



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**



**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE**

**Desenvolvimento de módulo de detecção de miRNA para  
dispositivo biomédico de triagem de câncer**

**DIONÍSIO DIAS AIRES DE CARVALHO**

**NATAL/RN**

**2021**

**DIONÍSIO DIAS AIRES DE CARVALHO**

**Desenvolvimento de módulo de detecção de miRNA para  
dispositivo biomédico de triagem de câncer**

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Gestão e Inovação em Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

**Orientador:** Prof. Dr. Antônio Higor de  
Morais Freire

**Co-Orientador:** Prof. Dr. João Paulo  
Queiroz dos Santos

**NATAL/RN**

**2021**

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN  
Sistema de Bibliotecas - SISBI  
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Carvalho, Dionísio Dias Aires de.

Desenvolvimento de módulo de detecção de miRNA para dispositivo biomédico de triagem de câncer / Dionísio Dias Aires de Carvalho. - 2022.

50f.: il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão e Inovação em Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Gestão e Inovação em Saúde. Natal, RN, 2022.

Orientador: Antônio Higor de Moraes Freire.

Coorientador: João Paulo Queiroz dos Santos.

1. Neoplasias - Dissertação. 2. Câncer - Dissertação. 3. miRNA - Dissertação. 4. Biossensor - Dissertação. 5. Biomarcador - Dissertação. 6. Diagnóstico auxiliado por sistemas - Dissertação. I. Freire, Antônio Higor de Moraes. II. Santos, João Paulo Queiroz dos. III. Título.

RN/UF/BS-CCS

CDU 616-006.6

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus por tantas bênçãos em minha vida, ajudando-me em todas as tarefas e dificuldades. Sem a ajuda Dele, nada disso teria sido possível.

Agradeço a minha família, que sempre teve a educação e a fé como pilares da construção do indivíduo, dedicando-se a ensinar os outros e a incutir-lhes o desejo de propagar valores importantes para a evolução da sociedade. À minha mãe, que nunca desiste na insistência de trilhar o caminho do aprendizado e não me deixa desistir. Minha irmã Socorrinho que incentivou e proporcionou chegar até aqui, inclusive dando os primeiros passos para o início da jornada na graduação, como se segurasse minha mão junto com a minha mãe. À minha esposa Nara pelo companheirismo e apoio incondicional ao meu trabalho.

Agradeço ao Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS) e ao Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica (NAVI) pela confiança e a oportunidade de realizar pesquisas de grande importância para a saúde das pessoas.

## RESUMO

Câncer é um conjunto de doenças, neoplasias malignas ou benignas, associadas ao crescimento desordenado das células, podendo ser agressivo e causar a morte. Existem diversos tipos de câncer devido à variedade de células do corpo humano e suas maneiras de se reproduzirem e multiplicarem-se afetando assim, a gravidade e forma de debilitar tecidos e órgãos. O diagnóstico é realizado com equipamentos de alto custo e com a necessidade de profissionais especializados para operá-los, o que acarreta escassez que retarda a descoberta da doença e diminui as chances de sobrevivência dos pacientes. Porém, em constante evolução, a ciência tem descoberto novas formas de detecção, tais como uma das mais recentes, os microRNAs (miRNAs), que são reguladores chave da expressão gênica, que atuam no bloqueio e na regulação da ação do RNA mensageiro, sendo potenciais biomarcadores para a doença. A metodologia utiliza-se de um estudo sobre câncer e os miRNAs como possíveis Biomarcadores e um estudo sobre alguns tipos de biossensores em uso na atualidade com o objetivo de encontrar uma forma que se adeque a parâmetros de portabilidade e baixo custo. O desenvolvimento do projeto deu-se através de simulação do circuito em sistema computacional e sua posterior construção real. Em todas estas etapas, foi considerada a necessidade de integração com sistema gerenciador de informações e ordenador de tarefas. O referido estudo forneceu subsídios para o desenvolvimento de um dispositivo com sistema embarcado que realiza a leitura e quantificação dos resíduos de miRNAs de forma a garantir alta especificidade, sendo controlável por sistema externo através de comunicação serial, que realiza o teste de maneira rápida e de baixo custo, proporcionando maior economicidade ao SUS. Conclui-se que o miRNA-Box, um dispositivo com sistema embarcado para uso biomédico, desenvolvido pelo Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica (NAVI) em parceria com o Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS) e o Ministério da Saúde (MS), propõe a aplicabilidade na Atenção Primária à Saúde (APS) com o objetivo de realizar a análise e diagnóstico precoce de câncer de mama, próstata e colo de útero, no intuito de melhorar o processo de triagem de pacientes e proporcionar redução de custos na área da saúde com doenças complexas.

**Palavras Chaves:** Câncer, miRNA, Dispositivo, Biossensor, Biomarcador, sistema embarcado, Diagnóstico auxiliado por sistemas.

## ABSTRACT

Cancer is a set of diseases, malignant or benign neoplasms, associated with the disordered growth of cells, which can be aggressive and cause death. There are different types of cancer due to the variety of cells in the human body and their ways of reproducing and multiplying, thus affecting the severity and form of weakening tissues and organs. Diagnosis is performed with high-cost equipment and the need for specialized professionals to operate them, which leads to scarcity that delays the discovery of the disease and reduces the chances of survival for patients. However, in constant evolution, science has discovered new forms of detection, such as one of the most recent, micro RNAs (miRNAs), which are key regulators of gene expression, which act in blocking and regulating the action of messenger RNA, being potential biomarkers for the disease. The methodology uses a study on cancer and miRNAs as possible Biomarkers and a study on some types of biosensors in use today with the objective of finding a way that suits portability and low-cost parameters. The development of the project took place through simulation of the circuit in a computational system and its subsequent real construction. In all these steps, the need for integration with the information management system and task organizer was considered. This study provided subsidies for the development of a device with an embedded system that performs the reading and quantification of miRNA residues in order to ensure high specificity, being controllable by an external system through serial communication, which performs the test quickly and low cost, providing greater savings to SUS. It is concluded that the miRNA-Box, a device with an embedded system for biomedical use, developed by the Advanced Technological Innovation Nucleus (NAVI) in partnership with the Laboratory for Technological Innovation in Health (LAIS) and the Ministry of Health (MS), proposes the applicability in Primary Health Care (PHC) in order to perform the analysis and early diagnosis of breast, prostate and cervical cancer, in order to improve the patient screening process and provide cost reduction in the area of health with complex diseases.

**Keywords:** Cancer, miRNA, Device, Biosensor, Biomarker, Embedded System, System-Aided Diagnosis

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Diagrama de blocos de um biossensor .....	17
<b>Figura 2</b> - Diagrama de energia da fluorescência .....	19
<b>Figura 3</b> – Sequência do desenvolvimento do protótipo .....	20
<b>Figura 4</b> - Diagrama em blocos do circuito usado no protótipo. ....	21
<b>Figura 5</b> - Curva de eficiência do SIPM versus comprimento de onda .....	22
<b>Figura 6</b> - Circuito de polarização do sensor óptico .....	23
<b>Figura 7</b> - Circuito do TIA .....	24
<b>Figura 8</b> - Módulo da fonte .....	26
<b>Figura 9</b> - Diagrama esquemático do circuito .....	27
<b>Figura 10</b> - Foto do teste com a caixa preta .....	29
<b>Figura 11</b> - Trilhas da placa de circuito impresso .....	30
<b>Figura 12</b> - Fotos da caixa (parte superior e inferior) .....	31
<b>Figura 13</b> - Foto do conector .....	31
<b>Figura 14</b> - Dispositivo montado e em funcionamento .....	32
<b>Figura 15</b> - Registro de leituras feitas pelo osciloscópio .....	38

## LISTA DE EQUAÇÕES

<b>Equação 1</b> .....	<b>23</b>
<b>Equação 2</b> .....	<b>24</b>
<b>Equação 3</b> .....	<b>24</b>
<b>Equação 4</b> .....	<b>24</b>
<b>Equação 5</b> .....	<b>24</b>



## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS	Atenção Primária à Saúde
aM	attomolar
CI	Circuito integrado
fM	femtomolar
I <sup>2</sup> C	Inter-Integrated Circuit
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDE	Integrated Development Environment
IHC	Interface Humano-Computador
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
LAIS	Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde
LED	Light Emitting Diode
MiRNA	Micro ácido ribonucléico
MS	Ministério da Saúde
NAVI	Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica
nM	nanomolar
OLED	Organic Light Emitting Diode
PCB	Printed Circuit Board
PDE	Photon Detection Efficiency
PEP	Prontuário Eletrônico do Paciente
PH	Potencial Hidrogeniônico
pM	picomola
SIPM	Silicon Photomultiplier
SUS	Sistema Único de Saúde
TED	Termo de Execução Descentralizada
TIA	Transimpedance Amplifier
UBS	Unidade Básica de Saúde
USB	Universal Serial Bus

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
2.1 OBJETIVO GERAL .....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
3.1 RELAÇÃO MIRNAS E CÂNCER .....	15
3.2 BIOCENSORES ATUANDO NA DETECÇÃO DE MIRNA .....	17
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
4.1 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	20
4.2 ESTUDO DE BIOCENSORES PARA DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE MIRNAS.....	20
4.3 PLANEJAMENTO DO CIRCUITO ELETRÔNICO DO DISPOSITIVO BIOMÉDICO.....	21
4.4 SIMULAÇÃO DO CIRCUITO USANDO SISTEMA COMPUTACIONAL.....	26
4.5 SIMULAÇÃO DO CIRCUITO EM MATRIZ DE CONTATOS .....	27
4.6 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA DE CONTROLE EMBARCADO .....	28
4.7 TESTE DO CIRCUITO COM FLUORÓFOROS EM MATRIZ DE CONTATOS...28	
4.7 PROJETO DA PLACA DE CIRCUITO IMPRESSO .....	29
4.8 PROJETO DA CAIXA DO DISPOSITIVO BIOMÉDICO PARA PROTEÇÃO MECÂNICA E FONTES EXTERNAS DE LUMINOSIDADE .....	30
4.9 MONTAGEM DO CIRCUITO .....	31
4.10 TESTE DO DISPOSITIVO COM FLUORÓFOROS .....	32
4.11 TECNOLOGIAS UTILIZADAS .....	33
<b>4.11.1 Hardware</b> .....	33
<b>4.11.2 Software</b> .....	34
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	35
5.1 CUSTO ESTIMADO DO DISPOSITIVO .....	35
5.2 EXPERIMENTOS .....	36
<b>6 PRODUTOS</b> .....	39
6.1 SOFTWARE.....	39
6.2 CAPÍTULO DE LIVRO .....	39
6.3 PATENTE.....	39

<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>42</b>
<b>APÊNDICE – CAPÍTULO DE LIVRO .....</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A detecção precoce de doenças tem sido um dos maiores desafios na área de saúde, de modo especial, a identificação de cânceres, que podem surgir em diversas partes do corpo e se espalhar para outras regiões, podendo formar tumores e se desenvolver de modo agressivo, haja vista a própria designação da palavra câncer indicar (genericamente) um grupo de mais de 200 doenças que têm crescimento descontrolado de células (BURRELL *et al.*, 2013; COOPER, 2007; SONG; MERAJVER; LI, 2015).

A definição dos diferentes tipos de cânceres e de suas características, tais como velocidade de multiplicação e capacidade de contaminar outros tecidos e órgãos, fenômeno conhecido como metástase, depende do tipo de células do corpo em que se originam as alterações (IRANZO; MARTINCORENA; KOONIN, 2018).

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC – *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde, a taxa de incidência estimada de câncer de próstata, mama e colorretal em 2020, no Brasil, foi de 159,3 casos por 100.000 habitantes, o que em números absolutos significa que apenas esses três tipos de cânceres somaram 240.872 casos em 2020 e possuem mortalidade acima de 27% (IARC, 2020). A estimativa para o ano de 2030 é de 24,6 milhões de casos e 13 milhões de óbitos em todo o mundo, devido aos variados tipos de cânceres (BRAY *et al.*, 2012).

Com a estimativa de mais de 24 milhões de pessoas doentes para o ano de 2030, a economia mundial será fortemente afetada pelo déficit de trabalhadores. As perspectivas de perdas econômicas são de aproximadamente US\$ 1,16 trilhões de dólares por ano (WHO, 2017) e essas perdas só podem ser minimizadas por meio do tratamento precoce dos trabalhadores doentes.

Só em 2020, no Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 65.840 homens apresentaram novos casos de câncer de próstata, 29,2%, sendo este, nos homens o tipo de câncer com maior número de novos casos e o segundo que mais causa óbitos, 15.983, ou 13,8%, enquanto nas mulheres, o maior número de novos casos, 66.280, 29,7%, é de câncer de mama, sendo este também o que mais causa óbitos, 18.068, 16,4% (BRASIL, 2021).

Nas últimas décadas, os microRNAs (miRNAs) surgiram como importantes moléculas associadas à regulação da expressão gênica em humanos e outros organismos, ampliando as estratégias disponíveis para diagnosticar e tratar diversas doenças (GALVÃO *et al*, 2021), como é o caso do câncer, por exemplo, o que vai ao encontro do proposto neste estudo.

Vale ressaltar que os miRNAs estão associados ao aparecimento de doenças detectáveis pelas diferenciações nas suas expressões, quando comparados a tecidos saudáveis (MONROIG-BOSQUE; RIVERA; CALIN, 2015; SMITH; MURRAY, 2012), de modo que diversas pesquisas buscam uma solução para o diagnóstico precoce do câncer, inclusive com análises dos microRNAs (miRNAs), que são reguladores chave da expressão gênica.

As alterações dessas expressões dos miRNAs no estágio inicial dos diversos tipos de cânceres acontece na camada molecular, ou seja, só podem ser detectadas utilizando ferramentas de biologia molecular de alta sensibilidade, sendo que a exploração dessas ferramentas, potencializa, em todo o mundo, o uso dos miRNAs como biomarcadores de doenças de forma segura e não-invasiva (HAYES; PERUZZI; LAWLER, 2014).

Justifica-se, assim, a importância de se desenvolver um dispositivo biomédico portátil para detectar e quantificar miRNA, em amostras biológicas minimamente invasivas, tais como, soro, plasma, saliva ou urina, de maneira rápida, capaz de ser utilizado na Atenção Primária à Saúde do Brasil para auxílio ao diagnóstico de câncer de mama, próstata e colo de útero, reduzindo-se assim as barreiras técnicas ao diagnóstico precoce do câncer, além de possibilitar a aplicação da quantificação de miRNAs, com um método de rastreamento (GALVÃO *et al.* , 2021.)

Além do mais, tem-se a vantagem de esse ser um dispositivo de baixo custo, que tornará viável sua ampla utilização, possibilitando que diversos pacientes tenham acesso ao tratamento precoce e conseqüentemente tenham mais chances de sucesso no enfrentamento da doença, já que atualmente os métodos de diagnóstico são extremamente caros devido à necessidade de equipamentos de ponta e profissionais qualificados.

Esta é, portanto, uma solução inovadora que irá garantir o direito ao diagnóstico precoce a todos e não apenas aos abastados. Para alcançar esse objetivo, conta-se com o apoio do Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica (NAVI), do Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS) e do Ministério da Saúde, que por meio do

Termo de Execução Descentralizada (TED) 158/17 forneceu recursos financeiros para o desenvolvimento do Projeto.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um dispositivo biomédico portátil e de baixo custo para detectar e quantificar miRNA, capaz de ser utilizado na Atenção Primária à Saúde do Brasil como ferramenta para auxílio ao diagnóstico de câncer de mama, próstata e colo de útero.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar biossensores e técnicas para detecção de miRNAs;
- Planejar circuito eletrônico para detecção e quantificação de miRNAs;
- Planejar fonte energética para alimentar os módulos do circuito;
- Realizar simulação de circuito usando sistema computacional;
- Simular circuito do sensor em matriz de contatos;
- Desenvolver sistema de controle para o microcontrolador;
- Projetar placa de circuito impresso para o sensor ótico;
- Projetar caixa do dispositivo e abrigo contraluz externa;
- Realizar montagem dos componentes no dispositivo;
- Realizar teste de validação do dispositivo com fluoróforos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 RELAÇÃO MIRNAS E CÂNCER

Nos últimos anos começaram a ser descobertos marcadores moleculares (GAO *et al.*, 2010; MROCZKO *et al.*, 2008), que possuem cerca de 22 nucleotídeos, diretamente associados com a regulação dos genes, de tal forma que a interação entre os miRNAs e seus alvos representam um sistema complexo, já que um único miRNA pode interagir e regular vários alvos, da mesma forma que diversos miRNAs juntos podem fazer em relação aos alvos (CALIN, 2015; GALVÃO-LIMA *et al.*, 2021; MONROIG-BOSQUE; RIVERA). Assim, os miRNAs estão interligados a processos que variam desde a regulação do ciclo celular até a diferenciação celular, podendo agir como oncogenes, ou supressores de tumores, sendo possível sua utilização como biomarcadores no diagnóstico (BARBANO *et al.*, 2014; MELBØ-JØRGENSEN *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2015).

O termo oncogene (do grego *Onkos* = massa ou tumor) se refere a um proto-oncogene alterado que ativado codifica produtos que super estimulem a proliferação celular. Aquele gene que codifica produtos de inibição da proliferação celular é denominado de gene supressor de tumor ou antioncogene (VIDEIRA, *et al.*, 2002, p. 71).

A desregulação de miRNAs têm feito parte de estudos sobre cânceres desde que em 2002 foi descoberto o miRNA supressor de tumores e oncogênicos (O'BRYAN *et al.*, 2017). Em relação a miRNAs atuando como oncogenes, temos a alta expressão do miRNA-155 em linfomas associada com a agressividade dos tumores, o que o caracteriza como um biomarcador (WITTEN; CHENG; SLACK, 2019).

Por outro lado, em relação a miRNAs que podem atuar como supressores de tumores, observou-se uma diminuição de sua expressão em tumores malignos, que apresentaram baixa expressão do miRNA-133b em amostras de biópsias de câncer gástrico comparado com a agressividade desse tipo de câncer, conforme relatado por Guo, L. *et al.* (2014) em um estudo que sugere que o miRNA-133b atue como um supressor tumoral que poderá ser utilizado como biomarcador para diagnóstico ou método terapêutico para o câncer gástrico.

Já os miRNAs let-7 influenciam o desenvolvimento e progressão do câncer ao regularem negativamente proteínas que apresentam potenciais oncogênicos, estando localizados em nove cromossomos distintos, totalizando 13 membros, com funções



diferentes ou com atuações em sintonia (BOYERINAS *et al.*, 2010; ROUSH; SLACK, 2008). Isso significa que o let-7 tem a capacidade de suprimir a proliferação tumoral e afetar de forma negativa variados marcadores de oncogenes (WANG *et al.*, 2012).

Considerando-se os miRNAs que podem atuar como supressores tumorais ou oncogênicos, o Quadro 1 apresenta alguns estudos que abordam o comportamento deles em relação ao câncer de próstata, a título de exemplo de atuação em um dos muitos tipos de cânceres possíveis. Vale destacar, entretanto, que este é um trabalho transdisciplinar, de modo que a extração de miRNAs é uma etapa desenvolvida em laboratório, por bioquímicos, ao utilizarem o produto desenvolvido nesta pesquisa.

**Quadro 1** - miRNAs e seu padrão de expressão relacionado ao câncer de próstata

<b>miRNAs Analisados</b>	<b>Função identificada</b>	<b>Expressão</b>	<b>Referência</b>
miR-21-5p, miR-141-3p, miR-375 e miR-574-3p	oncogene (miR-375)	aumentada (miR-375)	Paiva <i>et al.</i> (2020)
miR-182-5p e miR-375-3p	miR-182-5p e miR-375-3p	aumentada (miR-182-5p)	Bidarra <i>et al.</i> (2019)
miR-127-3p, miR-204-5p, miR-329-3p, miR-487b-3p, miR-32-5p, miR-20a-5p e miR-454-3p	supressor tumoral (miR-127-3p, miR-204-5p, miR-329-3p, miR-487b-3p) oncogene (miR-32-5p, miR-20a-5p e miR-454-3p)	diminuída (miR-127-3p, miR-204-5p, miR-329-3p, miR-487b-3p) aumentada (miR-32-5p, miR-20a-5p e miR-454-3p)	Daniel <i>et al.</i> (2017)
miR-34, miR-21, miR-155, miR-221, miR-222 e let-7	oncogene (miR-21, miR-155) supressor tumoral (let-7, miR-34)	aumentada (miR-21, miR-155) diminuída (let-7, miR-34)	Aghdam <i>et al.</i> (2019)
miR-19b, miR-92a, miR-30e, miR-31, miR-125b, miR-200b, miR-205, e miR-660	supressor tumoral (miR-200b)	diminuída (miR-200b)	Konoshenko <i>et al.</i> (2020)
miR-29b-3p	supressor tumoral	diminuída	Lyu <i>et al.</i> (2019)
miR-1825, miR-484, miR-205, miR-141, let-7b	supressor tumoral (let-7)	diminuída (let-7)	Guo, X. <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Autoria própria

A título de exemplo de leitura da tabela acima, observa-se que de acordo com Paiva *et al.* (2020) a expressão aumentada do miR-375 (função de oncogene), dentre

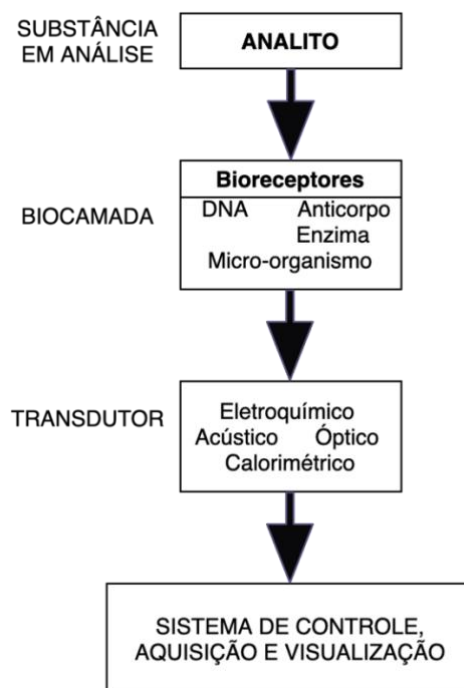
os miRNAs analisados, indica a existência de uma relação entre esse miRNA e o câncer de próstata.

### 3.2 BIOSSENSORES ATUANDO NA DETECÇÃO DE MIRNA

Biossensores são dispositivos que detectam analitos-alvo com a utilização de reações biológicas, sendo que esses dispositivos convertem os processos biológicos em sinais que podem ser medidos a partir da combinação de um componente biológico a um transdutor físico que interage com um substrato (WANG *et al*, 2012).

Variações físicas e/ou químicas acontecem na biocamada após a inserção do analito como potencial hidrogeniônico (pH), tensão na superfície, calor, viscosidade, entre outras, sendo convertidas pelo transdutor e podem ser medidas e enviadas ao sistema de controle, aquisição e visualização, que é responsável por processar a informação e enviar ao operador a presença ou não e a quantidade do analito (MOREIRA *et al.*, 2010). A Figura 1 representa graficamente a composição em blocos de um biossensor.

**Figura 1** - Diagrama de blocos de um biossensor



Fonte: Moreira *et al.* (2010)

Os transdutores convertem a magnitude da variação na biocamada em sinal elétrico, sendo escolhidos a depender do tipo de material utilizado e da propriedade a

qual se deseja avaliar. No Quadro 2, a seguir, verifica-se os sistemas de transdução comumente utilizados em biossensores para detecção de miRNA.

**Quadro 2** - Biossensores atuando na detecção de miRNA

Biossensor	Sist. de transdução	Medição	Aplicações típicas
Eletroquímicos	Amperométrico	Corrente	Substratos Enzimáticos
	Potenciométrico	Voltagem	Íons e espécies redox
	Condutimétrico	Condutância	Reações catalíticas
Ópticos	Fibras ópticas	Luminosidade	PH, enzimas

Fonte: Adaptado de Salomão (2018).

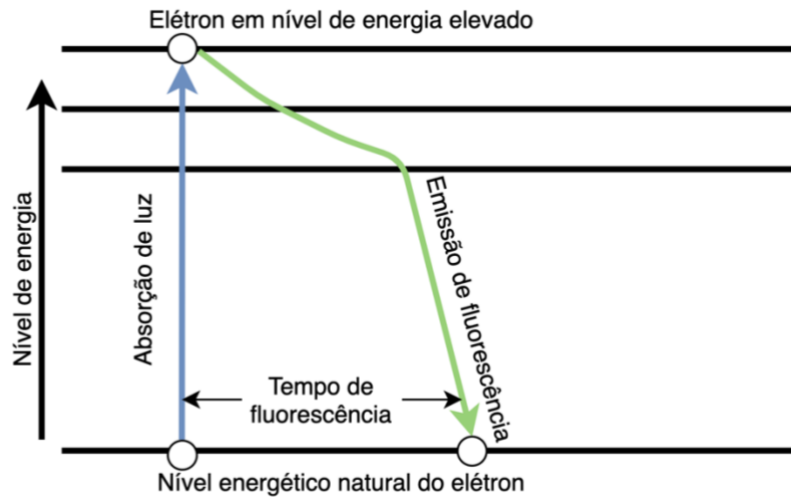
Biossensores eletroquímicos realizam a análise eletroquímica de acordo com os ganhos e perdas de elétrons e quando desenvolvidos com nano partículas de ouro reticulado e óxido de grafeno apresentam um limite de detecção de 78 aM (attomolar) e 72,5 nM (nanomolar) (CONGUR; EKSIN; ERDEM, 2018; TIAN *et al.*, 2018) respectivamente. Outros, desenvolvidos com eletrodo de carbono vítreo e nano partículas de prata em polianilina com grafeno dopado em nitrogênio, apresentam um limite de detecção de 0,313 pM (picomolar) e 0,2 fM (femtomolar) (ASADZADEH-FIROUZABADI; ZARE, 2018; SALAHANDISH *et al.*, 2018).

Os biossensores ópticos percebem alterações de luminosidade do analito após reações químicas e/ou biológicas, e essas alterações podem ser de absorção, comprimento de onda, refletividade, índice de refração, fosforescência ou fluorescência. Frequentemente possuem tempo de resposta menor, em comparação com outros tipos de biossensores (JIN *et al.*, 2017).

Existem também biossensores ópticos que utilizam espectrofotometria de fluorescência. Esse tipo de dispositivo emite fótons contra uma amostra hibridizada com um fluoróforo fazendo-o ganhar energia de forma que, após a excitação, suas moléculas ficam instáveis e voltam ao nível natural de energia e, por isto, emitem luz (Figura 2) (TERAI; NAGANO, 2013). A excitação ocorre em um comprimento de onda específico para o alvo e a emissão de luz devido à perda da energia, pode acontecer em outro comprimento de onda (Figura 2). Por isso, utilizam-se filtros ópticos para

excitação e captação. A luz emitida e filtrada é então captada e convertida pelo transdutor.

**Figura 2 - Diagrama de energia da fluorescência**



Fonte: Adaptado de Thermofisher Scientific (2019 *apud* MORAIS *et al.*, 2021).

O diagnóstico de doenças complexas tem evoluído à medida que novas técnicas estão sendo desenvolvidas para detecção e quantificação de miRNAs (LISMONT; DREESEN, 2012) e esse entendimento corrobora o estudo desenvolvido neste trabalho voltado para a detecção e quantificação de resíduos de miRNA em amostras biológicas de maneira rápida, através de um equipamento portátil e de baixo custo.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A seleção do sensor ótico foi o primeiro passo para o desenvolvimento do produto na busca por parâmetros adequados que atendessem os requisitos do projeto, tendo sido para tanto, estabelecidos módulos no planejamento do circuito de modo que fosse possível refinar as simulações em software e em matriz de contatos. Diante desse refinamento foi definida a interface e feita a integração no desenvolvimento do sistema embarcado com o planejamento da PCB e da caixa do dispositivo, observando-se a necessidade de haver proteção contra luz. Em seguida foi executada a montagem do equipamento e realizados testes com fluorocromos que possibilitaram a conclusão efetiva de resultados satisfatórios, conforme descritos neste estudo e esquema representativo na Figura 3 a seguir.

**Figura 3** – Sequência do desenvolvimento do protótipo



Fonte: Autoria própria

### 4.2 ESTUDO DE BIOSSENSORES PARA DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE MIRNAS

Com o intuito de identificar formas mais coerentes para o desenvolvimento do projeto foi realizada uma pesquisa sobre as abordagens para detecção de miRNAs, priorizando-se o baixo custo e a portabilidade do dispositivo, e, assim, dentre as técnicas encontradas, optou-se pelo uso da espectrofotometria de fluorescência.

A técnica de detecção de miRNAs baseada em fluorescência requer um excitador que emita um sinal luminoso sobre a amostra e um sensor ótico que seja capaz de detectar fótons emitidos pela Interface Humano-Computador (IHC) após a excitação. Portanto, o ambiente de detecção deve ser protegido contra ruídos externos de outras fontes luminosas para que o experimento não seja comprometido.

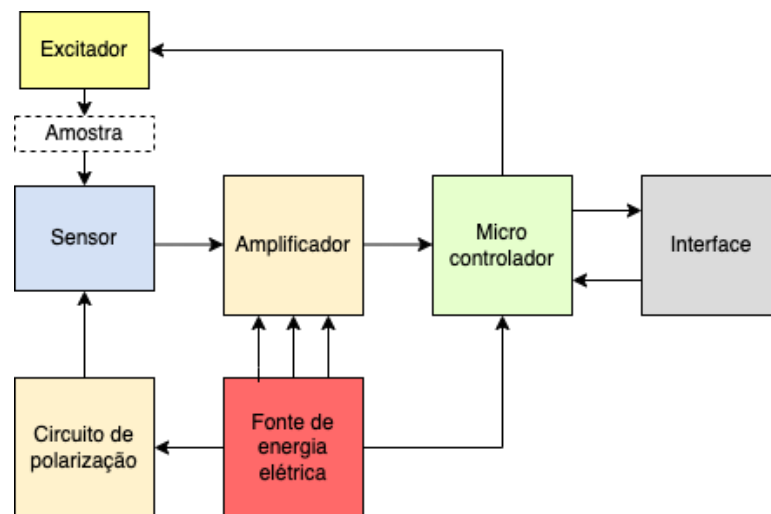
Uma vez que cada fluorocromo possui um comprimento de onda específico para excitação e para emissão de luz, alguns componentes emissores precisaram de testes, no intuito de escolher o que produzisse a máxima emissão fotônica da substância e, conseqüentemente, tornasse possível a percepção do efeito luminoso pelo sensor óptico.

Observou-se que o componente MICROFC-SMTPA-30035-GEVB, um fotomultiplicador de silício (*Silicon Photomultiplier - SIPM*) foi capaz de perceber uma alteração de luz gerada pela amostra, sendo esse componente, adequado para o desenvolvimento do protótipo.

#### 4.3 PLANEJAMENTO DO CIRCUITO ELETRÔNICO DO DISPOSITIVO BIOMÉDICO

O circuito foi dividido em blocos para facilitar o desenvolvimento. A Figura 4 contém o diagrama em blocos do dispositivo.

**Figura 4** - Diagrama em blocos do circuito usado no protótipo



Fonte: Autoria própria

No diagrama, o bloco do excitador é o dispositivo luminoso usado para excitar a amostra e é alinhado verticalmente com a amostra e o sensor, de modo que este ao perceber luz, gera uma corrente a ser amplificada e lida pelo microcontrolador. A fonte de energia elétrica é a responsável pela alimentação do circuito de polarização do sensor e do microcontrolador. A interface é composta pelo display e dois botões para o acionamento de funções, exibição de informações e resultados.

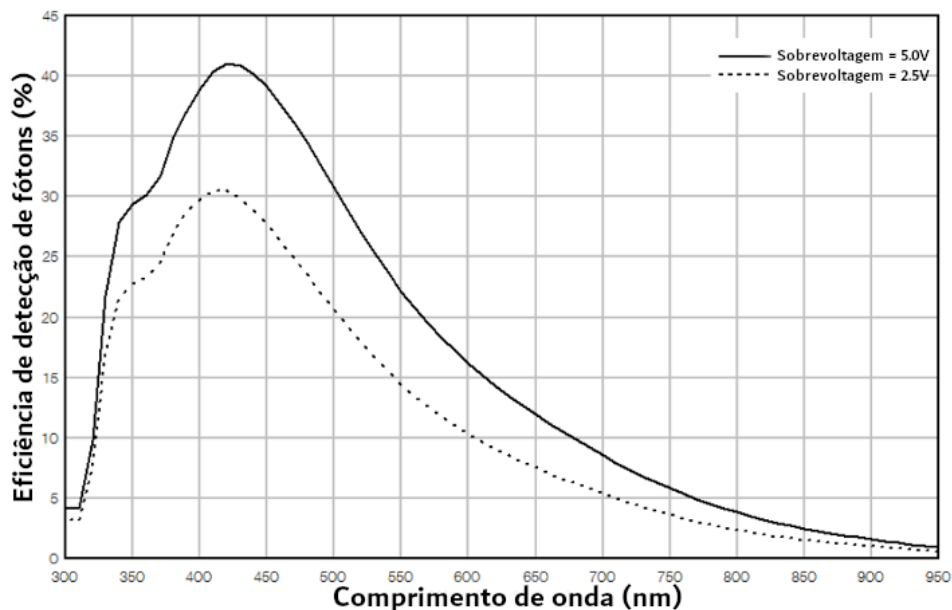
Dessa forma, primeiro o usuário coloca a amostra entre o excitador e o sensor. Em seguida, por meio dos botões de controle na interface ele inicia o teste. O microcontrolador aciona o excitador que, por sua vez, emite luz contra a amostra por um instante de tempo e se desliga. O sensor óptico “percebe” a luz emitida pela amostra e converte-a em corrente elétrica que é amplificada e convertida em nível de tensão analógica e, em seguida, em sinal digital. O microcontrolador calcula a intensidade do sinal recebido e informa o resultado ao usuário usando o display na interface.

A escolha de componentes de alta sensibilidade e especificidade de detecção deu-se a partir das características das amostras, de modo que a escolha inicial para o sensor, foi a de fotodiodos em um arranjo de construção conhecido como fotomultiplicadores de silício (*Silicon Photomultiplier - SIPM*).

O modelo escolhido possui célula de 3 mm<sup>2</sup> e contém 4.774 fotodiodos interligados, tendo como características principais a alta velocidade de detecção, com tempo de subida de resposta na ordem de 300 ps (picossegundos) e alta eficiência de detecção (*Photon Detection Efficiency - PDE*).

O gráfico exibido na Figura 5 demonstra que o pico de eficiência do sensor óptico acontece quando ele recebe luz em comprimentos de onda de aproximadamente 430 nm. Entretanto, a eficiência mantém-se maior que 10% até 670 nm.

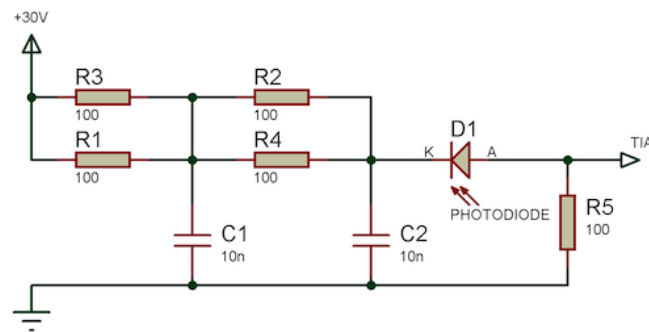
**Figura 5** - Curva de eficiência do SIPM versus comprimento de onda



Fonte: On Semiconductor, 2021.

O SIPM escolhido necessita de um circuito de polarização para entrar em funcionamento e responder aos estímulos luminosos recebidos em sua face. O modelo de polarização usado é apresentado na Figura 6, sugerido pelo fabricante do componente na folha de dados, e necessita de uma alimentação de polarização positiva, tendo seu pico da curva de resposta positivo. O valor típico de  $V_{bias}$  (tensão de polarização) para o fotomultiplicador é de aproximadamente 24,5 volts, porém, com uma tensão adicional de 5 V a eficiência de detecção pode chegar à 41%.

**Figura 6** - Circuito de polarização do sensor óptico



Fonte: Autoria própria

O circuito de polarização sugerido pelo fabricante utiliza resistores de  $50 \Omega$  e, devido ao fato de esses valores não serem comercialmente encontrados, foi utilizada uma associação em paralelo. Dessa forma, os resistores  $R_1$  e  $R_3$  estão em paralelo, da mesma forma que  $R_2$  e  $R_4$  e, por isso, têm valor equivalente dado pela Equação 1:

$$R_{eq} = \frac{R_1 \times R_3}{R_1 + R_3} = 50 \Omega \quad (\text{Equação 1})$$

Na Equação 1,  $R_{eq}$  é o valor da resistência equivalente da associação em paralelo entre  $R_1$  e  $R_3$ , que é o mesmo valor da associação de  $R_2$  com  $R_4$ . O resistor  $R_5$  é nomeado pelo fabricante de  $R_s$ , sendo necessário ao circuito para a derivação da corrente. O ponto de conexão entre  $R_5$  e o SIPM é a saída padrão do sensor (*Standard Output*).

Após a excitação e a subsequente emissão de fótons pela substância fluorescente, o sensor permite a circulação de correntes elétricas de baixa intensidade. Para que seja mensurada, torna-se necessário a conversão da corrente em tensão e, além disso, amplificá-la. Para essa tarefa, foi utilizado um amplificador operacional em configuração de amplificador de transimpedância (*Transimpedance Amplifier* - TIA). A Figura 7 exibe o circuito do TIA em uso no projeto. Nessa

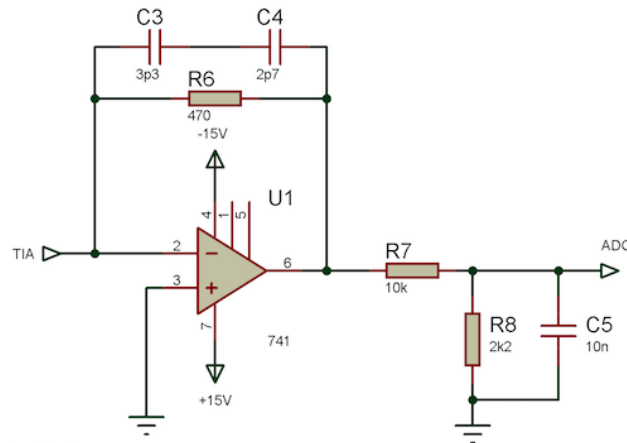


configuração, o valor da tensão na saída do amplificador operacional é dado pela Equação 2:

$$V_{out} = I_{in} \times R_f \quad (\text{Equação 2})$$

Na Equação 2,  $R_f$  é o resistor de realimentação ( $R_6$  no circuito),  $I_{in}$  é a corrente de entrada do circuito e  $V_{out}$  é a tensão na saída do operacional (pino 6).

**Figura 7 - Circuito do TIA**



Fonte: Autoria própria

O capacitor  $C_3$  e  $C_4$  estão em série resultando em um capacitor equivalente (capacitor de realimentação  $C_f$ ) com capacitância igual ao resultado da Equação 3:

$$C_{eq} = \frac{C_3 \times C_4}{C_3 + C_4} = 1,485 \text{ pF} \quad (\text{Equação 3})$$

O capacitor equivalente em paralelo com o resistor  $R_6$  ligado ao amplificador operacional formam um filtro RC passa-baixa. A frequência de corte resultante desse filtro é dada pela Equação 4:

$$F_c = \frac{1}{2 \times \pi \times R_6 \times C_{eq}} \cong 228,03 \text{ MHz}. \quad (\text{Equação 4})$$

No circuito pode-se observar  $R_7$  e  $R_8$  em arranjo de divisor de tensão com o objetivo de reduzir o nível de tensão gerado pela saída do operacional. Isto é necessário porque o conversor A/D do microcontrolador tem limite máximo de tensão de 3,3 V e, o operacional pode ter máxima saída de 15 volts. Assim, com o uso do divisor, a máxima tensão no A/D será dada pela Equação 5:

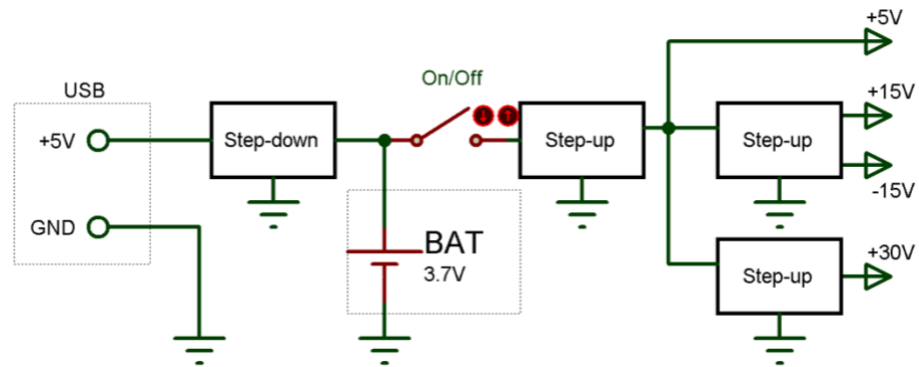
$$V_{ADC\_MAX} = V_{OUT\_MAX} \times \frac{R_8}{R_7 + R_8} \cong 2,7 \text{ V}. \quad (\text{Equação 5})$$

Na Equação 5,  $V_{ADC\_MAX}$  é a tensão máxima de saída que será enviada ao conversor analógico digital e  $V_{OUT\_MAX}$  é a máxima tensão na saída do amplificador. O capacitor  $C_5$  no final do circuito tem a finalidade de diminuir os ruídos.

Na placa de desenvolvimento ESP32 *Huzzah Feather* há um microcontrolador que gerencia as tarefas e a execução dos testes desde a excitação até a captura das tensões, bem como, o controle da interface. O microcontrolador presente nessa placa requer alimentação de 3,3 V, que é fornecida por um regulador de tensão. Portanto, a porta USB da *Huzzah* pode ser utilizada para alimentação com 5 V. Uma das funções desse bloco é enviar um sinal pulsado até o excitador, usando uma de suas portas digitais, e receber em sua porta analógica os níveis de tensão detectados. O conversor analógico-digital interno desse circuito integrado possui 12 bits de resolução em uma faixa aceitável de 0 V a 3,3 V. O canal I<sup>2</sup>C foi usado para controlar um pequeno display de matriz de LEDs orgânicos (*Organic Light Emitting Diode* - OLED) colorido de 0,96", com 128 colunas e 64 linhas, e outras duas portas digitais de entrada, usadas como receptores de sinal dos botões de comando da interface.

Visando alimentar energeticamente os blocos do circuito, foi construída a fonte propriamente dita. O TIA necessita de uma fonte simétrica de 15 volts e o circuito de polarização do SIPM, uma fonte de 30 volts. Além disso, a placa onde está inserido o microcontrolador necessita de 5 V para seu funcionamento. Circuitos elevadores de tensão (*step-up*) disponíveis no mercado foram usados para compor a fonte. Para a parte negativa da fonte simétrica de 15 V foi feita uma derivação do circuito original de um *step-up* e a adição de componentes passivos. Uma bateria de íons de lítio de 3,7 V com 1020 mAh, comumente usada em smartphones, alimenta os *step-ups* e, uma pequena placa com um circuito abaixador de tensão (*step-down*), foi conectada a ela para mediar o fornecimento de energia e recarregá-la. O diagrama de blocos do circuito da fonte é apresentado na Figura 8.

**Figura 8 - Módulo da fonte**



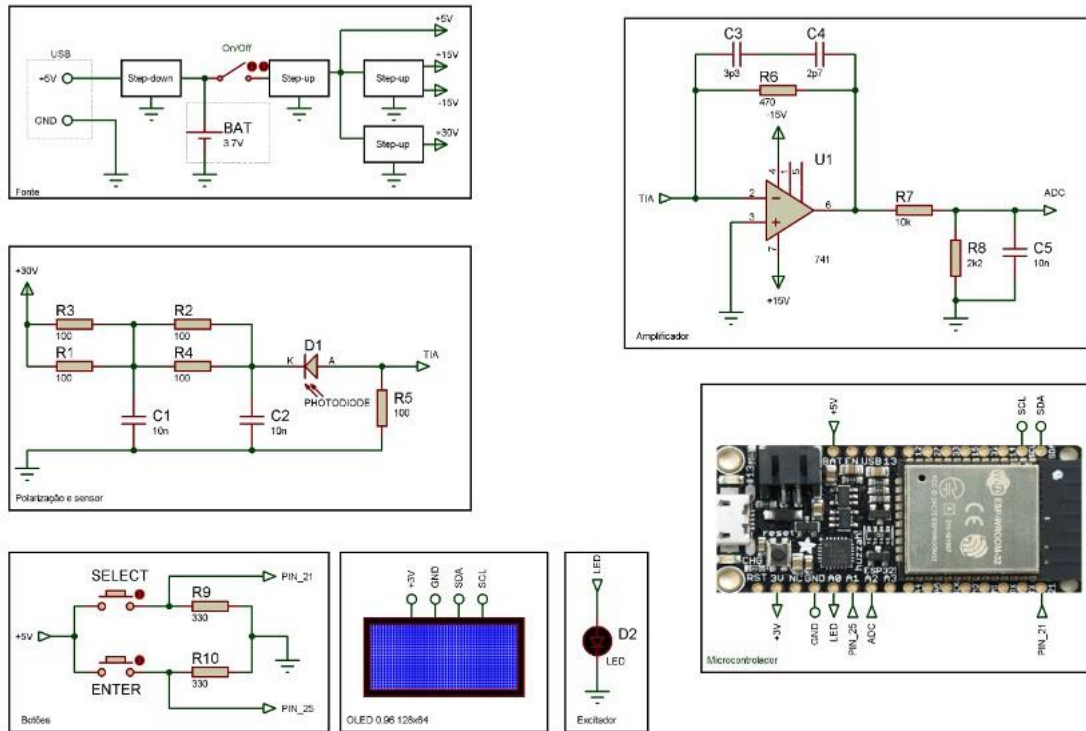
Fonte: Autoria própria

#### 4.4 SIMULAÇÃO DO CIRCUITO USANDO SISTEMA COMPUTACIONAL

As simulações de circuito em sistema computacional são úteis pela facilidade de alterações do circuito e a disponibilidade de componentes e ferramentas, além do suporte à criação da placa de circuito impresso (*Printed Circuit Board - PCB*). O comportamento eletrônico do circuito no simulador é próximo ao do mundo real.

O modelo do circuito planejado foi construído utilizando-se um software de simulação. A Figura 9 exibe o diagrama esquemático completo construído no programa.

**Figura 9 - Diagrama esquemático do circuito**



Fonte: Autoria própria

Utilizou-se um circuito de alimentação padrão e um fotodiodo genérico, devido às limitações de componentes disponíveis no simulador. O amplificador de transimpedância e o circuito de polarização também foram simulados.

#### 4.5 SIMULAÇÃO DO CIRCUITO EM MATRIZ DE CONTATOS

O Circuito foi montado usando uma matriz de contatos, ou seja, uma *protoboard*, que serve como plataforma para interconexão elétrica entre componentes, com o intuito de facilitar a montagem e a substituição de itens de um circuito que se deseja testar.

Nesta etapa, o controle da intensidade do excitador foi feito por meio de um potenciômetro analógico. Usando a caixa para abrigo contra interferências luminosas externas aos experimentos, o LED e o sensor óptico foram colocados internamente, e o circuito de controle externamente para que fosse ligado à um osciloscópio digital de bancada.

#### 4.6 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA DE CONTROLE EMBARCADO

Avançando no desenvolvimento do protótipo, o sistema de controle e aquisição das informações foi desenvolvido para ser embarcado no microcontrolador conectado ao circuito. Utilizando linguagem C no ambiente de desenvolvimento integrado (*Integrated Development Environment, IDE*) *Arduino Software*, o código foi criado para gerenciar a interface, o excitador luminoso e capturar as leituras do sensor óptico.

Esse sistema realiza as seguintes tarefas:

- Inicialização de portas;
- Inicialização de um *timer*;
- Inicialização da interface gráfica;
- Exibição das logomarcas do projeto e instituições;
- Exibição do menu de controle;
- Responsividade aos comandos da interface.

O dispositivo inicia seu funcionamento testando e configurando seus periféricos e exibindo as logomarcas. Em seguida, o menu de opções é apresentado para que o operador escolha a tarefa, sendo a primeira delas a calibração do equipamento. Isto significa que ele deve colocar uma solução de referência (normalmente água destilada), com a mesma quantidade da amostra que será testada, em um poço na localização onde está fixado o sensor. O resultado da calibração é um valor de referência que ficará armazenado, assim como será feito com os valores resultantes das amostras. O resultado do experimento é representado pela diferença entre os níveis de tensão obtidos na calibração e na amostra.

#### 4.7 TESTE DO CIRCUITO COM FLUORÓFOROS EM MATRIZ DE CONTATOS

Nesta etapa, uma placa de ensaios foi colocada dentro de uma caixa plástica com o intuito de proteger a amostra da luz externa. Os fios do excitador e do sensor óptico foram conectados ao microcontrolador para que pudessem gerenciar as tarefas e assim, realizar os experimentos usando fluorocromo diluído em água destilada (solução-tampão) na proporção de 1/10, ou seja, 10% de fluorescência e 90% de água destilada. A placa de ensaios usada, também conhecida como placa de Elisa, é de poliestireno transparente e contém 96 poços com fundo plano, dispostos em 8 linhas

e 12 colunas rotuladas com letras (de “A” a “H”) e números (de 1 a 12), respectivamente.

Nessa etapa, o teste serve para garantir que o conceito do circuito funcione conforme esperado. Uma imagem do experimento é apresentada na Figura 10.

**Figura 10** - Foto do teste com a caixa preta



Fonte: Autoria própria

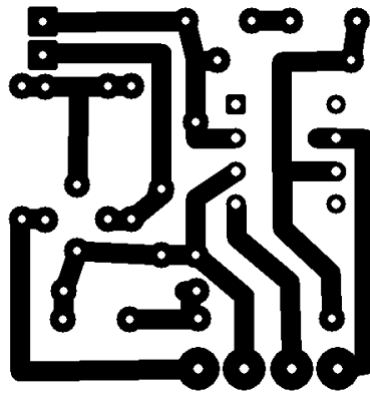
#### 4.7 PROJETO DA PLACA DE CIRCUITO IMPRESSO

Os diversos módulos do circuito e seus componentes necessitam de uma maneira de interconexão e para isso uma PCB foi projetada para receber os componentes do circuito de polarização e do amplificador de transimpedância. A fonte e o microcontrolador utilizados estão em placas de desenvolvimento e, por isso, só precisaram ser conectadas por fios, o mesmo ocorrendo no excitador, no sensor óptico e na interface.

A impressão do desenho das trilhas foi realizada por meio de uma impressora laser monocromática em papel *glossy*. Antes de transferir o desenho das trilhas para a placa de fenolite cobreada, a superfície com o cobre passou por um processo de limpeza. Esse processo foi feito com esponja de aço e água, seguido por uma aplicação de acetona com algodão. Para realizar a transferência, o lado impresso do papel foi colocado contra a face de cobre e mantido fixo (pode-se usar fita adesiva).

Uma pequena quantidade de acetona foi gradualmente posta sobre o verso do papel e espalhada usando uma haste com pontas de algodão. Após 4 minutos, o papel foi cuidadosamente removido e a placa lavada em água corrente. Na última etapa desse processo a placa foi levada a um recipiente contendo percloroeto férrico diluído em água, para que acontecesse a corrosão do cobre não coberto pela tinta com o desenho das trilhas. A Figura 11, mostra a placa após todo o processo.

**Figura 11** - Trilhas da placa de circuito impresso



Fonte: Autoria própria

#### 4.8 PROJETO DA CAIXA DO DISPOSITIVO BIOMÉDICO PARA PROTEÇÃO MECÂNICA E FONTES EXTERNAS DE LUMINOSIDADE

O número de fótons emitidos pelo fluorocromo presente na amostra pode ser muito pequeno. Por isso, a detecção da luminosidade da amostra requer um ambiente com um grau significativo de opacidade, de tal forma que a entrada de luz externa não interfira no ambiente de detecção. Assim, uma caixa em acrílico, com 13 cm de comprimento, 10 cm de altura e 10 cm de largura, foi projetada para receber uma placa de ensaios com 96 poços e todos os módulos do circuito. A caixa de acrílico é dividida em duas partes com total isolamento entre elas, devido a uma barreira de acrílico, e separáveis entre si. Na parte inferior, ficam o excitador do fluorocromo, a placa com os poços e o sensor óptico. Na outra parte, o microcontrolador, interface, bateria, carregador e elevadores de tensão. Para colocar uma amostra no poço, a parte superior é desencaixada da superior e a amostra é colocada em um dos poços com o uso de uma pipeta. É possível observar na Figura 12 que as duas partes se encaixam em sobreposição fazendo com que o excitador, um dos poços da placa e o sensor óptico fiquem alinhados verticalmente.

**Figura 12** - Fotos da caixa (parte superior e inferior)



Fonte: Aatoria própria

#### 4.9 MONTAGEM DO CIRCUITO

A montagem do circuito do dispositivo requer a soldagem dos componentes na PCB e a conexão por fios entre todos os módulos. Os *step-ups* e o *step-down* da fonte foram conectados à bateria e aos blocos aos quais eles fornecem energia. Concluindo a montagem, o LED, o sensor óptico, a tela e os botões de comandos foram conectados às portas do microcontrolador. Todos os módulos do circuito foram fixados à caixa. Entre as duas partes da caixa há um conector projetado para comunicar o sensor ao microcontrolador e identificar se a caixa está fechada ou não (Figura 13).

**Figura 13** - Foto do conector



Fonte: Aatoria própria



#### 4.10 TESTE DO DISPOSITIVO COM FLUORÓFOROS

A montagem completa do dispositivo, permitiu a realização dos experimentos de forma plena, ou seja, usando solução de referência para calibração e fluorocromo para a leitura e a análise dos resultados. Além disso, a operação pôde ser feita usando os botões de comando e a consequente visualização dos resultados na tela.

O sensor e o emissor de luz estão fixos e verticalmente alinhados entre si, de modo que dependendo da placa de Elisa, poderão ficar alinhados com o poço D3 ou, caso ela seja rotacionada em 180 graus, passarão a ficar alinhados com o poço E10. De posse dessa informação, a solução usada para calibração e a amostra podem ser separadamente depositadas nestes poços para executar os experimentos.

A Figura 14 exibe a foto do dispositivo montado e ligado.

**Figura 14** - Dispositivo montado e em funcionamento



Fonte: Autoria própria

## 4. 11 TECNOLOGIAS UTILIZADAS

### 4.11.1 Hardware

O *hardware* do dispositivo foi construído usando diversos componentes eletrônicos e placas de desenvolvimento disponíveis no mercado. O módulo da fonte possui uma entrada USB para recarga da bateria e 4 saídas: 5 V, -15 V, 15 V e 30 V. Um *step-down* com conexão USB, baseado em circuito integrado (CI) TP4056, é usado para recarregar a bateria.

O TP4056 foi projetado para ser usado como carregador de baterias de lítio e possui regulação de carregamento dependente da temperatura da bateria. Uma bateria de íons de lítio de 1020 mAh está ligada ao carregador e a essa bateria também estão ligados 3 *step-ups*. O primeiro deles usa um conversor elevador de tensão (*boost*) modelo CE8301 para converter os 3,7 V da bateria em 5 V. O segundo é baseado em outro CI elevador de tensão, XL6009E1, sendo que este possui saída que pode chegar a 35 V. O terceiro *step-up* da fonte tem duas saídas que fornecem 15 V e -15 V cada uma. A placa utilizada para esta função foi a HW-357, que utiliza o CI MT3608 como principal responsável pelo *boost*. Para atender a função necessária ao projeto, foi removido o CI (TP4056) e inserido um conector para que a tensão de entrada pudesse chegar ao *boost*.

Aproveitando o ciclo de descarga da bobina anexada ao CI foi feita uma derivação que leva à um capacitor cerâmico, um diodo e um outro capacitor, todos em série, terminando no fio terra comum. Dessa forma, antes do último capacitor, tem-se a saída negativa desejada.

A interface do dispositivo é composta de um *display* e dois botões de pressão (*pushbuttons*). A tela é uma matriz de diodos orgânicos emissores de luz (OLED) composta de 128 colunas e 64 linhas, controlada pelo circuito integrado SSD1306. O microcontrolador e o SSD1306 comunicam-se por meio do protocolo I<sup>2</sup>C para que o conteúdo gráfico desejado seja apresentado no display. Os *pushbuttons* estão ligados a duas portas digitais do microcontrolador e a um ponto de 3 volts fornecido pelo regulador da placa do microcontrolador. Para evitar que o nível lógico das portas digitais não flutue, um resistor ligando a porta à terra (*pull-down*) foi colocado em cada uma delas.

A placa de desenvolvimento com microcontrolador embutido é a *Adafruit HUZZAH32 - ESP32 Feather*. O microcontrolador tem 2 núcleos e frequência de *clock* de 240 MHz. A placa possui 520 KB de memória volátil e 4 MB de memória para programas e dados.

O sensor óptico é o modelo MICROFC-SMTPA-30035-GEVB fabricado pela *On Semiconductor*. Esse fotossensor contém 4.774 fotodiodos interligados formando uma célula de 3 mm<sup>2</sup> em um arranjo de construção conhecido como fotomultiplicadores de silício (*Silicon Photomultiplier - SIPM*). As principais características desse componente são: alta velocidade de detecção, com tempo de subida de resposta de 300 ps (picossegundos), largura de pulso de 600 ps e alta eficiência de detecção (*Photon Detection Efficiency - PDE*).

#### **4.11.2 Software**

O sistema embarcado foi desenvolvido em linguagem C no ambiente de desenvolvimento integrado Arduino Software, tendo sido projetado para integração com sistema de controle de alto nível através do protocolo de comunicação USB. Entretanto, vale ressaltar que o sistema de alto nível referido não é escopo deste trabalho.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Estabelecidos os métodos e materiais a serem utilizados no desenvolvimento do projeto foi possível observar que o planejamento traçado para esse processo atende às expectativas. O circuito escolhido funcionou bem e ainda no início dos experimentos foi possível detectar os fluorocromos.

Esse achado é um forte indício de que o resultado esperado será atingido, com a continuação dos estudos, embora não tenham sido detectados microRNAs diretamente, já que não foram utilizadas amostras de sangue, até porque não há uma autorização para essa utilização, sendo este um projeto com financiamento do Ministério da Saúde que segue um cronograma específico. Reforça-se, o que já foi dito, o fluorocromo que é ligado ao microRNA foi detectado, ou seja, foi feita a detecção indireta de microRNA, o que prova a viabilidade do aparelho.

Os resultados encontrados são animadores e como contribuição para trabalhos futuros, sugere-se que na sequência sejam realizados estudos para identificação de possíveis ruídos e tratamento deles, bem como, desenvolvimento de algoritmos, que a partir dos resultados dos miRNAs, auxiliem no diagnóstico do estudo proposto. Além disso, deverão ser realizados vários testes, considerando a diversidade de fluorocromos existentes e seus respectivos comprimentos de onda gerados após a excitação e diferentes fontes de excitação, por exemplo.

Vale ressaltar que com a atual versão do protótipo é possível identificar a presença de fluorocromos nas amostras, o que reforça o entendimento de que se está no caminho certo. A continuação dos estudos inclui, entre outras etapas, identificação de pacientes, coleta de amostras e testes usando o protótipo desenvolvido.

### 5.1 CUSTO ESTIMADO DO DISPOSITIVO

A quantidade e o preço atual dos componentes necessários à construção do dispositivo estão na Tabela 1, preço este que o coloca como um dispositivo de baixo custo, como já foi dito.

**Tabela 1** - Componentes do módulo de controle e processamento

#	Descrição	Qtd.	Valor
1	Caixa abrigo do equipamento	1	R\$ 350,00
2	Componentes eletrônicos diversos (capacitores, resistores, elevadores de tensão)	-	R\$ 100,00
3	Sensor ótico	1	R\$ 390,00
4	Amplificador operacional baixo ruído	1	R\$ 34,00
5	Led	1	R\$ 6,12
6	Display OLED 128x64	1	R\$ 35,00
7	Placa de desenvolvimento com microcontrolador ESP32	1	R\$ 40,00
<b>Total:</b>			<b>R\$ 955,12</b>

Fonte: Autoria própria

Como confirmação do alcance do requisito de baixo custo proposto neste estudo, traz-se, a título de comparação de preços, os citômetros de fluxo e os fluorímetros Beckman Coulter<sup>1</sup> e da ThermoFisher Scientific<sup>2</sup>, aparelhos de detecção e quantificação de microRNA usados em laboratórios, que utilizam diferentes métodos para alcançarem os resultados, com preços de R\$ 22.080,00 e R\$ 507.298,35, respectivamente.

## 5.2 EXPERIMENTOS

Os testes com o dispositivo foram realizados usando o fluorocromo PE diluído em água destilada, sabendo-se que o ápice da curva de excitação deste marcador fluorescente é alcançado quando o comprimento de onda é igual à 566 nm. Por isso, um LED verde de 3 mm foi usado como excitador do fluorocromo, visto que este emite luz no espectro de 530 nm à 560 nm, assim como também foi utilizado um laser azul (450 nm). A cada novo experimento, uma nova placa de ensaios foi utilizada. O poço D3 recebeu água destilada e, o poço E10 recebeu a solução-tampão. Os experimentos foram realizados usando 2 volumes de solução-tampão e água diferentes: 100 µl e 150 µl.

Devido às características físico-químicas dos analitos, observou-se que após um período de noventa segundos, as leituras ficavam estáveis. Portanto, ficou

<sup>1</sup> <https://us.vwr.com/store/product/22962436/cytoflex-flow-cytometer-beckman-coulter>

<sup>2</sup> <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/Q33238>

estabelecido esse regime de tempo para leituras e calibrações. Na Tabela 2 pode-se observar os resultados dos experimentos.

**Tabela 2 - Resultados dos experimentos**

Amostra	LED verde (530 nm à 560 nm)		Laser azul (450 nm)	
	Vpp* (com 100 µl)	Vpp* (com 150 µl)	Vpp* (com 100 µl)	Vpp* (com 150 µl)
Água	4,4 V	6,4 V	4,64 V	5,2 V
PE (fluorocromo)	9,6 V	8,4 V	4,48 V	4,72 V
Diferença (PE – Água)	5,2 V	2,0 V	-0,16 V	-0,48 V

\*Tensão pico-a-pico.

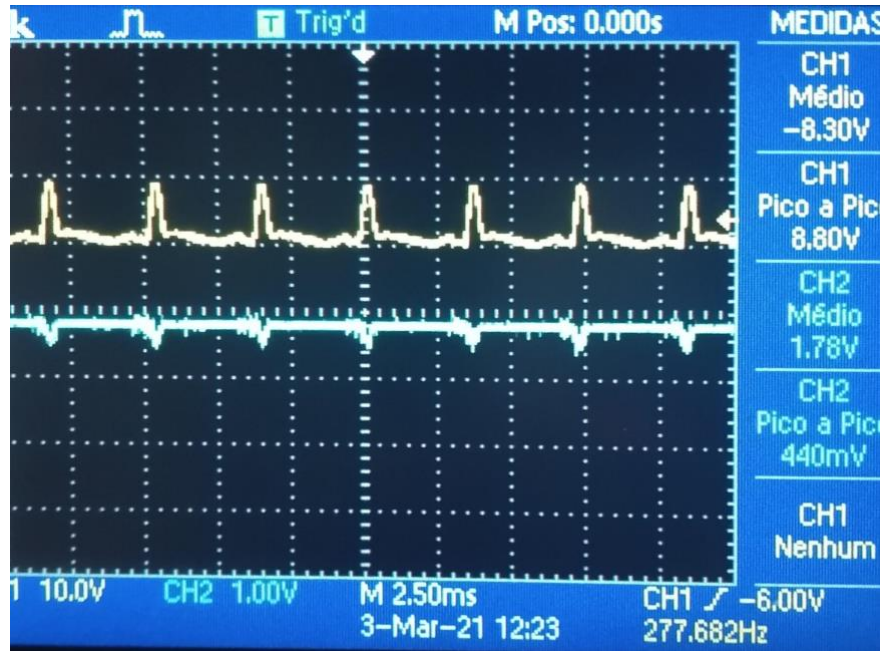
Fonte: Autoria própria

É possível perceber que com 100 microlitros de água a tensão pico a pico (Vpp) medida pelo sensor ótico foi de 4,4 V quando o led verde foi usado como excitador. Com a amostra de PE (fluorocromo), a Vpp foi de 9,6 V, o que significa que o sensor percebeu a luminosidade aumentada devido o fluorocromo e a excitação. Usando 150 microlitros a diferença entre as leituras das amostras de água e PE são suficientes para distingui-las.

Os mesmos experimentos foram feitos com um laser azul como excitador das amostras. Os resultados obtidos significam que a excitação acontece fora do esperado para o sensor ótico, haja vista o comprimento de onda emitido pelo laser não excitar as amostras, não produzindo, portanto, diferença de sinal suficiente para diferenciá-las.

Quanto ao osciloscópio, o utilizado foi o TDS2024C da Tektronix que possui 200 MHz de largura de banda, taxa de amostragem máxima de 2 GS/s e 4 canais. A Figura 15 apresenta o registro de leituras feitas pelo osciloscópio.

Figura 15 - Registro de leituras feitas pelo osciloscópio



Fonte: Autoria própria

## 6 PRODUTOS

### 6.1 SOFTWARE

Sistema embarcado utilizado em dispositivo biomédico desenvolvido pelo Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica (NAVI) em parceria com o Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS) e o Ministério da Saúde a ser aplicado na Atenção Primária à Saúde (APS) para análise e diagnóstico de cânceres de mama, próstata e colo de útero, através de biomarcadores de miRNA.

### 6.2 CAPÍTULO DE LIVRO

MORAIS, A. H. F. de. *et al.* Prontuário eletrônico do paciente com câncer e sistemas embarcados. *In:* MORAIS, A. H. F. de. *et al.* (org.). **Prontuário eletrônico de pacientes na atenção primária**: uma abordagem à luz da saúde global. 1 ed. Natal: SEDIS-EDUFRV, 2021. p. 166-189. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/32056>. Acesso em: 2 jun. 2021.

### 6.3 PATENTE

Submissão do pedido de patente em andamento.



## 7 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos sobre miRNAs e suas relações entre os variados tipos de câncer, considerando-se os resultados obtidos e apresentados neste trabalho, observa-se a viabilidade do dispositivo biomédico portátil e de baixo custo, proposto no objetivo geral, capaz de detectar e quantificar miRNA, podendo ser utilizado na Atenção Primária à Saúde do Brasil para auxílio ao diagnóstico de câncer de mama, próstata e colo de útero.

Ressalta-se que o protótipo produzido atende aos critérios definidos no projeto para a detecção dos miRNAs, tais como, alta sensibilidade e especificidade, baixo custo, facilidade de operação e capacidade de escalabilidade para atendimento às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

Ao longo da pesquisa, foi possível observar as vantagens que podem ser trazidas pela incorporação na APS de um dispositivo com capacidade de detecção miRNAs. A inclusão de tal equipamento na APS pode representar um marco nas políticas públicas de saúde, sendo uma inovação do ponto de vista tecnológico e de práticas de cuidados em saúde. Dessa forma, contribuindo para a prevenção e tratamento de doenças, melhorando a qualidade de vida dos usuários do SUS e qualificando o uso de recursos. Assim, possibilitando um menor custo no tratamento de doenças como o câncer e aumentando a expectativa de cura desses pacientes.

O baixo custo para a produção do miRNA-Box traz uma vantagem econômica que precisa ser considerada pelo Ministério da Saúde. Essa característica possibilita o uso de um equipamento biomédico com as características do protótipo produzido em larga escala, de tal forma que sua aplicabilidade em Unidades Básicas de Saúde (UBS) pode revolucionar o processo da Atenção Primária à Saúde. Além disso, o fato de ser um dispositivo com possibilidade de integração com o Prontuário Eletrônico do Paciente faz com que o mesmo possa se tornar um gerador de dados e indicadores de saúde que poderão subsidiar a tomada de decisão por parte dos gestores de saúde e as ações estratégicas das UBS. Assim, contribuindo para um processo de busca ativa e qualificação do cuidado.

É importante destacar que as etapas que foram concluídas e finalizadas na concepção desse protótipo ainda carecem de mais estudos e evolução do dispositivo. Nesse sentido, uma das próximas etapas a serem executadas e necessárias para evolução do protótipo são os testes clínicos. Entretanto, os resultados obtidos até o

presente momento se mostraram bastante satisfatórios, o que corroboram para a continuidade e sequência do trabalho. Não obstante, ainda que tais resultados tenham se mostrado bastante promissores, é importante destacar que apenas com os testes clínicos será possível evidenciar o painel de miRNAs que deve ser construído para cada um dos tipos de cânceres objeto de estudo do projeto.

Assim, conclui-se que o processo de diagnóstico precoce de câncer configura-se como uma importante estratégia de prevenção e auxílio ao tratamento dessas doenças. Sendo importante o investimento em projetos que tenham esse objeto de estudo, uma vez que investimentos em pesquisa e inovação, ainda que associados aos mesmos haja um risco, são estratégias de governo fundamentais para assegurar a independência do país e, ao mesmo tempo, possibilitar o desenvolvimento da sociedade e a geração de emprego e renda através do surgimento de novas empresas vinculadas a estas inovações.

## REFERÊNCIAS

- AGHDAM, A. M. *et al.* MicroRNAs as diagnostic, prognostic, and therapeutic biomarkers in prostate cancer. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 127–139, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679268/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- ASADZADEH-FIROUZABADI, A.; ZARE, H. R. Preparation and application of AgNPs/SWCNTs nanohybrid as an electroactive label for sensitive detection of miRNA related to lung cancer. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, [s. l.], v. 260, p. 824–831, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925400517325315>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- BARBANO, R. *et al.* A MiRNA Signature for Defining Aggressive Phenotype and Prognosis in Gliomas. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e108950, 2014. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0108950>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- BIDARRA, D. *et al.* Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Metastasis Development Prediction. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 9, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572685/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- BOYERINAS, B. *et al.* The role of let-7 in cell differentiation and cancer Endocrine-Related Cancer. **Society for Endocrinology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 19-36, 2010. Disponível em: [www.endocrinology-journals.org](http://www.endocrinology-journals.org). Acesso em: 16 nov. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estatísticas de câncer**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 20 set. 2021.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 790–801, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658655/>. Acesso em: 12 nov. 2020.
- BURRELL, R. A. *et al.* The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. **Nature**, [s. l.], v. 501, n. 7467, p. 338-345, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048066/>. Acesso em: 12 nov. 2020.
- CONGUR, G.; EKSIN, E.; ERDEM, A. Impedimetric detection of miRNA-34a using graphene oxide modified chemically activated graphite electrodes. **Sensors and Actuators, A: Physical**, [s. l.], v. 279, p. 493–500, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924424718302711>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- COOPER, G. M. **The Development and Causes of Cancer**. 2.ed., 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

DANIEL, Rhonda *et al.* A panel of micrnas as diagnostic biomarkers for the identification of prostate cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 6, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28621736/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

GALVÃO-LIMA, L. J. *et al.* miRNAs as biomarkers for early cancer detection and their application in the development of new diagnostic tools. **Engenharia BioMédica Online**, [s.l.], v. 21, n. 20, 2021. Disponível em: 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00857-9>. Acesso em: 16 jun. 2021.

GAO, W. *et al.* Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 399–408, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20363096/>. Acesso em: 12 maio 2021.

GUO, L. *et al.* The role of microRNA-133b and its target gene FSCN1 in gastric cancer. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 99, 2014. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-014-0099-0>. Acesso em: 16 nov. 2020.

GUO, X. *et al.* Five microRNAs in serum as potential biomarkers for prostate cancer risk assessment and therapeutic intervention. **International Urology and Nephrology**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 2193–2200, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324582/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

HAYES, J.; PERUZZI, P. P.; LAWLER, S. **MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy**Trends in Molecular Medicine. Elsevier Ltda, , 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027972/>. Acesso em: 12 nov. 2020.

IARC – International Agency for Research on Cancer. **Cancer today**. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 22 maio 2021.

IRANZO, J.; MARTINCORENA, I.; KOONIN, E. V. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. National Academy of Sciences of the United States of America, **Proceedings[...]**, [s. l.], v. 115, n. 26, p. E6010–E6019, 2018. Disponível em: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1803155115](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1803155115). Acesso em: 16 nov. 2020.

JIN, Y. *et al.* Probing the Dynamic Interaction between Damaged DNA and a Cellular Responsive Protein Using a Piezoelectric Mass Biosensor. **ACS Applied Materials and Interfaces**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 8490–8497, 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.6b15077>. Acesso em: 1 nov. 2020.

KONOSHENKO, M. Y. *et al.* The panel of 12 cell-free microRNAs as potential biomarkers in prostate neoplasms. **Diagnostics**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31936850/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

LISMONT, M.; DREESEN, L. Comparative study of Ag and Au nanoparticles biosensors based on surface plasmon resonance phenomenon. **Materials Science**

**and Engineering C**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 1437–1442, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24364943/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

LYU, J. *et al.* Discovery and validation of serum MicroRNAs as early diagnostic biomarkers for prostate cancer in Chinese population. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2019, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/9306803/>. Acesso em: 22 nov. 2020.

MELBØ-JØRGENSEN, C. *et al.* Stromal Expression of MiR-21 Predicts Biochemical Failure in Prostate Cancer Patients with Gleason Score 6. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e113039, 2014. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0113039>. Acesso em: 16 nov. 2020.

MONROIG-BOSQUE, P. C.; RIVERA, C. A.; CALIN, G. A. MicroRNAs in cancer therapeutics: " from the bench to the bedside "Expert Opinion on Biological Therapy. **Expert Opin. Biol. Ther.**, [s. l.], v. 15, n. 10, p. 1381-1385, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/14712598.2015.1074999?needAccess=true>. Acesso em: 24 abr. 2021.

MORAIS, A. H. F. de. *et al.* Prontuário eletrônico do paciente com câncer e sistemas embarcados. *In*: MORAIS, A. H. F. de. *et al.* (org.). **Prontuário eletrônico de pacientes na atenção primária: uma abordagem à luz da saúde global**. 1 ed. Natal: SEDIS-EDUFRV, 2021. p. 166-189. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/32056>. Acesso em: 2 jun. 2021.

MOREIRA, C. S. *et al.* **Biosensores: Tecnologia e Aplicações**. Mini curso. 2010. Disponível em: <http://www.biologia.seed.pr.gov.br/arquivos/File/biotecnologia/biosensores.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2020.

MROCZKO, B. *et al.* The diagnostic value of the measurement of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), squamous cell cancer antigen (SCC) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of esophageal cancer patients. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 389, n. 1–2, p. 61–66, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155162/>. Acesso em: 14 abr. 2021.

O'BRYAN, S. *et al.* The roles of oncogenic miRNAs and their therapeutic importance in breast cancer. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 72, p. 1-11, 2017. Disponível em: <http://www.ejccancer.com/article/S0959804916325679/fulltext>. Acesso em: 16 nov. 2020.

ON SEMICONDUCTOR. Biasing and Readout of ON Semiconductor SiPM Sensors. **ON Semiconductor**, Rev. 7, 2021. Disponível em: <https://www.onsemi.com/pub/Collateral/AND9782-D.PDF>. Acesso em: 16 de jun. 2021.

PAIVA, R. M. *et al.* Urinary microRNAs expression in prostate cancer diagnosis: a systematic review. **Clinical and Translational Oncology**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 2061-2073, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323148/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

ROUSH, S.; SLACK, F. The let-7 family of microRNAs. **Trends in Cell Biology**. [s.l.], v. 18, n.10, p. 505-516, 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/23240360>. Acesso em: 16 nov. 2020.

SALAHANDISH, R. *et al.* Label-free ultrasensitive detection of breast cancer miRNA-21 biomarker employing electrochemical nano-genosensor based on sandwiched AgNPs in PANI and N-doped graphene. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 120, p. 129–136, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172235/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SALOMÃO, A. P. E. Produção e Aplicação de Biossensores: Uma Breve Revisão. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. e1373282, 2018. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/282>. Acesso em: 13 nov. 2020.

SMITH, S. M.; MURRAY, D. W. An overview of microRNA methods: Expression profiling and target Identification. **Methods in Molecular Biology**, [s. l.], v. 823, p. 119–138, 2012. Disponível em: [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-60327-216-2\\_9](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-60327-216-2_9). Acesso em: 16 nov. 2020.

SONG, Q.; MERAJVER, S. D.; LI, J. Z. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. **Human genomics**, [s.l.], v. 9, n. 27, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481255/>. Acesso em: 12 nov. 2020.

TERAI, T.; NAGANO, T. Small-molecule fluorophores and fluorescent probes for bioimaging. **Pflugers Arch - Eur J Physiol**, [s.l.], v. 465, p. 347–359, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1234-z>. Acesso em: 28 nov. 2020.

TIAN, L. *et al.* Gold nanoparticles superlattices assembly for electrochemical biosensor detection of microRNA-21. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 99, p. 564–570, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956566317305705>. Acesso em: 2 jan. 2021.

TSUTAE, F. M. **Espectroscopia de correlação de fluorescência aplicada em estudos de sistemas moleculares, biológicos e celulares**. 2016. 98f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2016. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-14102016-101124/publico/FernandoMassayukiTsutae\\_DO\\_original.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-14102016-101124/publico/FernandoMassayukiTsutae_DO_original.pdf). Acesso em: 12 set. 2021.

VIDEIRA, R. S. *et al.* Oncogenes e desenvolvimento do câncer. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, [s.l.], v. 6, n. 1, jan./abr., 2002.

WANG, X. *et al.* Regulation of let-7 and its target oncogenes (Review) **Oncology Letters**. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 3, n. 5, p. 955-960, 2012. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2012.609/abstract>. Acesso em: 16 nov. 2020.

WHO. Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs. **Saudi Med.**, 2017. Disponível em: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/blog/2017/02/who-early-cancer-diagnosis-better-trained-medics-can-save-lives-money/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

WITTEN, L. W.; CHENG, C. J.; SLACK, F. J. miR-155 drives oncogenesis by promoting and cooperating with mutations in the c-Kit oncogene. **Oncogene**, [s. l.], v. 38, n. 12, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30459357/>. Acesso em: 5 dez. 2020.

YU, Y. *et al.* miR-21 and miR-145 cooperation in regulation of colon cancer stem cells. **Molecular Cancer**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 98, 2015. Disponível em: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-015-0372-7>. Acesso em: 16 nov. 2020.

## APÊNDICE – CAPÍTULO DE LIVRO

### PRONTUÁRIO ELETRÔNICO DE PACIENTES NA ATENÇÃO PRIMÁRIA UMA ABORDAGEM À LUZ DA SAÚDE GLOBAL

**Organizadores:** Antonio Higor Freire de Moraes  
Janaína Luana Rodrigues da Silva  
João Paulo Queiroz dos Santos  
Leandro Silva Costa



Catálogo da publicação na fonte  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Secretaria de Educação a Distância

Prontuário Eletrônico de Pacientes na Atenção Primária uma Abordagem à Luz da Saúde Global [recurso eletrônico] / organizado por Antonio Higor Freire de Moraes, Janaína Luana Rodrigues da Silva, João Paulo Queiroz dos Santos e Leandro Silva Costa. – 1. ed. – Natal: SEDIS-EDUFRN, 2021.  
4712 KB, 1 PDF

ISBN nº 978-65-5569-124-5

1. Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). 2. Atenção Primária. 3. Saúde Global. I. Moraes, Antonio Higor Freire de. II. Silva, Janaína Luana Rodrigues da. III. Santos, João Paulo Queiroz dos. IV. Costa, Leandro Silva.

CDU 614.4  
P965

Elaborada por Edineide da Silva Marques - CRB-15/488

# PRONTUÁRIO ELETRÔNICO DO PACIENTE COM CÂNCER E SISTEMAS EMBARCADOS

Antônio Higor Freire de Moraes  
Dionísio Dias Aires de Carvalho  
Leonardo Judson Galvão de Lima  
Matheus André Coutinho Ferreira

## Introdução

Sem dúvidas, um dos maiores desafios na área médica do nosso século é o desenvolvimento de novas ferramentas para detecção e tratamento de pacientes acometidos pelos diversos tipos de câncer. Frequentemente nomeado de forma genérica, o termo “câncer” na verdade engloba a transformação de células saudáveis em células tumorais que podem eventualmente acometer qualquer tecido que esteja em divisão celular. De acordo com o National Cancer Institute dos Estados Unidos (<http://www.cancer.gov/types/by-body-location>), as diversas formas de câncer podem ser classificadas em aproximadamente 200 tipos distintos, de acordo com o tipo celular acometido, órgão primariamente

afetado, padrões de mutações genéticas e alterações epigenéticas, expressão de marcadores intracelulares e de superfície (bURRELLe colab., 2013; COOPER e HAUSMAN, 2007; SONG e colab., 2015).