



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE
CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JOÃO BATISTA RABÊLO

**DEMANDA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY**

JOÃO PESSOA

2021

JOÃO BATISTA RABÊLO

**DEMANDA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY**

Projeto apresentado ao Centro de Ciências Médicas,
da Universidade Federal da Paraíba, como parte do
módulo de Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Professor Alexandre Rolim da Paz

JOÃO PESSOA

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

R114d Rabelo, Joao Batista.

Demanda imuno-histoquímica no Hospital Lauro Wanderley
/ Joao Batista Rabelo. - João Pessoa, 2021.
14f.

Orientação: Alexandre Rolim da Paz.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Patologia. 2. Imuno-histoquímica. I. Paz, Alexandre
Rolim da. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616(043.2)

Nome: JOÃO BATISTA RABÊLO

Título: DEMANDA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
LAURO WANDERLEY

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina em Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba como requisito à obtenção da colação de grau em Medicina.

Aprovado em: 10 de maio de 2021.

Banca Examinadora

Dr. Zailton Bezerra de Lima Júnior
Cirurgia do Aparelho Digestivo
CRM 5521

Prof (a).	ZAILTON BEZERRA DE LIMA JR
Instituição	Universidade Federal da Paraíba.
Julgamento	APROVADO
Prof (a).	JOSÉ CYRILLO MOTA JR
Instituição	Universidade Federal da Paraíba
Julgamento	APROVADO
Prof.	Alexandre Rolim de Pq
Instituição	Universidade Federal da Paraíba.
Julgamento	Aprovado
Prof (a).	Carlos Alberto Gomes Cruz
Instituição	Universidade Federal da Paraíba.
Julgamento	Aprovado

RESUMO

Introdução: O presente trabalho destina-se a avaliar a demanda de Imuno- histoquímica no Hospital Universitário Lauro Wanderley no período de 2007 até 2019. A imuno-histoquímica é um dos métodos complementares de exames utilizado pela patologia no auxílio do diagnóstico, prognóstico e tratamento, de várias afecções, dentre elas, em especial se encontram as neoplasias. São selecionados anticorpos a serem utilizados a fim de que estes se liguem a determinados antígenos celulares. Uma vez formado o complexo antígenoanticorpo, este é exposto por uma reação química a qual é visível a microscópio óptico ou fluorocromos e luz ultravioleta. Atualmente é a imuno-histoquímica não se limita somente a elucidar diagnósticos, ou mesmo avaliar o prognóstico do paciente, sendo mais notadamente uma ferramenta essencial na orientação do tratamento de neoplasias em geral. **Objetivos:** Avaliar a demanda por análises pelo método da imuno-histoquímica de 2007 à 2019 comparando o período anterior ao posterior à implantação da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) **Método:** Pesquisa pelo Banco de dados eletrônicos da ULAP- Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do HULW.

PALAVRAS-CHAVE: HULW, Imuno-Histoquímica, ULAP, Demanda

ABSTRACT

Introduction: The present work aims to assess the demand for immunohistochemistry at the University Hospital Lauro Wanderley in the period from 2007 to 2019. Immunohistochemistry is one of the complementary methods used by pathology to aid diagnosis, prognosis and treatment, of various conditions, among them, in particular are neoplasms. Antibodies are selected to be used in order to bind to certain cellular antigens. Once the antigen-antibody complex is formed, it is exposed by a chemical reaction which is visible under an optical microscope or fluorochrome and ultraviolet light. Currently, immunohistochemistry is not limited to elucidating diagnoses, or even assessing the patient's prognosis, being most notably an essential tool in guiding the treatment of neoplasms in general. **Objectives:** To evaluate the demand for analyzes by the immunohistochemistry method from 2007 to 2019 by comparing the period prior to after the implantation of the Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) **Method:** Search in the electronic database of ULAP- Laboratory Unit of Pathological Anatomy of HULW.

KEYWORDS: HULW, Immunohistochemistry, ULAP, Demand

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	6
3 JUSTIFICATIVA.....	8
4 OBJETIVOS.....	9
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	9
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	10
6 CRONOGRAMA.....	11
REFERÊNCIAS	12
PEDIDO DE DISPENSA DE TCLE.....	14

1 INTRODUÇÃO

O Hospital universitário Lauro Wanderley (HULW) é um hospital referência regional para várias especialidades, que além de realizar consultas e internamentos, efetiva uma gama enorme de exames de alta e média complexidade. Nos últimos anos foi crescente o número de atendimentos a paciente com casos de neoplasia, sendo variados os exames que auxiliam no diagnóstico e orientação terapêutica destas graves enfermidades.

A imuno-histoquímica é um destes métodos de diagnóstico, utilizado pela patologia no auxílio do tratamento, ela se utiliza de anticorpos dirigidos contra antígenos celulares específicos, os quais podem estar localizados na membrana plasmática, citoplasma e núcleo (FRANCO, 2010).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O conceito fundamental da imuno-histoquímica se dá por três disciplinas científicas: química, imunologia e histologia (RAMOS-VARA, 2005). São selecionados anticorpos a serem utilizados a fim de que estes se liguem a determinados antígenos celulares. Uma vez formado o complexo antígeno-anticorpo, este é exposto por uma reação química visível a microscópio óptico.

A seleção destes anticorpos se dará de acordo com a suspeita diagnóstica, a qual direcionará o referido exame ainda sendo parte mais integral do diagnóstico (WICK; RITTER; SWANSON, 1999), tendo em vista a especificidade de cada anticorpo .

Com estas informações, a imuno-histoquímica é utilizada especialmente para a categorização de tumores malignos indiferenciados, determinação do sítio de origem dos tumores metastáticos e detecção de moléculas que apresentam significado prognóstico e terapêutico (KUMAR, 2010), assim sendo esta técnica tem sido essencial para a definição de diagnóstico definitivo e orientação terapêutica de neoplasias.

A história da imuno-histoquímica se iniciou em 1941 após um artigo de Albert H. Coons descrevendo uma técnica baseada na imunofluorescência na qual eram detectados antígenos celulares em tecidos (RAMOS-VARA, 2005).

A fundamentação teórica da imuno-histoquímica é relativamente simples, baseia-se na procura de um determinado antígeno através de um anticorpo especificamente preparado, uma vez formado o complexo antígeno-anticorpo, este seria demonstrado através de coloração histoquímica visível por microscopia óptica ou fluorocromos e luz ultravioleta (RAMOSVARA, 2005).

Ultrapassada a noção mais básica da base teórica da imuno-histoquímica, seria válido, então, citar exemplos relatados pela literatura de cada uma das três utilizações mencionadas anteriormente na introdução, quais sejam: a categorização de tumores malignos indiferenciados, determinação do sítio de origem dos tumores metastáticos e detecção de moléculas que apresentam significado prognóstico e terapêutico.

Como exemplo de marcadores de prognóstico temos os receptores de hormônios sexuais. Vários tecidos do organismo possuem esses receptores tróficos, tanto os saudáveis quanto os neoplásicos, assim o crescimento de certos tumores chamados de hormônio-dependentes, os quais apresentam um grande número de receptores desses hormônios sexuais, tendem a ser responsivos a ablação hormonal, enquanto que tumores com poucos desses receptores não tem responsividade a uma terapia de bloqueio hormonal (LEONG, 2001).

Outro grande exemplo de marcador de prognóstico e terapêutica seria a P-glicoproteína, uma glicoproteína transmembranar que se apresenta em superexpressão em tumores multirresistentes a quimioterápicos, funcionando como uma bomba de efluxo, impedindo uma maior concentração dentro da célula alvo (LEONG, 2001).

Nesse interim, nesses tumores não há resistência a ação de agentes alquilantes, havendo assim, com a identificação desta alteração na expressão da P-glicoproteína, uma alteração no planejamento quimioterápico do paciente.

A expressão desses receptores é verificada através da imuno-histoquímica, servindo tanto de marcadores de prognóstico quanto de orientação de terapêutica, os tratamentos são então feitos sob medida, de acordo com as características do tumor.

Para a detecção da origem de tumores se utiliza de proteínas similares à queratina como a vimentina e a desmina, que formam filamentos de diâmetro intermediários e são comuns a certos tecidos de vertebrados (GABBIANI et al., 1981). A vimentina por exemplo é utilizada para diferenciar células mesenquimais de células epiteliais, sendo sua expressão em maior ou menor número até mesmo utilizada para definir o grau de invasividade e metastatização do tumor (LIU et al., 2016).

Com relação a tumores malignos de sítios indiferenciados, estes são divididos em subgrupos baseados em sua apresentação clínica e achados patológicos a fim de indicar uma terapia mais adequada a aquele subgrupo (SAGHATCHIAN ET AL., 2001).

Finalmente, tem-se um exemplo mais atual de uso de imunomarcador para a diferenciação entre carcinoma hepatocelular e carcinoma metastático pelo uso do CD 10. Percebeu-se através de estudos que no carcinoma hepatocelular, o grupamento de diferenciação CD 10 se mostra com superexpressão na maior parte dos casos (AHUJA et al., 2008), formando um padrão de coloração canalicular, não normalmente demonstrado nos carcinomas metastáticos, não tendo este padrão, porém, qualquer correlação com o grau de diferenciação do tumor ou mesmo suas características de benignidade ou malignidade.

3 JUSTIFICATIVA

A imuno-histoquímica pode não ser mais considerada uma tecnologia de ponta, apesar disso, ainda não possui ampla distribuição por todos os serviços de saúde, sendo até 1998 considerada como acima do padrão dos serviços de saúde pelo Food and Drugs Administration (FDA, 1998) nos Estados Unidos, não se pode negar a importância que esta modalidade de exame traz ao diagnóstico, prognóstico e tratamento de várias enfermidades.

Em contraste ao tratamento dado a esta modalidade de exame anteriormente exposto, tal a sua importância que a falta de sua utilização é considerada uma falha na prática padrão para patologistas pelas cortes nos Estados Unidos (DEHNER, 1998).

Vários são os exemplos de alteração de expectativa de vida que se pode proporcionar aos pacientes ao se utilizar da imuno-histoquímica para a identificação de neoplasias, podemos citar o estudo relacionado a micrometástases em carcinoma ductal invasivo (TROJANI et al., 1987) o qual relaciona a utilização de imuno-histoquímica a recorrência e aumento da expectativa de vida em grupo de pacientes com a referida neoplasia.

Vale notar também, relatos na literatura de utilização da imuno-histoquímica na triagem e detecção precoce de câncer de colo retal (PARENTE et al., 2012), no qual é patente não só sua importância na melhora da detecção e do tratamento destes pacientes, com aumento de sobrevida em vistas a detecção precoce, porém até mesmo no termo custo-benefício tendo em vista os gastos que seriam realizados para o tratamento destas neoplasias em estágio mais avançado.

Finalmente, percebemos que a importância da imuno-histoquímica valida a realização do presente projeto de pesquisa acerca de sua demanda com relação ao HULW.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente projeto é a realização de levantamento de dados, acerca da demanda absoluta de solicitações de imuno-histoquímica método este de análise o qual ainda não se encontra disponível para utilização pelo setor de anatomia patológica do HULW. Tal pesquisa se dará pela revisão de pedidos de análise de anatomia patológica em banco de dados de sistema eletrônico do LAP- Laboratório de anatomia patológica do HULW, contados os casos nos quais protocolos médicos ou os próprios patologistas através de laudos sugerem a utilização desse método para melhor elucidação de diagnóstico, prognóstico ou conduta.

4.2 Objetivos Específicos

A partir dos dados gerais referentes ao número de requisições de exames de imuno-histoquímica realizados no HULW a serem levantados pela pesquisa através de solicitações de análises de anatomia patológica no banco de dados do LAP, percebemos a necessidade de averiguar dois pontos importantes.

Primeiramente se há tendência de progressão da demanda deste referido exame pelo HULW, analisada ano a ano, de 2007 até 2019, sendo o ano de 2020, perante a pandemia, excluído da análise para evitar distorções no presente estudo, em face da situação única a qual tal se encontraram os serviços de saúde, e nestes inclusos, o HULW. Além disso houve qualquer alteração nesta demanda pós instituição da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), no HULW.

5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A presente pesquisa será realizada juntamente ao setor de análises patológicas do HULW, através de revisão de pedidos de análise de anatomia patológica enviados ao LAP, de forma a avaliar quantitativamente e de forma descritiva, a crescente demanda de procedimentos de imuno-histoquímica juntamente ao setor, face ao aumento de internações relacionadas a doenças neoplásicas neste hospital.

Assim sendo, partiremos das solicitações que chegam ao laboratório de análises patológicas do HULW, e, a partir dessas, será realizada aferição do número destas solicitações de pesquisa de imuno-histoquímica, sendo estes triados e agrupados de acordo com o ano no qual se deu o pedido.

Assim sendo o universo N a ser pesquisado será determinado como todas as solicitações de análise de anatomia patológica recebidos pelo setor de patologia do HULW, de 2007 até final de 2019. A pesquisa via sistema de dados eletrônicas se dará utilizando-se os termos: IMUNO, HISTOGÊNESE, SÍTIO PRIMÁRIO, LINFOMA, MEDULA ÓSSEA, CARCINOMA DUCTAL, CARCINOMA MAMÁRIO E CARCINOMA LOBULAR. O termo imuno, englobaria totalmente as diferentes formas as quais esta solicitação poderia ser apresentada pelos patologistas nas descrições de seus laudos (Imunoistoquímica, Imunohistoquímica, Imunohistoquímica, etc.).

A inclusão dos termos carcinoma ductal, carcinoma mamário e carcinoma lobular se dará tendo em vista que muitas vezes a solicitação de imunohistoquímica pelo setor de mastologia do HULW se dá implicitamente, sem mencionar o referido procedimento, e, sendo esta uma quantidade considerável de exames, se provocaria um viés considerável a não inclusão destes procedimentos. Já a inclusão dos termos histogênese, linfoma sítio primário e medula óssea são justificados por motivos mais óbvios, face ao contexto nos quais se encontram, qual seja de pesquisa de doença neoplásica, em todos estes seria recomendável a realização de estudos de imunohistoquímica, porém, nem sempre é mencionada a recomendação para a realização deste procedimento em laudo, especialmente os menos recentes.

Obviamente os laudos são analisados individualmente, para evitar a inclusão indevida no número total da análise, de pedidos os quais não se referem ao método de análise em questão, ou nos quais diante da análise morfológica, já é descartada a possibilidade de neoplasia.

A janela de tempo escolhida se justifica a fim de evidenciar a crescente demanda de requisições de imuno-histoquímica nesse período de tempo, além disso facilita a comparativo período anterior e o presente com relação à instituição da gestão do HULW pela EBSEH.

6 CRONOGRAMA

O presente projeto terá sua realização durante o curso no seu décimo primeiro período, sendo o levantamento dos dados através de análise do descritivo de resultado de laudos de anatomia patológica arquivados em sistema de dados do ULAP, durante o mês de maio de 2021, sendo averiguados os referentes laudos individualmente, a fim de se arregimentar uma base de dados adequada, justificando a presença de demanda de imuno-histoquímica no HULW.

O mês de setembro será utilizado para compilação e verificação dos laudos colhidos a fim de garantir a verossimilhança desta pesquisa com a real demanda do serviço, sendo no mesmo mês a redação da monografia e sua apresentação perante banca avaliadora.

Cronograma 2021

Atividades	Maio	Setembro
Levantamento dos dados de laudos	X	
Redação da Monografia		x
Revisão Final da Monografia		x
Banca Pública		x

REFERÊNCIAS

- FRANCO, M.; MONTENEGRO, M.R.; DE BRITO, T.; BACCHI, C.E. & CARDOSO DE ALMEIDA, P. -Patologia. Processos gerais. 5ª edição. São Paulo, Atheneu, 2010. 331p. ilus. ISBN: 978-85-388-0095-8
- RAMOS-VARA, J A. Technical Aspects of Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*, v. 42, n. 4, p. 405–426, 1 jul. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1354/vp.42-4-405>>.
- WICK, Mark R.; RITTER, Jon H.; SWANSON, Paul E. The Impact of Diagnostic Immunohistochemistry on Patient Outcomes. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 19, n. 4, p. 797–814, 1 dez. 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027227121830091x>>.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010;
- LEONG, A. Immunohistological markers for tumour prognostication. *Current Diagnostic Pathology*, v. 7, n. 3, p. 176-186, sept. 2001.
- GABBIANI, G et al. Immunochemical identification of intermediate-sized filaments in human neoplastic cells. A diagnostic aid for the surgical pathologist. *The American journal of pathology*, v. 104, n. 3, p. 206–16, set. 1981. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6170230>>.
- LIU, F et al. Biomarkers for EMT and MET in breast cancer: An update. *Oncology letters*, v. 12, n. 6, p. 4869–4876, dez. 2016. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105194>>.
- SAGHATCHIAN, M. et al. Carcinoma of an unknown primary site: A chemotherapy strategy based on histological differentiation - results of a prospective study. *Annals of Oncology*, v. 12, n. 4, p. 535–540, 1 abr. 2001. Disponível em: <<http://academic.oup.com/annonc/article/12/4/535/236823/Carcinoma-of-anunknownprimary-site-A>>.
- AHUJA, A. et al. Role of CD10 immunochemistry in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma of the liver. *Cytopathology*, v. 19, n. 4, p. 229-235, 09 jul. 2008. Disponível em : <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.13652303.2007.00520.x>>.

Food and Drug Administration Medical Devices: Classification/Reclassification of Immunochemistry Reagents and Kits (21 CFR 864) Federal Register, 63 (1998), pp. 3013230142

Taylor C.R. FDA issues final rule for classification and reclassification of immunochemistry reagents and kits *Am J Clin Pathol*, 111 (1999), pp. 443-444

Dehner L.P. On trial: A malignant small cell tumor in a child: four wrongs do not make a right *Am J Clin Pathol*, 109 (1998), pp. 662-668


TROJANI, M et al. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *British Journal of Cancer*, v. 55, n. 3, p. 303–306, mar. 1987. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bjc198759>>.

PARENTE, F. et al. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. *Endoscopy*, v. 45, n. 01, p. 27–34, 19 dez. 2012. Disponível em: <<http://www.thiemeconnect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1325800>>.

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO – TCLE

Eu, João Batista Rabêlo, portador do CPF nº 05994880426, Pesquisador Responsável pelo projeto intitulado “**DEMANDA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY**”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de material já coletado (LÁUDOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA ARQUIVADOS EM BANCO DE DADOS ELETRÔNICOS DO LAP/HULW) além do fato de a maior parte dos pacientes descritos em tais laudos não serem mais contactáveis. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções Nº 466 de 2012 e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

20 de março de 2021



Pesquisador(a) Responsável: João Batista Rabêlo

RG. 1818731

Demais membros da equipe de pesquisa (nome/documento de identidade/assinatura)

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) João Batista Rabêlo
Telefone: (84) 99421-3884 ou para o Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley -Endereço: Hospital Universitário
Lauro Wanderley-HULW – 2º andar. Cidade Universitária. Bairro: Castelo Branco – João Pessoa - PB. CEP: 58059-900. E-
mail::comitedeetica@hulw.ufpb.br Campus I – Fone: 32167964