

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SHARALA KUMARI

**INDICAÇÕES DE IMUNOHISTOQUÍMICA EM PATOLOGIA CIRÚRGICA EM UM
HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA NA CIDADE DE MANAUS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MANAUS
2025

SHARALA KUMARI

**INDICAÇÕES DE IMUNOHISTOQUÍMICA EM PATOLOGIA CIRÚRGICA EM UM
HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA NA CIDADE DE MANAUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas. Linha de pesquisa III - Gestão, ética/bioética e tecnologia em saúde.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Byk
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto

**MANAUS
2025**

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pela autora.

K96i Kumari, Sharala
Indicações de imunohistoquímica em patologia cirúrgica em um hospital público de referência em oncologia na cidade de Manaus / Sharala Kumari . 2025
54 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Jonas Byk
Coorientadora: Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Biomarcadores tumorais. 2. Imunohistoquímica. 3. Neoplasias. 4. Patologia. 5. Técnicas imunomarcadoras. I. Byk, Jonas. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

SHARALA KUMARI

INDICAÇÕES DE IMUNOHISTOQUÍMICA EM PATOLOGIA CIRÚRGICA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA NA CIDADE DE MANAUS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas. Linha de pesquisa III - Gestão, ética/bioética e tecnologia em saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jonas Byk – Presidente
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dr^a. Lúcia Alves Da Rocha – Membro interno
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dra. Kátia Luz Torres Silva – Membro externo
Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas – FCECON

Prof. Dr. Robson Luís Oliveira de Amorim – Suplente interno
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dr^a. Isabela Jubé Wastowski – Suplente externo
Universidade Estadual de Goiás – UEG

Dedico este trabalho à minha família, que sempre esteve presente e aos meus orientadores, sem os quais eu não teria conseguido concluir este desafio.

AGRADECIMENTOS

Ao Meu Deus, que me capacita, me fortalece e me faz prosseguir.

Aos meus pais, Ashok Kumar e Edna Kumari, minha irmã Subhashini Kumari e meu sobrinho Aryan Kumar, por sempre me apoiarem, por tornarem a rotina mais leve e por serem a minha inspiração para melhorar a cada dia.

Aos meus orientadores Dra. Luciana Fujimoto e Dr. Jonas Byk, e aos professores da Universidade Federal do Amazonas pela dedicação, incentivo, compreensão, ensinamentos, revisões e sábios conselhos.

Aos gestores e amigos da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas pela confiança e pela autorização para a utilização dos dados da instituição, e aos participantes da pesquisa, sem eles esse estudo não seria possível.

Ao meu primo Érycson Nóbrega, pelo suporte em Tecnologia da Informação, que foi fundamental na organização do banco de dados.

Aos colaboradores do trabalho, pelo auxílio na coleta de dados.

À Dra. Vera Elizabeth Closs, pela criteriosa análise estatística da pesquisa.

Agradecimentos a CAPES, FAPEAM e POSGRAD.

Aos demais que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste sonho.

Deus ilumine a todos!

.

RESUMO

Contexto: A imunohistoquímica (IHQ) é considerada padrão-ouro para distinção da linhagem tumoral e no diagnóstico diferencial nas lâminas coradas por hematoxilina e eosina que não forneceram informações conclusivas. Atualmente, a ausência de um serviço de Patologia com capacidade para realizar exames imunohistoquímicos pelo Sistema Único de Saúde, no estado do Amazonas, apresenta obstáculos como a necessidade de envio das amostras para outros estados, o que pode atrasar o início do tratamento oncológico. A terceirização de um grande volume de exames imunohistoquímicos pode acarretar perda de informações pertinentes ao caso (como idade, sexo, idade, topografia, tempo de evolução), da devida indicação para o exame IHQ (como confirmação diagnóstica, fatores prognósticos, resposta a terapias direcionadas) e dificultar o delineamento do perfil epidemiológico dos pacientes.

Objetivos: Descrever as principais indicações de IHQ em um serviço de Patologia de um hospital público de referência em oncologia na cidade de Manaus, nos anos de 2016 a 2020. Caracterizar o perfil dos pacientes cujos exames de IHQ foram solicitados, de acordo com sexo, idade e topografia. Descrever as indicações de IHQ por topografia, os principais diagnósticos, o número de anticorpos e o tempo decorrido entre os diagnósticos inicial e final.

Métodos: O estudo foi retrospectivo, descritivo, não intervencionista, para a análise de indicação de exames imunohistoquímicos de pacientes atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON), em 2016 a 2020.

Resultados: A análise do perfil de indicações de 3299 exames de IHQ de pacientes atendidos na FCECON, de 2016 a 2020, demonstrou que o maior número de casos ocorreu no sexo feminino (62,7%); a média de idade dos pacientes foi $54,0 \pm 16,2$ anos (intervalo de 0 a 105 anos); a topografia mais frequente foi mama (27,9%) e a menos frequente, trato urinário, rim e adrenal (1,5%); o motivo de indicação do exame de IHQ mais frequente foi a destinada a obter um diagnóstico diferencial (48,0%); a mediana do número de anticorpos, por exame, foi 5 (intervalo de 1 a 23 anticorpos); a mediana de tempo decorrido entre o diagnóstico inicial por exame histopatológico e o diagnóstico final por IHQ foi de 48 dias (intervalo 30 a 88 dias).

Conclusão: A análise de laudos imunohistoquímicos ao longo de um quinquênio permitiu compreender o perfil epidemiológico das neoplasias diagnosticadas por IHQ na FCECON, destacando a necessidade da realização do exame imunohistoquímica como ferramenta necessária à completa definição diagnóstica e prognóstica ao paciente oncológico, e fornecendo dados para embasar o planejamento de estratégias públicas de saúde para os pacientes que dependem do SUS para seu tratamento, quanto a realização desses exames no próprio estado ou parcerias terceirizadas, considerando os custos envolvidos e visando o melhor atendimento aos pacientes oncológicos no Amazonas.

Palavras-chave:

Biomarcadores Tumorais. Imunohistoquímica. Neoplasias. Patologia. Técnicas imunomarcadoras.

ABSTRACT

Background: Immunohistochemistry (IHC) is considered the gold standard for distinguishing tumor lineage and for differential diagnosis in hematoxylin and eosin-stained slides that did not provide conclusive information. Currently, the lack of a pathology service with the capacity to perform immunohistochemical tests through the Unified Health System in the state of Amazonas presents obstacles such as the need to send samples to other states, which can delay the start of cancer treatment. Outsourcing a large volume of immunohistochemical tests can result in the loss of information relevant to the case (such as age, sex, age, topography, time of evolution), the appropriate indication for the IHC test (such as diagnostic confirmation, prognostic factors, response to targeted therapies), and make it difficult to delineate the epidemiological profile of patients.

Objectives: To describe the main indications for IHC in a Pathology service of a public referral hospital in oncology in the city of Manaus, from 2016 to 2020. To characterize the profile of patients whose IHC exams were requested, according to sex, age, and topography. To describe the indications for IHC by topography, the main diagnoses, the number of antibodies, and the time elapsed between the initial and final diagnoses.

Methods: This was a retrospective, descriptive, non-interventional study to analyze the indication for immunohistochemical exams of patients treated at the Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON), from 2016 to 2020.

Results: The analysis of the indication profile of 3,299 IHC exams of patients treated at FCECON, from 2016 to 2020, showed that the largest number of cases occurred in females (62.7%); the mean age of patients was 54.0 ± 16.2 years (range 0 to 105 years); the most frequent topography was breast (27.9%) and the least frequent, urinary tract, kidney and adrenal (1.5%); the most frequent reason for indicating the IHC exam was to obtain a differential diagnosis (48.0%); the median number of antibodies per exam was 5 (range 1 to 23 antibodies); the median time elapsed between the initial diagnosis by histopathological examination and the final diagnosis by IHC was 48 days (range 30 to 88 days).

Conclusion: The analysis of immunohistochemical reports over a five-year period allowed us to understand the epidemiological profile of neoplasms diagnosed by IHC at FCECON, highlighting the need to perform immunohistochemistry test as a necessary tool for the complete diagnostic and prognostic definition of cancer patients, and providing data to support the planning of public health strategies for patients who depend on the SUS for their treatment, regarding the performance of these exams in the state itself or outsourced partnerships, considering the costs involved and aiming at better care for cancer patients in Amazonas.

Keywords:

Tumor Biomarkers. Immunohistochemistry. Neoplasms. Pathology. Immunostaining techniques

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência anual e no período, segundo o sexo biológico de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	21
Figura 2 – Percentual relativo de mulheres examinadas no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia	24
Figura 3 – Percentual relativo de homens examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia	24
Figura 4 – Frequência anual e no período, segundo a faixa etária de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	25
Figura 5 – Frequência das indicações de exames imunohistoquímicos por topografia, de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	29
Figura 6 – Frequência relativa de cada topografia em cada ano, de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia	33
Figura 7 – Frequência anual e no período, das indicações para o exame de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	34
Figura 8 – Motivos que resultaram inconclusivos os exames de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média, desvio padrão e intervalo da idade de pacientes, anual e no período, atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	22
Tabela 2 – Características gerais de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo o sexo biológico	23
Tabela 3 – Média e desvio padrão da idade de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia	27
Tabela 4 – Associação entre ano e as indicações de exames de imunohistoquímica por topografia, de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	30
Tabela 5 – Associação entre anos, indicações de exames por topografia e sexo de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020.....	31
Tabela 6 – Associação entre a topografia e a indicação de exame de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	35
Tabela 7 – Associação entre a indicação de exame imunohistoquímico e o diagnóstico de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	36
Tabela 8 – Associação entre a topografia e o resultado dos exames de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	37
Tabela 9 – Mediana, intervalo interquartil e intervalo mínimo e máximo do total de anticorpos de pacientes atendidos em serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais diagnósticos obtidos por meio de estudo imunohistoquímico de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020

..... 39

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1 - Instrumento de coleta de dados	50
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCL11B	<i>B-cell lymphoma/leukemia 11B</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEC	Carcinoma de células escamosas
CK	Citoceratina
c-Kit	<i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i>
FCECON	Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FLT3	<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>
GATA3	<i>GATA-binding protein 3</i>
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GIST	<i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i>
GLOBOCAN	Observatório Global do Câncer
HE	Hematoxilina e Eosina
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2
HER2-low	Baixos níveis de expressão de HER2
HPV	Papilomavírus Humano
HUGV	Hospital Universitário Getúlio Vargas
IHQ	Imunohistoquímica
NPM1	<i>Nucleophosmin 1</i>
NeuN	<i>Neuronal Nuclear Antigen</i>
RCCM	<i>Renal Cell Carcinoma Marker Antigen</i>
PAX	<i>Paired Box Gene Transcription Factor</i>
RA	Recuperação de Antígeno
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SMA	<i>Alpha Smooth Muscle Actin</i>
TCL1	<i>T-cell leukemia/lymphoma 1</i>
TFE-3	<i>Transcription Factor Binding to IGHM Enhancer 3</i>
TTF-1	<i>Thyroid Transcription Factor-1</i>
UFAM	Universidade Federal do Amazonas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	Justificativa.....	12
1.2	Objetivos	13
1.2.1	Objetivo Geral.....	13
1.2.2	Objetivos específicos	13
2	DESENVOLVIMENTO.....	14
2.1	Referencial teórico.	14
2.2	Métodos.....	17
2.2.1	Desenho metodológico.....	17
2.2.2	Aspectos éticos	17
2.2.3	Local do estudo	17
2.2.4	Amostra do estudo	18
2.2.5	Critérios de inclusão	18
2.2.6	Critérios de exclusão.....	18
2.2.7	Coleta de dados	18
2.2.8	Análise dos dados e tratamento estatístico	19
2.2.9	Equipe da pesquisa	20
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
3.1	Perfil dos pacientes de acordo com sexo, faixa etária e topografia.	21
3.2	Indicações de imunohistoquímica por topografia e principais diagnósticos	29
3.3	Número de anticorpos e tempo decorrido entre os diagnósticos inicial e final.	40
4	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
	APÊNDICE	49
	Apêndice 1 - Instrumento de coleta de dados	49

1 INTRODUÇÃO

A imunohistoquímica (IHQ) é uma ferramenta amplamente utilizada em patologia cirúrgica em tecidos fixados em formol e incluídos em parafina, devido à capacidade de melhorar o diagnóstico e a classificação de neoplasias, facilitando assim a escolha do tratamento personalizado para cada tipo de tumor, otimizando o prognóstico do paciente. Consiste na detecção de antígenos celulares ou teciduais, por anticorpos marcados, por fluorocromos ou enzimas que, por meio de reações químicas, produzem uma coloração observável ao microscópio. É considerada a técnica padrão ouro, complementar e confirmatória, indispensável na resolução de diagnóstico diferencial nas lâminas coradas por hematoxilina e eosina (HE) que não forneceram informações suficientes e conclusivas (VIZECHI et al, 2016; KOHALE et al, 2023; LUTZ, 2023).

Embora a coloração por HE seja a mais usada na rotina histopatológica, a IHQ pode ser útil em casos onde a conclusão com apenas a microscopia convencional foi insatisfatória para um diagnóstico preciso, possibilitando caracterizar linhagem celular dos tumores, subtipo tumoral, status de diferenciação, índice de proliferação celular, expressão de biomarcadores para terapias personalizadas, especialmente em amostras pequenas, como biópsias por agulha. Nas últimas décadas houve grande contribuição ao diagnóstico de neoplasias pouco diferenciadas e detecção de possíveis sítios de origem de metástases. Ainda sim, é essencial correlacionar os resultados da IHQ com os achados clínicos e morfológicos observados à coloração por HE (NONOGAKI et al, 2007; MORIYA et al, 2009; KRISHNA, 2010; MATOS et al, 2010; NAGAO et al, 2012; CHONG et al, 2021; CRESCENZI & BALOCH, 2023).

Vale ressaltar que vários fatores, incluindo os métodos de fixação do espécime, a escolha do painel de anticorpos, a recuperação de antígeno e as etapas sequenciais das reações químicas podem influenciar o resultado da IHQ para resolução de problemas em patologia cirúrgica. A conclusão do exame é diretamente proporcional à experiência dos profissionais que o executam e interpretam as lâminas (WERNER et al, 2005; JENSEN et al, 2007; MAGAKI et al, 2019).

Pelo grande volume de pacientes nos serviços de saúde e a terceirização dos exames imunohistoquímicos, Barra (2006) destaca que, muitas vezes, há perda de informações pertinentes ao caso (como idade, sexo, topografia, tempo de evolução), sem a devida informação da indicação (para confirmação diagnóstica, subclassificação de uma neoplasia, fatores prognósticos e sua potencial resposta a terapias direcionadas, sobretudo em determinados tipos de tumores - por exemplo, nos carcinomas de mama). Essa situação pode tornar a análise incompleta, aumentar o risco de diagnósticos incorretos e dificultar o delineamento do perfil epidemiológico dos pacientes.

1.1 Justificativa

A relevância deste trabalho para o estado está na sua contribuição para a melhoria do diagnóstico e tratamento oncológico no Amazonas. Atualmente, a ausência de um serviço de Patologia com capacidade para realizar exames imunohistoquímicos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no estado do Amazonas impõe desafios significativos, como a necessidade de envio das amostras para outros estados, o que pode atrasar o início do tratamento oncológico dos pacientes, quando este é imprescindível para a definição de conduta.

A análise de laudos imunohistoquímicos ao longo de um quinquênio permite compreender o perfil epidemiológico das neoplasias diagnosticadas na Fundação Centro de Oncologia do Amazonas (FCECON), fornecendo dados essenciais para embasar políticas públicas de saúde, visando melhorar o atendimento aos pacientes oncológicos. Os resultados do estudo podem apoiar o planejamento e a implementação de estratégias, como distribuição de insumos e recursos destinados a exames de alta complexidade, para a análise de gestores quanto a realização desses exames no próprio estado, seja por meio da criação de um serviço local ou da otimização de parcerias terceirizadas.

Dessa forma, a pesquisa tem potencial para gerar benefícios para otimização da qualidade e a eficiência do atendimento aos pacientes oncológicos no Amazonas, tanto para a gestão da saúde pública quanto para os pacientes que dependem do SUS para seu tratamento.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Descrever as principais indicações de imunohistoquímica em um serviço de Patologia de um hospital público de referência em oncologia na cidade de Manaus, nos anos de 2016 a 2020.

1.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil dos pacientes em que os exames imunohistoquímicos foram solicitados de acordo com sexo, faixa etária e topografia, nos anos de 2016 a 2020.
- Descrever as indicações de imunohistoquímica por topografia e principais diagnósticos, nos anos de 2016 a 2020.
- Descrever a mediana do número de anticorpos e do tempo decorrido entre os diagnósticos inicial e final, nos anos de 2016 a 2020.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Referencial teórico

Na literatura, encontramos diversas aplicações da técnica de imunohistoquímica (IHQ) em patologia cirúrgica, incluindo tumores renais, neurológicos, hematolinfoides, gastrointestinais, hepatocelulares, pancreaticobiliares e outros sítios anatômicos. Para o diagnóstico do câncer de pulmão, especialmente pouco diferenciados ou indiferenciados, com amostras teciduais exíguas, ajudam na distinção entre tumor primário ou metastático (CARVALHO, 2009; WANG et al, 2017).

Os exames imunohistoquímicos apresentam muitas vantagens, incluindo tempo de resposta rápido, custo-efetividade e reprodutibilidade interpretativa. Além disso, estão cada vez mais presentes na rotina dos laboratórios de patologia, pela necessidade de diagnósticos precisos, pela maior disponibilidade de marcadores para uso em tecidos parafinados fixados em formol, pelos avanços da técnica (BARRA, 2006; WAKEFIELD & HORNICK, 2024).

Nos dilemas diagnósticos diante de padrões histológicos semelhantes em diferentes entidades tumorais, a seleção de marcadores imunohistoquímicos com boa relação custo-benefício e a interpretação cautelosa ajudam a reduzir as taxas de erro, encurtar o tempo de resposta e, portanto, melhorar o atendimento, o tratamento e a qualidade de vida do paciente. É fundamental para distinguir os vários subtipos morfológicos de carcinoma de células renais por marcadores como caderina, vimentina, citoceratina (CK), *Paired Box Gene Transcription Factor* (PAX)2 e 8, *Renal Cell Carcinoma Marker Antigen* (RCCM), *Epithelial Membrane Antigen* (EMA), *Receptor Tyrosine Kinase* (c-Kit), *Transcription Factor Binding To IGHM Enhancer 3* (TFE-3), *Cluster of Differentiation* (CD)10 e racemase alfa-metilacil-CoA (AL-GHAWI et al, 2010).

Bellizzi (2020) elaborou uma revisão sobre abordagem algorítmica de IHQ para definir o tipo de tumor e atribuir o local de origem. Dentre os anticorpos estudados, GATA-3 (*GATA-binding protein 3*) funciona como um marcador positivo de carcinoma de mama e urotelial, embora 30% dos cânceres de mama triplo negativos possam ser GATA-3 fracos ou negativos; ilhota-1 favorece a origem pancreática de tumor neuroendócrino bem diferenciado; e a positividade difusa e forte do marcador CD99 membranoso apoia o diagnóstico de sarcoma de Ewing. No caso de uma neoplasia maligna pouco ou indiferenciada, um marcador epitelial de amplo espectro como CD45, S-100 (ou SOX10) pode ser usado para rastrear carcinoma, neoplasia hematolinfóide e melanoma. Algumas imunocolorações como CD56, embora apresentem falta de especificidade geral, por serem

normalmente expresso por neurônios, células gliais, neuroendócrinas, linfócitos, queratinócitos, células da tireoide, glândulas pilóricas e endometriais, miométrio, músculo esquelético, ductos biliares, camada muscular própria do trato gastrointestinal e bexiga; podem ser usadas com indicações específicas, em conjunto com painéis de marcadores, para identificar diferenciação neuroendócrina em tumores e para pesquisa de linfócitos NK no endométrio como parte do protocolo de avaliação de infertilidade (ANOSHKO, 2023; CUADRADO-TORROGLOSA, 2023; EKEMEN et al, 2023; JIA, 2024).

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) apresentam desafios diagnósticos e de classificação por apresentarem histogênese variada e sobreposição de características histopatológicas. A IHQ contribui para o melhor resultado no manejo clínico de tumores do SNC com padrões histológicos semelhantes. O antígeno EMA está presente em ependimomas enquanto *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) está presente em astrocitomas, ependimomas, alguns gliomas e gliossarcomas (MADABHUSHI et al, 2015; VALADARES, 2021).

Cambruzzi e colaboradores (2011) realizaram uma avaliação IHQ de 100 casos de metástases encefálicas cujos principais sítios primários foram: pulmão (29%), mama (16%), tecido hematopoiético (14%) e rim (12%). O estudo imunohistoquímico de uma lesão metastática do encéfalo pode, portanto, sugerir o sítio primário em vários casos, sendo necessária, para isso, a correta escolha do painel de anticorpos. Já a expressão positiva frequente de GFAP, sinaptofisina, proteína do neurofilamento, NeuN (*Neuronal Nuclear Antigen*) e proteína do neuroblastoma é encontrada em lesões primárias do SNC e exclui lesões metastáticas.

O diagnóstico de tumores linfoides depende da determinação da linhagem celular, maturação e função, com base na expressão de antígenos, morfologia e características clínicas. As crescentes atualizações no repertório imunohistoquímico destes tumores são bem descritas na Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2024). Para leucemias e linfomas, destacam-se CD123 e *T-cell leukemia/lymphoma 1* (TCL1); para linfomas de células T, há o *B-cell lymphoma/leukemia 11B* (BCL11B); e para síndromes mielodisplásicas, CD71 e CD43. Em leucemia mieloide aguda, mutações em *Fms-like tyrosine kinase 3* (FLT3) e *Nucleophosmin 1* (NPM1) são usadas para orientar o tratamento com terapias personalizadas (HIGGINS et al, 2008; ARBER et al, 2022; KAVUS et al, 2024)

A IHQ tem aplicação na distinção entre lesões mamárias benignas e malignas, ou para esclarecer o subtipo histológico de carcinomas invasivos, por meio de marcadores de origem neuroendócrina, mioepitelial e CK, presentes em células mioepiteliais e epiteliais basais da mama. A expressão do anticorpo monoclonal CK 5/6 normalmente é negativa em carcinomas ductais *in*

situ (CDIS), mas positiva em lesões benignas, embora haja exceções. A expressão positiva de CK 5/6 no CDIS pode indicar o risco de progressão para doença invasiva. A e-caderina, quando negativa, indica carcinoma lobular da mama, com alta especificidade e sensibilidade (MORIYA et al, 2009; AGUIAR et al, 2013).

É conhecido o papel do HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*) como importante classificador da eficácia antitumoral com terapia alvo anti-HER2 no câncer de mama invasivo e também em outros tipos de câncer, incluindo o gástrico. Na avaliação de HER2 é considerada a expressão da proteína na membrana das células tumorais. Em casos duvidosos de HER2, o teste *Fluorescence in situ Hybridization* (FISH) pode ser realizado para determinar a presença ou ausência de amplificação genética da proteína e a propensão a responder a terapias anti-HER2 (JUNG & IOSHII, 2013; LOPES et al, 2015).

Antigos marcadores também são submetidos a novas releituras a depender do desenvolvimento de novos alvos terapêuticos. Como exemplo, pacientes com baixa expressão de HER2 (*HER2-low*) que não se beneficiam dos fármacos anti-HER2 tradicionais, como trastuzumabe e pertuzumabe, apresentam resposta terapêutica com trastuzumabe deruxtecana, um conjugado de anticorpo-fármaco, mostrando resultados favoráveis nestes casos (FUSCO & VIALE, 2024; GOBBI et al, 2024; SEN et al, 2024).

As imunocolorações CK7 e CK20 são típicas de estruturas citoplasmáticas da via biliar, usadas para identificar colangiocarcinoma intra-hepático, hepatocarcinoma e carcinoma colorretal. Outros marcadores são primordiais na identificação do sítio primário de metástase hepática, por exemplo: TTF-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*) é expresso em câncer de pulmão e tireoide; PAX8, em câncer de rim, tireoide, ovário e endométrio; e GATA-3, em neoplasia mamária. Em contrapartida, é difícil diferenciar um adenocarcinoma pulmonar das metástases pulmonares oriundas do trato gastrointestinal com um único marcador ou painel de anticorpos específicos (MALMROS et al, 2024; NADA et al, 2024; RUSHBROOK et al, 2024).

Em tumores raros, como o leiomiossarcoma primário da mama com diferenciação osteossarcomatosa, Sethi e colaboradores (2024) destacaram o papel essencial da IHQ para o diagnóstico definitivo e planejamento terapêutico, dado o comportamento agressivo do tumor. A positividade para os marcadores desmina, h-caldesmon, *Alpha Smooth Muscle Actin* (SMA) e vimentina, confirmam a diferenciação muscular e a ausência de outros componentes glandulares ou epiteliais, descartando diagnósticos como carcinoma ou outros sarcomas mais comuns.

Na histopatologia, “tumores de células pequenas, redondas e azuis” agrupam diversos tumores indiferenciados com semelhanças notáveis entre si, formados por células monótonas e primitivas, cuja histogênese não pode ser definida pelo HE. Nesses casos, a IHQ também é

fundamental para distingui-los (MUDASSAR et al, 2020).

Portanto, as principais indicações da IHQ incluem: definição de histogênese; detecção de agentes infecciosos ou doença autoimune; diagnóstico diferencial entre patologias reacionais e neoplásicas; determinação de produtos específicos (como hormônios e proteínas); pesquisa de sítio primário e subtipagem de neoplasias malignas; determinação de fatores prognósticos; determinação de sítios de terapia alvo (CALY et al, 2013; HASSANI & COCO, 2024).

2.2 Métodos

2.2.1 Desenho metodológico

Trata-se de um estudo um retrospectivo, descritivo, não intervencionista, de análise de indicação de exames imunohistoquímicos de materiais biológicos teciduais de pacientes atendidos na Fundação Centro de Oncologia do Amazonas (FCECON), no período de 2016 a 2020.

O protocolo de pesquisa não constituiu biorrepositório ou guarda ou obtenção de materiais biológicos, se restringindo à copilação de dados de laudos disponíveis no acervo digital do Setor de Patologia da FCECON e/ou arquivados no SAME.

2.2.2 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas (CEP-UFAM), através do Parecer Consubstanciado nº 5.120.615 de 23 de novembro de 2021 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Centro de Oncologia do Amazonas (CEP-FCECON) - instituição coparticipante, por meio do Parecer Consubstanciado nº 5.156.737 de 09 de dezembro de 2021.

2.2.3 Local do estudo

A pesquisa foi realizada da FCECON, um hospital público terciário referência em tratamento oncológico, situado na Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto, Manaus - AM, CEP 69040-010. A instituição abrange procedimentos hospitalares e ambulatoriais, consultas, cirurgias, quimioterapia, radioterapia, internações e exames patológicos, laboratoriais e de imagem; executa ações nas áreas de prevenção, ensino e pesquisa; e oferece tratamento a pacientes dos 61 municípios do interior do Amazonas, além de Manaus, outros estados da Região Norte, assim como estrangeiros.

Atualmente, a FCECON não dispõe do serviço de imuno-histoquímica no Laboratório de Patologia da instituição. Por meio da Portaria nº 0199/2019 de 26 de setembro de 2019, realiza o encaminhamento dos exames imunohistoquímicos, sem ônus aos pacientes, para um laboratório de patologia especializado conveniado que executa e lauda tais exames (SEFAZ, 2019).

2.2.4 Amostra do estudo

A amostra incluiu os laudos de IHQ intermediados pela FCECON no período de 2016 a 2020, que atenderam aos critérios de elegibilidade referidos a seguir.

2.2.5 Critérios de inclusão

- Laudos intermediados pela FCECON no período de 2016 a 2020, sem distinção de sexo, faixa etária e/ou topografia amostrada;
- Laudos arquivados digitalmente no Setor de Patologia da FCECON;
- Laudos em prontuário físico, que estavam indisponíveis no acervo digital (por pane eletrônica ou arquivo corrompido, por exemplo).

Os exames em acervo digital encontravam-se organizados em pastas virtuais, estratificadas por ano de realização dos exames, em computadores do referido serviço, de acesso restrito aos patologistas e servidores do Setor de Patologia da instituição. Os exames do prontuário físico encontravam-se impressos e organizados nos prontuários dos pacientes.

2.2.6 Critérios de exclusão

- Laudos digitais com arquivos corrompidos e sem possibilidade de resgate de informações em prontuários físico ou eletrônico.

2.2.7 Coleta de dados

A coleta dos dados foi realizada no período de dezembro de 2021 a fevereiro 2024, a partir das informações contidas no acervo digital do Setor de Patologia da FCECON, e/ou em laudos arquivados no prontuário físico ou eletrônico pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) da instituição.

Os dados foram coletados e tabulados por meio do preenchimento de um formulário eletrônico padronizado (Apêndice 1), disponível em link de acesso exclusivo para os pesquisadores envolvidos no protocolo de pesquisa, a fim de garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos, contendo dados de iniciais dos pacientes (para possibilitar conferência e não obtenção de registros duplicados); sexo biológico; idade; número dos registros do exame imunohistoquímico; número do prontuário na FCECON; número da PC/bloco FCECON (registro no laboratório de Patologia); topografia do exame; história clínica; número de anticorpos por exame; diagnósticos inicial e final; data da realização dos exames e suas indicações.

Para a indicação de solicitação dos exames imunohistoquímicos, foram consideradas as seguintes categorias:

A. determinação de fatores prognósticos ou índices proliferativos;

B. identificação de microrganismos, estruturas ou materiais;

C. definição diagnóstica, subdivididos em três categorias:

C1) confirmatória: para confirmar a hipótese diagnóstica formulada com HE;

C2) diagnóstico diferencial: entre lesões neoplásicas e pseudoneoplásicas suspeitadas nas lâminas coradas em HE, diferenciar tumores morfológicamente semelhantes, definir o sítio primário, classificar linfomas, entre outros.

As medianas e intervalos referentes ao número de anticorpos por exame e ao tempo decorrido entre os diagnósticos inicial e final, foram obtidas a partir dos dados de preenchimento do formulário padronizado.

2.2.8 Análise dos dados e tratamento estatístico

Os dados foram armazenados em planilha Excel e analisados com o *software Statistical Package for Social Science – SPSS*, versão 21.0.

As variáveis categóricas de interesse (sexo, faixa etária, indicações e diagnósticos por topografia) foram apresentadas na forma de valores absolutos e relativos.

A normalidade da distribuição dos dados quantitativos foi verificada com o Teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram descritos por medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil), de acordo com a normalidade ou não de sua distribuição.

A comparação entre as medidas quantitativas foi analisada com os testes T de Student e ANOVA, com Post Hoc de Bonferroni. Para a associação entre variáveis categóricas, foram utilizados os testes Qui-quadrado, Associação do Qui-Quadrado e de Pearson e Exato de Fischer.

Foram consideradas significativas as análises com $P < 0,05$.

2.2.9 Equipe da pesquisa

Pesquisador (a)	Função / Vínculo	Currículo Lattes
Sharala Kumari	Médica Patologista. Mestranda PPGCIS/UFAM.	http://lattes.cnpq.br/5986708285411592
Jonas Byk	Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal/UFAM. Orientador do Mestrado.	http://lattes.cnpq.br/5345312521055243
Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal/UFAM. Coorientadora do Mestrado.	http://lattes.cnpq.br/5376739841367427
Maiko Ramos Maia	Médico Patologista da FCECON. Professor de Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal/ UFAM. Colaborador.	http://lattes.cnpq.br/6494870450766354
Flávio Luís Dantas Portela	Médico Patologista. Colaborador: coleta de dados dos anos 2019 e 2020.	http://lattes.cnpq.br/3632891038197916
Vitor Monteiro do Val	Médico Patologista. Colaborador: coleta de dados dos anos 2019 e 2020.	http://lattes.cnpq.br/1604562844559320
André Luiz Pinto Mestrinho Pereira	Acadêmico de Medicina e aluno de iniciação científica. Colaborador: coleta de dados dos anos 2016 a 2018.	http://lattes.cnpq.br/6571822570539255

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perfil dos pacientes de acordo com sexo, faixa etária e topografia

Entre os anos de 2016 e 2020, a amostra total avaliada foi de 3299 exames de imunohistoquímica (IHQ) de pacientes atendidos no serviço de Patologia da Fundação Centro de Oncologia do Amazonas (FCECON), incluindo pacientes com um ou mais exames imunohistoquímicos realizados no período. O maior número de casos ocorreu no sexo feminino (62,7%) (Figura 1).

Essa maior frequência do sexo feminino foi observada em cada ano, isoladamente, e, também, no total do período avaliado. Na análise da associação entre sexo e ano, o sexo feminino foi estatisticamente mais frequente nos anos 2016 e 2018, enquanto o sexo masculino foi mais frequente nos anos 2019 e 2020 ($P < 0,001$).

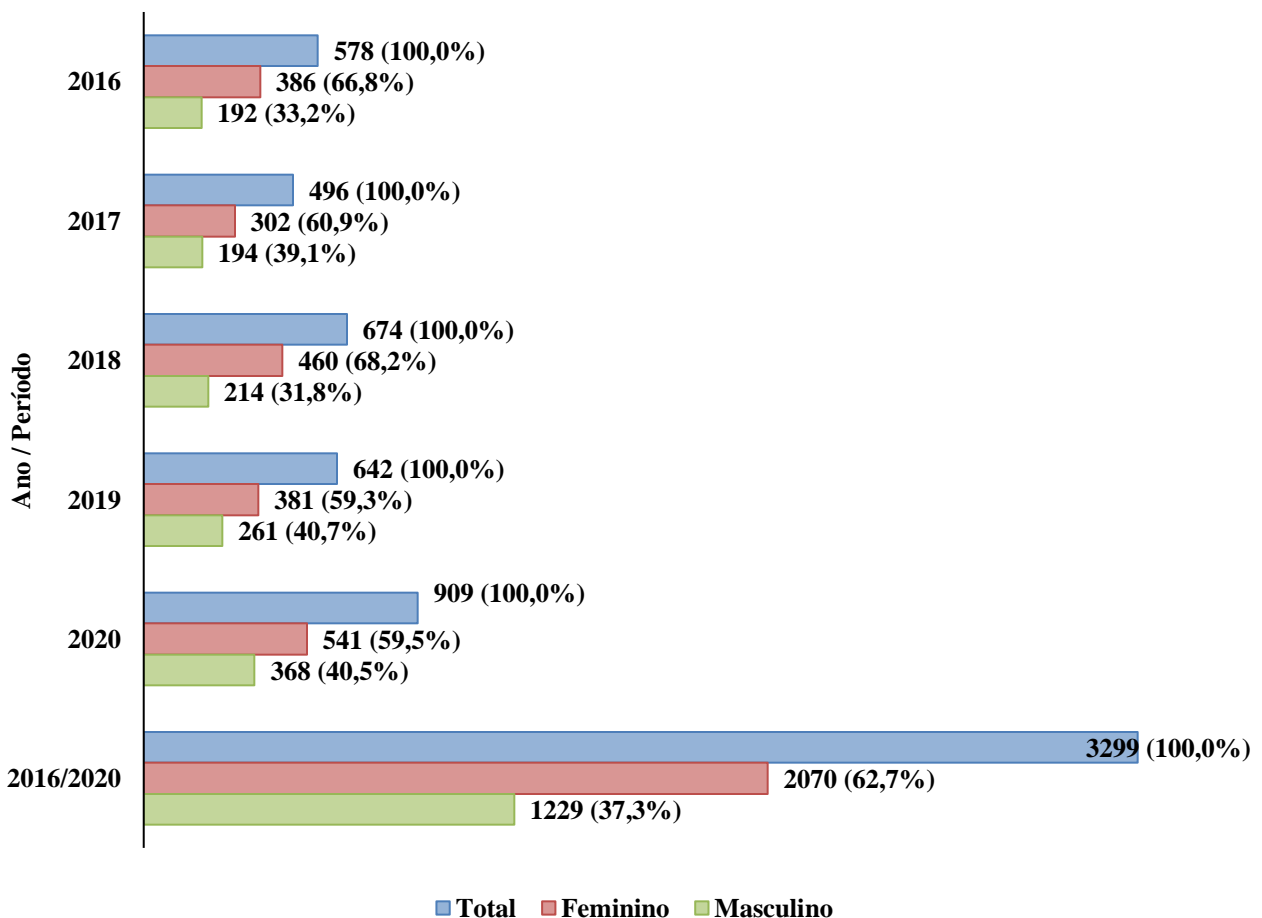


Figura 1. Frequência anual e no período, segundo o sexo biológico de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

De modo geral, as mulheres utilizam mais os serviços de saúde do que os homens. Um estudo sobre as desigualdades de gênero no uso dos serviços de saúde apontou que mulheres tendem a procurar mais estes cuidados, para consultas de check-up, exames preventivos e saúde reprodutiva. Comparando os homens entrevistados que consultaram um médico nos últimos 12 meses, o percentual de mulheres foi de 82,3% e a de homens foi de 69,4% (COBO et al, 2021)

Segundo o estudo de Levorato e colaboradores (2014), entre os principais fatores associados à menor procura por atendimento de saúde, pelo sexo masculino, estão: horário de trabalho do usuário, horário de funcionamento das unidades de saúde, a crença em ser forte, dificilmente adoecer ou não possuir doença.

A estimativa de casos no ano de 2016 apontada pela FCECON era, era de 520 casos de câncer próstata doença que se manteve como o mais incidente entre a população masculina amazonense (FCECON, 2016).

Em 2016, foi estimada a ocorrência de 57.960 novos casos de câncer de mama no Brasil e no Amazonas. Na cidade de Manaus foram estimados 680 casos em 2015. No período de 2003 a 2013, foram registrados cerca de 2.147 casos na FCECON, sendo 211 (9,83%) em pacientes abaixo de 40 anos (PEREIRA, 2016).

Loureiro et al (2019) estudou o perfil epidemiológico dos tumores sólidos mais prevalentes entre 1568 pacientes em uma unidade de assistência de alta complexidade em oncologia no estado do Amapá. Entre os analisados, a neoplasia maligna feminina mais prevalente foi de colo de útero (19,57%), seguida de mama (14,03%). A neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino foi de próstata (16,96%).

A média de idade dos pacientes no período foi de $54,0 \pm 16,2$ anos, com intervalo de 0 a 105 anos (Tabela 1). Não houve diferença estatística significativa entre as médias de idade no período avaliado ($P=0,156$).

Tabela 1. Média, desvio padrão e intervalo da idade de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Anos	Idade em anos				P
	Média	Desvio Padrão	Intervalo		
			Mínimo	Máximo	
2016	53,8	15,7	1	96	0,156
2017	54,7	16,2	0	93	
2018	52,8	16,1	1	90	
2019	54,8	16,5	2	95	
2020	54,1	16,5	3	105	
2016 a 2020	54,0	16,2	0	105	

P: Teste ANOVA

Na comparação da idade entre o sexo biológico, homens eram mais velhos que as mulheres ($P<0,001$). Na associação da faixa etária com sexo, as mulheres eram, mais frequentemente, adultas, com idade entre 18 e 64 anos (77,5%), enquanto os homens eram, mais frequentemente, idosos com 65 anos ou mais ($P<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Características gerais de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo o sexo biológico (N=3299).

Características	Amostra Total N=3299 N (%)	Mulheres N=2070 N (%)	Homens N=1229 N (%)	P
Idade em anos (média±DP)	54,0±16,2	52,1±15,1	57,2±17,5	<0,001a
Faixa etária em anos				<0,001b
Infantil (0-12)	55 (1,7)	28 (1,4)	27 (2,2)	
Adolescente (13-17)	36 (1,1)	13 (0,6)	23 (1,9)	
Adulto (18-64)	2312 (70,1)	1605 (77,5)*	707 (57,5)	
Idoso 65 ou mais	896 (27,2)	424 (20,5)	472 (38,4)*	
Topografia				<0,001b
Cabeça e pescoço	339 (10,3)	166 (8,0)	173 (14,1)*	
Genital feminino	381 (11,5)	381 (18,4)*	0 (0,0)	
Genital masculino	415 (12,6)	0 (0,0)	415 (33,8)*	
Hematolinfático	218 (6,6)	103 (5,0)	115 (9,4)*	
Mama	919 (27,9)	911 (44,0)*	8 (0,7)	
Membros e extremidades	151 (4,6)	68 (3,3)	83 (6,8)*	
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	74 (2,2)	41 (3,3)	33 (2,7)	
Pele	78 (2,4)	42 (2,0)	36 (2,9)	
Revestimentos serosos	89 (2,7)	48 (2,3)	41 (3,3)	
Sistema nervoso	95 (2,9)	44 (2,1)	51 (4,2)*	
Tórax, Pulmão e Mediastino	159 (4,8)	83 (4,0)	76 (6,2)*	
Trato gastrointestinal	331 (10,0)	157 (7,6)	174 (14,2)*	
Trato urinário, Rim e Adrenal	50 (1,5)	26 (1,3)	24 (2,0)	

P: a: Teste T de Student; b: Teste Qui-Quadrado de Pearson; *Associação do Teste Qui-Quadrado.

Em relação à topografia, mulheres apresentavam, mais frequentemente, neoplasia de mama e trato genital feminino, enquanto os homens, neoplasia de cabeça e pescoço, trato genital masculino, hematolinfático, membros e extremidades, sistema nervoso, tórax, pulmão, mediastino e trato gastrointestinal ($P<0,001$) (Figuras 2 e 3).

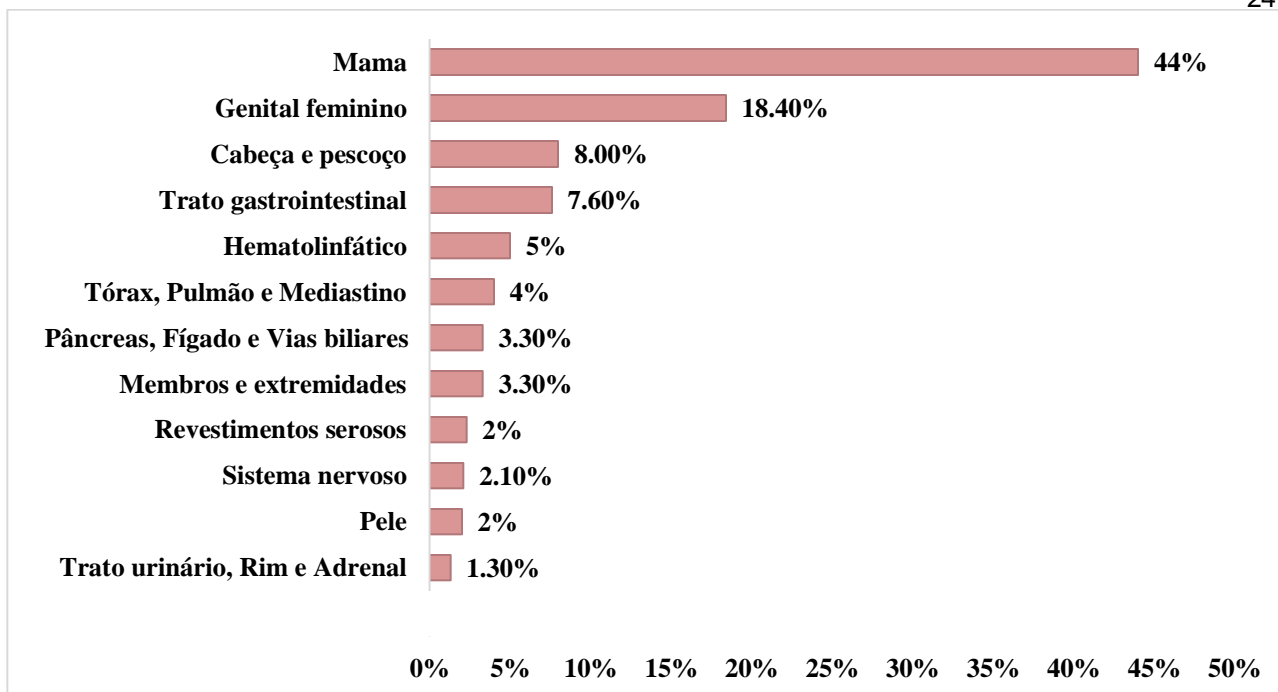


Figura 2. Percentual relativo de mulheres examinadas no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia (N=2070).

P: a: Teste T de Student; b: Teste Qui-Quadrado de Pearson; *Associação do Teste Qui-Quadrado.

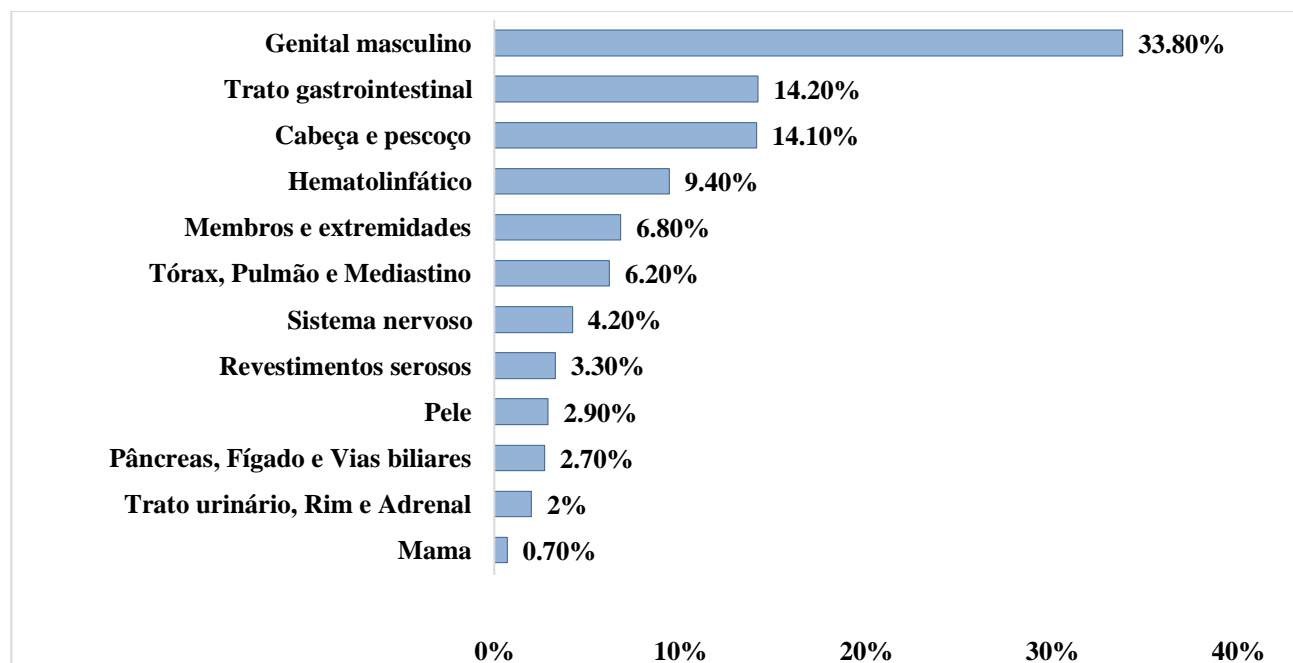


Figura 3. Percentual relativo de homens examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia (N=1229).

P: a: Teste T de Student; b: Teste Qui-Quadrado de Pearson; *Associação do Teste Qui-Quadrado.

Santos et al (2023) afirma que o perfil epidemiológico da população geral do Brasil assemelha-se ao dos países desenvolvidos, onde predominam o câncer de mama feminina, próstata, colón, reto, pulmão, colo do útero, estômago e cavidade oral. No mundo, os principais tipos de

câncer foram mama feminina, pulmão, colón, reto e próstata. Na maioria dos países, observou-se o predomínio do câncer de mama nas mulheres, seguido pelo câncer do colo do útero; nos homens, o câncer de próstata foi o mais frequente, seguido de pulmão, colón e reto.

No Amapá, foi analisada a prevalência de cada neoplasia, em um total de 1568 pacientes. A neoplasia maligna do colo de útero foi a mais prevalente, com 19,57% dos diagnósticos; seguida do câncer de próstata com 16,96%; neoplasia maligna da mama com 14,03%; e câncer gástrico com 12,43%. As neoplasias malignas do cólon e reto e ânus e canal anal foram agrupadas, representando 7,84% da prevalência (LOUREIRO et al, 2019).

No estado do Amazonas, a taxa bruta estimada de incidência de neoplasias malignas de 124 casos a cada 100.000 habitantes. Na capital, Manaus, as taxas de incidência de câncer, segundo sexo e localização primária, entre as mulheres, são maiores para neoplasias de mama e trato genital feminino; e, entre os homens, para próstata, traqueia, brônquio e pulmão (INCA, 2023).

Embora os dados das Figuras 2 e 3 não representem o mesmo perfil do panorama mundial e nacional, houve correspondência com os dados regionalizados apresentados pelo INCA (2023). As principais indicações de complementação pela IHQ, por sexo e topografia, refletiram a incidência geral de tumores no Amazonas e em Manaus.

A Figura 4 mostra a frequência anual e no período, segundo a faixa etária de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020.

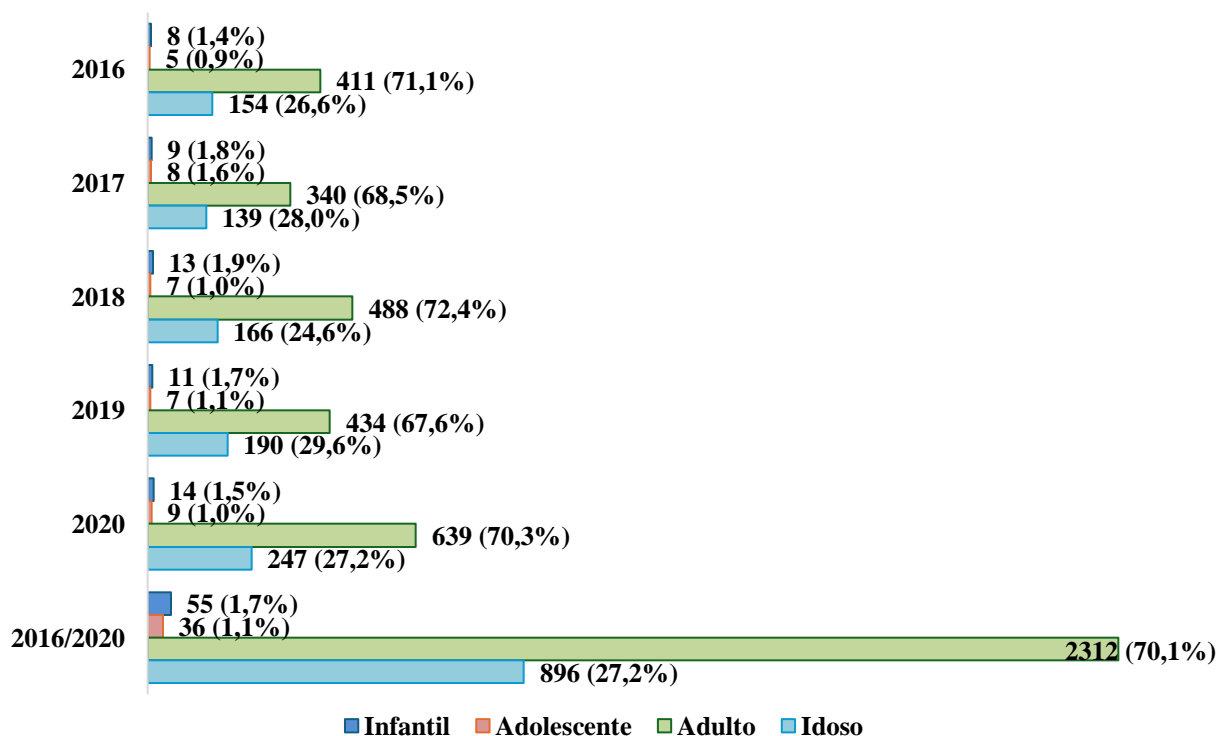


Figura 4. Frequência anual e no período, segundo a faixa etária de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

P: Teste Qui-quadrado de Pearson.

Na avaliação ano a ano, isoladamente, e no total do período, a faixa etária correspondente a adultos foi mais frequente, entre 18 e 64 anos (70,1%), seguida da relativa aos idosos (27,2%), acima de 65 anos. Na verificação da associação entre faixa etária e anos do período, não foi observada significância estatística ($P=0,867$) (Figura 4).

O risco de desenvolver câncer aumenta com a idade, sendo mais comum entre 50 e 70 anos. Cerca de 60% dos tipos de câncer acometem pessoas com 60 anos ou mais, o que é esperado para a maioria dos tumores malignos (OLIVEIRA, 2015; INCA, 2023)

Os sarcomas musculoesqueléticos são neoplasias mesenquimais raras, podem se desenvolver em membros ou outra parte do corpo, em indivíduos de qualquer idade, embora mais de 65% desses sarcomas ocorram em pessoas acima de 65 anos (VOLTAN, 2021)

Francisco et al (2020) realizaram uma pesquisa sobre diagnóstico de câncer na população idosa no Brasil, constatando uma prevalência de câncer em idosos de 5,6%, o que corresponde a aproximadamente 1.473.727 idosos, com média de idade de 69,8 anos, sendo a maioria do sexo masculino (54,3%), observando-se maior percentual para homens com acima de 80 anos.

Pouco se sabe sobre o panorama assistencial do adulto jovem com câncer no Brasil e em outros países não desenvolvidos. Mundialmente, representa cerca de 5% de todas as malignidades, com uma estimativa de um milhão de casos novos ao ano. Países como Estados Unidos, Austrália e Reino Unido, estabeleceram ações prioritárias para indivíduos com de câncer nesta faixa etária. Tais dados são importantes para o planejamento dos serviços de saúde, e revelam diferenças entre países e regiões (KAZZI, 2023).

As taxas brutas de incidência de câncer infantojuvenil por 1 milhão de crianças e adolescentes (0-19 anos), segundo sexo, no Amazonas, ajustada para 2023 a 2025, é de 200 novos casos, sendo 60% entre meninos e 40% entre meninas (SANTOS et al, 2023).

A média e desvio padrão da idade de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia estão apresentados na Tabela 3.

A média de idade dos pacientes com neoplasia de membros/extremidades (44,4 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes cuja topografia é genital feminino (50,6 anos), cabeça e pescoço (52,0 anos), mama (53,0 anos), trato urinário, rim e adrenal (54,0 anos), revestimentos serosos (54,4 anos), pâncreas/fígado/vias biliares (55,6 anos), pele (55,7 anos), trato gastrointestinal (55,9 anos), tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P<0,001$).

Vale ressaltar que a FCECON atende em oncologia pediátrica apenas tumores sólidos. O número de pacientes na faixa etária infantil e adolescente é menos expressivo (61 pacientes, que representa 2,8 do total da amostra).

Tabela 3. Média e desvio padrão da idade de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia (N=3299).

Topografia	N	Idade Média±DP	P
Cabeça e pescoço	339	52,0±17,9	
Genital feminino	381	50,6±14,8	
Genital masculino	415	64,9±11,8	
Hematolinfático	218	49,4±20,5	
Mama	919	53,0±12,8	
Membros e extremidades	151	44,4±21,0	
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	74	55,6±17,1	<0,001
Pele	78	55,7±19,0	
Revestimentos serosos	89	54,4±16,7	
Sistema nervoso	95	46,8±19,2	
Tórax, Pulmão e Mediastino	159	58,1±16,4	
Trato gastrointestinal	331	55,9±13,7	
Trato urinário, Rim e Adrenal	50	54,0±16,2	

P: ANOVA com Post Hoc de Bonferroni

Em relação à média de idade dos pacientes que realizaram exames imunohistoquímicos no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, foi observado que:

A média de idade dos pacientes com tumores no sistema nervoso (46,8 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes com cânceres de mama (53,0 anos), pâncreas, fígado e vias biliares (55,6 anos), pele (55,7 anos), trato gastrointestinal (55,9 anos), tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P<0,001$).

A média de idade dos pacientes com neoplasia hematolinfática (49,4 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes com lesão em trato gastrointestinal (55,9 anos), tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P<0,001$).

A média de idade das pacientes com neoplasia do trato genital feminino (50,6 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes com acometimento do trato gastrointestinal (55,9 anos), tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P<0,001$).

A média de idade dos pacientes com neoplasia tumor de cabeça e pescoço (52,0 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes com tumor de tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P<0,001$).

As médias de idade dos pacientes com neoplasia do trato urinário, rim e adrenal (54,0 anos), revestimentos serosos (54,4 anos), pâncreas/fígado/vias biliares (55,6 anos), pele (55,7 anos), trato gastrointestinal (55,9 anos), e tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) são estatisticamente inferiores à média de idade de pacientes com neoplasia genital masculina (64,9 anos) ($P < 0,001$).

A média de idade dos pacientes com câncer de mama (53,0 anos) é estatisticamente inferior à média de idade de pacientes com tumor de tórax, pulmão e mediastino (58,1 anos) e genital masculino (64,9 anos) ($P < 0,001$).

Considerando somente as mulheres com câncer de mama, o número de pesquisadas foi de 634 pacientes, com média de idade de $54,4 \pm 12,8$ anos (intervalo de 16 a 96 anos), sendo uma adolescente (0,2%), 500 mulheres adultas (78,9%) e 133 idosas (21,0%).

O câncer de mama é uma doença rara em mulheres jovens. Sua incidência aumenta com a idade e a maior parte dos casos ocorre a partir dos 50 anos. Homens também desenvolvem câncer de mama, mas estima-se que represente apenas 1% de todos os casos da doença (INCA, 2022).

Santos et al (2021) realizaram um levantamento epidemiológico sobre tumores primários do SNC no estado de Sergipe, entre 2010 e 2018, e constatou que a idade dos pacientes com neoplasias neurológicas variou de 6 a 92 anos, com média de 44,6 anos.

Em relação à faixa etária de acometimento por neoplasias hematológicas, na cidade de Aracaju, houve maior incidência a partir de 45 anos. As entidades neoplásicas mais frequentes em crianças e adolescentes, foram os linfomas e as leucemias (ARAÚJO, 2022).

Em Belém, Barbosa e colaboradores (2015) constataram que os casos de leucemia linfóide crônica apresentou distribuição normal, com maiores frequências observadas a partir da quarta década de vida; e a leucemia linfocítica aguda teve uma distribuição bimodal, sendo mais frequente em jovens, com um segundo pico de idade em torno dos 50 anos.

As taxas de incidência e mortalidade do carcinoma escamocelular de cabeça e pescoço variam amplamente por região geográfica e características demográficas. Globalmente, é mais comum em homens do que em mulheres, com uma proporção homem-mulher de aproximadamente 2:1, e em adultos com mais de 50 anos de idade (BARSOUK et al, 2023).

3.2 Indicações de imunohistoquímica por topografia e principais diagnósticos

A frequência das indicações de exames imunohistoquímicos por topografia, no período de 2016 a 2020, está apresentada na Figura 5.

No período de 2016 a 2020, a topografia mais frequente foi mama (27,9%) e a menos frequente, trato urinário, rim e adrenal (1,5%).

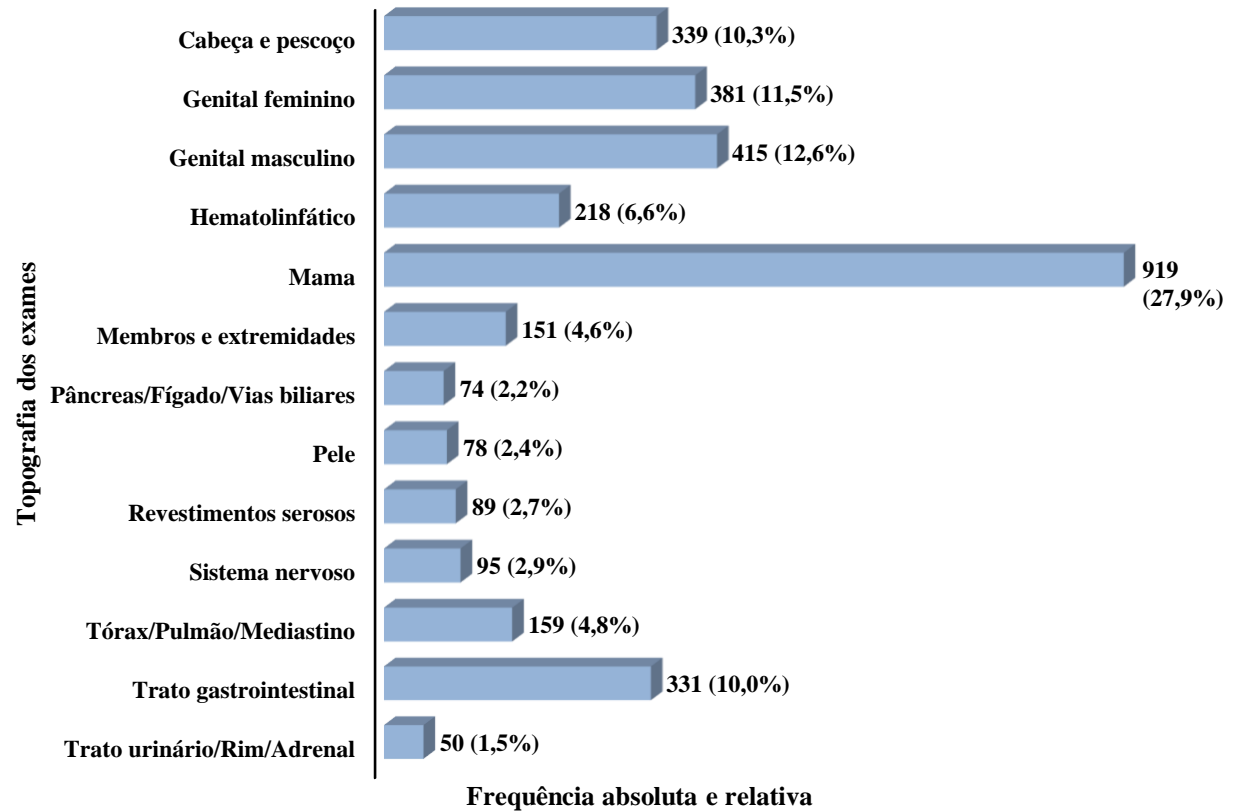


Figura 5. Frequência das indicações de exames imunohistoquímicos por topografia, de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminina é o mais frequente em quase todas as regiões brasileiras, e apresenta a maior mortalidade por câncer entre as mulheres. São previstos aproximadamente 74 mil casos novos por ano até 2025, correspondendo a uma estimativa global de 24,5% dos cânceres em mulheres, com faixa etária predominante entre 30 e 85 anos (média de 52 anos) (ADANI-IFÈ et al, 2020; WHO, 2020; INCA, 2023).

Na Região Norte, o câncer do colo do útero apresenta a maior taxa com 16,77 por 100 mil mulheres. Na Região Nordeste, ocupa a segunda posição. As Regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste exibem as menores taxas ajustadas, entre 8 e 11 por 100 mil mulheres (SANTOS et al, 2023).

A associação estatística significativa entre os anos e a topografia dos exames mostrou que cabeça e pescoço foi mais frequente em 2020; genital feminino em 2019 e 2020; genital masculino em 2019; mama em 2016 e 2018; membros e extremidades em 2020; pâncreas, fígado e vias biliares em 2019; sistema nervoso em 2019; e trato gastrointestinal em 2020 ($P < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Associação entre ano e as indicações de exames de imunohistoquímica por topografia, de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Topografia	Anos				
	2016	2017	2018	2019	2020
	N=578 N (%)	N=496 N (%)	N=674 N (%)	N=642 N (%)	N=909 N (%)
Cabeça e pescoço	37 (6,4)	50 (10,1)	69 (10,2)	74 (11,5)	109 (12,0)
Genital feminino	38 (6,6)	39 (7,9)	55 (8,2)	100 (15,6)	149 (16,4)
Genital masculino	76 (13,1)	67 (13,5)	65 (9,6)	106 (16,5)	101 (11,1)
Hematolinfático	40 (6,9)	40 (8,1)	42 (6,2)	38 (5,9)	58 (6,4)
Mama	235 (40,7)	146 (29,4)	248 (36,8)	129 (20,1)	161 (17,7)
Membros e extremidades	23 (4,0)	17 (3,4)	26 (3,9)	26 (4,0)	59 (6,5)
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	6 (1,0)	5 (1,0)	17 (2,5)	21 (3,3)	25 (2,8)
Pele	13 (2,2)	11 (2,2)	14 (2,1)	14 (2,2)	26 (2,9)
Revestimentos serosos	16 (2,8)	14 (2,8)	24 (3,6)	12 (1,9)	23 (2,4)
Sistema nervoso	9 (1,6)	9 (1,8)	21 (3,1)	27 (4,2)	29 (3,2)
Tórax, Pulmão e Mediastino	26 (4,5)	32 (6,5)	36 (5,3)	31 (4,8)	34 (3,7)
Trato gastrointestinal	56 (9,7)	61 (12,3)	44 (6,5)	53 (8,3)	117 (12,9)
Trato urinário, Rim e Adrenal	3 (0,5)	5 (1,0)	13 (1,9)	11 (1,7)	18 (2,0)

P: Teste Qui-quadrado de Pearson.

As informações detalhadas na Tabela 5 indicam que no período de 2016 a 2020, os exames de IHQ foram mais requisitados entre as mulheres para as topografias de mama e trato genital feminino ($P<0,001$), com frequência variada ao longo dos anos: em 2016 (40,7%), em 2017 (29,4%), em 2018 (36,8%), em 2019 (20,1%), e em 2020 (17,7%).

Relativamente aos homens, em 2016, os exames imunohistoquímico foram mais frequentes para as neoplasias de cabeça e pescoço, trato genital masculino, sistema hematolinfático e trato gastrointestinal. Em 2017, foram mais frequentes as neoplasias genitais masculinas, hematolinfático, de tórax, pulmão, mediastino e do trato gastrointestinal. Em 2018, foram mais frequentes os tumores do trato genital masculino, hematolinfático, de membros e extremidades, pele, revestimentos serosos, tórax, pulmão e mediastino e do trato gastrointestinal. Em 2019, foram mais frequentes os cânceres de cabeça e pescoço, genital masculino, e pâncreas, fígado e vias biliares. Em 2020, foram mais frequentes em cabeça e pescoço, trato genital masculino, membros e extremidades, sistema nervoso, e trato gastrointestinal ($P<0,001$). Outras associações não foram estatisticamente significativas.

Tabela 5. Associação entre anos, indicações de exames por topografia e sexo de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Topografia	Anos									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	N=578		N=496		N=674		N=642		N=909	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
	N=386	N=192	N=302	N=194	N=460	N=214	N=381	N=261	N=541	N=368
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
P	<0,001^a		<0,001^a		<0,001^a		<0,001^a		<0,001^b	
Cabeça e pescoço	18 (4,7)	19 (9,9)*	27 (8,9)	23 (11,9)	44 (9,6)	25 (11,7)	32 (8,4)	42 (16,1)*	45 (8,3)	64 (17,4)*
Genital feminino	38 (9,8)*	0 (0,0)	39 (12,9)*	0 (0,0)	55 (12,0)*	0 (0,0)	100 (26,2)*	0 (0,0)	149 (27,5)*	0 (0,0)
Genital masculino	0 (0,0)	76 (39,6)*	0 (0,0)	67 (34,5)*	0 (0,0)	65 (30,4)*	0 (0,0)	106 (40,6)*	0 (0,0)	101 (27,4)*
Hematolinfático	17 (4,4)	23 (12,0)*	17 (5,6)	23 (11,9)*	21 (4,6)	21 (9,8)*	19 (5,0)	19 (7,3)	29 (5,4)	29 (7,9)
Mama	234 (60,6)*	1 (0,5)	146 (48,3)*	0 (0,0)	248 (53,9)*	0 (0,0)	126 (33,1)*	3 (1,1)	157 (29,0)*	4 (1,1)
Membros e extremidades	14 (3,6)	9 (4,7)	8 (2,6)	9 (4,6)	10 (2,2)	16 (7,5)*	19 (5,0)	7 (2,7)	17 (3,1)	42 (11,4)*
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	4 (1,0)	2 (1,0)	3 (1,0)	2 (1,0)	12 (2,6)	5 (2,3)	7 (1,8)	14 (5,4)*	15 (2,8)	10 (2,7)
Pele	8 (2,1)	5 (2,6)	6 (2,0)	5 (1,0)	6 (1,3)	8 (3,7)*	6 (1,6)	8 (3,1)	16 (3,0)	10 (2,7)
Revestimentos serosos	8 (2,1)	5 (2,6)	7 (2,3)	7 (3,6)	12 (2,6)	12 (5,6)*	7 (1,8)	5 (1,9)	14 (2,6)	9 (2,4)
Sistema nervoso	3 (0,8)	6 (3,1)	7 (2,3)	2 (1,0)	11 (2,4)	10 (4,7)	12 (3,1)	15 (5,7)	11 (2,0)	18 (4,9)*
Tórax, Pulmão e Mediastino	15 (6,5)	11 (5,7)	14 (4,6)	18 (9,3)*	15 (3,3)	21 (9,8)*	19 (5,0)	12 (4,6)	20 (3,7)	14 (3,8)
Trato gastrointestinal	25 (6,5)	31 (16,1)*	25 (8,3)	36 (18,6)*	19 (4,1)	25 (11,7)*	29 (7,6)	24 (9,2)	59 (10,9)	58 (15,8)*
Trato urinário, Rim e Adrenal	2 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,0)	2 (1,0)	7 (1,5)	6 (2,8)	5 (1,3)	6 (2,3)	9 (1,7)	9 (1,7)

Na Figura 6, observa-se uma análise do comportamento de cada topografia ao longo do tempo de cinco anos (2016 a 2020).

Houve modificação estatística significativa na frequência de neoplasias de cabeça e pescoço, maior em 2020 em relação a 2016 ($P=0,009$).

No trato genital feminino, mais frequente em 2019 e 2020, em relação aos anos anteriores ($P<0,001$); no genital masculino, mais frequente em 2019, em relação a 2018 ($P=0,002$).

Em mama, foi mais frequente em 2016 e 2018, diminuindo em 2019 e 2020 ($P<0,001$).

Em membros e extremidades, foram mais frequentes em 2020 ($P=0,029$).

Em pâncreas, fígado e vias biliares, mais frequente em 2019, em relação a 2016 ($P=0,020$).

No sistema nervoso, mais frequente em 2019, em relação a 2016 ($P=0,039$).

E no trato gastrointestinal, foi mais frequente em 2020, em relação a 2018 ($p<0,001$).

As topografias do sistema hematolinfático, de pele, revestimentos serosos, tórax, pulmão e mediastino, e trato urinário, rim e adrenal, não apresentaram nenhuma diferença ao longo do período.

Em um hospital referência em doenças torácicas do Ceará, Caminha e colaboradores (2022) avaliaram o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de câncer de pulmão, devido a adaptação dos serviços de saúde às medidas restritivas. Notaram que, em 2020, houve redução do número de procedimentos e de amostras recebidas pelo serviço de patologia, comparado aos anos anteriores. Assim também, Ribeiro e colaboradores (2021) afirmaram que entre 2019 (ano pré-pandemia) e 2020 (ano da pandemia) houve, redução de aproximadamente 45% em procedimentos de rastreamento, 35% de diagnóstico e 15% nas cirurgias oncológicas. No entanto, o perfil observado na presente análise foi divergente.

A análise da comparação do número absoluto de exames (Figura 1) com os dados percentuais (Figura 6), demonstrou que o total de exames imunohistoquímicos, solicitados pela FCECON para a busca de um exame complementar ao diagnóstico de neoplasia maligna, aumentou 41,59% no período de 2019 e 2020, refletindo a continuidade da prestação de serviço oncológico, independente das grandes dificuldades observadas no primeiro ano da pandemia.

Mesmo com a restrição do funcionamento de muitos centros, os atendimentos em hospitais de cuidado ao paciente oncológico e de cuidados paliativos se mantiveram abertos garantindo continuidade ao tratamento (JESUS, 2021).

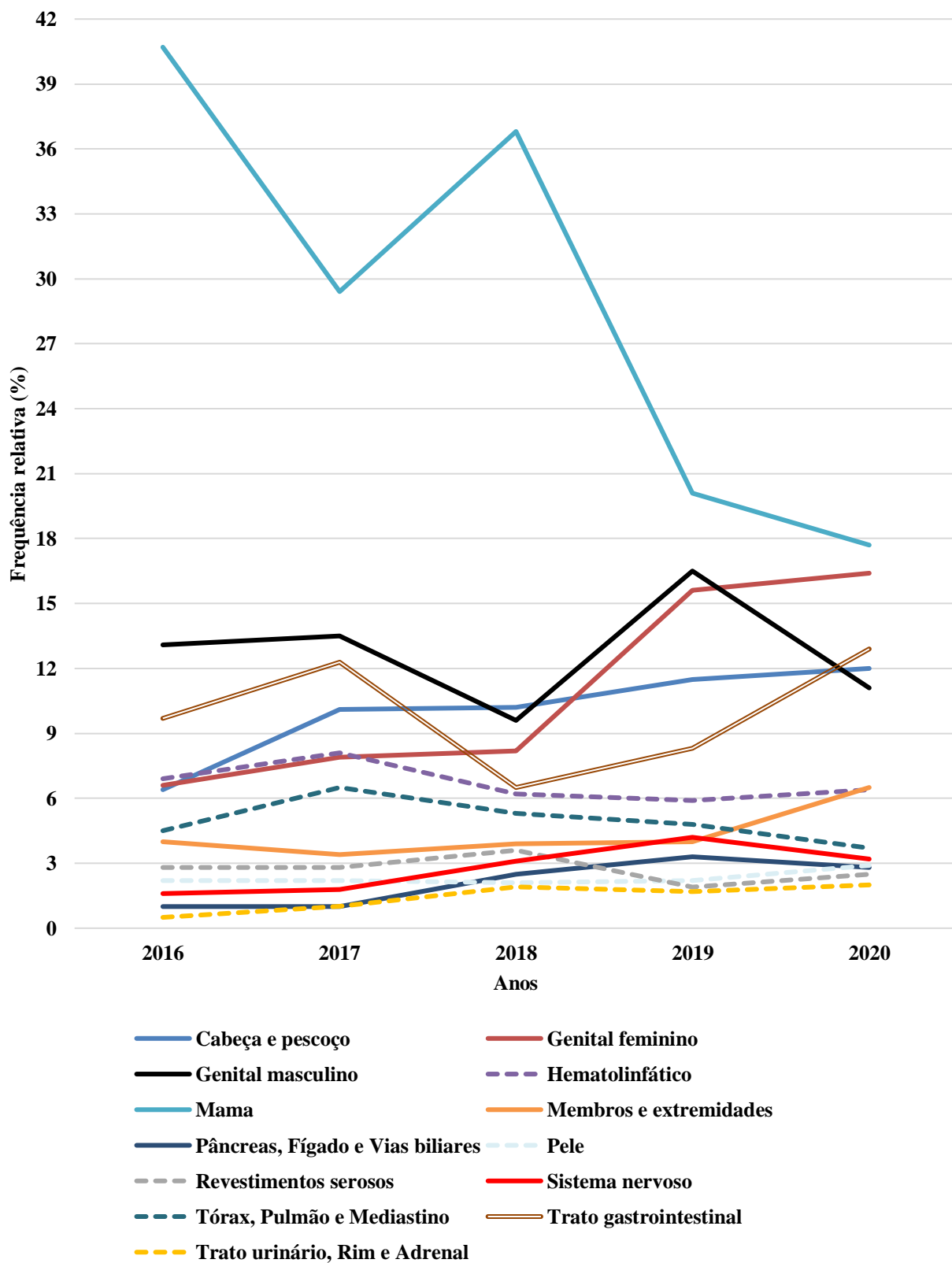


Figura 6. Frequência relativa de cada topografia em cada ano, de pacientes examinados no serviço de Patologia da FCECON, no período de 2016 a 2020, segundo a topografia (N=3299).

Nota: P: Teste Qui-quadrado de Pearson.

Os casos da FCECON foram analisados quanto aos motivos de indicação de IHQ de pacientes, ano a ano, e no total do período (Figura 7), para determinação de fatores prognósticos ou índices proliferativos; identificação de microrganismos (como a pesquisa de HPV - Papilomavírus Humano), células, estruturas ou materiais ou definição diagnóstica. A categoria diagnóstica foi subdividida em confirmação de hipótese diagnóstica, diagnóstico diferencial e miscelânea, para situações não citadas anteriormente.

A indicação do exame de IHQ mais frequente foi obter o diagnóstico diferencial (48,0%). Na verificação da associação estatística significativa entre a indicação do exame por ano, a determinação de fatores prognósticos ou índices proliferativos foi mais frequente nos anos de 2016 e 2018; a identificação de microrganismos, estruturas ou materiais nos anos de 2019 e 2020; a confirmação de hipótese diagnóstica prévia com a coloração por HE em 2017, e o diagnóstico diferencial no ano de 2019 ($P < 0,001$).

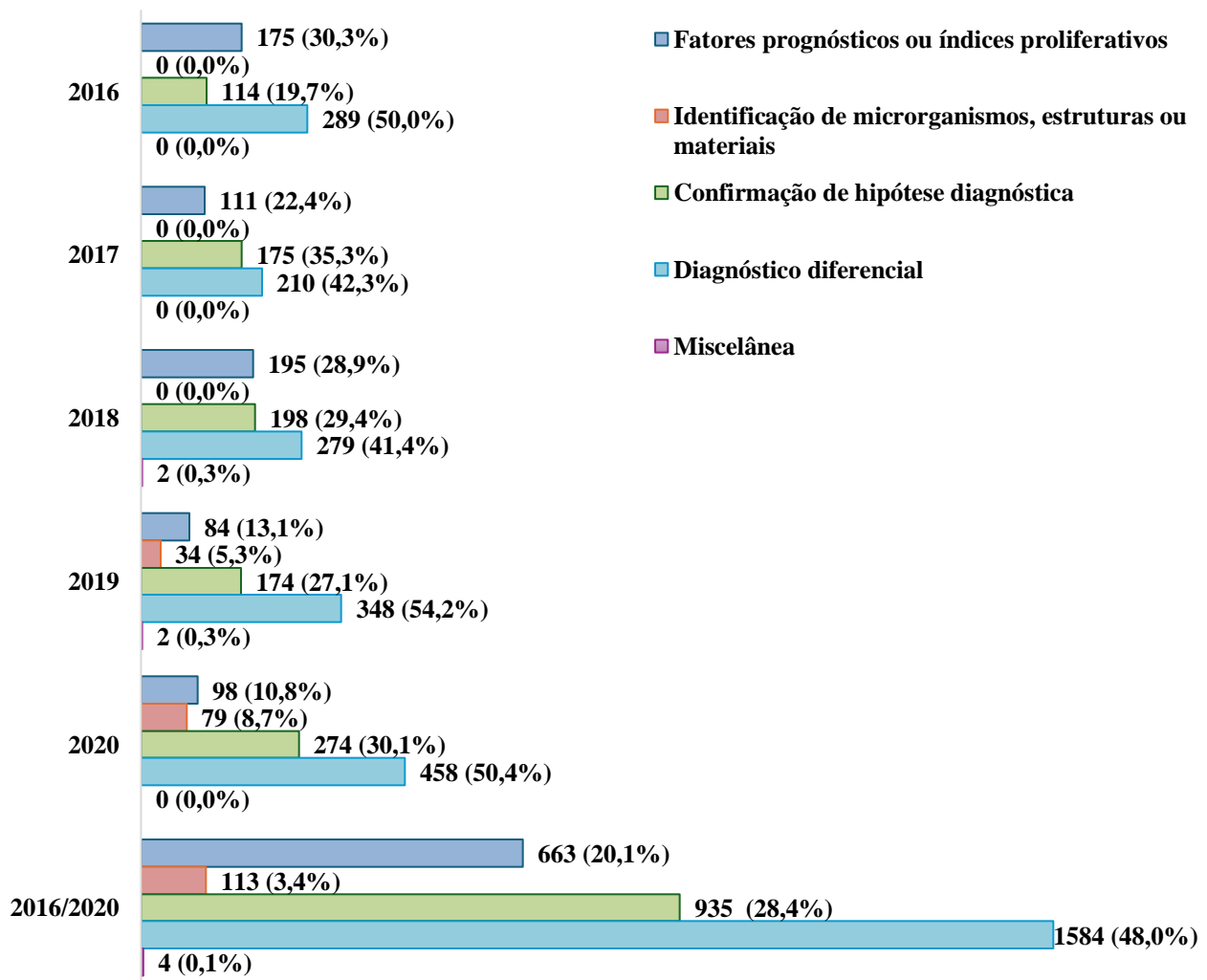


Figura 7. Frequência anual e no período, das indicações para o exame de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

P: Teste Qui-quadrado de Pearson.

Quanto à associação entre a topografia e as indicações para o exame de IHQ de pacientes, no período de 2016 a 2020, os tumores de cabeça e pescoço, mais frequentemente, tiveram indicação de exame de imunohistoquímica com objetivo de identificar microrganismos, estruturas ou materiais e confirmar a hipótese diagnóstica prévia; os de genital feminino, além de identificar microrganismos, estruturas ou materiais e confirmar a hipótese diagnóstica prévia, entraram na classificação miscelânea; os de genital masculino e hematolinfáticos buscaram diagnóstico diferencial; os de mama, fatores prognósticos ou índices proliferativos; os de membros e extremidades, pele, pâncreas, fígado e vias biliares buscaram obter um diagnóstico diferencial; os de revestimentos serosos, confirmação de hipótese diagnóstica; os de sistema nervoso, além confirmação de hipótese diagnóstica, tinham indicação classificada na miscelânea; tórax, pulmão e mediastino, diagnóstico diferencial; e trato gastrointestinal e trato urinário, rim e adrenal, objetivavam confirmar a hipótese diagnóstica prévia ($P < 0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre a topografia e a indicação de exame de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Topografia	Indicação de exame imuno-histoquímico				
	A	B	C1	C2	C3
	N=663 N (%)	N=113 N (%)	N=935 N (%)	N=1584 N (%)	N=4 N (%)
Cabeça e pescoço	5 (0,8)	32 (28,3)	145 (15,5)	157 (9,9)	0 (0,0)
Genital feminino	11 (1,7)	68 (60,2)	131 (14,0)	169 (10,7)	2 (5,0)
Genital masculino	8 (1,2)	2 (1,8)	95 (10,2)	310 (19,6)	0 (0,0)
Hematolinfático	7 (1,1)	0 (0,0)	61 (6,5)	150 (9,5)	0 (0,0)
Mama	589 (88,8)	0 (0,0)	136 (14,5)	194 (12,2)	0 (0,0)
Membros e extremidades	1 (0,2)	1 (0,9)	36 (3,9)	113 (7,1)	0 (0,0)
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	3 (0,5)	0 (0,0)	25 (2,7)	46 (2,9)	0 (0,0)
Pele	1 (0,2)	1 (0,9)	29 (3,1)	47 (3,0)	0 (0,0)
Revestimentos serosos	1 (0,2)	0 (0,0)	38 (4,1)	50 (3,2)	0 (0,0)
Sistema nervoso	1 (0,2)	1 (0,9)	38 (4,1)	54 (3,4)	1 (25,0)
Tórax, Pulmão e Mediastino	2 (0,3)	2 (1,8)	55 (5,9)	99 (6,3)	1 (25,0)
Trato gastrointestinal	34 (5,1)	6 (5,3)	124 (13,3)	167 (10,5)	0 (0,0)
Trato urinário, Rim e Adrenal	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (2,4)	28 (1,8)	0 (0,0)

P: Teste Exato de Fischer.

A: Fatores prognósticos ou índices proliferativos; B: Identificação de microrganismos, estruturas ou materiais;

C1: Confirmação de hipótese diagnóstica; C2: Diagnóstico diferencial; C3: Miscelânea.

No trabalho de Werner e colaboradores (2005) sobre as indicações de IHQ em patologia cirúrgica, notou-se um perfil semelhante ao da FCECON. A indicação mais prevalente foi para definição diagnóstica (64%), seguido de determinação de fatores prognósticos e índices proliferativos (19%) e identificação de microrganismos, células, estruturas, materiais (17%).

As diferentes aplicações da IHQ na patologia mamária incluem realizar o diagnóstico diferencial, avaliação de fatores preditivos e prognósticos do câncer de mama, pesquisa de células em linfonodo sentinela, e de possíveis neoplasias metastáticas. As estratégias de diagnóstico do câncer visam a detecção em fase inicial. Porém, em países de média e baixa rendas, são diagnosticados tardiamente, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento e a qualidade de vida das pacientes (INCA, 2015; RAFFO et al, 2017; FIGUEROA et al, 2021).

A diferenciação dos subtipos dos carcinomas pulmonar, cuja principal ferramenta é a IHQ, tem se tornado relevante pois as terapias alvo são específicas, tendo implicância nos resultados, custo benefício e efeitos colaterais. Em um estudo retrospectivo, em Santa Catarina, no período de 2007 a 2010, foram realizados 141 exames IHQ para o diagnóstico das neoplasias pulmonares, sendo o adenocarcinoma o subtipo mais comum (45% dos casos), seguido do carcinoma de pequenas células (14%) e CEC (13%) (SCHMITZ et al, 2010).

A determinação de fatores prognósticos ou índices proliferativos, bem como a identificação de microrganismos, estruturas ou materiais, obtiveram, mais frequentemente, malignidade como resultado; a confirmação de hipótese diagnóstica prévia, mais frequentemente, teve resultado benigno; e a pesquisa por um diagnóstico diferencial apresentou, mais frequentemente, ausência de neoplasia, resultado inconclusivo ou reativo ($P < 0,001$) (Tabela 7).

Na patologia, o termo “reativo” é usado para descrever células ou tecidos que parecem anormais como resultado de alterações no seu ambiente. Essas alterações podem incluir infecção, lesão física, medicação e inflamação.

Tabela 7. Associação entre a indicação de exame imunohistoquímico e o diagnóstico de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Diagnóstico	Indicação de exame imunohistoquímico					P
	A	B	C1	C2	C3	
	N=663 N (%)	N=113 N (%)	N=935 N (%)	N=1584 N (%)	N=4 N (%)	
Ausência de neoplasia	8 (1,2)	0 (0,0)	79 (8,4)	237 (15,0)	0 (0,0)	<0,001
Benigno	15 (2,3)	3 (2,7)	222 (23,7)	252 (15,9)	0 (0,0)	
Inconclusivo	18 (2,7)	0 (0,0)	9 (1,0)	75 (4,7)	1 (25,0)	

Maligno	620 (93,5)	102 (90,3)	531 (56,8)	842 (53,2)	3 (75,0)
Reativo	2 (0,3)	8 (7,1)	94 (10,1)	178 (11,2)	0 (0,0)

P: Teste Exato de Fischer.

A: Fatores prognósticos ou índices proliferativos; B: Identificação de microrganismos, estruturas ou materiais;
C1: Confirmação de hipótese diagnóstica; C2: Diagnóstico diferencial; C3: Miscelânea.

Na associação entre a topografia e os resultados dos exames, as ocorrências de cabeça e pescoço apresentaram, mais frequentemente, diagnóstico benigno ou reativo; trato genital feminino, maligno; trato genital masculino, ausência de neoplasia; sistema hematolinfático, inconclusivo ou reativo; mama, benigno, inconclusivo ou maligno; membros e extremidades, benigno ou inconclusivo; pele, maligno; sistema nervoso, benigno; tórax, pulmão e mediastino, maligno; e trato gastrointestinal, maligno ou reativo ($P < 0,001$). Pâncreas, fígado e vias biliares, revestimentos serosos, e trato renal, rim e adrenal não se mostraram significativamente associados ao diagnóstico do exame (Tabela 8).

Tabela 8. Associação entre a topografia e o resultado dos exames de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Topografia	Diagnóstico do exame imuno-histoquímico				
	Ausência de neoplasia	Benigno	Inconclusivo	Maligno	Reativo
	N=325 N (%)	N=491 N (%)	N=103 N (%)	N=2099 N (%)	N=281 N (%)
Cabeça e pescoço	3 (0,9)	78 (15,9)	2 (1,9)	210 (10,0)	46 (16,3)
Genital feminino	7 (2,2)	59 (12,0)	8 (7,8)	279 (13,3)	28 (9,9)
Genital masculino	236 (72,8)	17 (3,5)	12 (11,7)	148 (7,1)	2 (0,7)
Hematolinfático	24 (7,4)	5 (1,0)	12 (11,7)	124 (5,9)	53 (18,8)
Mama	25 (7,7)	182 (37,0)	38 (36,9)	639 (30,5)	35 (12,4)
Membros e extremidades	6 (1,9)	35 (7,1)	10 (9,7)	86 (4,1)	14 (5,0)
Pâncreas, Fígado e Vias biliares	4 (1,2)	9 (1,8)	1 (1,0)	51 (2,4)	9 (3,2)
Pele	1 (0,3)	7 (1,4)	0 (0,0)	61 (2,9)	9 (3,2)
Revestimentos serosos	3 (0,9)	10 (2,0)	4 (3,9)	65 (3,1)	7 (2,5)
Sistema nervoso	4 (1,2)	43 (8,7)	2 (1,9)	40 (1,9)	6 (2,1)
Tórax, Pulmão e Mediastino	4 (1,2)	11 (2,2)	6 (5,8)	122 (5,8)	16 (5,7)
Trato gastrointestinal	5 (1,5)	27 (5,5)	6 (5,8)	242 (11,5)	51 (18,1)
Trato urinário, Rim e Adrenal	2 (0,6)	9 (1,8)	2 (1,9)	31 (1,5)	6 (2,1)

P: Teste Exato de Fischer.

Quanto à avaliação por tipo de resultado no período avaliado, os laudos foram mais frequentemente conclusivos para malignidade (63,6%), enquanto a somatória das categorias

ausência de neoplasia, benigno e reativo foi de 33,2%.

Embora seja uma ferramenta altamente específica, em 103 exames (3,1% dos casos) não se chegou a conclusão diagnóstica. Os motivos mais frequentes dos que se mostraram inconclusivos foram a presença de artefatos pré-analíticos (59,2%) e material insuficiente (35,0%) (Figura 8).

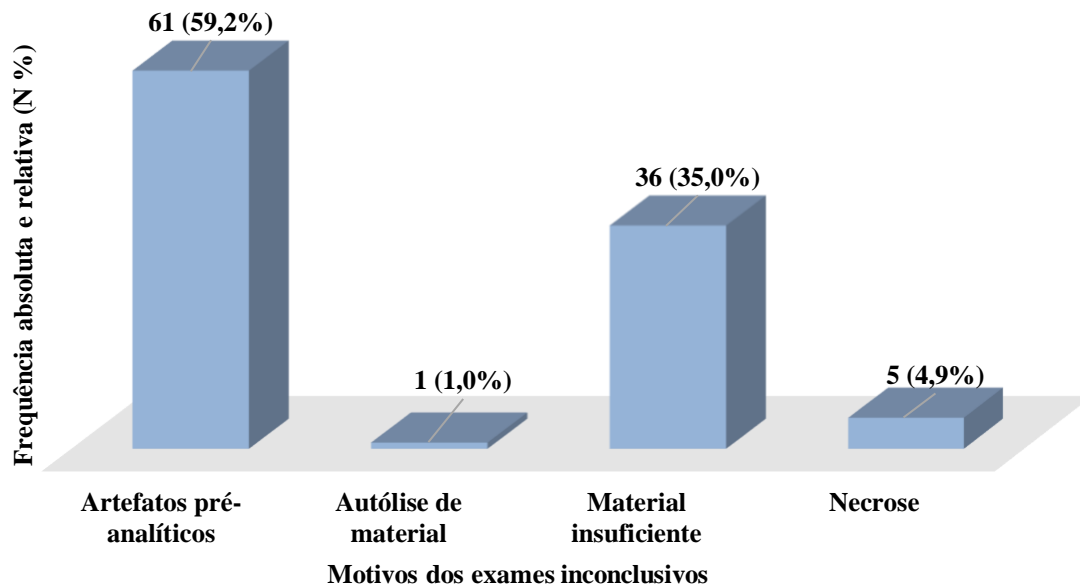


Figura 8. Motivos que resultaram inconclusivos os exames de imunohistoquímica de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=103).

Apesar de ser considerado um exame padrão ouro, a IHQ apresenta limitações próprias do método, que dependem de fatores pré-analíticos (fixação adequada, etapas de processamento e manuseio do tecido), analíticos (sequência de etapas laboratoriais) e pós-analíticos (interpretação e elaboração do laudo) (VYBERG et al, 2005; MATOS et al, 2010; FEDCHENKO & REIFENRATH, 2014; HUSEIN, 2020; SILVA et al, 2024).

No trabalho de Werner e colaboradores (2005), os principais motivos que causaram um resultado inconclusivo foram exiguidade de amostras (56%), grau de indiferenciação extrema de neoplasias (26%) e presença de necrose extensa (18%).

Para evitar situações de resultados não satisfatórios pela IHQ e maior demora para complementação diagnóstica, é imprescindível seguir as recomendações apresentadas no Manual de Boas Práticas da Sociedade Brasileira de Patologia, para evitar fixação inapropriada que comprometam o exame (BUSSOLATI & LEONARDO, 2008; KIM et al 2016; ASSIS, 2020).

Os diagnósticos imunohistoquímicos mais frequentes, na FCECON, no período analisado, estão agrupados e descritos, de acordo com a topografia, no Quadro 1.

Quadro 1. Principais diagnósticos obtidos por meio de estudo imunohistoquímico de pacientes atendidos no serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Topografia	Principais diagnósticos	
	Benigno	Maligno
Cabeça e pescoço	Bócio multinodular, adenoma de tireoide, neoplasia mioepitelial, adenoma pleomórfico, schwannoma, papiloma escamoso, papiloma sinonasal, fibroma.	CEC, metástase, carcinoma papilífero de tireoide, neoplasia linfoide, neoplasia indiferenciada, melanoma, adenocarcinoma.
Genital feminino	Leiomioma, adenofibroma, cistadenoma ovariano, fibroma ovariano, adenoma pleomórfico, tumor adenomatoide.	CEC, adenocarcinoma, carcinoma de alto grau, carcinoma endometriode, tumor de células germinativas, neoplasia indiferenciada, metástase, tumor mucinoso, carcinoma de células claras, carcinosarcoma.
Genital masculino	Leiomioma, seminoma, papiloma escamoso.	CEC, adenocarcinoma, tumor de células germinativas, carcinoma urotelial.
Hematolinfático	Linfangiomacístico, neurofibroma, tumor neuroendócrino bem diferenciado.	Neoplasia metastática, linfoma de Hodgkin, plasmocitoma/mieloma múltiplo, linfoma de células B, linfoma de células T.
Mama	Tumor de células granulares, leiomioma, papiloma, adenoma, tumor phyllodes benigno.	Carcinoma invasivo, carcinoma in situ, carcinoma metastático, neoplasia fusocelular; tumor phyllodes maligno.
Membros e extremidades	Fibroma, condroblastoma, cisto ósseo, schwannoma, sinovite vilonodular pigmentada.	CEC, neoplasia indiferenciada, neoplasia fusocelular, neoplasia linfoide, sarcoma.
Pâncreas, fígado e vias biliares	GIST, tumor sólido pseudopapilífero do pâncreas.	Adenocarcinoma, hepatocarcinoma, tumor neuroendócrino.
Pele	Fibromatose tipo desmoide, nevo melânico juncional, schwannoma.	CEC, melanoma, neoplasia metastática, neoplasia indiferenciada.
Revestimentos serosos	GIST, endometriose, endocervicose, tumor de células da granulosa, schwannoma.	Infiltração por neoplasia, adenocarcinoma metastático, linfoma, lipossarcoma.
Sistema nervoso	Meningioma, hemangioma, ependimoma, adenoma de hipófise, schwannoma, astrocitoma.	CEC, glioblastoma, neoplasia metastática, oligodendroglioma, neoplasia linfoide, tumor embrionário.
Tórax, pulmão e mediastino	Lipoma de células fusiformes, neoplasia neuroendócrina bem diferenciada, neoplasia condroide de baixo grau, timoma.	CEC, adenocarcinoma, neoplasia linfoide, neoplasia neuroendócrina, carcinoma não pequenas células, metástase.
Trato gastrointestinal	GIST, leiomioma, neurofibroma, schwannoma, adenoma intestinal.	CEC, adenocarcinoma, neoplasia linfoide, neoplasia indiferenciada, metástase.
Trato urinário, rim e adrenal	Oncocitoma, mielolipoma.	CEC, carcinoma de células renais, lipossarcoma, adenocarcinoma.

3.3 Número de anticorpos e tempo decorrido entre os diagnósticos inicial e final

Com relação ao painel imunohistoquímico, o número total de anticorpos por exame variou entre 1 e 23 anticorpos, com mediana total de 5 anticorpos. Quanto ao resultado da leitura dos anticorpos, foram classificados em positivos, negativos ou indeterminados, sem distinção de quais marcadores foram utilizados em cada painel. As medianas, intervalos interquartis, valores mínimos e máximos do número de anticorpos em cada ano e no total do período estão representados na Tabela 9.

Tabela 9. Mediana, intervalo interquartil e intervalo mínimo e máximo do total de anticorpos de pacientes atendidos em serviço de Patologia da FCECON, nos anos de 2016 a 2020 (N=3299).

Anticorpos Resultado	Mediana	Intervalo Interquartil	Intervalo	
			Mínimo	Máximo
2016 N=578				
Positivo	3,0	2,0-3,3	0	13
Negativo	2,0	0,0-4,0	0	15
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	7
Total	5,0	3,0-6,0	1	18
2017 N=496				
Positivo	3,0	2,0-4,0	0	14
Negativo	2,0	0,0-4,0	0	17
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	5
Total	5,0	4,0-7,0	1	19
2018 N=674				
Positivo	3,0	2,0-4,0	0	14
Negativo	2,0	0,0-3,0	0	13
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	6
Total	5,0	4,0-6,0	1	16
2019 N=642				
Positivo	3,0	2,0-4,0	0	14
Negativo	2,0	0,0-3,0	0	17
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	23
Total	5,0	4,0-6,0	0	23
2020 N=909				
Positivo	3,0	2,0-4,0	0	12
Negativo	2,0	0,0-3,0	0	21
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	19
Total	5,0	4,0-7,0	0	23

2016 a 2020 N=3299

Positivo	3,0	2,0-4,0	0	14
Negativo	2,0	0,0-3,0	0	21
Indeterminado	0,0	0,0-0,0	0	23
Total	5,0	4,0-6,0	0	23

Em um total de 4.459 exames imunohistoquímicos, Werner e colaboradores (2005) realizaram um levantamento sobre o número de anticorpos utilizados por caso. A quantidade variou entre 1 e 15, com mediana de 4,1 anticorpos por caso, o que foi semelhante ao presente trabalho.

O número ideal de anticorpos para um laboratório de patologia cirúrgica investir para uma rotina de IHQ depende da demanda dos exames atendidos localmente e das considerações de custo operacional. Estima-se que seria vantajoso ter um grupo pré-definido de marcadores, avaliando a ampliação progressiva do painel utilizado, conforme a complexidade de cada caso (JAMBHEKAR et al, 2008; BELIZZI, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No que diz respeito ao tempo decorrido entre o diagnóstico inicial da neoplasia (data do exame histopatológico) e o diagnóstico final (data do resultado do exame de IHQ) na FCECON, no período de 2016 a 2020, a mediana foi 48 dias e o intervalo interquartil foi 30-88 dias.

Relativamente a isto, destaca-se que a Lei n.º 13.896/2019 (Lei dos 30 dias) determina que, em caso de suspeita de câncer de qualquer topografia, os exames para confirmação do diagnóstico no SUS devem ser realizados em até 30 dias, incluindo o exame imunohistoquímico, para garantir que o tratamento dos pacientes seja iniciado dentro de um tempo razoável.

Os atrasos relacionados ao serviço de saúde decorrem especialmente por deficiência no atendimento pela rede primária e dificuldades na marcação de consultas e exames. Dentre 29 hospitais oncológicos do nordeste brasileiro, foi constatado que 18 (62%) terceirizam o exame de IHQ, 7 (24%) realizam no próprio hospital e 4 (14%) não realizam. Conseqüentemente muitas mulheres deixam de se beneficiar com a terapia hormonal e imunoterapia (ANDRADE, 2015).

Neste contexto, é notório que atrasos no diagnóstico de câncer aumentam morbimortalidade dos pacientes. No período da pandemia por coronavírus, Moraliyage e colaboradores (2021) relataram que houve demora em muitos atendimentos de saúde, impactando o início de tratamentos oncológicos em geral. Em contrapartida, dados nacionais de Ribeiro (2021) demonstraram que o tempo de liberação dos laudos dos exames de rastreamento e investigação diagnóstica para cânceres do colo do útero e de mama não sofreram variação expressiva neste período.

Atualmente os exames imunohistoquímicos do Laboratório de Patologia da FCECON são encaminhados, sem ônus aos pacientes, para um laboratório conveniado com a instituição, por meio da Portaria n.º 0199/2019 – FCECON, de 26 de setembro de 2019. O preço médio pelos termos do contrato é de R\$ 427,40 por marcador, limitado a média de 100 exames mensais (SEFAZ, 2019).

Conforme a Portaria nº 3426 de 14/12/2020 a Tabela SIGTAP do DATASUS (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) o procedimento com finalidade diagnóstica, denominado IMUNOHISTOQUÍMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR) – código 02.03.02.004-9, é cadastrado no valor de R\$ 131,52, com máximo de 06 marcadores por paciente e consiste na utilização de marcadores para determinar a origem tecidual e o diagnóstico definitivo de neoplasias malignas inespecificadas ao exame histopatológico, que não se aplica a receptores hormonais tumorais. O procedimento para a DETERMINACAO DE RECEPTORES TUMORAIS HORMONAIIS – código 02.03.02.001-4, tem valor cadastrado em R\$ 93,70, exclusivo para tumores de mama e endométrio, limitados a 02 exames por paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Pelos valores apresentados e mediana de anticorpos utilizados, o valor de um painel geral com 05 anticorpos pago pelo SUS seria de R\$ 657,60, enquanto um painel para carcinoma mamário, abrangendo 02 receptores hormonais, Ki-67 e HER-2, somaria R\$ 450,44.

Em um levantamento de custos de estimativa mínima de valores de reagentes, uma empresa privada de insumos deste ramo oferece um pacote de 1250 reações por R\$ 41.250,00, disponibilizando 109 anticorpos. Isso corresponde ao valor médio de R\$ 33,00 a cada lâmina (EASYPATH, 2025). Como a mediana deste estudo foi de 05 marcadores por exame, o custo somente com os reagentes seria de R\$ 165,00.

No entanto, é relevante considerar que a implantação e manutenção de um laboratório de IHQ envolve custos com infraestrutura, equipamentos, materiais, reagentes, recursos humanos com profissionais especializados, treinamentos e atualizações, encargos, entre outros.

CONCLUSÃO

A análise de 3299 laudos de imunohistoquímica (IHQ) ao longo dos anos 2016 a 2020, demonstrou:

- O maior número de casos ocorreu no sexo feminino (62,7%).
- A média de idade dos pacientes no período foi de 54,0±16,2 anos (intervalo de 0 a 105 anos). Não houve diferença estatística significativa entre as médias de idade no período (P=0,156).
- A topografia mais frequente foi mama (27,9%) e a menos frequente, trato urinário, rim e adrenal (1,5%).
- O motivo de indicação do exame de IHQ mais frequente foi a destinada a obter um diagnóstico diferencial (48,0%).
- O número de anticorpos, por exame, variou de 1 a 23, com mediana de 5 anticorpos.
- A mediana de tempo decorrido entre o diagnóstico inicial por exame histopatológico e o diagnóstico final por IHQ foi de 48 dias (intervalo de 30 a 88 dias).

O perfil de indicações de exames imunohistoquímicos, no quinquênio analisado, permitiu uma compreensão do perfil epidemiológico das neoplasias diagnosticadas por exame imunohistoquímico dos pacientes atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, destacando a necessidade da realização do deste exame como ferramenta necessária à completa definição diagnóstica e prognóstica ao paciente oncológico, e fornecendo dados para embasar o planejamento de estratégias públicas de saúde para os pacientes que dependem do SUS para seu tratamento, quanto a realização desses exames no próprio estado ou parcerias terceirizadas, considerando os custos envolvidos e visando o melhor atendimento aos pacientes oncológicos no Amazonas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-GHAWI, H.; ASOJO, O. A.; TRUONG, L.; RO, J.; AYALA, A.; ZHAI, Q. J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of kidney tumors. *Pathology Case Reviews*. V. 15, n. 1, p. 25-34, 2010.
2. ANDRADE, L. S. dos S. Diagnóstico imunohistoquímico de câncer de mama em hospitais públicos do nordeste brasileiro. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem), 28f. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.
3. ANOSHKO, Y.; DONS'KOI, B.; SUDOMA, I.; KHAZHYLENKO, K.; ZABARA, D.; GONCHAROVA, Y. Changes in the immunophenotype of endometrium during implantation window receptivity formation in healthy fertile women. *Placenta*, V. 143, p. 62–68, 2023.
4. ARAÚJO, L. G. L.; RODRIGUES, V. P.; SILVA, M. M. L.; AZEVEDO, G. C. A.; MONTEIRO, P. M.; FERREIRA, J. M. S.; SOUSA, H. M. Perfil Demográfico e Clínico de Casos de Neoplasias Hematológicas em Crianças e Adolescentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, V. 68, n. 2, p. e-242356, 2022.
5. ARBER, D. A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, V. 140, n. 1, p. 1200–1228, 2022.
6. ASSIS, E. Manual de Boas Práticas em Patologia. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2020.
7. BARBOSA, S. F. C. et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, V. 6, n.3, p. 43-50, 2015.
8. BARRA, M. B. The use of immunohistochemistry: indications and limitations. Porto Alegre: *Revista da AMRIGS*. V. 50, n. 2, p. 173-184, 2006.
9. BARSOUK, A.; ALURU, J. S.; RAWLA, P.; SAGINALA, K. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Medical sciences*, V. 11, n. 2, p. 42, 2023.
10. BELLIZZI, A. M. An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin. *Adv Anat Pathol*, V. 27, n. 3, 2020.
11. BUSSOLATI, G.; LEONARDO, E. Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in Immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. V. 61, p. 1184–1192, 2008.
12. CALY, D. N.; VIANA, A.; RAPOPORT, A.; DEDIVITIS, R. A.; CURIONI, O. A.; CERNEA, C. R.; BRANDÃO, L. G. Indications and pitfalls of immunohistochemistry in head and neck cancer. *Braz. Jornal of Otorhinol*. V. 79, n. 1, p. 75-81, 2013.
13. CAMINHA, I.; TÁVORA, F.; SOUSA, J.; NETO, F. M.; CAVALCANTI, L. P. G. Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de câncer de pulmão no Nordeste brasileiro. *J Bras Pneumol.*, V. 48, n. 6, p. e20220248, 2022.
14. CARVALHO, A. M. S. A utilização da imuno-histoquímica na definição histogenética diagnóstica das neoplasias de pulmão. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Fundação Oswaldo Cruz, 2009.

15. CHONG, Y.; THAKUR, N.; LEE, J.Y. et al. Diagnosis prediction of tumours of unknown origin using ImmunoGenius, a machine learning-based expert system for immunohistochemistry profile interpretation. *Diagn. Pathol.* V. 16, p. 19, 2021.
16. COBO, B.; CRUZ, C.; DICK, P. C. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva.* V. 26, n. 9, p. 4021-4032, 2021.
17. CRESCENZI, A.; BALOCH, Z. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Frontiers in Endocrinology*, V. 14, 2023.
18. CUADRADO-TORROGLOSA, I.; PACHECO, A.; BARRIO, A.; GARRIDO, N.; APARICIO, P.; PELLICER, N.; GARCÍA-VELASCO, J. A.; ALECSANDRU, D. Increased cytotoxic natural killer cells in the endometrium alone cannot be considered the immunological cause of recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, V. 120, Edição 1, p. 101 – 110, 2023.
19. DATASUS. Tabela SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS). Procedimento: 02.03.02.004-9 - IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0203020049/01/2021>> Acesso em: 07/01/2025.
20. EASYPATH. Grupo Erviegas. Catálogo de produtos 2024/2025. Disponível em: <https://www.grupoerviegas.com.br/wp-content/uploads/catalogo-easypath-2024_Digital_V1.pdf> Acesso em: 14/12/2024.
21. EKEMEN, S.; COMUNOGLU, C.; KAYHAN, C. K.; BILIR, E.; CAVUSOGLU, I.; ETILER, N.; BILGI, S.; INCE, U.; COBAN, C.; ERDEN, H. F. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*, V. 13, n. 9, p. 1557, 2023.
22. FCECON - Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Portaria nº.0199/2019 – FCECON, de 26 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://www.fcecon.am.gov.br/wp-content/uploads/2019/09/SETEMBRO-2019-PORTARIA-0199-PUBLICAR-PROCESSO-3435-2019-95-CONTRATAcAO-DE-EMPRESA-ESPECIALIZADA-EM-IMUNOHISTOQUIMICA.pdf>> Acesso em: 12/12/2024.
23. FCECON - Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Câncer entre os homens, no Amazonas, tem projeção abaixo da média nacional. Disponível em: <<https://www.fcecon.am.gov.br/cancer-entre-os-homens-no-amazonas-tem-projecao-abaixo-da-media-nacional/>> Acesso em: 06/03/2025.
24. FEDCHENKO, N.; REIFENRATH, J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue – a review. *Diagnostic Pathology*, n. 9, p. 221, 2014.
25. FIGUEROA, J. D.; GRAY, E.; PASHAYAN, N.; DEANDREA, S.; KARCH, A.; VALE, D. B.; ELDER, K.; PROCÓPIO, P.; RAVESTEYN, N. T.; MUTABIK, M.; CANFELL, K.; NICKSON, C. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Preventive Medicine.* V. 151, p. 106585, 2021.
26. FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Prevalência de diagnóstico e tipos de câncer em idosos: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, V. 23, n. 2, p. e200023, 2020.
27. FUSCO, N.; VIALE, G. The “lows”: Update on ER-low and HER2-low breast câncer. *The*

- Breast, V. 78, n. 103831, 2024.
28. GOBBI, H.; CARVALHO, F. M.; BROT, M. D.; LOGULLO, A. F.; SILVA, C. A. M.; SOARES, F. A.; LANDEIRO, L.; RAHAL, R.; BARRIOS, C. H. Challenges in the evaluation of HER2 and HER2-low in breast cancer in Brazil and recommendations of a multidisciplinary working group. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, V. 70, n. 10, p. e20240313, 2024.
 29. HASSANI, M. E.; COCCO, C. A beginner's guide to immunohistochemistry. *Biochem*. V. 46, n. 2, p. 18–22, 2024.
 30. HIGGINS, R. A.; BLANKENSHIP, J. E.; KINNEY, M. C. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. V. 132, n. 3, p. 441-461, 2008.
 31. HUSEIN, V. S. C. Manual de coleta, acondicionamento e fixação de materiais destinados a exames citopatológicos e anatomopatológicos da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. EBSEH. Versão 1.0, 2020.
 32. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.
 33. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA - Relatório anual, 2022.
 34. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>> Acesso em: 12/12/2024.
 35. JAMBHEKAR, N. A.; CHATURVED, A.C.; MADUR, B. P. Immunohistochemistry in surgical pathology practice: A current perspective of a simple, powerful, yet complex, tool. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. V. 51, n. 1, p. 2-11, 2008.
 36. JENSEN, K. C.; HIGGINS, J.P.; MONTGOMERY, K.; KAYGUSUZ, G.; VAN DE RIJN, M.; NATKUNAM, Y. The utility of PAX5 immunohistochemistry in the diagnosis of undifferentiated malignant neoplasms. *Mod. Pathol*. V. 20, n. 8, p. 871-877, 2007.
 37. JESUS, A. S.; GUEDES, T. S.; MARTINS; G. B. Impact of the COVID-19 pandemic on the service of radiotherapy in a public hospital in Salvador/BA. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, v. 20, n. 3, p. 369-374, 2021.
 38. JIA, W.; LIYANG, M.; YU, X.; WANG, F.; YANG, Q.; WANG, X.; FAN, M.; GU, Y.; MENG, R.; WANG, J.; LI, Y.; LI, R.; SHAO, X.; WANG, Y. Human CD56+CD39+ dNK cells support fetal survival through controlling trophoblastic cell fate: immune mechanisms of recurrent early pregnancy loss. *National Science Review*, V. 11, n. 6, p. nwae142, 2024.
 39. JUNG, J. E.; & IOSHII, S. O. Avaliação imuno-histoquímica da expressão de HER2 no câncer gástrico em uma coorte de 118 pacientes brasileiros. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, V. 49, n. 5, pp. 361-367, 2013.
 40. KAVUS, H.; DING, Y.; DHESI, M. Updates in Immunohistochemistry for Hematopoietic and Lymphoid Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, V. 148, n. 3, p. 292-298, 2024.
 41. KAZZI, A. I. M. Atenção ao adulto jovem com câncer no Brasil: realidade e proposição de uma linha de cuidado recurso-adaptada. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Universidade Federal de Minas Gerais, 2023.
 42. KIM, S. W.; ROH, J.; PARK, C. S. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *Journal of Path. and Translational Med*. V. 50, p. 411-418, 2016.

43. KOHALE, M. G.; DHOBAL, A. V.; BANKAR, N. J.; NOMAN, O.; HATGAONKAR, K.; MISHRA, V. Immunohistochemistry in pathology: A review. *Journal of Cellular Biotechnology*. V. 9, p. 131–138, 2023.
44. KRISHNA, M. Diagnosis of Metastatic Neoplasms: An Immunohistochemical Approach. *Arch Pathol Lab Med*. V. 134, n. 2, p. 207-215, 2010.
45. LEVORATO, C. D.; MELLO, L. M.; SILVA, A. S.; NUNES, A. A. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciência & Saúde Coletiva*, V. 19, n. 4, p. 1263–1274, 2014.
46. LOPES, C. M. et al. Clinical, histomorphological, and therapeutic prognostic factors in patients with triple-negative invasive breast cancer. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, V. 51, n. 6, pp. 397-406, 2015.
47. LOUREIRO, D. C.; CAETANO, L. S.; ALVES, R. M. S.; DOS SANTOS, B. E. F. S. Perfil epidemiológico dos principais tumores sólidos em uma unidade de alta complexidade em oncologia no Estado Da Amazônia Legal. *Rev. Bras. de Ciências da Saúde*, V. 23, n. 3, 2019.
48. LUTZ, P. Immunohistochemistry in Surgical Pathology: Current applications and future perspectives. *J. Adv Surge Res*. V.7, n. 4, p. 157, 2023.
49. MADABHUSHI, V.; VENKAT, R. I.; GARIKAPARTHI, S.; KAKARALA, S. V.; DUTTALURU, S. S. Role of immunohistochemistry in diagnosis of brain tumors: A single institutional experience. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*. V. 4, n. 2, p. 103-111, 2015.
50. MAGAKI, S.; HOJAT, S. A.; WEI, B.; SO, A.; YONG, W. H. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. V. 1897, p. 289-298, 2019.
51. MALMROS, K.; LINDHOLM, A.; VIDARSDOTTIR, A.; JIRSTRÖM, K.; NODIN, B.; JOHAN BOTLING, J.; MATTSSON, J. S. M.; MICKE, P.; PLANCK, M.; JÖNSSON, M.; STAAF, J.; BRUNNSTRÖM, H. Diagnostic gastrointestinal markers in primary lung cancer and pulmonary metastases. *Virchows Archiv*, V. 485, p. 347–357, 2024.
52. MATOS, L. L.; TRUFELLI, D. C.; DE MATOS, M. G. L.; PINHAL M. A. S. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights*. V. 5, 2010.
53. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS Nº 3.426, de 14 de dezembro de 2020. Diário Oficial da União. Publicado em: 16/12/2020. Edição: 240. Seção: 1. Página: 149. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.426-de-14-de-dezembro-de-2020-294331803>> Acesso em: 07/01/2025.
54. MORALIYAGE, H.; SILVA, D.; RANASINGHE, W.; ADIKARI, A.; ALAHAKOON, D.; PRASAD, R.; LAWRENTSCHUK, N.; BOLTON, D. Cancer in Lockdown: Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Cancer. *The Oncol*. V. 26, p. e342–e344, 2021.
55. MORIYA, T.; KOZUKA, Y.; KANOMATA, N.; TSE, G. M.; TAN, P. H. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Pathology*. V. 41, n. 1, p. 68-76, 2009.
56. MUDASSAR, M.; BALOCH, F.; HAMEED, S.; ZUBAIR, S.; SOHAIL, S.; KAMRAN, M. Use of Immunohistochemistry in the differential diagnosis of Small Round Blue cell tumors. *The professional medical journal*. V. 27, n. 8, p. 1728-1736, 2020.
57. NADA, A.; ALKHATIB, A.; ABDELMALIK, F.; ELL-ABD, M.; ELABD, N. S.; ABDEL-LATIF, H. E. Bile level of cytokeratin 7 as a diagnostic marker for cholangiocarcinoma:

- a case-control study in Egyptian patients. *Egyptian Liver Journal*. V. 14, P. 46, 2024.
58. NONOGAKI, S.; KANAMURA, C. T.; OLIVEIRA, L. F.; BELA, M. C.; MENEZES, Y. Analysis of internal and external factors potentially relevant to the diagnosis in immunohistochemistry in a public reference laboratory. *J Bras Patol Med Lab*, V. 43, n. 4, p. 297-304, 2007.
 59. OLIVEIRA, M. M.; MALTA, D. C.; GUAUCHE, H.; MOURA, L.; SILVA, G. A. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, V. 18, p. 146–157, 2015.
 60. PEREIRA, H. F. B. D. E. S. Perfil epidemiológico e clínico de mulheres jovens com câncer de mama no Amazonas: estudo de onze anos. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016.
 61. RAFFO, C. C.; HUBIE, D. P.; ZANINI, G. L.; ALDUL-HAK, L. P.; BOTOGOSKI, S. H. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. V. 62, n. 3, p. 139-45, 2017.
 62. RIBEIRO, C. M.; CORREA, F. DE M.; MIGOWSKI, A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, V. 31, n. 1, p. e2021405, 2022.
 63. RUSHBROOK, S.M.; KENDALL, T.J.; ZEN, Y.; ALBAZAZ, R.; MANOHARAN, P.; PEREIRA, S.P.; STURGESS, R.; DAVIDSON, B. R.; MALIK, H. Z.; MANAS, D.; HEATON, N.; PRASAD, K. R.; BRIDGEWATER, J.; VALLE, J. W.; GOODY, R.; HAWKINS, M.; PRENTICE, W.; MOREMENT, H.; WALMSLEY, M.; KHAN, S.A. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut*, V. 73 p. 16–46, 2024.
 64. SANTOS, B. L. et al. Primary central nervous system tumors in Sergipe, Brazil: descriptive epidemiology between 2010-2018. *Arq. de Neuro-Psiquiatria*, V. 79, n. 6, p. 504–510, 2021.
 65. SANTOS, M. O.; LIMA, F. C. S.; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M.; CANCELA, M. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, V. 69, n. 1, p. e–213700, 2023.
 66. SEFAZ - Portal SGC - Sistema de Gestão de Contratos e Aditamentos, 2019. Disponível em: <<http://sistemas.sefaz.am.gov.br/sgc-am/contratos.do?method=detalharContrato&idContrato=21363>> Acesso em: 09/01/2025.
 67. SCHMITZ, A. C.; SILVEIRA, L. V. S.; DALAGNOL, R. C.; CHING, L. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico histológico do câncer de pulmão. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, V. 7, n. 22, 2010
 68. ŞEN, G. A.; AYDIN, E.; GULIYEV, M. The impact of HER2-low status on pathological complete response and disease-free survival in early-stage breast cancer. *BMC Cancer*, V. 24, p. 1311, 2024.
 69. SETHI, E.; MISRA, S.; AHUJA, A. Leiomiossarcoma primário com diferenciação osteossarcomatosa da mama. *Autops Case Rep*, 4:e2024476, 2024.
 70. SILVA, V. H. P.; VIANA, T. R. X.; MIRON, J. I.; RATTI, R. P.; RABI, L. T. Imuno-histoquímica no Diagnóstico de Câncer de Mama: Principais Marcadores Proteicos. *Journal of Research in Medicine and Health*, V. 2, e202403, 2024.

71. VALADARES, A. D.; SOUZA-KANESHIMA, A. M.; KANESHIMA, E. N.; FERNANDES, I. L.; JORDÃO, I. P.; SOUZA, P. da C.; MAFTOUM, T. R. C. Perfil Anatomopatológico e Imuno-histoquímico de Gliomas de Pacientes da Região de Maringá-PR. *Revista Brasileira de Cancerologia*, V. 67, n. 3, p. e-101287, 2021.
72. VIZECHI, M.; CUNHA, M.; CALDEIRA, E.; PINTO, C.; SILVA, R.; SANTOS, G. Immunohistochemistry as an aid in distinguishing between benign and malignant tumors. *Perspectivas Médicas*. V. 27, n. 1, p. 15-25, 2016.
73. VOLTAN, K.; BAPTISTA, A. M.; ETCHEBEHERE, M. Extremities Soft Tissue Sarcomas, more Common and as Dangerous as Bone Sarcomas. *Revista Brasileira de Ortopedia*, V. 56, n. 4, p. 419-424, 2021.
74. VYBERG, M.; TORLAKOVIC, E.; SEIDAL, T.; RISBERG, B.; HELIN, H.; NIELSEN, S. Nordic immunohistochemical quality control. *Croatian Medical Journal*, V. 46, n. 3, p. 368-71, 2005.
75. WAKEFIELD, C.; HORNICK, J. L. Update on immunohistochemistry in bone and soft tissue tumors: Cost-effectively replacing molecular testing with immunohistochemistry. *Hum Pathol*, V. 147, p. 58-71, 2024.
76. WANG, H. L.; KIM, C. J.; KOO, J.; ZHOU, W.; CHOI, E. K.; ARCEGA, R.; CHEN, Z. E.; WANG, H.; ZHANG, L.; LIN, FAN. Practical Immunohistochemistry in Neoplastic Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. *Arch Pathol Lab Med*. V. 141, n. 9, p. 1155-1180, 2017.
77. WERNER, B.; CAMPOS, AC.; NADJI, M.; TORRES, L. F. B. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. V. 41, n. 5, p. 353-364, 2005.
78. WHO – World Health Organization. Source: Globocan. Cancer today: Absolute numbers and incidence, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&sexes=2&populations=76> Acesso em: 06/01/2025.
79. WHO – World Health Organization. Source: Globocan. Summary statistic 2022. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>> Acesso em: 06/01/2025.
80. WHO – World Health Organization. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; WHO classification of tumours series, 5th ed, V. 11, 2024. Disponível em: <<https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>> Acesso em: 06/01/2025.

