provavelmente benignos), com recomendação para controle no intervalo de seis meses. Apresenta entre 0 e 2% de probabilidade de malignidade;
- BI-RADS IV (achados suspeitos), com recomendação de avaliação histopatológica. Retrata entre 2 e 95% de probabilidade de malignidade;
- BI-RADS V (achados altamente sugestivos de malignidade), com recomendação de avaliação histopatológica. Apresenta maior ou igual a 95% de probabilidade de malignidade;
- BI-RADS VI, com malignidade conhecida comprovada por biópsia.

Embora o léxico BI-RADS<sup>®</sup> tenha feito uma padronização das características das lesões mamárias, a avaliação BI-RADS<sup>®</sup> final das lesões mamárias é determinada, de certa forma, por decisão subjetiva do radiologista, levando-se em conta vários fatores, tendo obviamente, sempre como base o ACR BI-RADS<sup>®</sup> (CHOI et al., 2019).

## **1.8 Justificativa**

O câncer de mama é um tipo de neoplasia de maior frequência em mulheres no Brasil e no mundo, apresentando elevada incidência no Ceará. Apresenta elevada probabilidade de cura quando diagnosticado precocemente.

A ultrassonografia é um método útil para avaliar lesões mamárias, e quando associada ao Doppler colorido pode prever a malignidade da lesão e reduzir taxas de falso-positivo, reduzindo biópsias desnecessárias.

## **1.9 Pergunta de partida**

A avaliação pelo Doppler colorido em nódulos mamários tem características que podem ser associadas à malignidade?

## **1.10 Hipótese**

A presença de vascularização interna do nódulo é uma característica associada ao câncer de mama.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Identificar características ultrassonográficas e de Doppler em casos comprovados de carcinoma de mama.

### **2.2 Objetivos específicos**

- 1) Verificar se há critérios no estudo da vascularização interna da lesão ultrassonográfica que se associe ao diagnóstico histológico de câncer de mama.
- 2) Identificar variáveis ultrassonográficas associadas ao câncer de mama.
- 3) Identificar variáveis ultrassonográficas e de Doppler que caracterizem carcinoma de mama.



### 3 MATERIAL E MÉTODOS

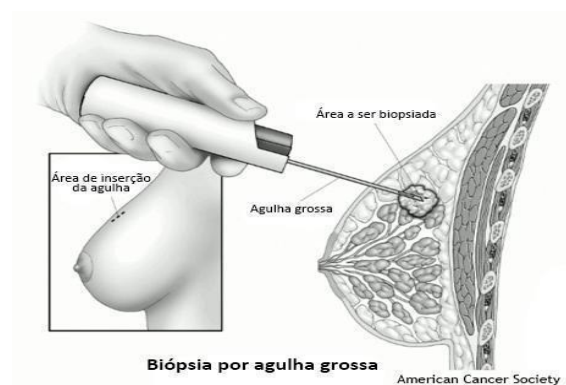
#### 3.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo descritivo e observacional de corte transversal, realizado em 115 mulheres que tinham diagnóstico de nódulo mamário e que foram submetidas ao estudo histopatológico, atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.

#### 3.2 População de estudo

Foram incluídas no estudo mulheres entre 23 e 83 anos, atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, com nódulo mamário visualizado pela ultrassonografia, com classificação, segundo BI-RADS®, grau IV ou V. As pacientes foram submetidas à biópsia percutânea da mama, *core biopsy*, com agulha grossa, acoplada a uma pistola especial para retirada de fragmentos de tecido para análise histopatológica (figura 13).

Figura 13 - *Core Biopsy* de lesão mamária



Fonte: AGUILAR, BAUAB, MARANHÃO (2009)

A biópsia foi realizada guiada pela ultrassonografia em tempo real, estando a paciente em decúbito dorsal e braços elevados. Foi feita a antisepsia local, e o procedimento foi realizado com anestesia local com xilocaína a 2%. O material foi armazenado em formol a 10%. Durante o procedimento, foram retirados cerca de três a cinco fragmentos.

Foram formados dois grupos de estudos, um constituído por casos positivos para malignidade e outro por casos negativos para malignidade no estudo histopatológico.

### 3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres atendidas na MEAC, com nódulo mamário e que aceitaram participar da pesquisa.

### 3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas mulheres grávidas, mulheres em tratamento de câncer de mama, mulheres que não se enquadravam em BI-RADS 4 ou 5, e as que não aceitaram participar da pesquisa.

### 3.5 Técnicas do exame de ultrassonografia

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados previamente ao procedimento invasivo para não alterar os achados. Todos foram realizados pelo mesmo profissional, com mais de 15 anos de experiência.

A paciente era posicionada em decúbito dorsal, com os braços elevados acima da cabeça. (figura 14) A pressão exercida com o transdutor sobre a mama examinada era a mínima possível para não ocluir os pequenos vasos pesquisados. Muitas vezes, era solicitado para a paciente a parada da respiração para não haver perda dos pequenos vasos.

Figura 14 - Realização do exame ultrassonográfico

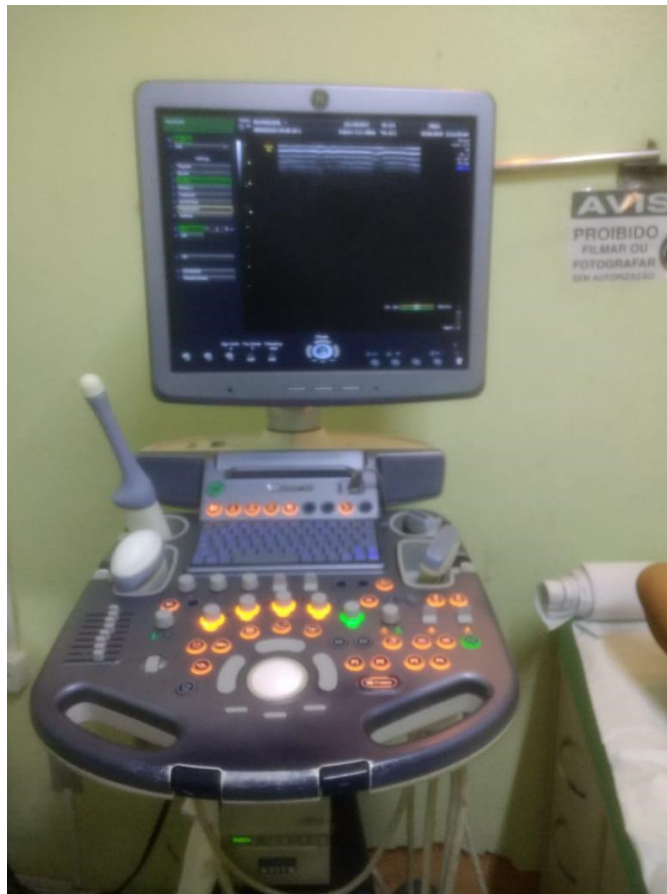


Fonte: Elaborado pelo autor.

A paciente permanecia sem falar durante o exame de Doppler, para evitar a produção de ruídos produzidos pelo frêmito vocal.

O aparelho utilizado para o exame ultrassonográfico era da marca *GE-Voluson* (figura 15), sendo utilizado sonda linear de 13 Mhz, considerada de alta frequência, adequada para estudo de estruturas superficiais, possibilitando melhor resolução (BERG; MENDELSON, 2014). Foi utilizado o *software HD-flow*, com os seguintes parâmetros: PRF=0,6 KHz; filtro de parede (WMF) = *Low* 1; frequência = *Low*; resolução de fluxo = *high*.

Figura 15 - Aparelho utilizado na pesquisa



Fonte: Elaborado pelo autor

O nódulo era avaliado primeiramente no modo B, em seguida pelo Doppler. No modo B, todas as características do nódulo apresentados pela 5ª edição do BI-RADS® do *American College of Radiology* foram analisados, como tamanho, forma, orientação, margem, padrão de ecogenicidade e característica acústica posterior.

A forma do nódulo, segundo BI-RADS<sup>®</sup>, era descrita como ovalada, arredondada ou irregular. O formato ovalado ou simplesmente oval pode apresentar duas ou três ondulações; já a forma redonda tem o diâmetro anteroposterior igual ao transversal; e a forma irregular, que não se apresenta nem redonda e nem oval, é mais frequentemente relacionada à malignidade.

A orientação do nódulo é a relação do maior eixo dele com a linha da pele, e é definida em paralela e não paralela. A orientação paralela, que seria mais larga do que alta, é uma característica da maioria dos nódulos benignos. Suas margens eram descritas como circunscritas ou bem definidas, característica geralmente relacionada à benignidade, microlobuladas, anguladas e espiculadas.

O padrão de ecogenicidade do nódulo era classificado em anecoico, hipoeicoico, isoecoico, hipereicoico e complexo (cístico/sólido).

O nódulo era denominado como anecoico quando não exibia ecos internos; hipoeicoico quando há menos ecogênicos que a gordura subcutânea; isoecoico quando tinha a mesma ecogenicidade da gordura subcutânea; hipereicoico quando for mais ecogênico que a gordura subcutânea; e complexos (cístico/sólido) muitas vezes relacionados à malignidade.

A característica acústica posterior do nódulo era definida a partir da ausência de característica, reforço acústico posterior e sombra acústica posterior.

Os nódulos que apresentavam uma ou mais das características tais como: forma irregular, maior eixo perpendicular à pele, margens não circunscritas (anguladas, microlobuladas ou indefinidas), calcificações finas em seu interior, sombra acústica posterior (exceto fibroadenoma calcificado identificado na mamografia), nódulos marcadamente hipoeicoicos ou complexos, eram classificados como BI-RADS 4. A subdivisão em 4A, 4B e 4C não foi utilizada no estudo tendo em vista que, segundo o ACR BI-RADS<sup>®</sup>, a recomendação para as três subdivisões consiste em diagnóstico tecidual. Os nódulos com forma irregular e margens espiculadas eram classificados como BI-RADS 5.

A classificação dos nódulos foi definida baseada no BI-RADS<sup>®</sup> e em estudos prévios (AGUILAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009; STAVROS, 2005; CHOI et al., 2019). Não foi incluído o estudo da vascularização como critério de classificação dos nódulos. Em seguida, era insondado o Doppler colorido com a avaliação da vascularização interna do nódulo.

A caixa de cor (ROI) foi ajustada para incluir o nódulo e uma pequena margem do tecido normal adjacente ao mesmo. A lesão era classificada quanto à vascularização, como ausente ou presente. Quando presente, a vascularização era classificada, quanto à sua distribuição, em periférica e central, podendo ser exclusivamente periférica ou exclusivamente central e periférica/central. Em relação à sua morfologia, em linear ramificante, pontual e

penetrante; e feita a análise espectral, com avaliação do índice de resistência (IR); índice de pulsatilidade (IP), e o pico sistólico em cm/s.

Os nódulos classificados em grau 4 e 5, segundo o BI-RADS<sup>®</sup>, eram encaminhados para a *core biopsy*, em que se obtinham fragmentos da lesão para estudo anatomopatológico. A recomendação do diagnóstico tecidual para as categorias 4 e 5 está estabelecida na 5ª edição do BI-RADS<sup>®</sup>.

O material obtido foi fixado em formol a 10% e enviado ao serviço de Patologia. Algumas pacientes com lesão BI-RADS 3 foram submetidas a *core biopsy* devido à história familiar de câncer de mama.

O material de *core biopsy* foi incluído em parafina e os blocos de parafina do tecido foram processados para corte de 4 micrometros, colocados em lâmina e corados com hematoxilina-eosina e montados com lamínula para diagnóstico morfológico em microscópio óptico por patologista experiente.

### 3.6 Análise estatísticas

Para investigar o efeito das variáveis no desfecho diagnóstico histopatológico, foram utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson e teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas; e o teste t de Student e teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas, condicionados à adesão a distribuição normal.

Foram ajustados modelos de regressão logística com as variáveis independentes distribuição e morfologia da vascularização interna e dependente o histopatológico. Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises foram feitas por meio de *software* R, versão 3.1.1.

### 3.7 Aspectos éticos

Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (APÊNDICE A) antes da realização do exame e foram informadas quanto ao objetivo, risco e benefício associados ao estudo, assegurando a inteira confidencialidade dos registros. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (CEP/MEAC) sob número: 2.855.509; data: 21/08/2018.

#### 4 RESULTADOS

Dos 115 nódulos biopsiados, 27 (23,47%) foram diagnosticados como malignos e 88 (76,52%) como benignos. Entre os resultados malignos, quatro eram carcinoma ductal *in situ*; 19 carcinomas ductal invasivo; dois carcinomas tubular e dois carcinomas lobular invasivo. Entre as lesões benignas, 31 eram fibroadenomas; 39 eram lesões não proliferativas, como adenose e fibrose; 13 lesões proliferativas sem atipias (cinco papilomas); duas lesões proliferativas com atipias, dois distúrbios inflamatórios e um tumor filoide.

Com relação aos dados sociodemográficos, pode se observar que o grupo de estudo teve uma idade média de 52,2 ( $\pm 13,8$ ) e o grupo-controle de 50,9 ( $\pm 11,2$ ) ( $p=0,212$ ). A terapia hormonal foi referida por 2/27 (7,41%) pacientes no grupo de estudo e 2/88 (2,27%) pacientes do grupo-controle ( $p=0,234$ ). Já a história pessoal e familiar de câncer de mama foram, respectivamente, 2/27 (7,41%) e 13/27 (48,15%) no grupo de estudo, e 12/88 (13,64%) e 37/88 (42,05%) no grupo-controle ( $p:0,514$  e  $0,576$ ), não significativo. O exame de ultrassonografia foi categorizado como diagnóstico em 24/27 (88,89%) e como rastreamento em 3/27 (11,11%) no grupo com resultado histopatológico de câncer (positivo); e como diagnóstico em 55/88 (62,50%) e como rastreamento em 33/88 (37,5%) no grupo-controle ( $p:0,010$ ). Havia mamografia prévia em 17/27 (62,96%) no grupo de estudo, e de 61/88 (69,32%) no grupo-controle ( $p:0,536$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise bivariada dos dados sociodemográficos e de histórico de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019

Variáveis	Histopatológico		p
	Maligno (n 27 (%))	Benigno (n 88 (%))	
Idade (Média ± Desvio Padrão)	54,2 ± 13,8	50,9 ± 11,2	0,212a
Terapia Hormonal			0,234d
Sim	2 (7,41%)	2 (2,27%)	
Não	25(92,59%)	86(97,73%)	
Hist. familiar câncer de mama			0,576c
Sim	13 (48,15%)	37 (42,05%)	
Não	14 (51,85%)	51 (57,95%)	
Hist. pessoal de câncer de mama			0,514d
Sim	2 (7,41%)	12 (13,64%)	
Não	25 (92,59%)	76 (86,36%)	
Indicação do US			0,010c
Diagnóstico	24 (88,89%)	55 (62,50%)	
Rastreamento	3 (11,11%)	33 (37,50%)	
Mamografia			0,536c
Sim	17 (62,96%)	61 (69,32%)	
Não	10 (37,04%)	27 (30,68%)	

a: Teste t de Student;

c: Teste Qui-quadrado de Pearson;

d: Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As características ultrassonográficas dos nódulos, conforme o diagnóstico histopatológico, são demonstradas na Tabela 2. Entre os casos positivos, a mediana do tamanho dos nódulos foi 1,5 cm (1,10-2,30); e entre o grupo-controle a mediana dos nódulos foi 0,90 cm

(0,70-1,30) ( $p<0,001$ ). Em relação à forma dos nódulos, no grupo de estudo 2/27 (7,41%) foram arredondados; 18/27 (66,67%) foram irregulares e 7/27 (25,93%) mostraram-se ovalados; no grupo-controle as formas arredondadas, irregulares e ovaladas foram, respectivamente, 4/88 (4,55%), 6/88 (6,82%) e 78/88 (88,64%) ( $p<0,001$ ). O maior diâmetro do nódulo em relação à pele, ou seja, paralela ou não paralela à pele para o grupo de estudo foi, respectivamente, 1/27 (3,7%) e 26/27 (96,3%); e para o grupo-controle foi 3/88 (3,4%) e 85/88 (96,6%), sem significância estatística. No que diz respeito às margens dos nódulos estudados, as margens circunscritas no grupo positivo foi 1/27 (3,7%), e no grupo-controle foi 19/88 (21,6%); as margens microlobuladas no resultado positivo foi 12/27 (44,4%); e no resultado negativo foi 43/88 (48,9%); as margens anguladas nos casos positivos foram 2/27 (7,4%), e com resultado negativo 24/88 (27,3%). Nas margens indistintas, os resultados foram, respectivamente, para o grupo de estudo e grupo-controle: 1/27 (3,7%) e 2/88 (2,3%). Em relação às margens espiculadas, o grupo em estudo foi 11/27 (40,7%); e o grupo-controle 0/88 (0%) ( $p<0,001$ ). No critério padrão de eco interno, o tipo complexo para o grupo de estudo mostrou de 2/27 (7,4%), e para o grupo negativo 13/88 (14,8%). O padrão heterogêneo mostrou resultado, respectivamente, para o grupo positivo e o grupo negativo de 11/27 (40,7%) e 12/88 (13,6%). Já para a característica padrão interno hipocóico, o grupo de estudo foi 14/27 (51,9%), e o grupo controle 63/88 (61,6%) ( $p:0,008$ ). Na variável padrão de eco posterior, a variável ausente foi para o grupo positivo 23/27 (85,2%) e para o grupo-controle 83/88 (94,3%). A variável reforço acústico posterior foi de 0/27 (0%) para o grupo positivo, e para o grupo-controle 2/88 (2,3%). O critério sombra acústica posterior mostrou os seguintes resultados: grupo positivo 4/27 (14,8%) e 3/88 (3,4%) ( $p:0,103$ ). Em relação aos linfonodos axilares, no grupo de estudo 4/27 (14,81%) encontraram-se alterados e 23/27 (85,19%) normais. No grupo-controle, os resultados foram, respectivamente, 5/27 (5,68%) e 83/88 (94,32%) ( $p:0,211$ ). A classificação BI-RADS 4 mostrou para o grupo de estudo 17/27 (62,96%) e BI-RADS 5 10/27 (37,04%). Para o grupo-controle, o resultado foi, respectivamente, 87/88 (98,86%) e 1/88 (1,14%) ( $p<0,001$ ).



Tabela 2 - Análise bivariada dos dados relacionados às características ultrassonográficas dos nódulos no modo B de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019

Variáveis	Histopatológico		p
	Maligno (n 27 (%))	Benigno (n 88 (%))	
Tamanho	1,50 (1,10-2,30)	0,90 (0,70-1,30)	0,001b
Forma			<0,001d
Arredondada	2 (7.41%)	4 (4.55%)	
Irregular	18 (66.67%)	6 (6.82%)	
Ovalado	7 (25.93%)	78 (88.64%)	
Orientação			>0,999d
Não paralela	1 (3.7%)	3 (3.4%)	
Paralela	26 (96.3%)	85 (96.6%)	
Margens			<0,001d
Circunscritas	1 (3.7%)	19 (21.6%)	
Microlobuladas	12 (44.4%)	43 (48.9%)	
Anguladas	2 (7.4%)	24 (27.3%)	
Indistintas	1 (3.7%)	2 (2.3%)	
Espiculadas	11 (40.7%)	0 (0%)	
Padrão de Eco interno			0,008c
Complexo (sólido/cístico)	2 (7.4%)	13 (14.8%)	
Heterogêneo	11 (40.7%)	12 (13.6%)	
Hipoecoico	14 (51.9%)	63 (61,6%)	
Padrão de eco posterior			0,103d
Ausente	23 (85.2%)	83 (94,3%)	
Reforço acústico posterior	0 (0%)	2 (2.3%)	

Sombra acústica posterior	4 (14.8%)	3 (3.4%)	
Linfonodos			0,211d
Alterados	4 (14.81%)	5 (5.68%)	
Normais	23 (85.19%)	83 (94.32%)	
BI-RADS			<0,001d
4	17 (62.96%)	87 (98.86%)	
5	10 (37.04%)	1 (1.14%)	

a: Teste t de Student;

b: Teste de Mann-Whitney;

c: Teste Qui-quadrado de Pearson;

d: Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O estudo dopplerfluxométrico dos nódulos comparando casos do diagnóstico histopatológico positivo com os grupos-controle são observados na Tabela 3.

No que diz respeito à variável vascularização interna presente ou ausente, observou-se que no grupo positivo 1/27 (3,7%) apresentaram vascularização ausente, enquanto 26/27 (96,3%) exibiram vascularização interna. No grupo-controle, os resultados foram, respectivamente, 49/88 (55,7%) e 39/88 (44,3%) ( $p=0,001$ ). Na variável distribuição periférica, dentre o grupo positivo 24/27 (88,89%) exibiram vascularização periférica e 3/27 (11,11%) não exibiram. Dentre o grupo-controle 39/88 (44,32%) exibiram vascularização periférica e 49/88 (55,68%) não exibiram ( $p<0,001$ ). A variável distribuição central mostrou os seguintes resultados para o grupo de estudo: 15/27 (55,56%) mostraram vascularização central e 12/27 (44,44%) não exibiram. Entre o grupo-controle, 5/27 (5,68%) mostraram fluxo central e 83/88 (94,32%) não apresentaram fluxo central. No que diz respeito à morfologia dos vasos internos, a variável morfologia linear dentre os casos positivos: 6/27 (22,22%) apresentaram e 21/27 (77,78%) não exibiam essa morfologia. Para os casos negativos, os resultados foram, respectivamente, 22/88 (25,00%) e 66/88 (75,00%) ( $p=0,769$ ). Na morfologia puntiforme, entre os grupos positivos 3/27 (11,11%) exibiam morfologia puntiforme, e 24/27 (88,89%) não exibiam. Dentre o grupo-controle, os resultados foram, respectivamente, 12/88 (13,64%) e 66/88 (86,36%) ( $p>0,999$ ). Com relação à morfologia ramificante, observa-se entre o grupo positivo 5/27 (18,52%) apresentaram e 22/27 (81,48%) não apresentaram. Entre os casos-controle 5/88 (5,68%) apresentaram e 83/88 (94,32%) não apresentaram, ( $p=0,053$ ). A morfologia penetrante mostrou que dentre os casos positivos 17/27 (62,96%) exibiram essa

morfologia, e 10/27 (37,04%) não exibiram. Entre o grupo-controle, os números foram, respectivamente, 6/88 (6,82%) e 82/88 (93,18%) ( $p < 0,001$ ).

Tabela 3 - Análise bivariada dos dados relacionados às características dopplerfluxométricas dos nódulos de pacientes com câncer de mama e grupo-controle atendidas no serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza-CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019

Variáveis	Histopatológico		p
	Maligno (n 27 (%))	Benigno (n 88 (%))	
VI Vascularização			0,001c
Ausente	1 (3.7%)	49 (55.7%)	
Presente	26 (96.3%)	39 (44,3%)	
VI Distribuição Periférica			<0,001d
Sim	24 (88.89%)	39 (44.32%)	
Não	3 (11.11%)	49 (55.68%)	
VI Distribuição Central			<0,001d
Sim	15 (55.56%)	5 (5.68%)	
Não	12 (44.44%)	83 (94.32%)	
VI Morfologia Linear			0,769c
Sim	6 (22.22%)	22 (25.00%)	
Não	21 (77.78%)	66 (75.00%)	
VI Morfologia Puntiforme			>0,999d
Sim	3 (11.11%)	12 (13.64%)	
Não	24 (88.89%)	76 (86.36%)	
VI Morfologia Ramificante			0,053d
Sim	5 (18.52%)	5 (5.68%)	
Não	22 (81.48%)	83 (94.32%)	
VI Morfologia Penetrante			<0,001c

Sim	17 (62.96%)	6 (6.82%)
Não	10 (37.04%)	82 (93.18%)

- a: Teste t de Student;  
b: Teste de Mann-Whitney;  
c: Teste Qui-quadrado de Pearson;  
d: Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na tabela 4, são apresentados os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) das variáveis vascularização presente/ausente, distribuição periférica, distribuição central e morfologia penetrante, em que se pode observar para variável vascularização presente/ausente os seguintes valores, respectivamente: 96%, 56%, 40% e 98%. Para a variável distribuição periférica, foram encontrados os seguintes resultados para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN: 88%, 55%, 39% e 94%, respectivamente. Em relação à variável distribuição central, encontrou-se 55%, 94%, 75% e 87%, respectivamente. E para a variável morfologia penetrante, 62%, 93%, 73% e 89%, respectivamente, para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

Tabela 4 - Estudo da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN na avaliação ultrassonográfica e dopplerfluxométrica dos nódulos mamários para o diagnóstico histológico de câncer de mama

Variável	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	P
Vascularização (presente/ausente)	96%	56%	40%	98%	0,001
Distribuição periférica	88%	55%	38%	94%	< 0,001
Distribuição central	55%	94%	75%	87%	< 0,001
Morfologia Penetrante	62%	93%	73%	89%	< 0,001

Fonte: Elaborada pelo autor

Na análise multivariada, com as variáveis do tipo de distribuição, a presença de distribuição central apresentou uma *odds ratio* (OR) de 13,58 (3,96-46,51) ( $p < 0,001$ ). Já para a presença de distribuição periférica, o OR foi de 5,96 (1,53 - 23,24) ( $p: 0,010$ ) (Tabela 5).

Tabela 5 - Modelo de regressão logística da distribuição vascular do nódulo entre pacientes do grupo de estudo e grupo-controle atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza/CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019

Variáveis independentes: VI-Distribuição	OR (IC95%)	P
Periférica	5,96 (1,53 - 23,24))	0,010
Central	13,58 (3,96 - 46,51)	<0,001

VI: Vascularização Interna

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 6 - Avaliação da Vascularização Interna dos nódulos de mama entre pacientes com diagnóstico positivo para câncer de mama e grupo-controle atendidas no ambulatório de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Fortaleza/CE), no período de setembro de 2018 a agosto de 2019

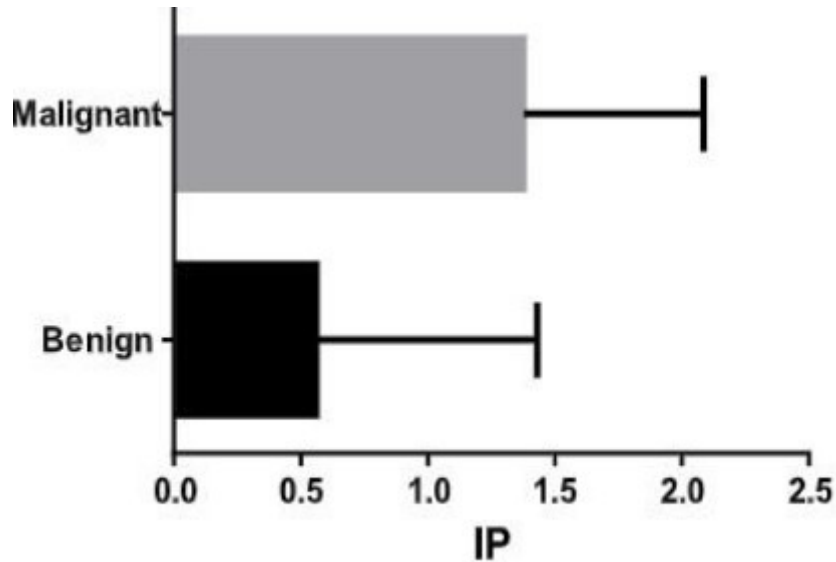
Variáveis independentes: VI-Morfologia	OR (IC95%)	P
Ramificante	1,85 (0,31 - 10,99))	0,495
Penetrante	23,19 (7,07 - 75,99)	< 0,001
Puntiforme	1,66 (0,34 - 8,12)	0,529

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na análise multivariada das variáveis morfologia do vaso interno dos nódulos, o tipo penetrante mostrou associação significativa com o diagnóstico histopatológico positivo (OR: 23,19 [7,07-75,99],  $p < 0,001$ ).

A análise do índice de pulsatilidade comparada com o diagnóstico histopatológico de lesão, como maligna e benigna, mostrou índices significativamente mais elevados nas lesões malignas ( $p < 0,0001$ .) (figura 16).

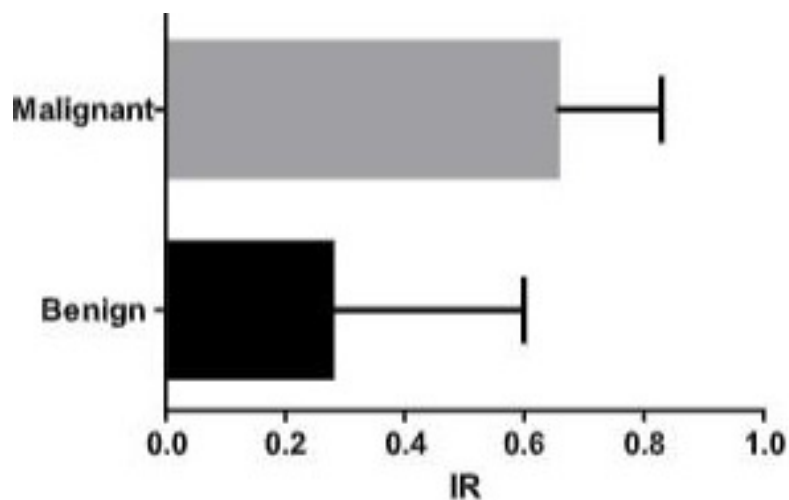
Figura 16 - Análise do índice de pulsatilidade em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas (n = 27) e benignas (n = 88) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%)



Fonte: Elaborada pelo autor.

A (figura 17) mostra os níveis de índice de resistência entre lesões malignas e benignas, com maiores valores entre o grupo de malignos ( $p < 0,0001$ ).

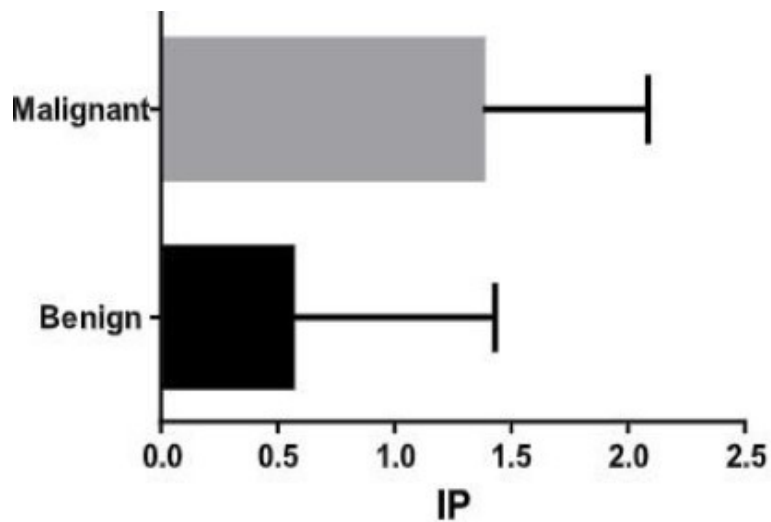
Figura 17 - Análise do índice de resistência em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas (n = 27) e benignas (n = 88) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%)



Fonte: Elaborada pelo autor.

Já a (figura 18) exibe a análise estatística dos níveis de pico sistólico para os grupos malignos e benignos, com valores elevados para o grupo de malignos, com significância estatística ( $p < 0,0001$ )

Figura 18 - Estudo do pico sistólico por Doppler colorido em lesões de mama histologicamente classificadas como malignas ( $n = 27$ ) e benignas ( $n = 88$ ) (teste de Mann-Whitney para intervalo de confiança de 95%)



Fonte: Elaborada pelo autor.

## 5 DISCUSSÃO

O câncer de mama é um tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos, e apesar de importantes avanços em pesquisa, ainda permanece um grande problema de saúde (ANASTASIADI et al., 2017).

A detecção precoce continua sendo a pedra angular do controle do câncer de mama (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). A ultrassonografia tem grande importância no diagnóstico das patologias mamárias e é considerada um efetivo método complementar à mamografia no *screening* do câncer mamário (CHOI et al., 2019). A ultrassonografia de alta frequência é a primeira escolha na avaliação de lesões mamárias palpáveis (YONGFENG et al., 2016). É um método que oferece resolução aceitável, não invasivo, baixo custo e conveniência quando comparado à ressonância magnética (YONGFENG et al., 2016).

Suas indicações compreendem ainda a avaliação de nódulos circunscritos visíveis na mamografia, lesões palpáveis sem expressão mamográfica, auxílio diagnóstico nas assimetrias focais e como método de rastreamento em pacientes com densidade mamária elevada aumentada, na busca de lesões ocultas (SCHMILLEVITCH et al., 2009).

A angiogênese tumoral exerce papel essencial no desenvolvimento do tumor, crescimento e metástase dos cânceres de mama. Essa angiogênese é identificada por meio do estudo histopatológico de *espécimen* de tecido mamário, sendo observada a densidade microvascular (PARK et al., 2018). Esses microvasos podem ser estudados por meio de métodos não invasivos como o Doppler colorido (PARK et al., 2018). Entretanto, a função do Doppler colorido/*power* Doppler associado à ultrassonografia em escala de cinza, na diferenciação de lesões mamárias benignas e malignas, ainda não está bem definida.

Neste estudo para análise da associação dos achados da ultrassonografia e Doppler colorido, foram estudados dois grupos de mulheres que, por indicação a partir das características ultrassonográficas do nódulo (BI-RADS 4 e 5), foram submetidas à biópsia percutânea (*core biopsy*) guiada pelo método ultrassonográfico. A idade em ambos os grupos não demonstrou diferença. Tais achados foram importantes para evitar vieses na avaliação das associações e foram concordantes com outros estudos de desenho semelhante (YONGFENG et al., 2016; MA et al., 2015).

A referência do uso de terapia hormonal (TH), da mesma forma, não foi diferente entre os grupos. Estudos prévios (PARDINI, 2014; BORGES et al., 2019) já demonstraram que



o efeito da TH no surgimento do câncer de mama depende do tipo de terapia administrada, dose e tempo de reposição. Infelizmente, não foi possível ter acesso a esses detalhes.

Outro fator estudado entre os grupos com diagnóstico positivo para câncer e controle (diagnóstico negativo para câncer) foi história familiar e pessoal do câncer, tendo sido observada a falta de diferença significativa entre os grupos estudados. Em estudo de revisão (LIAW et al., 2019), a história familiar para câncer de mama foi fator importante no aumento do risco, levando-se em consideração outras variáveis, como idade, paridade e tabagismo.

Os exames de ultrassonografia foram divididos em dois tipos conforme a indicação: diagnóstico e rastreamento. A maioria, em ambos os grupos, teve como indicação o diagnóstico, enquanto para a minoria, em ambos os grupos, a indicação foi o rastreamento. No grupo cujo resultado histopatológico foi positivo para malignidade, a indicação do exame ultrassonográfico como método de diagnóstico foi significativamente maior do que como método de rastreio. Esse resultado sugere a importância da ultrassonografia muito mais como diagnóstica do que como *screening* de câncer de mama.

A análise estatística da variável morfológica tamanho mediano dos nódulos estudados mostrou associação significativa com o diagnóstico histopatológico positivo. Esse desfecho está em concordância com resultados mostrados em estudos de YONGFENG et al., 2016; CHANG et al., 2013, que apresentaram que o tamanho dos nódulos malignos era significativamente maior que das lesões benignas. Em YONGFENG et al., 2016, o tamanho médio foi de 16,76 mm +- 9,20 para lesões malignas; e 14,23 mm +-9.03 para benignos. Não sendo, entretanto, estatisticamente significante (p:0.14), discordante com o resultado significativo mostrado no presente estudo (p:0,001). Isso pode ser explicado pela característica que alguns tumores apresentam de permanecerem pequenos, por serem menos angiogênicos (KUMAR et al., 2016). Essa discordância também poderia ser explicada pela característica da população estudada no presente estudo, formada por pacientes de baixo poder aquisitivo, que não apresentam fácil acesso aos serviços públicos mais especializados, retardando o diagnóstico.

A variável morfológica forma do nódulo apresentou importante associação com o resultado histopatológico positivo (p<0,001). Esse achado encontra-se em concordância com estudo realizado por IBRAHIM et al., 2016, mostrando significativa associação estatística da forma irregular com o resultado histopatológico positivo. Um estudo realizado por FERRE; PARE; MESUROLLE, 2017 também mostrou que em 53 casos de carcinoma retroareolar de mama, 44 (83%) apresentaram forma irregular. Esse resultado entra em concordância com a classificação descrita na 5ª edição do BI-RADS® ACR.

A variável orientação do nódulo em relação à pele, paralela e não-paralela, não teve significância estatística, estando de acordo com o trabalho de (IBRAHIM, 2016).

As margens das lesões tiveram associação significativa com o resultado histopatológico positivo, com  $p < 0,001$ . As margens espiculadas e microlobuladas tiveram maior associação com malignidade (40,7% e 44,4%, respectivamente). Em estudo realizado por FERRE; PARE; MESUROLLE, 2017, de 53 lesões malignas, 50 tinham margens não circunscritas (94%); em estudo realizado por IBRAHIM et al., 2016, margens não circunscritas tiveram um elevado valor preditivo positivo para malignidade; em que podem estar incluídas, as microlobuladas, anguladas, indistintas e espiculadas, segundo a classificação da 5ª edição do BI-RADS® do Colégio Americano de Radiologia.

Na variável padrão de eco-interno, a eco textura hipoeoica apresentou significância estatística ( $p=0,008$ ). O achado foi concordante com o estudo realizado por Park et al. 2018. Em relação a característica acústica posterior, no presente estudo não houve significância estatística com resultados histopatológicos positivo. Discordante com estudo realizado por Park et al. 2018 onde em 53 lesões malignas, 45 (85%) apresentaram sombra acústica posterior.

O Doppler colorido é usado largamente para a avaliação da vascularização nas lesões mamárias (XIAO et al., 2016), porém não existe até o presente momento, uma padronização de critérios na avaliação ao Doppler para classificação de malignidade ou benignidade (PARK et al., 2018). Assim, considera-se a possibilidade de que a avaliação do Doppler deveria ser estudada com uma potencial associação de determinadas alterações com o carcinoma de mama, tendo em conta que as lesões malignas induzem neovascularização (YONGFENG et al., 2016).

Em relação à presença ou ausência de vascularização interna nos nódulos, houve uma associação significativa com diagnóstico de malignidade ( $p=0,012$ ). No total de 27 nódulos malignos, 61% exibiram vascularização interna. O estudo mostrou uma elevada sensibilidade (96%) e baixa especificidade (56%). O valor preditivo positivo foi de 40% e valor preditivo negativo de 98%. Esse elevado VPN pode ser explicado pela baixa prevalência de casos falso-negativos mostrados no estudo. Em estudo realizado por XIAO et al., 2016, 132 lesões de mama analisadas com Doppler foram estudadas, retrospectivamente. Das 58 lesões malignas, apenas três não exibiam vascularização interna em relação à mesma técnica utilizada no presente estudo. Em estudo realizado por YONGFENG et al., 2016, foi feita uma avaliação semiquantitativa do fluxo no interior do nódulo, mostrando que o sinal de fluxo foi observado em 38 de 41 lesões malignas (92,6%), com sensibilidade, especificidade, VPP e VPN,

respectivamente, de 73,2%, 84,0%, 66,7% e 87,8%. Já em estudo realizado por SVENSSON; PANDIAN; HASHIMOTO, 2010, observou-se que a presença de vascularização foi demonstrada em 95% dos cânceres e em 46% das lesões benignas, em concordância com atual estudo. Ainda se concluiu que esse resultado conduziu a uma pobre especificidade para excluir fibroadenomas, quando foram analisadas apenas a presença de vascularização dentro da lesão por si só. A análise da morfologia vascular melhorou a sensibilidade para identificar cânceres com uma mínima redução na especificidade. Os autores consideraram que a melhora tecnológica seria um importante fator na melhora da sensibilidade. Nesse estudo, eles concluíram que a presença de vascularização da lesão por si só não é mais um bom preditor de malignidade. Devido ao aumento da sensibilidade do Doppler associada a melhoramentos na tecnologia dos aparelhos de ultrassom, a vascularização dos nódulos se tornou mais facilmente detectável.

No presente estudo, não foram avaliados semiquantitativamente os microvasos intratumorais, seguindo a orientação do BI-RADS<sup>®</sup> ACR, 5ª edição, que classifica somente em vascularização interna ausente, vascularização interna presente e a distribuição dos vasos (BI-RADS<sup>®</sup>).

A distribuição dos vasos no interior dos nódulos apresentou associação significativa com o diagnóstico histopatológico de malignidade, com  $p < 0,001$ . No estudo atual, dos 27 nódulos malignos, 88,89% apresentaram distribuição periférica; e 55,56% mostraram distribuição central.

Neste estudo, evidenciou-se que a presença da distribuição periférica aumenta a chance de diagnóstico histopatológico positivo em 5,96 vezes. Já a distribuição central aumenta a chance de diagnóstico histopatológico positivo em 13,58 vezes. Esse achado encontra-se em concordância com estudo de YONGFENG et al., 2016, que evidenciou mais microvasos no centro das lesões malignas, com sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de, respectivamente, 85,4%, 92,6%, 83,3% e 93,5%. Em estudo realizado por PARK et al., 2018, mostrou-se a distribuição vascular central e periférica nas lesões malignas. O presente estudo é concordante com esse achado. Em relação à variável morfologia vascular, observou-se nesta pesquisa que dos resultados positivos para malignidade, 62,96% apresentaram a morfologia penetrante; mostrando ainda uma elevada especificidade e valor preditivo negativo (93% e 89%, respectivamente). Na análise multivariada das variáveis morfologia, do fluxo interno dos nódulos, o tipo penetrante se mostrou significativo para o diagnóstico histopatológico positivo,  $p < 0,001$ ; em que a morfologia penetrante do vaso corresponde a chance de 23,19 vezes de resultado positivo do que os nódulos que não apresentam vasos de morfologia penetrante. A

morfologia dos vasos de lesões sólidas de mama no *power* Doppler foi descrita pela primeira vez por Raza e Baum (1997), que evidenciaram que a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos vasos penetrantes em predizer malignidade foi, respectivamente, 68%, 95%, 85% e 88%. Estando o resultado do presente estudo concordante com essa pesquisa.

O presente estudo também foi concordante com estudo realizado por IBRAHIM et al., 2016, que mostrou uma significativa correlação entre a presença de vasos penetrantes e malignidade ( $p < 0,05$ ). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da presença de vasos penetrantes em predizer malignidade foram, respectivamente, 76,5%, 80%, 76,5% e 80,0%, no estudo acima descrito. Neste estudo, mostrou-se melhores resultados na especificidade e no valor preditivo positivo, como consequência de menor quantidade de casos falso-positivos.

Ainda no estudo de IBRAHIM et al., 2016, foi calculado o grau de penetração vascular dentro da lesão mamária, mas não houve correlação significativa entre o grau de penetração dos vasos e o diagnóstico de malignidade ( $p > 0,05$ ). Neste trabalho, concluiu-se que apenas a presença de vasos penetrantes é um bom preditor de malignidade; não havendo a necessidade de calcular o grau de penetração dos vasos. Ainda no trabalho de IBRAHIM et al., 2016, mostrou-se que a presença de vasos penetrantes associada às características morfológicas suspeitas do nódulo produzia uma acurácia diagnóstica melhor. O número de falso-positivos foi mais baixo quando realizada a avaliação combinada de achados suspeitos no modo B e vasos penetrantes.

No trabalho realizado por YONGFENG et al., 2016, vasos penetrantes foram observados em 37 de 41 lesões malignas, com uma sensibilidade para diagnóstico de malignidade de 90,2% e uma especificidade de 62,8%. No estudo realizado por PARK et al., 2016, em 21 casos de câncer de mama, 16 tumores apresentaram vasos penetrantes (76,2%). No estudo realizado por PARK et al., 2018, a morfologia dos vasos malignos, incluindo penetrantes e ramificantes, mostrou maior especificidade quando comparada à distribuição (86,9% e 44,8%).

No atual estudo, as demais variáveis morfológicas, tais como: linear, puntiforme e ramificante, não apresentaram associação significativa com o resultado histopatológico positivo. No estudo apresentado por XIAO et al., 2016, 78,6% das lesões benignas apresentaram vasos lineares.

No que diz respeito à análise da curva espectral no presente estudo, observou-se que as lesões com resultado histopatológico positivo para malignidade mostraram índice de

resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e pico sistólico mais elevados quando avaliados pelo teste de Mann-Whitney, com  $p < 0,0001$ . Nessa variável, os resultados deste trabalho mostraram-se concordantes com estudo realizado por YONGFENG et al., 2016, em que o pico sistólico e o índice de resistência (IR) foram significativamente mais elevados em lesões malignas que em lesões benignas ( $p=0,007$  e  $0,000$ , respectivamente). Em estudo realizado por SCHMILLEVITCH et al., 2009, foi observada a diferença estatisticamente significativa para os valores do IR; com os resultados malignos evidenciando IR significativamente mais elevados quando comparados aos resultados benignos ( $0,80$  versus  $0,61$ , respectivamente, com  $p < 0,001$ ).

O motivo desses elevados índices pode ser explicado pelo aumento da pressão hidrostática na matriz extracelular, devido à elevada quantidade de ácido hialurônico (STAVROS, 2005). Em estudo realizado por MANSOUR, 2013, foi feita a análise com Doppler do IR da artéria torácica lateral, evidenciando a diferença estatisticamente significativa entre o IR da artéria torácica lateral da mama com lesão maligna e da mama sem lesão; não houve diferença estatisticamente significante entre os casos benignos. Ainda nesse estudo realizado por MANSOUR, 2013, o valor do IR da artéria torácica lateral nos grupos malignos foi significativamente mais baixo, com um valor de corte de  $0,67$ , sendo preditor de malignidade. Vale salientar que no atual estudo, apenas o IR do vaso intratumoral foi avaliado. Algumas limitações do presente estudo podem ser atribuídas ao fato de a ultrassonografia ser um método totalmente operador dependente, e por se trabalhar com microvasos, que muitas vezes um discreto aumento da pressão feita com a sonda sobre a lesão em estudo poderia ocorrer a oclusão dos microvasos, levando a falsa avascularidade do nódulo, assim como discretos movimentos respiratórios realizados pela paciente, dificultando a avaliação dos índices fluxométricos. E ainda se pode ter lesões com menor celularidade e grau de malignidade que geram uma quantidade menor de fatores de angiogênese, consequentemente uma baixa neovascularização que até mesmo os melhores equipamentos de ultrassonografia disponíveis não conseguem detectar ou diferenciar essa vascularização de um fluxo sanguíneo normal ou de lesões benignas, como os fibroadenomas (STAVROS, 2005).

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que podemos identificar características ultrassonográficas combinadas ao Doppler colorido em casos comprovados histopatologicamente de câncer de mama, tais como: a presença de fluxo periférico, fluxo central, a presença de vasos penetrantes e elevados índices de resistência, índices de pulsatilidade e pico sistólico. Podendo representar informações adicionais a serem levadas em consideração na seleção de lesões indicadas para estudo histopatológico.

Em conclusão, o método ultrassonográfico convencional associado ao Doppler colorido é útil na avaliação e também na diferenciação de lesões mamária benignas e malignas. Essa associação oferece informações adicionais que devem fazer parte da rotina dos exames ultrassonográficos de mama.

## REFERÊNCIAS

- ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Ed.). **Textbook of Cancer Epidemiology**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.
- AGUILAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: Diagnóstico por Imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Atlas BI-RADS do ACR: Sistema de Laudos e Registros de Dados de Imagem da Mama**. 5.ed. São Paulo: Manole LTDA, 2016.
- ANASTASIADI, Z. et al. Breast cancer in young women: an overview. **Updates Surg.**, v. 69, n. 3, p. 313-317, 2017.
- BERG, W. A. et al. **Diagnostic Imaging: breast**. Philadelphia: Elsevier, 2006.
- BERG, W. A.; MENDELSON, E. B. Technologist-performed handheld screening breast US imaging: how is it performed and what are the outcomes to date? **Radiology.**, v. 272, n. 1, p. 12-27, 2014.
- BORGES, M. F. et al. Terapia de reposição hormonal como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama: uma revisão de literatura. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 2, n. 4, p. 3651-3653, 2019.
- BRANDÃO, A. **Ressonância Magnética da Mama**. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.
- CHANG, J. M. et al. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 201, n. 2, p. W347-W356, 2013.
- CHOI, E. J. et al. Interobserver agreement in breast ultrasound categorization in the Mammography and Ultrasonography Study for Breast Cancer Screening Effectiveness (MUST-BE) trial: results of a preliminary study. **Ultrasonography.**, v. 38, n. 2, p. 172-180, 2019.
- DURAND, M. A.; HOOLEY, R. J. Implementation of whole-breast screening ultrasonography. **Radiol. Clin. North Am.**, v. 55, n. 3, p. 527-539, 2017.
- FERRE, R.; PARE, M.; MESUROLLE, B. Ultrasound features of retroareolar breast carcinoma. **Diagn. Interv. Imaging.**, v. 98, n. 5, p. 409-413, 2017.
- GARTLEHNER, G. et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 4, CD009632, 2013.

GREENWOOD, H. I. et al. Clinical breast magnetic resonance imaging: technique, indications, and future applications. **Semin. Ultrasound. CT MR.**, v. 39, n. 1, p. 45-59, 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. **Cell.**, v. 100, n. 7, p. 57-70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HASHMI, A.; ACKERMAN, S.; IRSHAD, A. Color Doppler sonography: characterizing breast lesions. **Imaging Med.**, v. 2, n. 2, p. 151-163, 2010.

IBRAHIM, R. et al. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler: value of penetrating vessels as a predictor of malignancy. **Singapore Med. J.**, v. 57, n. 11, p. 364-640, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017.

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, volumes 1 to 123<sup>a</sup>**. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2018.

KETTLER, M. D. Anatomy. In: BERG, W. A. et al. **Diagnostic Imaging: breast**. Philadelphia: Elsevier, 2006. cap. 1 p. 1-35.

KOPANS, D. B. **Diagnóstico por Imagem da Mama**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças**. 9 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

LIAW, Y. Y. et al. A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer. **Breast J.**, 2019. No prelo.

MA, Y. et al. Microvascular imaging (SMI) in detecting blood flow signals of breast lesions: a preliminary study comparing smi to color Doppler flow imaging. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 36, e1502, 2015.

MANSOUR, G. M. Vascularity of a breast lump. **Open J. Obstet. Gynecol.**, v. 3, n. 9, p. 658-662, 2013.

MIDDLETON, W. D.; KURTZ, A. B.; HERTZBERG, B. S. Física Prática. In:\_\_\_\_\_. **Requisitos em ultrassonografia mamária**. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 1, p. 3 a 27.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.58, n.2, p.172-181, 2014.



PARK, A. Y. et al. An Innovative Ultrasound Technique for Evaluation of Tumor Vascularity in Breast Cancers: Superb Micro-Vascular Imaging. **J. Breast Cancer.**, v. 19, n. 2, p. 201-2013, 2016.

PARK, A.Y. et al. The utility of ultrasound superb microvascular imaging for evaluation of breast tumour vascularity: comparison with colour and power Doppler imaging regarding diagnostic performance. **Clin. Radiol.**, v. 73, n. 3, p. 304-311, 2018.

RAZA, S.; BAUM, J. K. Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US. **Radiology.**, v. 203, n. 1, p. 164-168, 1997.

SANTOS, H. C.; AMARAL, W. N.; TACON, K. C. A história da ultrassonografia no Brasil e no mundo. **Rev. Dig.**, ano 17, n. 167, 2012. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd167/a-historia-da-ultrassonografia.htm> . Acesso em: 25 NOV. 2019.

SCHMILLEVITCH, J.; et al. Utilization of vascular resistance index in the differentiation between benign and malignant breast nodules. **Radiol. Bras.**, v. 42, n. 4, p. 241-244, 2009.

SILVA, M. M; SILVA, V. H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. **Arq. Med. ABC.**, v. 30, n. 1, p. 11-18, 2005.

STAVROS, A. T. **Ultrassonografia de Mama**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SVENSSON, W. E.; PANDIAN, A. J.; HASHIMOTO, H. The use of breast ultrasound color Doppler vascular pattern morphology improves diagnostic sensitivity with minimal change in specificity. **Ultraschall. Med.**, v. 31, n. 05, p. 466-474, 2010.

TIRONA, M. T.; SEHGAL, R.; BALLESTER, O. Prevention of breast cancer (part I): epidemiology, risk factors, and risk assessment tools. **Cancer Invest.**, v. 28, n. 7, p. 743-750, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Breast cancer: prevention and control**. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. Acesso em: 25 nov. 2019.

XIAO, X. Y. et al. Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast-enhanced ultrasonographic microvascular imaging. **Br. J. Radiol.**, v. 89, n. 1066, p. 20160546, 2016.

YONGFENG, Z. et al. Application of a novel microvascular imaging technique in breast lesion evaluation. **Ultrasound. Med. Biol.**, v. 42, n. 9, p. 2097-2105, 2016.

ZHAN, J. et al. Superb Microvascular Imaging—A new vascular detecting ultrasonographic technique for avascular breast masses: A preliminary study. **Eur. J. Radiol.**, v. 85, n. 5, p. 915-921, 2016.

## **APÊNDICE – A TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada por mim, Maria de Fátima Saraiva Gonçalves, médica e servidora da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), mestranda do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), a participar, voluntariamente, da pesquisa que estou desenvolvendo, intitulada: Achados na Ultrassonografia combinada ao Doppler colorido comparados ao diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama.

Esta pesquisa pretende avaliar a contribuição da vascularização interna do nódulo em confirmar a malignidade do mesmo.

Sua participação consiste em, após ser avaliada no ambulatório de mastologia, será encaminhada ao setor de ultrassonografia, sendo realizada a ultrassonografia mamária e na presença de nódulo, o mesmo será avaliado em todas suas características, inclusive sua vascularização interna. Se necessário, de acordo com a classificação do nódulo, você será encaminhada para a realização de biópsia para esclarecimento da natureza da lesão.

A biópsia se faz necessária independente da sua participação na pesquisa, devido as características suspeitas do nódulo.

O procedimento será realizado no setor de ultrassonografia, com a paciente deitada, com assepsia e anestesia local, evitando dor durante toda a realização do mesmo que dure de 20 a 30 minutos. Trata-se de um exame seguro, que dispensa internação e tem risco de complicação praticamente nulo. Após o procedimento é feito um curativo compressivo, evitando qualquer tipo de sangramento e recebendo todas as orientações necessárias.

O material colhido será encaminhado do departamento de Patologia onde será analisado. Será permitido o acesso as informações sobre procedimentos relacionados a pesquisa, a paciente retornará ao ambulatório de mastologia no prazo de 30 dias para receber o resultado da biópsia.

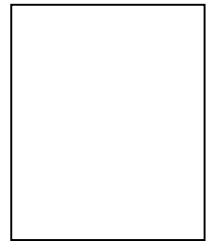
Somente depois de devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar esse documento, caracterizado a sua autorização para participar da pesquisa. Esse termo de consentimento está sendo elaborado em duas vias, sendo um para a participante da pesquisa e outra para o arquivo do pesquisador.

Em caso de dúvidas, você pode se comunicar com a pesquisadora Maria de Fátima Saraiva Gonçalves Cruz no telefone 3366.8534 e no Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand no telefone 3366.8569 ou no endereço Rua Cel. Nunes de Melo S/N, Rodolfo Teófilo.

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, cujo número de prontuário na MEAC é \_\_\_\_\_, declaro ter sido devidamente esclarecida verbalmente e por escrito, sobre a pesquisa intitulada: Achados na Ultrassonografia combinada ao Doppler colorido comparados ao diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama, que esta sendo realizada pela Dra. Maria de Fátima Saraiva Gonçalves Cruz, e dou meu livre consentimento para o referido estudo.

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente



\_\_\_\_\_  
Assinatura da Pesquisadora

## ANEXO – A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ACHADOS NA ULTRASSONOGRAFIA COMBINADA AO DOPPLER COLORIDO COMPARADOS AO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE

**Pesquisador:** MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 96306618.6.0000.5050

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.655.509

##### **Apresentação do Projeto:**

O projeto, apesar de resumido, está bem apresentado contendo objetivamente todas as informações requeridas ao estudo. Seus resultados poderão contribuir para uma diminuição de core biópsias desnecessárias em lesões consideradas benignas

##### **Objetivo da Pesquisa:**

O seu objetivo geral é contribuir com estudos relevantes sobre o diagnóstico de câncer de mama, utilizando a ultrassonografia combinada ao Doppler colorido avaliando a contribuição da vascularização interna das lesões como preditor de malignidade e reduzindo por meio de estudos avançados, a incidência de biópsias mamárias desnecessárias.

##### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como os procedimentos indicados já são usados de rotina no serviço de mastologia da Maternidade Escola, a pesquisa não oferecerá riscos adicionais a não ser o constrangimento a que já são submetidas as mulheres portadoras de lesões mamárias, consideradas suspeitas. Quanto aos benefícios, certamente caso se confirme que o tipo de vascularização das lesões sejam preditores de malignidade ou benignidade, haverá redução de biópsias desnecessárias

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os estudos que já existem, apontam para o fato de que a vascularização interna da lesão, quando mistas, indicam uma maior possibilidade de malignidade da tumoração, diferentemente das

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
Bairro: Rodolfo Tedflio CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8569 Fax: (85)3366-8526 E-mail: cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer 2.095.509

lesões que apresentam uma vascularização periférica. Portanto, a combinação de ultrassonografia convencional e doppler colorido podem melhorar para diminuir a taxa de falso positivo nos diagnósticos do câncer de mama.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória estão inconcluídos no projeto.

**Recomendações:**

Nenhuma recomendação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto pode ser aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado concorda com o relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1130350.pdf	21/08/2018 07:49:05		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenda.pdf	21/08/2018 07:48:49	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Outros	termo.pdf	21/08/2018 07:45:46	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Outros	f1el.pdf	21/08/2018 07:45:33	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autores.pdf	21/08/2018 07:45:22	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ciencia1.pdf	21/08/2018 07:45:01	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ciencia.pdf	21/08/2018 07:44:53	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	21/08/2018 07:44:44	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-8500 Fax: (85)3366-8528 E-mail: cepmeec@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.055.509

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	21/08/2018 07:44:36	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito
Folha de Rosto	Fr.pdf	21/08/2018 07:44:08	MARIA DE FATIMA SARAIVA GONCALVES CRUZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 30 de Agosto de 2018

Assinado por:

Marta Sidneuma Melo Ventura  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3398-8528 Fax: (85)3398-8528 E-mail: cepmeec@gmail.com