

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO BIOMEDICINA

BRENDA S. ANDRADE

ORCID: 0000-0003-2846-5320

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA DE
MAMA DIAGNOSTICADOS NO HOSPITAL ARISTIDES
MALTEZ, REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CÂNCER
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

**PROGNOSTIC BIOMARKERS IN BREAST CARCINOMA
OCCURRING IN ARISTIDES MALTEZ HOSPITAL, REFER-
ENCE FOR CANCER TREATMENT IN THE PUBLIC
HEALTH SYSTEM**

SALVADOR – BA

2019

BRENDA S. ANDRADE

ORCID: 0000-0003-2846-5320

**BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA DE
MAMA DIAGNOSTICADOS NO HOSPITAL ARISTIDES
MALTEZ, REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CÂNCER
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

**PROGNOSTIC BIOMARKERS IN BREAST CARCINOMA
OCCURRING IN ARISTIDES MALTEZ HOSPITAL, REFER-
RENCE FOR CANCER TREATMENT IN THE PUBLIC
HEALTH SYSTEM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do tí-
tulo de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Iguaracyra Barreto
de Oliveira Araújo

SALVADOR – BA

2019

BRENDA SANTOS ANDRADE

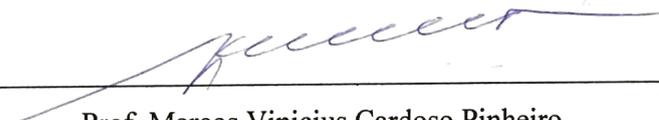
**BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA
NO HOSPITAL ARISTIDES MALTEZ, REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE
CÂNCER DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE:**

Esta monografia foi julgada adequada à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

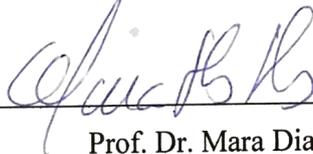
Salvador – BA, dia mês ano.



Prof. Dr. Iguaracyra Barreto
Universidade Federal da Bahia



Prof. Marcos Vinicius Cardoso Pinheiro
Universidade Federal da Bahia



Prof. Dr. Mara Dias
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

A deus, por me direcionar e me orientar a entrada neste curso e me permitir ter sabedoria na escolha da minha orientadora e tema de abordagem.

A minha orientadora, Dra. Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo por toda atenção e paciência, por compartilhar de tanto conhecimento e me proporcionar uma experiência acadêmica única, enriquecedora e inesquecível. Assim como agradeço ao laboratório de anatomia patológica do Hospital Aristides Maltez pela oportunidade de estágio e permissão para a realização do meu trabalho de conclusão de curso na instituição, agradecendo também as minhas coordenadoras do estágio Lilian Travessa e Débora Aleixo por me apoiarem e permitirem uma flexibilidade nos horários para que eu pudesse escrever este trabalho da melhor forma.

Aos meus pais, por todo apoio de sempre, por acreditarem em mim e me permitirem ir atrás dos meus objetivos. Aos meus familiares, prima Amanda, irmão e namorado por estarem nos momentos difíceis me fortalecendo para que eu conseguisse concluir esta etapa e ofertando os materiais eletrônicos para a execução deste trabalho.

Aos meus amigos e companheiros de curso por dividirem a angústia mesmo estando na mesma situação ou parecida, ajudando para que este trabalho saísse da melhor forma.

RESUMO

Câncer de mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino, responsável por 2 óbitos por hora no Brasil. O perfil de expressão tecidual de receptores hormonais de estrógeno (RE), progesterona (RP) e do fator de crescimento epitelial (Her2) vem sendo utilizado para determinar prognóstico e conduta terapêutica há mais de duas décadas. O perfil favorável corresponde a forte expressão de receptores hormonais (RE+/RP+/-/Her2 negativo), enquanto perfil desfavorável corresponde ausência de receptores hormonais, com ou sem expressão de Her2 (RE-/RP-/Her2 positivo ou RE-/RP-/Her2 negativo). Este último tem sido observado particularmente em afrodescendentes e está associado a comportamento desfavorável. Considerando a ausência de trabalhos no nosso meio e a constituição afrodescendente da nossa população, resolvemos verificar os diferentes perfis destes biomarcadores na população de pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Aristides Maltez (HAM), centro de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de Câncer. Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo, aprovado em Comitê de Ética do HAM. A partir de sistema informatizado, todos os laudos de perfil prognóstico imuno-histoquímico em câncer de mama ocorridos em 2014 foram levantados. Um total de 12010 foram identificados no período, sendo seis do sexo masculino e demais no sexo feminino. A idade média das mulheres foi de 55 (SD: 13); enquanto em homens a idade média foi de 56.2 (SD: 14). Dentre os carcinomas invasivos o perfil mais observado foi o favorável (RE+/RP+ ou -/Her2 negativo) correspondendo a cerca de 60% dos pacientes; seguido do triplo negativo (RE-/RP-/Her2-) em cerca de 23% dos pacientes e , super-expressão de Her2 (10%). Estes últimos apresentavam co-expressão de receptores hormonais em 30 pacientes (2,7%) chamados triplo-positivos ou expressão isolada de Her2 em 82 pacientes (6,8%). Em cerca de 5% dos casos não foi possível classificação, ou devido a positividade duvidosa para Her2 (++) ou devido a perfil distinto dos citados. Conclusão: Em geral observamos uma maior proporção de casos positivos para receptores hormonais, semelhante ao descrito na literatura. Por outro lado, em comparação com populações europeias e brancos americanos, observamos uma maior proporção de triplo negativos e menor proporção de super-expressão de Her2. Isto pode estar relacionado a maior proporção de afrodescendentes da nossa população, os quais apresentam maior frequência de triplos negativos.

Palavras-chave: Câncer de mama, afrodescendente, biomarcadores prognósticos

ABSTRACT

Breast cancer is the most common female cancer, responsible for 2 deaths for hour in Brazil. The tissue expression profile of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and epithelial growth factor (Her2) receptor has been used to determine prognosis and therapeutic management for over two decades. The favorable profile corresponds to the strong expression of hormone receptors (RE + / RP + / Her2 negative), while the unfavorable profile corresponds to the absence of hormone receptors, with or without Her2 expression (RE- / RP- / Her2 positive or RE- / RP - / negative Her2). The latter has been observed particularly in people of African descent and is associated with unfavorable behavior. Considering the absence of studies in our country and the African descent constitution of our population, we decided to verify the profiles of these biomarkers in the population patients with breast cancer treated at the Aristides Maltez Hospital (HAM), a reference center of the public Health System (SUS). This is a descriptive retrospective study approved by the HAM Ethics Committee. All immunohistochemical reports of breast cancer occurred in 2014 were got from the digital archives. A total of 12010 were identified in the period, five in males and the other in females. The average age of women was 55 (SD: ± 13); while in men the mean age was 56.2 (SD: ± 14). Among the invasive carcinomas the favorable one (RE + / RP + or - / Her2 negative) occurred in circa of 60% of the patients; followed by triple negative (RE- / RP- / Her2-) in 23% of patients and Her2 overexpression (9%). The co-expression of Her2 and hormone receptors or triple positive was observed in 30 patients (2.7%). The super-expression of Her2 was isolated in 82 patients (6.8%). In about 5% of cases it was not possible to classify, either due to doubtful positivity for Her2 (++) or due to the distinct profile of those mentioned. Conclusion: In general, we observed a higher proportion of positive cases for hormone receptors, similar to that described in the literature. On the other hand, compared to European and white American populations, we observed a higher proportion of triple negative patients and a lower proportion of Her2 super-expression. This may be related to the higher proportion of African descendant in our population. The correlation of this finding to a poor prognosis in female breast cancer among us, remains to be determined.

Keywords: afrodescendant; prognostic biomarkers; breast cancer.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais diagnosticada no sexo feminino tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA,2019) (15), o câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no Brasil, correspondendo a 29% dos casos de câncer. Para 2018 foram estimados 59.700 novos casos e 16724 mortes por esta doença no Brasil. Assim, a cada hora morrem duas mulheres por câncer de mama no Brasil. Os fatores de risco para o surgimento desta neoplasia incluem um vasto espectro biológico e comportamental, abrangendo desde a idade, sexo, menarca tardia até alimentação, obesidade e uso de tabaco (1,2).

Os carcinomas mamários são classificados de acordo com seu aspecto histológico em vários subtipos. A classificação tem sofrido alterações ao longo dos anos para possibilitar tratamento mais direcionado. A última classificação editada pela Organização Mundial de Saúde ocorrida em 2012 reconhece cerca de 22 subtipos, sendo 12 destes considerados raros(3). Esta atualização reúne as características clínicas, epidemiológicas, anatomopatológicas, moleculares e genéticas de cada entidade. Dentre estas, quase sua totalidade (95%) são adenocarcinomas com origem no ducto mamário, porém chamados de carcinomas. Estes podem ser diagnosticados ainda localizados dentro do ducto ou lóbulo mamário, sem capacidade de disseminação, chamados carcinomas *in situ*; ou na sua forma invasiva, com capacidade de disseminação a distância. Os carcinomas invasivos correspondem a cerca de 90% de todos os diagnósticos e podem ser chamados de carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo (CLI), ou simplesmente carcinomas invasivos. Apesar de classificados como uma entidade única estes carcinomas exibem grupos com prognóstico distintos. Dentre os fatores prognósticos estão: o grau histológico, a disseminação da neoplasia (estadiamento clínico e patológico) ao diagnóstico e mais recentemente o perfil de biomarcadores teciduais (2,4).

Os biomarcadores teciduais são fatores prognósticos e preditivos consagrados utilizados para direcionar tratamento em carcinoma de mama. Fazem parte destes o receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e o fator de crescimento epidérmico humano (HER-2/neu). No grupo de melhor prognóstico encontram-se pacientes com forte expressão de RE e RP no tecido neoplásico(5). Os grupos de pior prognóstico correspondem às pacientes negativas ou positivas para todos os marcadores, chamadas triplo negativas e triplo positivas, respectivamente. Com perfil intermediário as pacientes negativas para RE e RP e, positivas para Her-2/neu. Enquanto as pacientes com forte expressão de RE e RP se beneficiam com a terapia de bloqueio hormonal, pacientes negativas para RE e RP e positivas para HER-2/neu podem responder ao uso de imunobiológicos (trastuzumab). (2,6).

Estes marcadores tem sido usados há mais de duas décadas na rotina diagnóstica de um Hospital do Sistema Único de Saúde. Entretanto, estudos indicam influencia da etnia na expressão destes marcadores. Na América do Norte estudos apontam para maior frequência do grupo prognóstico triplo negativo na população afrodescendente, quando comparada a população Branca(7). Considerando a grande população afrodescendente na Bahia e ausência de dados resolvemos identificar a frequência dos diferentes grupos prognósticos de acordo com o perfil de biomarcadores (RE,RP, Her2/neu) teciduais em pacientes já diagnosticados com câncer de mama.

2. OBJETIVOS GERAL

Identificar a frequência dos diferentes grupos prognósticos em carcinoma invasivo da mama, de acordo com a expressão de marcadores teciduais em um hospital de referência para tratamento de câncer do sistema único de saúde.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a proporção dos diferentes grupos prognósticos na nossa população, categorizando-os como grupo I (RE+;RP+ ou RP-;Her2/neu-); grupo II (RE+; RP+;Her2/neu+); Grupo III: RE-/RP-/ Her2/neu + e Grupo IV:RE-/RP-/ Her2/neu -);
- Identificar as características demográficas destes grupos (idade ao diagnóstico), comparando-as entre os grupos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo a partir de laudos de imuno-histoquímica arquivados no laboratório de patologia do Hospital Aristides Maltez. Este projeto faz parte de um projeto maior de estudo de pacientes submetidos a mastectomia com pesquisa de linfonodos sentinelas em carcinomas de mama que foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (CAAE: 17447419.1.0000.0050). Utilizando-se o argumento de busca “receptor” e “carcinoma” foram identificados todos os carcinomas com painel prognóstico de câncer e transferidos para planilha Excel. Todos os casos ocorridos consecutivamente no ano de 2014 foram objeto deste estudo. Critérios de exclusão incluíram: metástases de câncer de mama em qualquer topografia; outros carcinomas que não mama e laudos consecutivos da mesma paciente (biópsia e peça cirúrgica). Um total de 1210 laudos de pacientes com carcinoma mamário foram identificados em 2014, e, estratificados quanto ao perfil prognóstico em diferentes grupos: grupo I (RE+;RP+ ou RP-;Her2/neu-); grupo II (RE+; RP+;Her2/neu+); Grupo III: RE-/RP-/ Her2/neu + e Grupo IV:RE-/RP-/ Her2/neu -) seguidamente foram calculadas as frequências de cada perfil, a média de idade da população de cada grupo e o desvio padrão. O Her2 negativo foi considerado quando não havia nenhuma marcação ou apenas focal, fraco, sem membrana completa (+). Her2 foi considerado positivo quando havia positividade em membrana completa em mais de 10% das células (+++); Positividade em membrana completa em menos de 10% das células foi considerado, após repetições, como duvidoso (++) , necessitando de confirmação por método molecular (Hibridização *in situ*); A positividade para RE e RP foi considerada quando >1%, porém a intensidade e porcentagem de células positivas para RE e RP não foi considerada para estratificação dos pacientes em grupos distintos no caso de carcinomas invasivos.

4. RESULTADOS

Do total de 1210 pacientes com câncer de mama, 1204 (99,6%) ocorreram em mulheres e seis (0,4%) em homens. A idade da população de estudo variou de 20 a 103 anos com idade média de 54 anos (SD: 13). Dos pacientes 1172 pacientes possuíam diagnóstico de carcinoma invasivo (96%), em 29 pacientes o diagnóstico foi de carcinoma *in situ* (2,4%) e nove pacientes (0,8%) apresentavam carcinoma invasivo bilateral de mama. Em homens a idade variou de 41 a 78 anos com média de idade de 56 anos (SD: 14). Em mulheres com carcinoma invasivo a média de idade foi 54 anos (SD: 13). A distribuição de todos os casos de câncer de mama em mulheres por faixa etária está representada no gráfico I.



Gráfico 1: Demonstra a distribuição dos casos de câncer de mama em mulheres de acordo com a faixa etária encontrado na pesquisa.

Enquanto todos os casos de câncer de mama em homens corresponderam a carcinomas invasivos, em mulheres, 29 tinham diagnóstico de carcinoma *in situ*. A idade média destas pacientes com carcinoma *in situ* foi de 54 (SD 11), semelhante àquelas com carcinoma invasivo. Todos os nove pacientes com carcinoma bilateral eram do sexo feminino, diagnosticados em ambas as mamas sincronicamente e eram invasivos, a idade média das pacientes com carcinoma invasivo bilateral foi de 57 anos (SD 17).

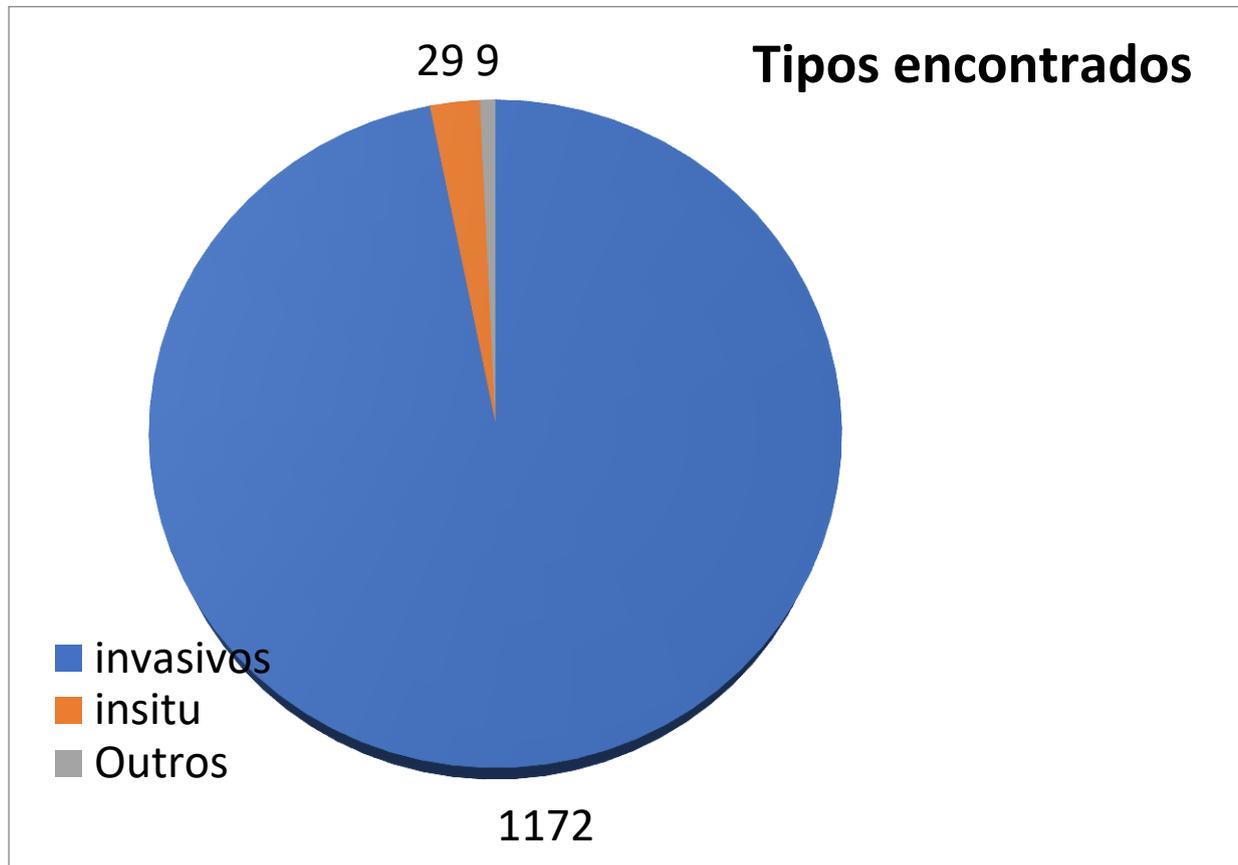


Gráfico 2: Divisão dos casos nos diferentes grupos de carcinomas (invasivos e *insitu*) e outros (Bilaterais)

GRUPOS PROGNÓSTICOS QUANTO À EXPRESSÃO DE RE, RP E HER2 EM CARCINOMA INVASIVO.

De acordo com o objetivo deste trabalho os pacientes com carcinoma invasivo (1172), excetuando-se os bilaterais descritos à parte, foram distribuídas em quatro grupos principais: Perfil I- RE+; RP+ ou RP-; HER2 negativo: este perfil foi observado em 725 casos com idade média dos pacientes de 54 anos (SD: 13) correspondendo a 62% dos pacientes; destes a expressão de progesterona estava negativa em 115 pacientes correspondendo a uma subcategoria RE+;RP-; Her- em 9, 8% dos pacientes. Todos os pacientes do sexo masculino estavam neste grupo e exibiram forte positividade tanto para receptor de estrógeno (variou de 30 a 90% das células) quanto progesterona. A maioria dos pacientes do sexo masculino 4/5 exibiram forte positividade para RE e RP \geq 90% das células.

Perfil II- RE+; RP+; HER2 positivo (+++): Este perfil foi observado em 30 casos com idade média dos pacientes de 49 anos (SD 13) correspondendo a 2,47% dos pacientes.

Perfil III- RE-; RP-; HER2 positivo (+++): Este perfil foi observado em 82 casos com idade média dos pacientes de 50 anos (SD 11) correspondendo a 6,8% dos pacientes;

Perfil IV- RE-; RP-; HER2 negativo: Este perfil foi observado em 267 casos com idade média dos pacientes de 54 anos (SD: 13) correspondendo a 22% dos pacientes.

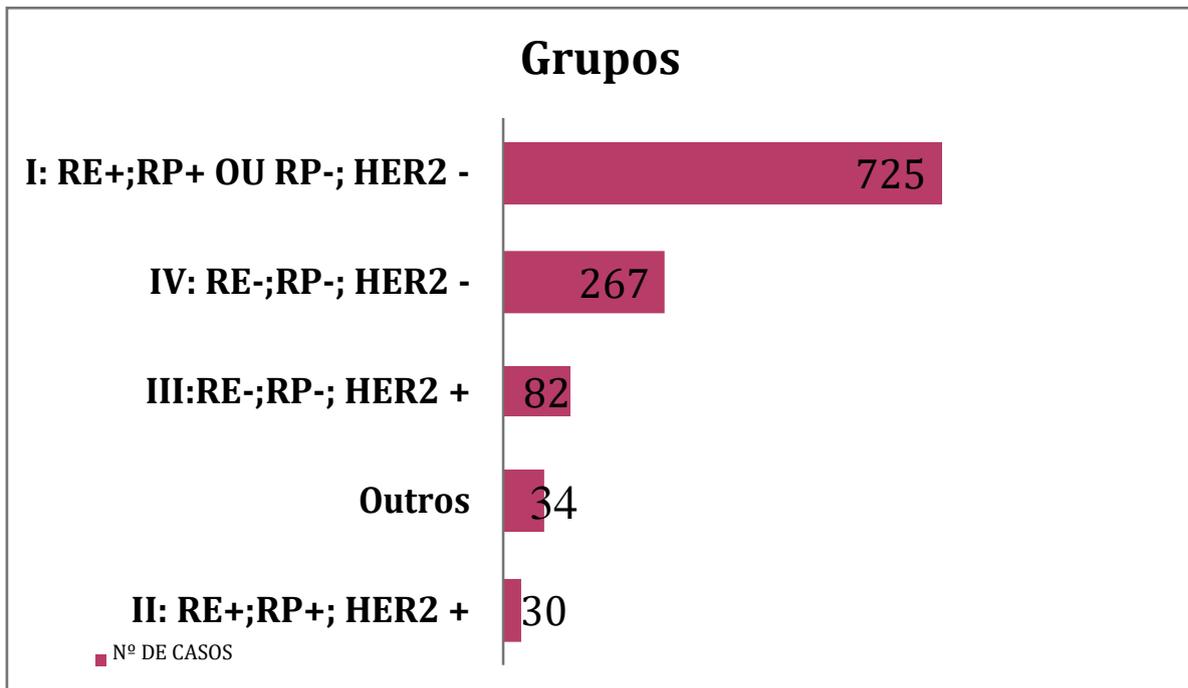


Gráfico 3: distribuição dos casos nos subgrupos pré-estabelecidos.

Destes 1172 pacientes, 68 (5,8%) não pertenciam a nenhum dos grupos acima estabelecidos e/ ou o exame imuno-histoquímico para Her2 resultou ++ necessitando de confirmação pelo FISH. Os perfis alternativos encontrados estão descritos abaixo:

Perfil V- Pacientes com super-expressão de Her2 e com positividade para apenas um dos receptores hormonais (RE ou RP). Total de 28 pacientes, sendo que 27 pacientes exibiram o perfil RE+; RP-; HER2 positivo (+++) e tinham idade média de 56 anos (SD 11) correspondendo a 2,23% dos pacientes. Em 1 paciente havia expressão de RP e Her2 (RE-; RP+: HER2 positivo (+++)). A idade desta pacientes foi de 45 anos (SD 7) correspondendo a 0,08% dos pacientes.

Perfil VI: RP+ RE- HER2-: Este perfil foi observado em 6 casos com idade média dos pacientes de 42 anos (SD 6,88) correspondendo a 0,49% dos pacientes.

Perfil VII- Expressão de Her2 duvidosa (++) a ser confirmada por imuno-histoquímica: 34 pacientes encontraram neste grupo (2,8%), sendo que 15 pacientes exibiram o perfil RE+; RP+; HER2 positivo duvidoso (++) , idade média de 51 anos (SD 15). Onze dos 34 pacientes (0,6%) eram negativos para RE e RP com positividade duvidosa para Her2 (++) . Sete casos (0,57%) entravam no perfil RE+;RP-; HER duvidoso(++) e um caso (0,08%) se enquadrava no perfil RE-;RP+E HER duvidoso(++) .

GRUPOS PROGNÓSTICOS QUANTO À EXPRESSÃO DE RE, RP E HER2 EM CARCINOMA INVASIVO BILATERAL E EM CARCINOMAS INTRA-DUCTAIS

Dos 9 pacientes com carcinoma bilateral sincrônico, em oito casos ambas as mamas exibiam o mesmo perfil fenotípico; em um havia perfil distinto da mama contralateral. Em oito pacientes o carcinoma contralateral era invasivo, em uma o carcinoma era ductal *in situ*. O perfil RP+RE+HER- foi encontrado em seis das nove pacientes, em uma destas o carcinoma contralateral exibiu Her2 positivo (+++), correspondendo a triplo positivo; As três pacientes restantes apresentaram os RP+ RE+ HER+, RP- RE- HER- e RP- RE- HER+, respectivamente, em ambas as mamas.

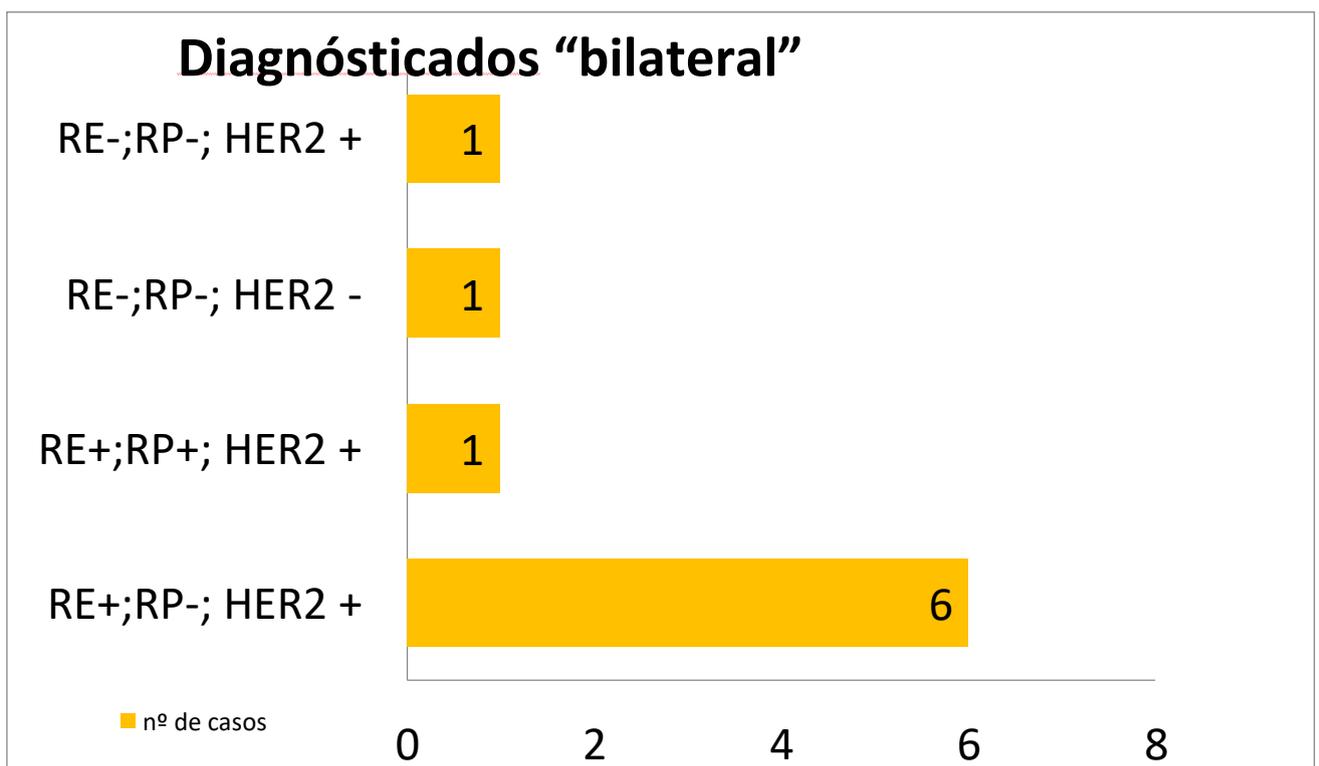


Gráfico 4: Distribuição dos casos “bilaterais” em relação ao perfil imuno-histoquímico.

Dos 29 pacientes (2,39%) com diagnóstico de carcinomas ductais *in situ* (CID), 12 apresentaram super-expressão de Her2 (+++), em oito pacientes a expressão foi duvidosa (++) necessitando comprovação molecular e em nove não houve expressão deste marcador. De acordo com os perfis utilizados para os carcinomas invasivos os carcinomas *in situ* exibiram a seguinte distribuição:

Perfil I- RE+; RP+ ou -; HER2 negativo: este perfil foi observado em oito casos (27% dos CID) com média de idade de 54 anos (SD: ±18).

Perfil II- RE+; RP+; HER2 positivo (+++): este perfil foi observado em 2 casos (6,8% dos CID) com idade média de 52 anos (SD:±9).

Perfil III- RE-; RP-; HER2 positivo (+++): Este perfil foi observado em sete pacientes (24% dos CID) com idade média de 48 anos (SD: ± 8)

Perfil IV- RE-; RP-; HER2 negativo: Este perfil foi observado em apenas uma paciente (3,4%) com de idade de 43 anos.

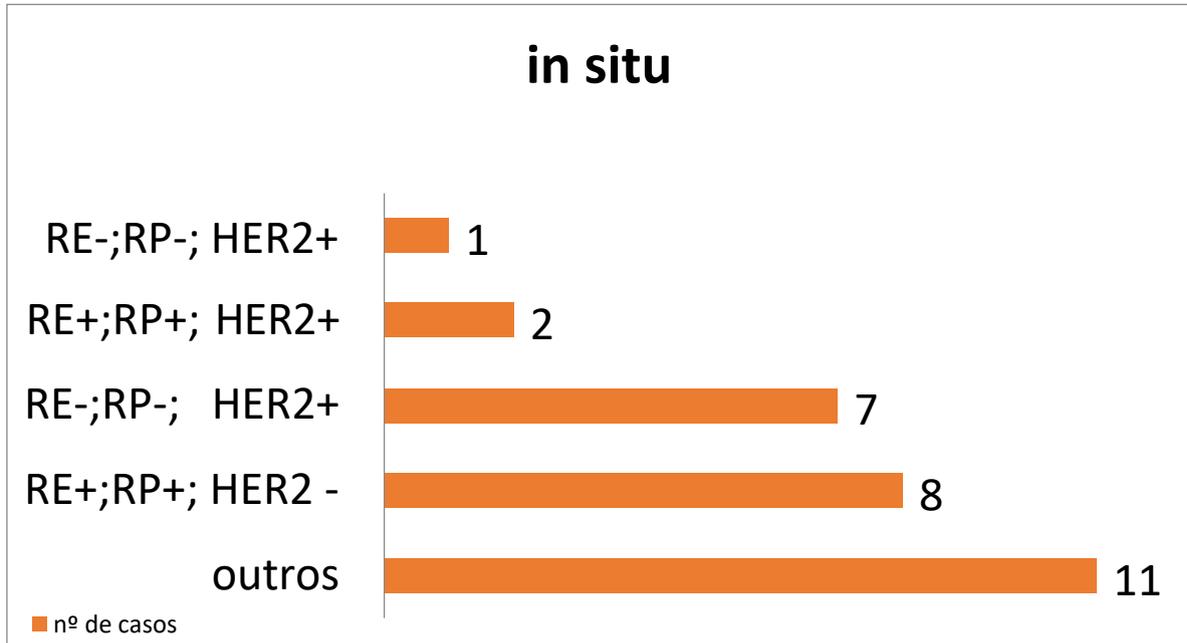


Gráfico 5: : Distribuição dos casos *insitu* em relação ao perfil imuno-histoquímico.

Três pacientes com CID apresentaram um perfil alternativo (RE+; RP-; Her2 positivo (+++)) e oito pacientes não puderam ser devidamente classificadas pois apresentaram perfil indefinido devido a positividade duvidosa para Her2. Cinco destes foram RE-; RP- e Her2 duvidoso e três positivos para RE (RE+; RP-; Her2 positivo duvidoso (++)). Em todos os casos de CID com expressão concomitante de receptores hormonais e de Her2 (+++ ou mesmo ++), os receptores hormonais foram fraco positivos, variando de fraca a moderada intensidade em até 15% das células.

A síntese comparativa dos perfis prognósticos nos diferentes tipos clínico-patológico está apresentada no quadro I.

Quadro I: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM CARCINOMA INVASIVO E CARCINOMA IN SITU QUANTO AO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO, SEXO IDADE E BILATERALIDADE				
Carcinoma invasivo (1181 pacientes)				
Perfil imuno-histoquímico	Relação M:F	Idade média (SD)	Bilateralidade	Número de casos (%)
RH+/Her2-	725:6	54 (SD \pm 13)	6 casos	731 (61,9%)

RH-/Her2+	0:83	50 (SD±11)	1 caso	83 (6,9%)
RH+/Her2+ (triplo positivo)	0:31	49 (SD±13)	1 Caso	31 (2,56%)
RH+ (RE+ ou RP+)/Her2+	0:34	46 (SD±12)	0	34 (2,8%)
RH-/Her2 negativo	0:267	54(SD±13)	1 Caso	268 (22%)
Não classificável: Her2 duvidoso (++)	0:34	54 (SD±14)	0 casos	34 (2,8%)
Carcinoma intra-ductal (29 pacientes)				
Perfil imuno-histoquímico	Relação M:F	Idade média (SD)	Bilateralidade	Número de casos (%)
RH+/Her2-	0:7	54 (SD±18)	0	8 (27% dos CID)
RH-/Her2+	0:7	59 (SD±10)	0	7 (24% dos CID)
RH+/Her2+	0:5	55 (SD±10)	0	5 (17% dos CID)
RH-/Her2-	0:1	43	0	1 (3% dos CID)
Não classificável: Her2 duvidoso (++)	0:9	53 (SD±8)	0	8 (27% dos CID)

DISCUSSÃO

Este estudo identificou 1210 casos de carcinomas de mama diagnosticados e tratados no Hospital Aristides Maltez, Centro Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no ano de 2014, correspondendo a 100 pacientes/mês. Correlacionando com o censo demográfico da população feminina do estado da Bahia no período corresponderia a 7.138,640 mulheres, portanto 16 novos casos para cada 100.000 mulheres (16). Esta estimativa é inferior a descrita por DeSantis e Col. 2019 que atinge 130 casos/100.000 mulheres, entretanto, este não é o único hospital a realizar diagnóstico e tratamento pelo SUS na Bahia, que atualmente conta com oito Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS). Adicionalmente há uma ampla rede de assistência privada com vários centros de tratamento em oncologia. Portanto, estimamos que 16 casos/100.000 corresponda a um terço dos novos casos de câncer de mama diagnosticados na rede SUS da Bahia.

Dos 1210 pacientes diagnosticadas em 2014, apenas seis eram homens, correspondendo a uma frequência de 0,4%. Esta proporção é menor que a descrita na literatura que observa cerca de 1 a 2% de câncer de mama em homens (8). Em geral, estes carcinomas são ductais invasivos e estão associados a pior prognóstico (9). Todos os nossos pacientes tinham diagnóstico de carcinoma invasivo, entretanto, o painel prognóstico aponta para um perfil favorável (luminal A: RE+;PR+;Her-) com expressão de receptores hormonais em todos estes pacientes. A maioria inclusive (5/6) expressava fortemente RE em mais de 90% das células neoplásicas. Considerando que o perfil prognóstico não pode ser considerado isoladamente, há necessidade de um estudo completo destes casos, incluindo grau histológico e estadiamento clínico/patológico e avaliação de resposta a tratamento e desfecho clínico.

A idade da população variou de 20 anos até 103 anos com a media de idade de 55 anos. Esta faixa etária foi mais ampla nas mulheres, sendo que os seis homens tinham faixa etária mais restrita (41 a 78 anos) e idade media maior (58 SD: ± 12 anos). Esta variação etária, particularmente nas mulheres com 213 casos em pacientes de até 42 anos (18%) indica fatores de risco variados para a doença, incluindo casos familiares.

Categorizando as mulheres com carcinoma invasivo naqueles que se beneficiariam com bloqueio hormonal, positivos para receptores hormonais (RH) observamos uma maior proporção dos casos com fenótipo tipo luminal A (RE+; RP+ ou -; HER2-), correspondendo a 60% dos casos. Estas pacientes apresentavam idade média de 54 anos (SD: ± 13) com a imensa maioria com idade ≤ 50 anos, correspondendo aos achados da literatura.(10) Este perfil é semelhante ao observado na região sul do Brasil dentre os períodos de 2003 a 2005 e que

também identificou em sua população de estudo uma maior frequência deste perfil, entretanto em apenas 41,8% dos casos. (5). Este nosso achado corresponde a literatura que afirma que dentre os quatro subtipos principais o luminal A (RE+; RP+ HER2-) e o luminal B (RE+; RP± HER- são os mais frequentes. (11)

No nosso material observamos raramente a expressão exclusiva de RP (0,5% dos casos). Para fins de cálculos estes pacientes foram incluídos nos expressores de receptores de hormônios (RH). Considerando que o RE regula a expressão de RP considera-se que fenótipos RE+/RP- indicam via de expressão alterada e conseqüentemente pior prognóstico que pacientes que expressam ambos. Embora existente, estes casos permanecem tema de estudo, uma das possibilidades é a utilização de outros métodos moleculares para pesquisa de receptores hormonais para confirmar o achado.

O segundo fenótipo mais prevalente neste estudo foi o perfil RP- RE- HER2-, chamado triplo negativo ou fenótipo basal que ocorreu em 267 pacientes (22%). Os estudos indicam uma maior prevalência deste subtipo em afrodescendentes caracterizando um pior prognóstico ao paciente. (12)(7) Atualmente sabe-se que o perfil triplo negativo compreende vários fenótipos distintos, o basal (com expressão de marcadores mioepiteliais) e outros (12). Assim, para esclarecimento deste achado, para além da etnia com predomínio de afrodescendentes atendidos pelo sistema Único de saúde é necessário um estudo específico destas pacientes, correlacionando com o tipo celular e prognóstico.

O perfil menos prevalente neste estudo estava relacionado a super-expressão de Her2, com ou sem expressão de receptores hormonais ocorreu em 112 pacientes (9%) dos casos. A positividade nestes casos considerada de acordo com a OMS, 2012 (membrana completa em 30% dos pacientes). Destes 112 pacientes, 25% (28 pacientes) tinha fenótipo tipo luminal B ou triplo positivo e 75% (82 pacientes) foram positivos exclusivamente para Her2. O perfil triplo positivo ocorreu em pacientes mais jovens, com idade média inferior aos demais grupos (49 anos), porém não tem relevância significativa devido ao número pequeno de pacientes. A positividade total de Her2 observada é levemente inferior ao que descreve a OMS de cerca de 15 a 20%. Porém, esta porcentagem está em acordo com a variação étnica-racial descrita na população americana descendentes de africanos, espanhóis e asiáticos descrito por Clark et. Al, 2012. Considerando o Brasil um país de dimensão continental, estes resultados podem corresponder a influências étnicas e miscigenações da nossa região. (7)

Todos os casos com expressão (++) foram referidos como não classificáveis pois necessitariam de agregar o teste molecular. Um total de 34 (2%) pacientes pertenciam a esta

categoria, sendo 23 (RH+/Her2++ duvidoso) e 11 (RH-/Her2++ duvidoso). Considerando que a OMS restringe atualmente a indicação do teste molecular a este grupo apenas 2% dos pacientes teria indicação deste teste molecular. Considerando que todos esses casos de positividade duvidosa para Her2 fosse confirmado por teste molecular, a positividade total dos casos para Her2 seria de 11%, inferior a 15% descrito na OMS. Novamente, como já salientado no parágrafo anterior, este resultado está em acordo com o descrito na população afrodescendente americana.

Em 29 pacientes o carcinoma era do tipo intra-ductal, confinado ao sistema tubular, ou seja, localizado, sem capacidade de metástase. Carcinomas intra-ductais eram diagnósticos incomuns (0,4% de todos os carcinomas de mama) antes do advento do rastreamento por imagem, porém atualmente correspondem a cerca de 25% de todos os carcinomas de mama diagnosticados (13). Distinto do CDI onde o painel prognóstico é mandatório, em CID esta indicação é/era facultativa em 2014. Ou seja, o número de casos com CID não é representativo dos diagnósticos no período. O benefício do teste e tratamento está respaldado na redução do risco de progressão/recidiva de CID após cirurgia conservadora (17). De acordo com a literatura, a maioria dos nossos casos expressavam RH (60%). Observamos uma grande proporção de casos (30%) superexpressores de Her2, com ou sem RH+, maior que na população de CDI. Isto pode correlacionar com a indicação do teste prioritariamente em CID de alto grau, que superexpressa mais Her2. Em CID de alto grau este fenótipo tem sido associado a maior chance de metástase axilar (17), possivelmente área de micro-invasão não contemplada nas seções examinadas. Entretanto, para testar estas hipóteses seria necessário busca de dados em prontuário, correlacionando com o TNM, grau histológico e evolução destas pacientes nos últimos 5 anos.

Em nove laudos havia painel prognóstico imuno-histoquímico para as duas mamas (0,7%), diagnosticados simultaneamente. Segundo a OMS carcinomas bilaterais correspondem de 2 a 6% dos carcinomas de mama e podem ser sincrônicos ou metacrônicos.(3) Os sincrônicos são aqueles diagnosticados em ambas as mamas até três meses de intervalo enquanto os metacrônicos o intervalo é de até doze meses (OMS). Embora referido como bilaterais neste trabalho para melhor segregação das pacientes para estudo futuro, este diagnóstico não é possível sem excluir a possibilidade de metástase de carcinoma disseminado de uma mama para a outra. A maioria das nossas pacientes com carcinoma bilateral exibia perfil imunofenotípico idêntico em ambos os tumores, indicando a possibilidade de metástase. Em uma paciente entretanto, os tumores eram diferentes, em uma das mamas o carcinoma era invasivo e na outra era in situ, indicativo de carcinoma bilateral sincrônico. Estes tumores bilaterais ao diagnóstico assemelham-se entretanto ao descrito na literatura para tumores bilaterais: a) eram

na sua maioria positivos para receptores hormonais (7/9: 77%) e b) exibiam perfil concordante entre as duas mamas em 100% dos casos (OMS 615). Os fenótipos triplo positivo; triplo negativo e RH-/Her2+ foi observado um em cada. Para verificar entretanto a bilateralidade (sincrônica/metacrônica) precisaríamos buscar dados do prontuário, não inclusos no objetivo deste trabalho.

Este estudo mostra que o perfil favorável (RH+) constitui a maior parte dos casos estudados, conseqüentemente com melhor resposta terapêutica(14), por outro lado, o Segundo perfil mais comum é o triplo negativo relacionado a pior prognóstico.

CONCLUSÃO

O perfil prognóstico de carcinoma mamário invasivo mais frequente no nosso meio foi o favorável (luminal A) com expressão hormonal, independente do sexo (homem ou mulher).

O perfil desfavorável (basal ou triplo negativo) foi o segundo mais frequente, distinto dos estudos europeus, semelhante ao descrito em americanos afrodescendentes.

O perfil de super-expressor de Her2 sem receptor hormonal foi mais frequente que o Triplo positivo.

As distribuições nestes grupos parecem não ser influenciadas pela idade do diagnóstico, a maioria acima dos 50 anos, exceto no triplo positivo que mostra tendência a ocorrer em pacientes mais jovens.

A grande frequência do fenótipo basal está muito provavelmente relacionada a maior proporção de afrodescendentes atendidos pelo SUS, devido a condição sócio econômica desta população. Entretanto, são necessários estudos comparativos com pacientes da rede privada, bem como estudo de sobrevida incluindo fatores prognóstico clássicos para verificar o impacto do prognóstico desfavorável do perfil triplo negativo, tão frequente na nossa população.

REFERÊNCIAS

1. Arena V, Pennacchia I, Vecchio FM, Carbone A. ER–/PR+/HER2– breast cancer type shows the highest proliferative activity among all other combined phenotypes and is more common in young patients: Experience with 6643 breast cancer cases. *Breast J* [Internet]. 2019;(March 2018):tbj.13236. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbj.13236>
2. Gonçalves LLC, Santos SB, Marinho EC, Almeida AM de, Santos AH da S, Barros ÂMMS, et al. Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados de 2005 a 2008 num serviço público de oncologia de Sergipe. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2012;12(1):47–54.
3. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: Atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Patol e Med Lab*. 2012;48(6):463–74.
4. Phipps AI, Buist DSM, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, et al. Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):671–8.
5. Rocha J, Cintra D, Teresa M, Teixeira B, Diniz RW, Marinho T, et al. Revista da Associação Médica Brasileira Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. 2018;2005(c):1–10.
6. Gupta I, Sareyeldin R, Al-Hashimi I, Al-Thawadi HA, Al Farsi H, Vranic S, et al. Triple Negative Breast Cancer Profile, from Gene to microRNA, in Relation to Ethnicity. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):363.
7. Clarke CA, Keegan THM, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(14):1094–101.
8. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015;107(6):25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4603551>https://watermark.silverchair.com/djv048.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kxhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAbgwggG0BbkqhkiG9w0BBwagggGIMIIBoQI
9. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, McCullough D, Petkov VI, Shak S. Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1396–404.
10. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP de, Soares FA, Ribeiro MV, Paula ÉC de, et al.

- Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: Comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2009;31(2):54–60.
11. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the carolina breast cancer study. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6100–10.
 12. Warner ET, Tamimi RM, Hughes ME, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: Mediating effect of tumor characteristics and sociodemographic and treatment factors. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2254–61.
 13. Luiten JD^{1, 2}, Voogd AC^{3, 4}, Luiten EJT², Duijm LEM^{5 6}. Trends in incidence and tumour grade in screen-detected ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. Luiten JD, al *Breast Cancer Res Treat.* 2017;
 14. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24:S26–35.
 15. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de mama. 27/08/2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>.
 16. Instituto Brasileiro de geografia e Estatística. Censo demográfico, Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/> Cen
so_Demografico_2010/Sinopse/Unidades_da_Federacao/sinopse_uf_Bahia.zip
 17. Nivaldo s, Fabio E, Felipe A, Leandro M, Tiago L. *Carcinoma de Mama*; 2012

1.1 Revista:

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

1.2 Regras para Submissão:

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade contínua, é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts, além de ser integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado em inglês e português, com resumo em português e espanhol.

2. ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

3. ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Re-

solução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de consentimento, por escrito, do paciente e de cópia da aprovação (certificado) do comitê de ética da instituição onde foi realizada a pesquisa, em consonância com a Declaração de Helsinki, 1989.

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996).

As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão. Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

4. RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas com acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na seção de Agradecimentos (*Acknowledgements*). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

5. TITULAÇÃO

O nome dos autores deverá ser referido da seguinte forma: primeiro nome e último sobrenome serão grafados por extenso e nomes intermediários serão abreviados. Acrescentar após o nome de cada autor seu respectivo ORCID. Deve-se inserir nos créditos apenas a Instituição onde cada autor atua. O nome da instituição será grafado em português ou no idioma do país sede da instituição, relacionado por número ao nome dos autores correspondentes.

6. RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais e artigos de revisão; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves).

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês.

7. AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

8. ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O *Abstract* (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estu-

dos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências.

Arte na ciência

Nesta seção, serão aceitas manifestações artísticas relacionadas com a ciência e documentações científicas que possam ser consideradas como arte. Incluem-se, mas não esgotam as possibilidades, textos literários, poemas, fotografias, quadros e figuras.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos com base na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".

9. REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada

de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

• Artigos de periódicos (um só autor)

Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.

• Artigos de periódicos (até seis autores)

Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.

• Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.

• Artigo de periódico on-line

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

• Livros no todo (dois autores)

Eyre HJ, Lange DP. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

• Capítulos ou parte de livro editado por outro autor

Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.

• Parte de livro em meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.

• **Evento em meio eletrônico**

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

• **Tese ou dissertação**

Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

• **Citações no texto**

Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

10. TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.

ABREVIACÕES E NOMES DE MEDICAMENTOS

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

COMO SUBMETER UM ARTIGO AO JPBML

1. 1. Entre em www.jbpml.org.br.
2. 2. Se você já é cadastrado, digite seu login e sua senha e clique no botão
3. "Entrar no SGP".
4. Se ainda não é cadastrado, clique em "Quero me Cadastrar".
5. 3. Primeiro passo: no campo "Informe seu Email", cadastre o e-mail que será usado para receber os avisos e informações do Sistema de Gestão de Publicações (SGP).
6. Clique em "Continuar cadastro".
7. 4. Segundo passo: preencha os campos do cadastro. Atenção: os campos marcados com * são obrigatórios.
8. Clique em "Continuar cadastro". Aparecerá a mensagem "Seu cadastro no SGP foi concluído com sucesso". Um e-mail com o login e a senha informados será enviado para seu endereço cadastrado.
9. Nesta mesma página, clique em "Voltar".
10. 5. Você será encaminhado à página inicial do SGP, com login e senha. Nesta página, digite o login e a senha que você cadastrou e clique em "Entrar no SGP".
11. Obs.: o login e a senha estão no e-mail que o SGP lhe enviou no final do seu cadastro.
12. 6. Na página de abertura do SGP aparece uma mensagem informando ser esta a primeira vez que você acessa o sistema. Caso contrário, a mensagem informa quantas vezes já o acessou, data e hora do último acesso e que você tem acesso com nível de autor.
13. 7. Observe o menu do lado esquerdo da tela. Se você ainda não submeteu nenhum artigo pelo SGP, todos os itens do menu estão indicados com quantidade "zero".
14. 8. Para submeter um artigo, clique em "Submeter novo artigo para Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial".
15. 9. Janela "Passo 1": informar a classificação do artigo (manuscrito):
16. • Artigo de revisão
• Artigo original

- Carta ao editor
 - Comunicação breve
 - Relato de caso
17. Clique na opção correspondente à classificação do artigo. Por exemplo: Artigo original.
 18. 10. Janela "Passo 2": anexar imagens e/ou gráficos usados no artigo. Todas as imagens e/ou gráficos devem estar em um dos seguintes formatos: jpg, gif, png, pdf ou tif.
 19. Após anexar imagens/gráficos, clique em "Enviar imagens". Caso o artigo não tenha imagens, clique em "Não necessito enviar imagens".
 20. 11. Nesta janela o autor pode conferir as imagens que enviou e enviar mais. Caso não tenha enviado imagens, aparecerá a mensagem "Nenhuma imagem foi enviada pelo autor".
 21. Clique em "Próximo".
 22. 12. Janela "Passo 3": inserir/editar/excluir novos coautores. Para cada novo coautor devem ser preenchidos os campos "Nome", "Titulação", "Cargo" e, opcionalmente, CPF (pedido para posteriormente gerar o termo de Copyright, que garante os direitos autorais).
 23. A ordem de importância dos autores pode ser alterada clicando nas setas amarelas (para cima ou para baixo). O primeiro nome será considerado o autor principal, e os demais, coautores. Após inserir/editar/excluir novos coautores, clique em "Gravar" e em "Próximo".
 24. Se não houver novos coautores, clique em "Próximo".
 25. 13. Janela "Passo 4": preencher com o título do artigo e descritores (palavras-chave ou key words). Essas informações devem ser escritas na língua nativa do autor (por exemplo, português ou espanhol) e em inglês.
 26. Clique em "Próximo".
 27. 14. Janela "Passo 5": preencher com o resumo (abstract). O autor também pode incluir informações adicionais, como o nome da instituição, nome e endereço para correspondência e se recebeu suporte financeiro. Também é possível redigir uma Carta ao Editor contendo informações adicionais que considere importantes. Somente o editor terá acesso a esta carta. Clique em "Próximo".

28. 15. Janela "Passo 6": redigir o artigo propriamente dito. É fornecido um editor de texto com os comandos necessários para formatação. É possível "colar" um texto já escrito e formatado em MS Word. Clicar em "Próximo".
29. 16. Janela "Passo 7": Transferência de Declaração de Direitos Autorais (Copyright Transfer Statement). Preencher os campos solicitados, imprimir e enviar para a SBPC/ML pelo fax (21) 2205-3386. Clicar em "Próximo".
30. 15. Janela "Passo 8": formato de visualização do artigo (html ou pdf). Nesta janela, o autor decide se vai submeter o artigo ou vai excluí-lo e desistir de fazê-lo.
31. 16. Janela "Concluído": indica que você terminou o processo de submissão do artigo.
32. 19. Você receberá um e-mail comunicando que o artigo foi submetido a avaliação.

