

SOCIEDADE DE PATOLOGIA DO TOCANTINS

REVISTA DE

PATOLOGIA

DO TOCANTINS

ISSN 2446-6492

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO **TOCANTINS**

CONTEÚDO

FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: UM ARTIGO DE REVISÃO.....	1
NEOPLASIAS MALIGNAS DE GLÂNDULAS SALIVARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	35
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM CRIANÇA COM SITUS INVERSUS.....	44
ATUALIZAÇÃO EM CARCINOMA FOLICULAR DA TIREOIDE.....	56
CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE E TIREOIDITE DE HASHMOTO.....	71
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: UM PANORAMA ATUAL.....	82
ANALGESIA EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA.....	103
JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE E CRISE ECONÔMICA: UMA BREVE ANÁLISE QUANTO À NECESSIDADE DE PONDERAÇÃO EM TEMPOS DE CRISE.....	112
HANSENÍASE VIRCHOWIANA E MÚLTIPLAS REAÇÕES EM PACIENTE ATENDIDO PELA PRIMEIRA VEZ NA DERMATOLOGIA.....	122
REAÇÃO CUTÂNEA DESENCADEADA POR DROGA.....	130
LINFADENITE CERVICAL SUPURATIVA COMO SINAL DE DOENÇA DE KAWASAKI EM PALMAS-TO.....	135
SÍNDROME DE LERICHE - RELATO DE CASO.....	145
FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE NEONATAL EM PALMAS, TOCANTINS, BRASIL.....	157

APRESENTAÇÃO

Criada em 2013, a Revista de patologia do Tocantins é um periódico quadrimestral, que publica resultados de investigação na área da saúde, artigos originais, revisões de literatura, casos clínicos ou relatos de casos, comunicações breves, cartas ao editor, editoriais, sobre uma grande variedade de temas de importância para ciência da saúde.

EXPEDIENTE

REVISTA DE PATOLOGIA DO TOCANTINS

SOCIEDADE DE PATOLOGIA DO TOCANTINS (SPT)

Editor

Dr. Virgílio Ribeiro Guedes, Universidade Federal do Tocantins, Brasil

Comissão editorial

- Ana Maria Castro Morillo, Faculdade de Medicina Matanza, Cuba
- Ângela María Castañeda Muñoz, Faculdade de Medicina Matanza, Cuba
- Arthur Alves Borges de Carvalho, ITPAC - Porto Nacional, Brasil
- Danielle Rosa Evangelista, UFT - Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Edson de Oliveira Andrade, Universidade Federal do Amazonas, Brasil
- Gessi Carvalho de Araujo Santos, UFT - Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Guilherme Nobre Nascimento, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Jaqueline das Dores Dias Oliveira, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- José Gerley Díaz Castro, UFT, Brasil
- Kelly Cristina Gomes Alves, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Leila Rute O. Gurgel do Amaral, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Leonardo Rodrigo Baldaçara, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Maria Cristina da Silva Pranchevicius, Universidade Federal de São Carlos, Brasil
- Marta Azevedo dos Santos, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Neilton Araujo de Olivera, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Poliana Guerrino Marson Ascêncio, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Renata Junqueira Pereira, Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- Sandra Maria Botelho Pinheiro, Universidade Federal do Tocantins, Brasil

- [Tales Alexandre Aversi-Ferreira](#), Universidade Federal do Tocantins, Brasil
- [Virgilio Ribeiro Guedes](#), Universidade Federal do Tocantins, Brasil

SOCIEDADE DE PATOLOGIA DO TOCANTINS (SPT)

Dr. Virgilio Ribeiro Guedes

Presidente

Dr. Mário de Souza Netto

Vice-Presidente

Dr. Arthur Alves Borges de Carvalho

Tesoureiro

Dra. Rosangela Francisco Alves

Secretária

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista de Patologia do Tocantins é uma revista publicada quadrimestralmente pela Sociedade de Patologia do Tocantins.

A revista publica artigos originais, comunicações breves/short communications artigos de revisão/artigos de atualização (quando solicitados pelo Conselho Editorial), cartas ao editor e ensaios clínicos, em português, espanhol e inglês. A submissão de um manuscrito requer que este seja conciso e consistente no estilo, não tenha sido publicado anteriormente (exceto na forma de resumo) e que não esteja sendo considerado para publicação em outra revista.

As idéias, os conceitos emitidos, a veracidade das informações e das citações são de responsabilidade exclusiva dos autores. Os manuscritos serão analisados por pelo menos dois pareceristas; a aprovação dos trabalhos será baseada no conteúdo científico e na apresentação. Os manuscritos que não estiverem de acordo com estas instruções serão devolvidos.

O manuscrito (incluindo tabelas e referências) deve ser preparado em um software para edição de textos, com espaçamento duplo entre linhas, fonte Times New Roman tamanho 12 e paginado. As margens devem ser de pelo menos 3 cm e o tamanho do papel, A4 (210 mm x 297 mm). Para serem submetidos aos consultores, os artigos deverão ser enviados pelo email da revista cdapalmas@ig.com.br.

Os autores devem apresentar também as tabelas, ilustrações e folha de rosto sob forma de documentos suplementares na mesma submissão. A folha de rosto deve apresentar o título em português,

o título em inglês, o nome completo de todos os autores, suas respectivas filiações institucionais, além de e-mail e endereço do autor para contato. O manuscrito deve conter título (com até 250 caracteres), título em inglês, resumo (com até 250 palavras), palavras-chave (entre três e seis, separadas por ponto), abstract e keywords. Os tópicos variam de acordo com o tipo do trabalho ([artigo de revisão](#), **artigo original** e **caso breve**). Todos os tópicos devem conter texto, mesmo aqueles que se dividem em subtópicos. As palavras-chaves e seus respectivos keywords devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme. As referências citadas no texto deverão ser apresentadas no último tópico, organizadas em ordem alfabética, segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), a NBR 6023. Tabelas e ilustrações deverão ser inseridos no texto, sendo que os arquivos destes dois últimos devem ser enviados também como documentos suplementares no formato em que foram criados. Todas as ilustrações devem possuir legenda, citação no texto e estar em formato tiff ou jpg com resolução mínima 300dpi. As tabelas deverão seguir as normas do IBGE, ter preferencialmente 7,65 cm de largura e não deverão ultrapassar 16 cm. Ilustrações em cores podem ser submetidas, entretanto, caso publicadas, estas serão em tons de cinza.

Mais informações, entrar em contato com:

Prof. Virgílio Ribeiro Guedes (Editor)

Plano Diretor Sul – Setor Sudoeste

Quadra 306 Sul (ACSV- SE 32), Av. LO 05, Lote – 23, Loja Comercial, nº 01

Centro - Palmas – TO

CEP: 77021-026.

Tel. (63) 3213 2322

e-mail: cdapalmas@ig.com.br.

REVIEW ARTICLE

FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: UM ARTIGO DE REVISÃO

Caroline André Souto¹; Taissa Bezerra Correia Arêdes¹; Isabella Oliveira Carvalho²;
Virgílio Ribeiro Guedes³

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tumores neuroendócrinos comumente encontrados na adrenal e em alguns gânglios extra adrenais são chamados de feocromocitomas e paragangliomas, respectivamente. A maioria tem apresentação esporádica, benigna e unilateral, porém há também as formas familiar, maligna e bilateral. **METODOLOGIA:** Trata-se de um artigo de revisão no qual, a partir das palavras “feocromocitoma” e “paraganglioma”, a busca por periódicos foi feita nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Portal.Periódicos CAPES e Google acadêmico. **CONCLUSÃO:** O quadro clínico clássico facilita o diagnóstico desses tumores, mas deve ser confirmado com testes bioquímicos, genéticos e avaliação imaginológica para a conduta cirúrgica. Tumores malignos apresentam diagnóstico somente quando avançados. Dessa forma, ainda se faz necessário uma melhor investigação científica na área, com intuito de melhorar as condutas a serem tomadas no seguimento e cura desses tumores.

Palavras-chave: Feocromocitoma; Paraganglioma; Hipertensão paroxística; Genética

¹Médicas formadas na Universidade Federal do Tocantins;

²Acadêmica de medicina da Universidade Federal do Tocantins;

³Médico Patologista e Docente do curso de medicina da Universidade Federal do Tocantins.

Email para contato: carolinesouto@uft.edu.br

PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA: A REVIEW ARTICLE

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neuroendocrine tumors commonly found in the adrenal and in some extra-adrenal glands are called pheochromocytomas and paragangliomas, respectively. The most are sporadic, benign and unilateral presentation, but there are also the familiar, malignant and bilateral forms. **METHODOLOGY:** This is a review article, based in several databases research: PubMed, Scielo, Portal Periódicos CAPES and Academic Google, using the keywords "pheochromocytoma" and "paraganglioma". **CONCLUSION:** The classic clinical facilitate the diagnosis of these tumors, but it should be confirmed with biochemical, genetic testing and images. This is important to evaluate the surgical management. Malignant tumors have been diagnosed only when advanced. Thus, a better scientific research is needed in the area to improve the measures to get into the follow-up and the cure of these tumors.

Key words: Pheochromocytoma; Paraganglioma; Paroxysmal hypertension; Genetic

INTRODUÇÃO

O Feocromocitoma/Paraganglioma (Feo/PGL) é um tumor neuroendócrino que de forma habitual se origina da medula da suprarrenal (80-85% dos casos) e mais raramente em gânglios extra-adrenais (15-20%), que são os Feo/PGL extra-suprarrenal (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). São tumores neuroendócrinos originados das células cromafins e sua manifestação mais comum é a elevação da pressão arterial sistêmica.

Os paragangliomas estão subdivididos em 4 tipos de acordo com localização e propriedades. O primeiro grupo é o mais comum e surge dos paragânglios distribuídos ao longo da cadeia parassimpática da região de cabeça e pescoço e mediastino, que são os tumores de carótida, “jugulotympanic”, vagal, laríngeo e aórtico-pulmonar. O segundo grupo são os paragangliomas derivados nos gânglios ao longo da cadeia simpática com distribuição retroperitoneal, incluindo aorta, suprarrenal, hilo renal e sítios infra-renais. O terceiro grupo de paragangliomas advém das cadeias simpáticas pré e para-vertebrais e das fibras nervosas simpáticas que invercam pelve e órgãos retroperitoneais. Por fim,

o quarto grupo é mais raro e compreende “gangliocytic” paraganglioma (intestino delgado e pâncreas), cauda equina, órbita ocular e nasofaringe (LAM, 2015).

Esses tumores se apresentam de forma esporádica (90%) ou familiar, sendo frequentemente associados aos diagnósticos de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 2A e 2B, doença de von HippelLindau (VHL), neurofibromatose de von Recklinhausen tipo 1 (NF1) e na síndrome de paragangliomas hereditários (PGH) (PAKAT, et al., 2001).

A maioria dos feocromocitomas e paragangliomas são benignos, porém estão associados a uma alta mortalidade e morbidade secundárias à hipersecreção de catecolaminas e metanefrinas, levando a hipertensão, doença cardiovascular e mesmo óbito do paciente. O diagnóstico de Feo/PGL pode ser desafiador e o tratamento quando presença de metastase, em sua maioria, não alcançam a cura.

Estima-se que menos de 0,2% dos pacientes hipertensos tenham feocromocitoma, devido a raridade dessa patologia. Entretanto, é a urgência de causa endocrinológica mais grave e exige um manejo correto, uma vez que

diagnósticos e tratamento incorretos podem ter consequências fatais (DELGADO, BOTAS, 2005). Tendo em vista a gravidade desse tumor neuroendócrino, essa revisão tem o intuito de discutir a epidemiologia, fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico e manejo do feocromocitoma.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada no qual realizou-se uma consulta a livros e periódicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed, Scielo, Portal.Periódicos da Capes e Google acadêmico. A pesquisa dos artigos foi realizada entre março e abril de 2016. Foram utilizadas as palavras-chave: “pheochromocytoma”, “paraganglioma”.

Em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais aspectos do feocromocitoma e paraganglioma e realizar um estudo comparativo entre as fontes adquiridas.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual do Feo/PGL é de aproximadamente 2-8 casos por milhão de pessoas (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; PILLAI, et al., 2016; FISHBEIN, 2016; HARARI, INABNET III, 2011). A prevalência na população é de 1:6500 a 1:2500. O Feo é mais frequente que o PGL; este, em isolado, apresenta cerca de 0,5 casos por milhão (PILLAI, et al., 2016; SANTOS, et al., 2014).

Essas neoplasias são a causa de hipertensão e de incidentaloma de adrenal em 0,2%- 0,6% e 5% dos casos, respectivamente (FISHBEIN, 2016). Entretanto, há uma certa divergência nos estudos com relação a esses dados que demonstram uma frequência de 4%-8% desses incidentalomas e de 0,05%-0,2% dos pacientes com hipertensão sustentada (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; SANTOS et al., 2015). Contudo, esse tipo de hipertensão só ocorre em 50% dos pacientes com tumores de células cromafins, porque a outra metade apresenta hipertensão paroxística ou são normotensos (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Hoje em dia, 10% a 49% dessas neoplasias são diagnosticadas incidentalmente durante um exame de

imagem solicitado por outras razões (STROSBURG, 2014 apud FISHBEIN, 2016).

A recorrência é muito rara (4,6% a 6,5%), com percentual de malignização de cerca de 10% nos feocromocitomas e 15% a 35% nos paragangliomas (HARARI, INABNET III, 2011). Cerca de 8% dos esporádicos e de 25% dos hereditários tem uma apresentação bilateral (LAM, 2015). É estimado que pelo menos 24% dessas neoplasias esporádicas tenham alguma base genética, como mutações somáticas, e atualmente sabe-se que a bilateralidade, a localização extra adrenal e a prevalência de malignidade, dependem diretamente de mutações genéticas.

No geral, os novos estudos mostram que mutações genéticas da linha somática e germinativa estão presentes em 60% dos feocromocitomas e paragangliomas, precisando de maior desenvolvimento na área para uma conclusão mais fidedigna (PILLAI, et al., 2016; FAVIER, AMAR, GIMENEZ-ROQUEPLO, 2015).

FISIOPATOLOGIA

Feocromocitomase

Paragangliomas são tumores neuroendócrinos que surgem das cristas neurais e se desenvolvem em células paraganglionares do sistema simpático e parassimpático em todo o corpo. Os paraganglios simpáticos incluem a medula adrenal, o órgão de Zuckerkandl (na bifurcação da aorta) e outros paraganglios ao longo da distribuição dos nervos do sistema nervoso simpático. Os parassimpáticos estão no corpo carotídeo e ao longo dos ramos cervicais e torácicos dos nervos vago e glossofaríngeo. Dessa forma, podemos encontrar esses tipos de tumor em qualquer local do corpo (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Com relação aos tumores com base simpática, os feocromocitomas se desenvolvem nas células cromafins das suprarrenais; e os paragangliomas ocorrem mais comumente em torno da artéria mesentérica inferior ou na bifurcação aórtica no órgão de Zuckerkandl. Entretanto, pode ocorrer em qualquer outro tecido com células cromafins, como no tórax, abdome ou pelve (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Todos os citados produzem, metabolizam e secretam catecolaminas

ou seus metabólitos. Os tumores extra adrenal parassimpáticos são comumente encontrados na região da cabeça e do pescoço e normalmente não estão associados a secreção de catecolaminas (LAM, 2015).

As células tumorais são classicamente formadas por citoplasma granular e uma rica rede vascular; células de sustentação com S-100 positivo também ocorrem com frequência. Outros tipos de apresentação como hiperplasia cortical, degeneração vacuolar das células tumorais, presença de feocromoblastos (pequenas células) e calcosferitos, hiperpigmentação, cistos e outras mudanças também podem ser observadas (KASEM, LAM, 2014).

A secreção incontrolável de catecolaminas leva a intensas alterações fisiológicas e grandes efeitos em órgãos-alvo. Uma liberação prolongada e repetitiva de noradrenalina está associada a longos períodos de vasoconstrição e contração do sistema venoso, com isso, ocorre uma diminuição do volume circulante de sangue (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Os tumores que secretam predominantemente epinefrina estão

mais relacionados a taquicardia, taquiarritmias e hipertensão arterial. No plasma, essa elevação de catecolaminas aumenta a glicogenólise e inibe a secreção de insulina pelas células da ilhota pancreática, como consequência surgem sinais e sintomas de diabetes mellitus (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

GENÉTICA

A grande maioria dos feocromocitomas são tumores esporádicos, não familiares. Entretanto, ele pode se apresentar como uma patologia genética, ocorrendo isoladamente ou associada a outras patologias. Muitos estudos genéticos estão sendo desenvolvidos, e nas últimas duas décadas foram realizadas diversas descobertas, dentre elas mais de 20 mutações associadas à patogênese do Feo/PGL (LAM, 2015).

Atualmente é notório que a susceptibilidade genética do Feo/PGL é a maior entre todos os tipos de tumores sólidos (GHAYEE, 2015). As principais mutações genéticas nesse grupo de tumores são (listadas por ordem de descoberta): NF1, RET, VHL, SDHx, EGLN1, KIF1B, IDH, TMEM 127,

MAX, BAP1, EPAS1, FH, MDH2 e ATRX (LAM, 2015; FISHBEIN, et al., 2015). Com isso, para melhor classificação, eles foram divididos em dois grupos, dependendo do perfil de expressão do gene (PILLAI, et al., 2016).

O grupo 1 está relacionado a mutações genéticas que envolvam a via de pseudo-hipóxia e redução da resposta oxidativa. Há um aumento importante da vascularização e da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e destes receptores. Fazem parte desse grupo os genes: VHL, EGLN1, SDHx, PHD2, MDH2, IDH, HIF2A e FH (PILLAI, et al., 2016; LAM, 2015).

Já o grupo 2 é formado por genes com mutações associadas a ativação anormal das vias de sinalização da cinase e incluem mutações dos genes RET, NF1, KIF1B β , MAX e TMEM127. Alguns exemplos de vias de cinase envolvidas são PI3kinase/AKT, RAS/RAF/ERK e via mTOR. Não está muito claro todos os mecanismos envolvidos nesse grupo (LAM, 2015; PILLAI, et al., 2016).

Os grupos ainda são subdivididos de acordo com o perfil de transcrição. O grupo 1 é desmembrado

em 1A, que incluem os genes SDHx e FH, e grupo 1B, composto por HIF2A e VHL. O grupo 2 é separado em 2A, com os genes RET, MAX, NF1 e TMEM127; 2B e 2C, são tumores esporádicos, e 2D que compreendem os genes associados aos tumores não classificados em outras áreas (LÓPEZ-JIMENEZ, et al., 2010 apud PILLAI, et al. 2016).

Os genes que entrariam no grupo 2D incluem o GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A, p53, ATRX, BAP1 e BRCA 1 e 2, porém estes são extremamente raros. A maioria desses genes associados ao Feo/PGL podem levar a alguma síndrome genética, sendo as mais importantes a NF1; as NEM; a VHL e as PGH.

Nos casos de Feo/PGL esporádicos, existe baixa frequência de mutações somáticas dos genes clássicos, como NF1, VHL e RET; porém não dos genes SDHx. Mais de 10% desses tumores apresentam mutação no gene H-ras e cerca de 13% no gene ATRX, e estas neoplasias estão clinicamente associadas a agressividade do feocromocitoma ou do paraganglioma (GHAYEE, 2015).

CLÍNICA

A característica mais importante do Feo/PGL é a sua variabilidade clínica, reflexo da variação da liberação hormonal e das diferenças individuais do organismo à sensibilidade às catecolaminas. Logo, as manifestações clínicas desse tumor podem variar desde assintomáticas a emergências hipertensivas (DELGADO, BOTAS, 2005). Ele pode ocorrer em todas as faixas etárias, porém é uma doença mais frequente na vida adulta, preferencialmente entre a 3ª e 4ª décadas de vida e não apresenta maior relação com nenhum dos sexos (PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004).

Apesar da grande variedade de sintomas, o mais típico deles é a tríade clássica: paroxismos de cefaleia, taquicardia e sudorese. A hipertensão arterial acompanhada por esses sintomas tem uma sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para feocromocitoma, tendo assim um valor preditivo positivo para o diagnóstico de Feo/PGL (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). Além disso, existem demais sintomas em decorrência do excesso de catecolaminas: palidez, náuseas, constipação, flushing (vermelhidão com afogamento), perda de peso, fadiga,

ansiedade, hipertensão sustentada ou paroxística, hipotensão ortostática, febre e hiperglicemia (LENDERS, et al., 2014; CHEN, et al, 2010).

Dependendo do nível de catecolaminas, o paciente pode apresentar infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmia, acidente vascular encefálico (AVE) ou edema agudo de pulmão (EAP). Entretanto, o trabalho de Bravo et al (1979) demonstrou uma falta de correlação entre níveis de pressão arterial e de catecolaminas, uma vez que havia pacientes com mesmo nível de catecolaminas e com pressão arterial bastante diferentes, desde normal até muito elevada e contrário também acontecia.

Comumente o Feo/PGL é diagnosticado com uma massa “assintomática” na adrenal; uma história detalhada, entretanto, mostra os clássicos sintomas já mencionados (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). As manifestações clínicas deste tumor estarão em função das condições associadas a ele: benignidade ou malignidade, idade do paciente, tempo de evolução, condições associadas, se é um tumor esporádico ou familiar, o tipo predominante de catecolamina secretada e a secreção associada de outros

hormônios. Desta forma, destrincharemos as principais manifestações nos tópicos seguintes (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

A HAS é a manifestação mais consistente de feo/pgl. Deve-se pensar numa HAS causada por este tipo de tumor diante de uma HAS lábil e resistente a tratamento convencionais; paroxismos de picos hipertensivos acompanhados de cefaleia, palidez, taquicardia, dor abdominal e sensação de morte iminente; HAS em crianças e jovens; HAS induzida por anestesia, parto, cirúrgica ou procedimentos invasivos; HAS com achado de massa adrenal; HAS em um pacientes com MEN, VHL, NF1 ou PGH (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

2. CRISE ADRENÉRGICA

A crise adrenérgica aguda se deve à liberação maciça de catecolaminas pelo tumor. A duração dessa crise varia geralmente de 15 a 30 minutos, está associada a cefaleia e sua frequência é variável, de esporádicas a várias vezes ao dia. Os níveis tensionais podem atingir 300mmHg de pressão sistólica (PAS) e 150mmHg de pressão

diastólica (PAD). O quadro pode se complicar com angina pectoris ou IAM; caso a secreção seja de noradrenalina, pode ocorrer bradicinesia e caso seja de adrenalina, pode ocorrer taquicardia. Existem descrições de gangrena isquêmica de extremidades associadas ao fenômeno de Raynaud; dor abdominal, que pode ser acompanhada de necrose intestinal. Cerca de 75% das morte por Feo em pacientes não diagnosticados ou não tratados, se devem às crises hipertensivas ou hipotensivas graves, IAM ou AVE (PLATTS, DREW, HARVEY, 1995).

Os fatores que desencadeiam essa crise adrenérgica não estão bem elucidados. No estudo de Pereira, Souza, Freire, (2004) foram identificados nos pacientes alguns fatores como: palpação abdominal, aumento da pressão abdominal durante evacuação, micção (nos feocromocitomas vesicais), uso de drogas (metoclopramida, quimioterápicos, glucagon) e problemas emocionais (em sua maioria).

3. CARDIOVASCULAR

O paciente com Feo possui comprometimento cardíaco devido ao aumento da pós-carga (miocardiopatia hipertensiva); à injúria miocárdica, pois

há um efeito direto lesivo das catecolaminas na musculatura cardíaca; à isquemia crônica decorrente da vasoconstrição (PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). Assim, 30% dos pacientes podem apresentar miocardite, manifestada por arritmia, insuficiência cardíaca ou alterações eletrocardiográficas como alterações na repolarização e sobrecarga ventricular esquerda (KLINE, 1961 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). Ademais, se o tumor secretar somente adrenalina, pode cursar com quadro de hipotensão, culminando com choque, alternando com crises hipertensivas (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

4. MANIFESTAÇÕES ABDOMINAIS

Com frequência o tumor sofre necrose hemorrágica, em maior ou menor grau e isso se traduz em dor abdominal, cursando com clínica de abdome agudo. Quando a necrose é grave, isso pode desencadear uma crise adrenérgica por liberar grandes quantidades de catecolaminas.

Em 13% dos pacientes há a descrição de constipação intestinal crônica, sendo acompanhado, em alguns casos, de um quadro pseudo-obstrutivo.

Alguns casos há descrição de angina abdominal, entecolite isquêmica e hemorragia digestiva. Caso o tumor secreta peptídeo vasoativo intestinal (VIP), pode cursar com diarreias aquosas e hipocalcemia (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

5. MANIFESTAÇÕES METABÓLICAS

Podem existir alterações metabólicas como acidose láctica, diabetes mellitus, hipercalcemia e hipermetabolismo.

O níveis de lactato estão aumentados, devido à secreção crônica de catecolaminas, desencadeando a acidose láctica. O metabolismo de hidrocarbonetos está alterado, pois há uma condição hiperglicemiante causada pelo tumor, que pode culminar com diabetes mellitus. O aumento da atividade metabólica devido ao excesso de catecolaminas gera intolerância ao calor e pode estar associado com febre. É importante notar que, muitas vezes, essa febre pode vir acompanhada de neutrofilia, decorrente do aumento de catecolaminas (principalmente adrenalina), o que pode desviar o diagnóstico para uma causa infecciosa (FRED, et al, 1967). Nos casos de MEN2, a hipercalcemia pode ocorrer,

embora infrequente. O surgimento de osteoporose pode ser induzida, devido a secreção de algum fator tumoral.

6. SECREÇÃO DE VÁRIOS HORMÔNIOS

Os feocromocitomas podem produzir outros peptídeos e aminas, incluindo somatostatina, calcitonina, vasopressina, ACTH, histamina e serotonina, dentre outras (PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004). Essas substâncias podem modular ou mesmo neutralizar os efeitos das catecolaminas e sua produção não tem tanta tradução clínica, mas pode ser demonstrada em estudos imunohistoquímicos. Entretanto, algumas substâncias podem predominar e determinar manifestações atípicas no Feo/PGL. Isso pode ser ilustrado nos feocromocitomas: produtores de aminas vasoativas que provocam quadros alérgicos com tendência à hipotensão; produtores de ACTH, levando à síndrome de Cushing; produtores de fatores eritropoéticos, apresentando policitemia; produtores de paratormônio (PTH), com hipercalcemia.

7. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Frequentemente o aumento do hematócrito está presente, uma vez que temos um conteúdo celular normal, porém com redução de volume plasmático, devido à vasoconstrição crônica (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). É importante ter esse conhecimento no momento da cirurgia, uma vez que o aumento do hematócrito pode mascarar uma possível anemia ou hemorragia em curso.

8. FORMAS ESPECIAIS DE FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

8.1. SÍNDROMES FAMILIARES

Os casos de Feo/PGL familiar podem se apresentar como uma patologia genética, com herança autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias (HERMANN, MORNEIX, 1960 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). As causas genéticas desse tumor estão ilustradas na tabela 1.

Tabela 1 – Genes suscetíveis e síndromes associadas ao Feo/PGL.

Síndrom e	Clínica	Mutação	Risco de FE

			O
NEM 2A	CMT FEO Hiperparatireo idismo	RET	50 %
NEM 2B	CMT FEO Ganglioneuro matose de mucosa e intestino + hábito marfanoide	RET	50 %
VHL	Hemangioblas toma SNC Angiomas retina Carcinoma e VHL 10 a 30% cistos renais, cistos e tumores pancreáticos		14 %
Síndrom e parangli oma familiar	Paragangliom as cervicais	SDH D SDH B	20 %
NEF 1	Neurofibroma s de nervos periféricos e	NF1	1%

	manchas café com leite		
--	---------------------------	--	--

Fonte: adaptado de KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016.

A apresentação clínica do Feo hereditário é a mesma do Feo esporádico. Entretanto, a diferença de idade média de apresentação entre os dois tipo é diferente: menor nos pacientes com VHL e com paragangliomas ou mutações no gene da succinil-desidrogenase(SDH) (VHL=18,3 anos, SDHB=25,6 anos e SDHD=28,7anos); intermediária nos pacientes com NEM2 (NEM2=36,4anos); maior nos pacientes com feocromocitomas não sindrômicos (Feo esporádico=43,9anos)(NEUMANN, et al, 2002).

Na NEM 2, o Feo ocorre em 40-50% dos casos e, geralmente, é detectado numa fase mais agressiva. Na VHL, o tumor se apresenta em 14% dos casos e sempre na variedade VHL 2, sobretudo na forma 2C, onde só existe o Feo. Nessa síndrome, o Feo é produtor de noradrenalina, mas não de adrenalina; frequentemente é bilateral, raramente maligno e às vezes é multifocal com localizações extra adrenais (mais em abdome e tórax).

Na NF1 o Feo é raro, correspondendo aproximadamente a 1% dos casos; em necropsias, contudo, de pacientes com NF1, essa incidência aumenta para quase 13% (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). Estes são tumores que produzem tanto noradrenalina, quanto adrenalina.

A mutação do gene da SDH gera quatro subtipos de paragangliomas (1,2,3 e 4). É importante conhecer qual mutação, pois isso interfere no prognóstico: mutação tipo 4 corresponde à 50% de malignidade.

O Feo/PGL também podem estar associados a outras patologias pouco frequentes como: algumas facomatose, esclerose tuberosa e síndrome de Sturge-Weber, ataxia telangiectasia, complexo de Carney.

DIAGNÓSTICO

Podemos dividir o diagnóstico do Feo/PGL em 3 etapas: clínico, bioquímico e topográfico.

1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico clínico é feito com facilidade quando o Feo apresenta seu quadro clínico característico. O problema consiste quando os sintomas

são atípicos ou ausentes e o tumor pode não ser detectado, com consequências letais para o paciente. Logo, uma possibilidade levantada pelo médico deve ser aprofundada com exames complementares para a exclusão de Feo/PGL.

Existem algumas condições clínicas que entram como diagnóstico diferencial deste tumor: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intra-craniana, epilepsia diencefálica, eclampsia ou pré-eclampsia, hipertensão por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal. Dessas entidades clínicas, existem duas que simulam bastante o feocromocitoma/paraganglioma e merecem destaque: a hiperplasia adrenomedular primária e a falência barorreflexa.

A hiperplasia adrenomedular primária é uma condição clínica bastante rara e precede o

desenvolvimento do Feo. Ela não está associada a nenhuma síndrome hereditária, mas apresenta grande semelhança no quadro clínico e laboratorial do tumor (VISSER, AXT, 1975 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004; YUNG et al, 2000 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004).

Outra condição que simula bastante o Feo é a falência barorreflexa, caracterizada pela alteração na função dos barorreceptores dos vasos da região cervical. Com essa anormalidade, o sistema nervoso simpático (SNS), que normalmente é bloqueado pelo arco reflexo dos barorreceptores, não é bloqueado e o organismo fica exposto à ativação simpática inadequada. Essa estimulação constante do SNS pode desencadear uma hiperplasia secundária da medula adrenal, levando a um conglomerado de corpos celulares de neurônios pós-ganglionares simpáticos. Diante desse quadro, essa entidade só pode ser diagnosticada quando se excluiu a possibilidade de Feo extra adrenal (ROBERTSON, et al., 2003 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004; SHARABI, et al, 2003 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004).

2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Qualquer paciente que apresente sinais clínicos sugestivos de Feo/PGL deve ser investigado bioquimicamente. Essa investigação visa demonstrar a produção excessiva de catecolaminas, principalmente noradrenalina (NA) e adrenalina (A). Sempre que possível, deve-se preferir os exames laboratoriais antes dos exames de imagem, uma vez que o paciente pode ser submetido à irradiação desnecessária, pois os exames laboratoriais são altamente sensíveis. O inverso só deve ocorrer quando, incidentalmente, se descobre uma massa.

Os testes laboratoriais incluem dosagem plasmática e urinária de catecolaminas; dosagem de fração urinária e de metanefrinas livres no plasma; dosagem urinária de ácido vanilmandélico (VMA). Quando se tem a suspeita de Feo/PGL, o teste recomendado inicialmente é a dosagem plasmática livre de metanefrinas ou a dosagem da fração urinária em 24 horas (LENDERS, et al., 2014; CHEN, et al, 2010; GROSSMAN, et al, 2006). A escolha das metanefrinas se dá por dois motivos: o Feo apresenta a enzima que converte as catecolaminas em metanefrinas na célula tumoral e a produção dessas metanefrinas é contínua no tumor, refletindo sua massa

tumoral secretora. O tumor metaboliza a noraepinefrina e a epinefrina com a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) em norametamefrina e metamefrina, respectivamente e a falta dessa enzima nos nervos simpáticos determinam que o metabólitos O-metilados são marcadores específicos de tumores cromafins (EISENHOFER, et al 2003). Esses metabólitos são produzidos continuamente pelo tumor, independente da secreção fisiológica de catecolaminas e tem-se mostrado, assim, os mais específicos e sensíveis biomarcadores de Feo/PGL. (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; SAWKA, et al., 2003; LENDERS, et al., 2002).

Entre os dois testes de metanefrinas (dosagem livre plasmática e urinária fracionada de metanefrinas) não há um consenso dizendo qual é o melhor (LENDERS, et al., 2014). Ocorre uma tendência de se solicitar mais a dosagem plasmática, por sua alta sensibilidade e praticidade para o paciente. A coleta desse exame deve ser feita após 15-20 minutos da inserção do cateter venoso, em posição supina. Para reduzir dosagens falso-positivas, em pelo menos 12 horas prévias ao exame, o paciente não pode: se alimentar;

consumir cafeína; realizar exercício físico extenuante; fumar. Além disso o paciente não pode ter usado medicações simpatomiméticas, que devem ser interrompidas pelo menos 2 semanas antes da avaliação. Outros agentes como levodopa, diuréticos, descongestionantes nasais, metildopa e acetaminofen também devem ser interrompidos.

Foi constatado que múltiplos testes diagnósticos inicialmente aumentam a sensibilidade diagnóstica, porém diminui a especificidade. Dessa forma, parece que dosagem isolada de metanefrina urinária, é superior à associação de dosagem plasmática e urinária (LENDERS, et al., 2002).

Os demais testes como dosagem urinária de VMA tem baixa sensibilidade (68%) e, por isso, não é usado como rotina para investigação inicial. O teste de dopamina plasmática ou urinária e seus metabólitos também não são usados como investigação inicial, porém diante de um Feo com alterações genéticas SDHB e SDHD, podem ter valia para seu manejo (EISENHOFER, et al., 2011).

Após uma dosagem urinária ou plasmática de metabólitos normal, o diagnóstico de Feo/PGL pode ser

excluído, graças a alta sensibilidade desses testes. O estudo de Lenders, et al. (2002) mostrou uma sensibilidade de 99% e especificidade de 89% para esses testes. Se os níveis de metabólitos da urina e/ou plasma alcançarem 4 vezes o limite superior normal dado pelo laboratório, o diagnóstico de Feo/PGL é altamente provável. Se os níveis apresentarem uma elevação leve ou moderada (mais que 1 vez e menos que 3 vezes o valor do limite normal superior) dos dois ou pelo menos de um metabólito, o teste deve ser repetido e causas de falso-positivos devem ser identificadas e removidas.

Finalmente, se os testes de plasma e urina indicam metabólitos elevados, deve-se prosseguir com o teste de supressão de clonidina para confirmar diagnóstico. Ele será positivo, caso o níveis de noraepinefrina permanecem elevado após 3 horas de administração de 0,3mg de clonidina por via oral. Esse teste é útil para diferenciar entre níveis plasmáticos altos de noraepinefrina causados por liberação da inervação simpática ou pelo tumor.

Quando o teste dos metabólitos é suspeito, mas não definitivo e existe uma massa nos exames de imagem, é

preferível indicar diretamente a ressecção da massa, principalmente quando paciente possui indicações cirúrgicas como grande massa e imagens típicas tumorais (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

3. AVALIAÇÃO TOPOGRÁFICA

Feito o diagnóstico bioquímico, prossegue-se com a localização do Feo/PGL. Em 95% dos casos os tumores são intra-abdominais, sendo 90% na suprarrenal; apenas 2-3% se localizam no tórax e 1% na região cervical. Nos adultos, 10% dos feocromocitomas são múltiplos e nas formas familiares e na infância geralmente são bilaterais e extra suprarrenais (DELGADO, BOTAS, 2005).

Os principais exames de imagem utilizados são tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Para complementar investigação, pode-se lançar mão do mapeamento de corpo inteiro com I-meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG) e octreotide (^{111}In -Octreodite), tomografia com emissão de pósitron (PET), usando fluordeoxiglicose (FDG-PET).

4. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC é o exame de imagem mais utilizado para diagnóstico de feocrocitoma/paraganglioma, sendo um método excelente para localização do tumor. Ela pode ser o exame de primeira escolha, em detrimento da RM, uma vez que oferece uma boa dimensão espacial em relação a outras estruturas do tórax, abdome e pelve; sendo que para melhores resultados, é aconselhado fazê-la com e sem contraste intravenoso (IV) (LENDERS, et al., 2014). A sensibilidade desse exame de imagem é alta (88%-100%), porém sem especificidade, uma vez que a massa desse tumor pode apresentar-se homogênea ou heterogênea, pode ter aspecto sólido ou cístico e pode ter focos de necrose com algumas calcificações (MAUREA, et al., 1996 apud KIERNAN, SOLÓRZANO 2016). Quando a TC é feita com contraste, pode ser demonstrada uma rica vascularização na massa tumoral.

Na maioria das vezes, a TC já é suficiente para planejar a abordagem do Feo/PGL. Entretanto, alguns estudos sugerem que a sensibilidade desse exame para tumores extra-adrenais ou bilaterais pode ser baixa; deve-se,

assim, utilizar outros métodos de imagem como RM para investigação de populações de risco para esse tipo de manifestação (JALIL, et al., 1998 apud KIERNAN, SOLÓRZANO 2016; SAHDEV, et al., 2005 apud KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM tem a mesma sensibilidade e especificidade da TC para detectar feocromocitomas da suprarrenal. Ela apresenta a vantagem de ser um método que não irradia pacientes e sem necessidade de contraste (LENDERS, et al., 2014).

A RM apresenta uma superioridade em detectar paragangliomas e feocromocitomas familiares. A hiperteintensidade em T2 mas não em T1 é bastante característica do Feo/PGL, o que pode diferenciá-lo dos outros tumores de suprarrenal que apresenta isointensidade em relação ao fígado (DELGADO, BOTAS, 2005).

6. CINTILOGRAFIA COM I- META-iodo-benzil- guanidina (¹²³I-MIBG)

Quando existem dados clínicos e bioquímicos importantes que apontam para Feo/PGL, porém a TC e a RM são

negativas, devemos realizar a MIBG marcada com ^{123}I , que tem uma especificidade de 100%, mas sensibilidade de 78% (DELGADO, BOTAS, 2005). A meta-iodobenzilguanidina apresenta uma semelhança estrutural com NA. Com a administração do composto marcado (^{123}I -MIGB), as vesículas adrenérgicas das células cromafins o captam e, assim, é realizado um mapeamento de imagens em áreas que contém grande concentração de vesículas adrenérgicas. Dessa forma, o exame proporciona informação anatômica e funcional do tumor. Ele está indicado para pacientes com alto risco de metástase ou quando estas identificadas por outro método de imagem (LENDERS, et al., 2014).

^{123}I -MIBG é mais usado que ^{131}I -MIBG por causa de sua maior sensibilidade, menor tempo de meia vida, menor dose de irradiação e melhor qualidade de imagem. ^{131}I -MIBG pode ser usado para tratar metástases que se ligam a MIBG (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

É importante lembrar que alguns fármacos podem interferir na captação de MIBG, contribuindo para falsos negativos, são eles: antidepressivos tricíclicos, guanetidina,

simpaticomiméticos, reserpina, antagonistas do cálcio e labetalol. As principais causas de falsos positivos são: técnica incorreta, existência de tumor carcinoide ou de carcinoma medular de tireoide, existência de captação aumentada e medula de adrenal normal (DELGADO, BOTAS, 2005).

7. CINTILOGRAFIA COM OCTREOTIDE (^{111}In -OCTREOTIDE)

O radiofármaco octreotida se liga aos receptores de somatostatina do tumor, porém essa captação é variável e dependente dos receptores presentes no Feo/PGL. ^{123}I -MIBG é mais sensível que ^{111}In -Octreotida nos sítios primários do tumor, porém ^{111}In -Octreotida é mais sensível para doença metastática e pode estar positivo em pacientes que não tiveram captação com ^{123}I -MIBG; sendo assim, deve-se usar ^{111}In -Octreotida nos casos de captação negativa com ^{123}I -MIBG e/ou em doença metastática suspeita (BAEZ, et al, 2012).

8. TOMOGRAFIA COM EMISSÃO DE PÓSITRON (PET)

A PET tem uma disponibilidade diminuída e altos custos, o que faz com

que não seja um exame comumente utilizado na investigação de feocrocitoma/paraganglioma. Sua sensibilidade e especificidade variam conforme o marcador utilizado. Dentre esses, PET com ^{18}F -FDG é mais utilizado para mapear pacientes com doença metastática e é preferível a cintilografia com ^{123}I -MIBG em pacientes paragangliomamestático (LENDERS, et al., 2014).

9. TESTES GENÉTICOS

Como Feo/PGL está associado a múltiplas mutações genéticas e síndromes familiares, é recomendado o encorajamento e a realização de testes genéticos para todos os pacientes com Feo/PGL, apesar do alto custo disso.

A realização dessa pesquisa genética é baseada em algumas razões: estima-se que um quarto ou um terço de todos os pacientes com Feo/PGL apresentam alguma mutação genética; sabe-se que mutações do gene SDHB se correlacionam com doença metastática em 40-50% dos pacientes; quando se estabelece um diagnóstico de síndrome hereditária no paciente acometido, isso pode antecipar o diagnóstico e tratamento nos demais familiares. Sobre a mutação SDHB, é importante que todos os pacientes com diagnóstico de

paraganglioma sejam testados para mutações da SDH (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Não há um consenso de quem e de quais genes devem ser testados. Entretanto, a maioria concorda que deve existir um algoritmo para esses testes genéticos que leve em consideração a presença de síndrome clínica, história familiar, perfil bioquímico, presença ou não de metástase, idade de apresentação, manifestação extra adrenal, presença de múltiplos tumores. O algoritmo está representado na tabela 2.

Tabela 2 – Testes genéticos recomendados pela apresentação clínica, localização tumoral e perfil bioquímico.

Apresentação Clínica / Perfil bioquímica	Gene(s) analisados
Síndrome / história familiar	
VHL	VHL
MEN2	RET
NF1	NF1
Doença mestastática	SDHB, se negativo: SDHD, SDHC, VHL,

	MAX, FH
Extra-adrenal	
Dopaminérgica	SDHB, SDHD
Norametanefrina	VHL, SDHB, SDHC, SDHB
Adrenal	
Dopaminérgica	SDHB, SDHD
Norametanefrina	VHL, SDHD, SDHB
Metanefrina	RET, NF1
Bilateral ou idade < 45 anos	VHL, RET

Fonte: adaptado de KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016.

TRATAMENTO

Após feito o diagnóstico de Feo/PGL é recomendado que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar - com endocrinologistas, anestesista, cirurgião - em centro especializado e preparado para tal patologia (LENDERS, et al., 2014). Atualmente o único tratamento curativo é a cirurgia, outras opções são usadas em casos de recorrência e tumores malignos como tratamento paliativo, porém há muitos estudos na área com drogas de ação seletiva, quimioterapias e radioterapias (FISHBEIN, 2016). Cabe ressaltar que por se tratar de um tumor raro, muito

ainda não se sabe e as condutas muitas vezes não estão completamente estabelecidas e pragmatizadas.

O objetivo do pré-operatório é fazer um diagnóstico completo do paciente, tratar a hipertensão arterial, evitar paroxismo e corrigir uma eventual hipovolemia. Uma vez que com a retirada do tumor, há um risco de hipovolemia, hipoglicemia e choque hipovolêmico (SANTOS, et al., 2015). O excesso de catecolaminas durante o procedimento cirúrgico faziam com que as taxas de mortalidade fossem de 30 a 40%, porém as técnicas cirúrgicas atuais, aliadas ao manejo medicamentoso pré-operatório, diminuíram a mortalidade para taxas de 0% a 2,9% (BRUYNZEEL, et al., 2010 apud KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

No pré-operatório indica-se, ainda, o teste de cromagranina A no plasma em pacientes que apresentaram níveis normais de metanefrina e 3-metoxitiramina no plasma ou na urina. Esse teste deve ser realizado como um marcador alternativo de atividade funcional do tumor, contudo cabe ressaltar que feocromocitomas com metanefrina normal são extremamente raros, sendo que na maioria desses

casos são de tumores não-secretóres: paragangliomas de cabeça e pescoço (PLOUIN, et al., 2016).

O bloqueio adrenérgico deve ser realizado previamente a cirurgia em todos os pacientes com Feo/PGL funcionais. É considerado na literatura, como tratamento de primeira escolha, as drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas. Estas devem ser iniciadas com posologia mínima e aumento gradativo até controle sintomatológico ou aparecimento de efeitos colaterais (LENDERS, et al., 2014).

A droga tradicionalmente recomendada é a fenoxibenzamina, um bloqueador alfa-adrenérgico não específico, porém é pouco disponível (SANTOS, et al., 2015). A posologia típica de início do tratamento é de 10mg (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

As medicações, na prática, mais utilizadas são as bloqueadoras adrenérgicas alfa-1 específicas, como por exemplo, prazosin, doxazosina ou terazosina. Essas drogas produzem menos taquicardia, apresentam um melhor custo, maior distribuição no mercado e uma posologia mais fácil (uma vez ao dia), além de uma menor frequência de hipotensão no pós-operatório (SANTOS, et al., 2015).

Normalmente a dosagem de doxazosina inicial é de 5mg. O efeito colateral mais comum é a hipotensão ortostática (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Os bloqueadores do canal de cálcio são os mais utilizados em associação aos alfa-bloqueadores para melhorar os níveis pressóricos. Essa medicação age bloqueando o influxo de cálcio no músculo liso vascular, levando então a diminuição da pressão e taquiarritmias (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Alguns estudos sugerem que essa droga poderia ser utilizada como tratamento de primeira escolha, porém isso ainda não é muito difundido. A monoterapia com essa medicação só é recomendada em pacientes com hipertensão leve ou hipotensão ortostática grave com o uso de alfa-bloqueadores (LENDERS, et al., 2014). Nicardipina é a droga mais usada, iniciando com 20mg, 3 vezes ao dia (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

A metirosina é uma droga inibidora da síntese de catecolaminas que pode ser usada associada ao alfa-bloqueador por um pequeno período de tempo, antes da cirurgia, para estabilização da pressão arterial e, durante a cirurgia, para reduzir a perda de sangue e depleção de volume

(LENDERS, et al., 2014). Não é uma droga de primeira escolha, porque é cara e apresenta uma quantidade significativa de efeitos colaterais, com isso somente é usada após o insucesso dos outros agentes (FISHBEIN, 2016). Seu pico de ação é 3 dias após o início do tratamento e apresenta uma dose inicial de 250mg, 4 vezes ao dia (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

O bloqueio beta-adrenérgico deve ser sempre introduzido após o completo bloqueio alfa-adrenérgico, para evitar a teórica estimulação alfa-adrenérgica com vasoconstrição severa e crise hipertensiva (FISHBEIN, 2016). As drogas beta-bloqueadoras são indicadas para controle da taquicardia. No relato de caso de Santos (2015), foi usado o carvedilol (beta-bloqueador não cardiosseletivo) que reduziu ainda mais a pressão arterial, por ser também alfa1-bloqueador.

O tratamento medicamentoso é recomendado de 7 a 14 dias antes da cirurgia, até o completo controle pressórico e da frequência cardíaca, entretanto não há nenhum padrão-ouro (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). O desenvolvimento de hipotensão arterial e taquicardia são efeitos colaterais esperados e não deve, necessariamente,

levar à redução da dose da medicação (FISHBEIN, 2016).

Com base em estudos retrospectivos e experiências institucionais, o alvo de pressão arterial é menos de 130/80 mmHg sentado e é superior a 90mmHg de PAS em posição ortostática. Quanto a frequência cardíaca, preconiza-se um alvo de 60-70 bpm sentado e 70-80 bpm em ortostase (LENDERS, et al., 2014).

Por fim, deve ser sempre manter uma dieta rica em sódio e hidratação oral vigorosa alguns dias após início do bloqueio adrenérgico (SANTOS, et al., 2015; LENDERS, et al., 2014). Estudos retrospectivos mostram que essas medidas revertem a diminuição do volume sanguíneo, previnem a hipotensão ortostática antes da cirurgia e reduzem os riscos de hipotensão grave (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Administração contínua de solução salina (1-2 litros) na noite anterior ao procedimento cirúrgico, também é recomendada, com o devido cuidado aos pacientes que apresentem insuficiência renal ou cardíaca (LENDERS, et al., 2014). Todavia, não se justifica o uso de hidratação endovenosa associada a oral dias antes

da cirurgia, por não haver evidências de benefícios, e sim um aumento nos custos hospitalares (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

1. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existem diversos tipos de abordagem cirúrgicas para o Feo/PGL, a escolha de cada uma delas vai depender da experiência do cirurgião, das condições do paciente e do tipo de tumor. Os tipos de cirurgia incluem: laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal); robótica anterior ou posterior; aberta, flanco lateral ou posterior (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). A cirurgia laparoscópica transabdominal/transperitoneal, ou também chamada de cirurgia de Gagner, permite uma avaliação abdominal e apresenta mais espaço para dissecar tumores maiores; enquanto a retroperitoneal – ou de Walz - é preferível para pacientes com cirurgia abdominal prévia ou necessidade de adrenalectomia bilateral (LENDERS, et al., 2014).

Resultados semelhantes foram observados com a cirurgia laparoscópica e a aberta (AGARWAL, et al., 2012). Contudo para a maioria dessas neoplasias, a laparoscopia é a via de escolha, uma vez que esta apresenta

benefícios em relação à cirurgia aberta, sendo eles: diminuição do tempo operatório, menor perda de sangue, menor tempo de internação e menos complicações (LENDERS, et al., 2014; BITTNER, et al., 2013).

Todavia, um paciente com mutação no SDHB, com tumores grandes, com suspeita de malignidade e/ou com envolvimento de órgãos adjacentes deverá ter o tumor retirado por cirurgia aberta, para uma ressecção completa, com vistas a prevenir ruptura e evitar recorrência local (LENDERS, et al., 2014).

Em razão de os paragangliomas estarem mais associados à malignidade e frequentemente serem encontrados em localizações de difícil acesso pela laparoscopia, a abordagem mais comum nesses casos é a aberta. Porém em paragangliomas pequenos, não invasivos e de fácil localização, a cirurgia laparoscópica pode ser realizada (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Nos Feo/PGL hereditários, principalmente nos pacientes com VHL e MEN2, se faz necessário, com frequência, a adrenalectomia bilateral. Existem 3 tipos de abordagem cirúrgica nesses casos: adrenalectomia bilateral

total; adrenalectomia, poupando cortical de uma adrenal e ressecção total da outra; e adrenalectomia, poupando cortical das duas adrenais.

O objetivo de manter a cortical é evitar a necessidade crônica de esteroides devido a insuficiência adrenal, entretanto esse tipo de procedimento apresenta um risco maior de recorrência tumoral (GRUBBS, et al., 2013). No caso desses tumores hereditários, o mais recomendado atualmente é a adrenalectomia bilateral poupando a cortical, uma vez que estas neoplasias tem um baixo risco de malignidade (FISHBEIN, 2016).

2. PÓS-OPERATÓRIO E SEGUIMENTO

Os estudos recomendam que no pós-cirúrgico seja realizada a monitorização da pressão arterial, da frequência cardíaca e da glicemia. Devido ao risco de insuficiência adrenal, uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que foram submetidos ao procedimento cirúrgico para ressecção de tumor bilateral (LENDERS, et al., 2014).

Vários estudos mostram que cerca de 8% a 23% das cirurgias evoluem com complicação após a

cirurgia. A hipotensão pós-operatória não é incomum e o tratamento inicial é ressuscitação volêmica, entretanto 11% dos pacientes são refratários a volume e necessitam do uso de vasopressores (KIERNAN, et al., 2014 apud PLOUIN, et al. 2016). Outra complicação bem descrita é a hipoglicemia, que ocorre em 4% a 17% dos pacientes, normalmente nas primeiras horas do pós-operatório. A conduta é administração de glicose hipertônica, sem grandes repercussões clínicas (CHEN, et al., 2014 apud PLOUIN, et al. 2016).

Após a ressecção do tumor primário, há um risco de persistência do tumor ou da ocorrência de um novo evento tumoral. Persistência tumoral ocorre quando há uma retirada incompleta do tumor, particularmente em casos de neoplasia maligna, paraganglioma primário de cabeça e pescoço ou de derrame durante a cirurgia. Um novo Feo/PGL é aquele que surge na adrenal contralateral ou num paraganglio previamente não afetado. Por último, recorrência local surge a partir de células remanescentes do tumor primário, que permaneceram após a intervenção cirúrgica e, posteriormente, se tornam detectáveis na mesma localização inicial. Feo/PGL funcionais - que a dosagem de

metanefrina urinária ou plasmática deve ser feita após a recuperação cirúrgica, cerca de 2 a 8 semanas após o procedimento. Nos casos hereditários, anualmente por toda a vida; e nos esporádicos, por pelo menos 10 anos, com objetivo de avaliar a persistência tumoral, a doença recorrente ou a doença metastática (FISHBEIN, 2016). Nos casos de elevação das metanefrinas fracionadas, deve-se realizar exames de imagem para completa avaliação (PLOUIN, et al., 2016).

Nos casos em que a metanefrina e a 3-metoxitiramina forem normais no pré-operatório, é recomendada a dosagem de cromogranina A com 2 a 6 semanas após a intervenção cirúrgica, como teste alternativo, se esta apresentar níveis elevados no pré-operatório. O mesmo vale para a avaliação anual de seguimento (PLOUIN, et al., 2016).

O seguimento vai depender também das características genótipo-fenotípicas do tumor dos distintos feocromocitomas/paragangliomas hereditários. É recomendado uma abordagem personalizada para a gestão de cada paciente. Em pacientes com NF1, por exemplo, o percentual de malignização é extremamente baixo,

com isso não é necessário rastreio intenso destes, a não ser que indicado por sinais e sintomas; no outro extremo, a alta morbidade associada aos tumores em pacientes com mutação no SDHB exige que sejam realizados, além dos testes bioquímicos padrão, imagiologia periódica – RM para os tumores silenciosos e TC para os tumores detectados (LENDERS, et al., 2014).

Algumas literaturas recomendam que um exame de imagem deve ser realizado 3 meses após a cirurgia em pacientes com elevação das metanefrinas fracionadas no pós-operatório, ou nos pacientes com estas normais ou não dosadas no pré-operatório. Com relação ao seguimento, preconiza-se ser realizado a cada 1 ou 2 anos, preferencialmente com RM, porém isto depende dos fatores de risco e do tipo de tumor (PLOUIN, et al., 2016). Cabe lembrar, que todas essas condutas ainda estão em estudo e não há um consenso, havendo literaturas que falam a favor do acompanhamento por imagem (TC, RM ou FDG-PETscan) a cada 6 a 12 meses nos primeiros 3 anos e anual até completar 10 anos (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

3. FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA MALIGNO

Atualmente, não há nenhum método para descartar potencial de malignidade ou reincidência tumoral, por isso há necessidade de um seguimento por longo prazo. A definição de malignidade dos Feo/PGL é a presença de metástase, recorrência tumoral, ou evidência de invasão local das estruturas adjacentes (PLOUIN, et al., 2016; HARARI, INABNET III, 2011). Os locais mais afetados por metástases do feocromocitoma/paraganglioma são ossos, fígado, pulmão, rim e linfonodos (FISHBEIN, 2016).

Feocromocitomas malignos apresentam um prognóstico ruim, devido ao fato de inicialmente ser um tumor único e mais tarde desenvolver metástases. As metástases ocorrem geralmente nos primeiros 2 anos, mas podem ocorrer até com 40 anos do diagnóstico inicial. A taxa de sobrevivência em 5 anos é de cerca de 20% a 50% (FISHBEIN, 2016).

Foram feitos diversos estudos em busca de alguma avaliação que leve à suspeita de malignidade, assim duas escalas foram desenvolvidas: o PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scale Score) e o GAPP (Grading system for Adrenal

Pheochromocytoma and Paraganglioma).

A primeira é uma análise histopatológica, já a segunda inclui também análise bioquímica e o índice Ki67. Entretanto, todas elas ainda precisam ser validadas antes de serem implantadas na prática médica (FISHBEIN, 2016; KIMURA, et al., 2014).

O tratamento inicial é o mesmo dos feocromocitomas/paragangliomas benignos, com controle medicamentoso hormonal e cirurgia de ressecção tumoral. Tratamentos alternativos, como quimioterapia e altas doses de metaiodobenzilguanina (MIBG) na radioterapia, são utilizados como tratamento paliativo. Inibidores da tirosina-cinase, como a sunitinib, é utilizada em pacientes específicos, porém não leva a cura (GHAYEE, 2015; VAN HULSTEIJN, et al., 2014).

A cirurgia objetiva diminuir a exposição dos órgãos aos altos níveis de catecolaminas e aumentar a absorção das lesões restantes ao radioisótopo ^{123}I -MIBG, caso essa terapia seja viável. Se o tumor for de fácil ressecabilidade, a intervenção cirúrgica é indicada; ainda não está determinada, contudo, a relação do procedimento com o aumento da sobrevida. Todavia, se o

paciente apresentar metástases disseminadas, o procedimento cirúrgico não é uma opção, nestes casos a melhor opção é o tratamento sistêmico (FISHBEIN, 2016; HARARI, INABNET III, 2011).

Esses pacientes necessitam realizar o controle farmacológico dos efeitos fisiológicos e patológicos do excesso de catecolaminas circulantes, com isso o bloqueio adrenérgico se faz necessário para manutenção desses pacientes (HARARI, INABNET III, 2011).

Atualmente, a doença metastática necessita de quimioterapia com várias combinações de quimioterápicos possíveis, a mais comum é com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD); no entanto, esta é utilizada para somente controle de doença (HARARI, INABNET III, 2011). A resposta tumoral ocorre normalmente após 2 a 4 ciclos e a duração dela é em média de 20 a 40 meses (NIEMEIJER, et al., 2014 apud FISHBEIN, 2016). Novos estudos estão sendo realizados para avaliar a troca da dacarbazina pela temozolomida em pacientes com mutação do SDHB, isso é importante por se tratar de um avanço no

tratamento específico para o perfil genético do paciente (FISHBEIN, 2016).

Radioterapia das metástases ósseas e outros métodos mais específicos (como ablação por radiofrequência, crioablação, quimioembolização e embolização arterial) são utilizados para melhora das complicações locais e somente para o alívio de sintomas. Novos estudos estão avaliando a possibilidade de cura com o uso do radioisótopo, porém ainda sem comprovação (HARARI, INABNET III, 2011).

CONCLUSÃO

Feocromocitomas e Paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros, mas que nas últimas décadas foram feitas muitas descobertas da sua genética. Os sinais clássicos são hipertensão paroxística, cefaleia, suor e palpitações; muitas vezes, contudo, essa neoplasia apresenta-se de uma forma atípica ou é descoberta de maneira incidental por exames de imagem ou testes genéticos. O diagnóstico é confirmado com o aumento das metanefrinas fracionadas

na urina ou no plasma e a imagiologia é importante para determinação da localização e avaliação da propedêutica cirúrgica. O manejo clínico, apesar de estar em estudo, é caracterizado principalmente pelo bloqueio adrenérgico pré-operatório, pela ressecção cirúrgica e pelo seguimento pós-cirúrgico em busca de recorrência e metástases. Infelizmente tumores invasivos apresentam um prognóstico ruim e mais investigações na área são necessárias. Com isso, é possível observar a necessidade de mais estudos para melhorar o diagnóstico e tratamento destes pacientes, principalmente com relação à suspeita de malignidade e aos tumores que já apresentam metástases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, G.; SADACHARAN, D.; AGGARWAL, V.; et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. **Langenbecks Archives of Surgery**, Heidelberg, v. 397, p. 1109–1116, 2012.
- BAEZ, J.C.; JAGANNATHAN, J.P.; KRAJEWSKI, K.; et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. **Cancer Imaging**, Michigan, v. 12, p. 62–153, 2012.
- BITTNER, J.G.T.; GERSHUNI, V.M.; MATTHEWS, B.D.; et al. Risk factors affecting operative approach, conversion, and morbidity for adrenalectomy: a single-institution series of 402 patients. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v. 27(7), p. 2342–2350, 2013.
- BRAVO E.L.; TARAZI, R.C., GIFFORD JUNIOR, R.W.; STEWARD, B.H. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 301, p. 682–6, 1979.
- BRUYNZEEL, H.; FEELDERS, R.A.; GROENLAND, T.H.; et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 95, p. 678–685, fev. 2010.

- CHEN, Y.; HODIN, R.A.; PANDOLFI, C.; et al. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. **Surgery**, St. Louis, v. 156(6), p.1404–1409, 2014.
- CHEN, H.; SIPPEL, R.S.; O'DORISIO, M.S.; et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus. Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. **Pancreas**, Wisconsin, v. 39(6):p. 775–83, 2010.
- DAHIA, P.L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 14, p. 108-119, 2014.
- DELGADO, E.; BOTAS, P. Feocromocitoma. **Endocrinología y Nutrición**, Barcelona, v. 52(6), p. 309-320, 2005.
- EISENHOFER, G.; GOLDSTEIN, D.S.; WALTHER, M.M.; et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. **Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 88(6), p 66-2656.
- EISENHOFER G.; LENDERS, J.W.; TIMMERS, H.; et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. **Clinical Chemistry**, Boston, v. 57(3), p. 20-411, 2011.
- FAVIER, J.; AMAR, L.; GIMENEZ-ROQUEPLO, A.P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetic to personalized medicine. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 11, p. 101–111, 2015.
- FISHBEIN, L. Pheochromocytoma and Paraganglioma, Genetics, Diagnosis, and Treatment. **Hematology, Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, p. 135-150, 2016.
- FISHBEIN, L.; KHARE, S.; WUBBENHORST, B.; et al. Whole-exome sequencing identifies somatic ATRX mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. **Nature Communications**, v. 6, p. 6140, 2015.
- FISHBEIN, L.; MERRILL, S.; FRAKER, D.L.; et al. Inherited mutations in

- pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. **Annals of Surgical Oncology**, Dallas, v. 20(5), p. 50-1444, 2013.
- FRED H.L.; ALLRED, D.P.; GARBERG, H.E.; et al. Pheochromocytoma masquerading as overwhelming infection. **American Heart Journal**, v.73, p. 54-149, 1967.
- GHAYEE, H. K. Strategic chemotherapy for pheochromocytoma? **Endocrinology**, Los Angeles, v. 156(11), p. 3880-3881, nov. 2015.
- GROSSMAN, A.; PACAK, K.; SAWKA, A.; et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? **Annals New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, v. 1073, p. 332-47, 2006.
- GRUBBS, E.G.; RICH, T.A., NG, C.; et al. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. **Journal of the American College of Surgeons**, Chicago, v. 216(2), p. 280-289, 2013.
- HARARI, A.; INABNET III, W. B. Malignant pheochromocytoma: a review. **The American Journal of Surgery**, Birmingham, v. 201, p. 700-7008, 2011.
- HERMANN H.; MORNEX, R. Human tumours secreting catecholamines. New York: Macmillan, 1964. p. 1. E
- Carman CT, Brashear RE. Pheochromocytoma as an inherited abnormality. **N Engl J Med**, Boston, v. 263, p. 419-23, 1960.
- JALIL N.D.; PATTOU, F.N.; COMBEMALE, F.; et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytoma and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC) and the French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). **European Journal of Surgery**, v. 164(1), p. 8-23, 1998.
- KARASEK, D.; SHAH, U.; FRYSAK, Z.; et al. An update on the genetics of pheochromocytoma. **Journal of Human Hypertension**, London, v. 27, p. 141-147, 2013.
- KASEM, K.; LAM, A. K. Adrenal oncocytic pheochromocytoma with putative adverse histologic features: A unique case report and review of the literature.

- Endocrine Pathology**, Rochester, v. 25, p. 416-21, 2014.
- KIERNAN, C.M.; DU, L.; CHEN, X.; et al. Predictorsofhemodynamicinstabilityduring surgery for pheochromocytoma. **AnnalsofSurgicalOncology**, New York, v. 21(12), p.3865–71, 2014.
- KIERNAN, C. M.; SOLÓRZANO, C. C. PheochromocytomaandParagaglioma, diagnosis, genetics, andtreatment. **SurgicalOncologyClinicsof North America**, Philadelphia, v. 25, p. 119-138, 2016.
- KIMURA, N.; TAKAYANAGI, R.; TAKIZAWA, N.; et al. Pathologicalgrading for predictingmetastasis in phaeochromocytomaandparaganglioma. **EndocrineRelatedCancer**, Bristol, v. 21, p.405–414, 2014.
- KLINE I.K. Myocardialalterationsassociatedwithpheochromocytoma. **American JournalofPathology**, New York, v. 38, p. 51-539, 1961.
- LAM, K. Y. A. Update onParagangliomasandPheochromocytomas. **TurkistJournalofPathology**, Istanbul, v. 31 (suppl), p. 105-112, 2015.
- LAM, K.Y. A.; LO, C.Y.; WAT, N.M.; et al. The clinicopathologicalfeaturesandimportance of p53, Rb, and mdm2 expression in pheochromocytomasandparagangliomas. **JournalofClinicalPathology**, v. 54, p. 443-448, 2001.
- LENDERS, J.W.M.; DUH, Q.Y.; EISENHOFER, G.; et al. Pheochromocytomaandparaganglioma: anendocrinesocietyclinicalpracticeguideline. **JournalofClinicalEndocrinologyand Metabolism**, Washington, v.99, p. 1915-1942, 2014.
- LENDERS, J.W.M.; PACAK, K.; WALTHER, M.C.M.; et al. Biochemicaldiagnosisofpheochromocytoma. Wichtestisbest? **The Journalofthe American Medical Association**, Boston, v. 287, p. 34-1427, 2002.
- LÓPEZ-JIMÉNEZ, E.; GÓMEZ-LÓPEZ, G.; LEANDRO-GARCÍA, L.J.; et al. Researchsource: transcriptionalprofilingrevealsdifferentpseudo-hypoxic signatures in SDHB and VHL-relatedpheochromocytomas.

- Molecular Endocrinology**, Washington, v. 24, p. 2382–2391, 2010.
- LUCHETTI, A.; WALSH, D.; RODGER, F.; CLARK, G.; MARTIN, T.; et al. Profiling of somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma by targeted next generation sequencing analysis. **International Journal of Endocrinology**, Cairo, v. 138573, 2015.
- MAUREA, S.; CUOCOLO, A.; REYNOLDS, J.C.; et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, London, v. 40(4), p. 71-365, 1996.
- MASSÓ, F. J. T.; GONZÁLEZ, J. M. R. Feocromocitoma. **Medicine**, Madrid, v. 10(15), p. 997-1005, 2008.
- NEUMANN H.P.; BAUSCH, B.S.; WHINNEY, S.R.; et al. Pheochromocytoma Study Group. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. **N Engl J Med** Boston; v. 346, p. 66-1459, 2002.
- NIEMEIJER, N.D.; ALBLAS, G.; VAN HULSTEIJN, L.T.; et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, Malden, v. 81, p. 642–651, 2014.
- PACAK, K.; LINEHAN, V. M.; EISENHOFER, G.; et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, p. 315-329, 2001.
- PEREIRA, M. A. A.; SOUZA, B. F.; FREIRE, D. S.; et al. Feocromocitoma. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 751-775, Out. 2004.
- PILLAI, S.; GOPALAN, V.; SMITH, R. A.; et al. Updates on the genetics and the clinical impact on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Amsterdam, v. 100, p. 190-208, 2016.
- PLATTS, J.K.; DREW, J.K.; HARVEY, J.N. Death from pheochromocytoma: lesson from a post-mortem survey. **The**

- Journal of the College of Physicians of London, Royal London,** v. 29, p. 299-306, 1995.
- PLOUIN, P. F.; AMAR, L.; DEKKERS, O. M.; et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. **European Journal of Endocrinology,** Amsterdam, v. 174, p. G1-G10, 2016.
- ROBERTSON, D.; HOLLISTER, A.S.; BIAGGIONI, I.; NETTERVILLE, J.L.; MOSQUEDA-GARCIA, R.; ROBERTSON R.M. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. **N Engl J Med,** Boston, v. 329, p. 55-1499, 1993.
- RUFINI, V.; TREGLIA, G.; CASTALDI, P.; et al. Comparison of metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,** Turin, v. 57, p. 122-133, 2013.
- SADEV, A.; SOHAIB, A.; MONSON, J.P.; et al. CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas). **Eur Radiol, London,** 2005;15(1):85-92.
- SANTOS, P.; PIMENTA, T.; TAVEIRA-GOMES, A. Hereditary pheochromocytoma. **International Journal of Surgical Pathology,** Naperville, v. 22, p. 393-400, 2014.
- SANTOS, D. R. P.; BARBISAN, C. C.; MARCELLINI, C.; et al. Feocromocitoma e gravidez: Relato de caso e revisão atualizada. **Jornal Brasileiro de Nefrologia,** São Paulo, v. 37(4), p. 496-500, 2015.
- SAWKA, A.M.; JAESCHKE, R.; SINGH, R.J. et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,** Washington, v. 88(2), p. 8-553, 2003.
- SHARABI, Y.; DENDI, R.; HOLMES, C.; GOLDSTEIN, D.S.; et al. Baroreflex failure as a late

sequelofneckirradiation. **Hypertension**,
v. 40, p. 6-110, 2003.

STROSBERG, J.R. Update onthe
management
ofunusualneuroendocrinetumors:
pheochromocytomaandparaganglioma,
medullarythyroidcancerandadrenocortic
al carcinoma. **Seminars in Oncology**,
New York, v. 40, p. 120–133, 2013.

VAN HULSTEIJN, L.T.; NIEMEIJER,
N.D.; DEKKER, S. O. M.; et al.¹³¹I
MIBG therapy for
malignantparagangliomaandphaeochro
mocyoma: systematicreviewand meta-
analysis. **ClinicalEndocrinology**,
Malden, v. 80, p. 487-501, 2014.

VISSER J.W.; AXT R. Bilateral adrenal
medullaryhyperplasia: a
clinicopathologicalentity. **J ClinPathol**,
Amsterda, v. 28, p. 298- 304, 1975.

YUNG, B.C.; LOKE, T.K.; TSE, T.W.;
et al. Sporadic bilateral adrenal
medullaryhyperplasia: apparent false
positive MIBG scanandexpected MRI
findings. **EuropeanJournalRadiology**;
v. 36, p.28-31, 2000.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE GLÂNDULAS SALIVARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Daniela Cirqueira Castro¹, Gustavo Rodrigues Bezerra¹, Thatiana Ferreira Maia¹, Virgílio Ribeiro Guedes²

RESUMO

As neoplasias de glândulas salivares constituem um grupo com incidência relativamente baixa. Seu estudo é complexo, dada a ampla variedade de comportamentos biológicos e tipos histológicos, bem como divergência na literatura.

Podem ser classificadas em vários grupos de acordo com características histológicas e composição. É unânime entre os autores que as glândulas mais acometidas são as parótidas. Contudo, o tipo histológico mais frequente varia muito de acordo com o estudo.

Este trabalho tem por finalidade apresentar uma revisão sobre os principais tumores malignos de glândulas salivares, contribuindo assim, para maior elucidação desse tema complexo.

Palavras-chave: Neoplasias. Glândulas salivares. Adenocarcinoma.

¹Graduando do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins;

²Professor orientador: Professor do Curso de Medicina da Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

MALIGNANT NEOPLASMS OF SALIVARY GLANDS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Salivary gland neoplasms are a group of relatively low incidence. Their study is complex, given the wide variety of biological behavior and histological types as well as divergence in the literature.

They can be classified into several groups according to histological and composition characteristics. It is unanimous among the authors that the most affected glands are the parotid. However, the most common histological type varies according to the study.

This study aims to present a review of the main malignant salivary gland tumors, thereby contributing to further elucidation of this complex subject.

Keywords: Neoplasms.Salivary Glands.Adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

Os tumores de glândulas salivares (TGS) são patologias raras que compreendem cerca de 3 a 5% dos tumores de cabeça e pescoço¹⁴, tendo uma incidência global anual de 0,4 a 13,5 por 100.000 habitantes, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2005). A literatura científica é unânime em afirmar que cerca de 80% dos TGS são considerados benignos, sendo que o adenoma pleomórfico é o mais comum¹⁰. A etiopatogenia dos TSG não foi bem definida, apesar dos avanços da biologia molecular com relação às alterações genéticas envolvidas em algumas neoplasias²¹. Sabe-se, entretanto, que alguns fatores de risco podem ser associados com o surgimento dessas patologias, como o tabagismo e a exposição à radiação ionizante¹¹.

REVISÃO DE LITERATURA

A incidência anual das neoplasias de glândulas salivares representa 0,3% de todas as neoplasias malignas¹². Perfazem apenas cerca de 2% a 6,5% dos tumores da região da cabeça e pescoço¹⁸.

Dentre os órgãos acometidos, é unânime que as parótidas são as mais envolvidas, representando um total que

varia de 28% a 96,1% com base comparativa de 5 estudos nacionais². Segundo Nagano (2014) os seguintes sítios são os predominantes por ordem de frequência: parótidas, submandibular, glândulas salivares menores e sublingual. Contudo, os dados presentes na literatura são muito divergentes quanto ao tipo neoplásico mais frequente.

Em um estudo realizado por Vargas em 2002, no qual foram analisados 104 pacientes em tratamento para neoplasia de glândulas salivares entre 1993 e 1999 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-USP, observou-se que entre os tumores malignos, o carcinoma mucoepidermoide foi o mais comum, correspondendo a 52% dos casos, seguido pelo carcinoma adenoide cístico com 20% e carcinoma ex-adenoma pleomórfico detectado em 12% dos casos.

Já outro estudo retrospectivo, realizado em 2005 por Barbosa, analisou 914 prontuários arquivados do Hospital Dr. Napoleão Laureano, em João Pessoa-PB, e do Centro de Cancerologia Ulisses Pinto, em Campina Grande-PB nos anos de 1998 a 2003 e apontou que dos 29 casos de neoplasias malignas de glândulas

salivares encontrados, o tipo neoplásico com maior representação da amostra foi o carcinoma adenóide cístico com 58,6%, seguido do adenocarcinoma com 24,1%, carcinoma acinar com 13,8% e finalmente o carcinoma mucoepidermoide com apenas 3,4%.

A etiologia desses tumores ainda não é totalmente elucidada, mas alguns fatores podem ser apontados como determinantes para o surgimento dessas lesões malignas, tais como radioterapia da região de cabeça e pescoço e a exposição a elementos radioativos¹¹. De acordo com a OMS (2005), são conhecidos 23 tipos histológicos de neoplasias malignas de glândulas salivares. Deste total, destacam-se alguns seja por sua alta incidência seja por seu comportamento biológico.

Adenoma Pleomórfico (AP)

Embora seja um tumor de comportamento benigno, será explanado nessa revisão devido sua forte associação com malignidade. Esse tumor é considerado por muitos autores como sendo o mais frequente em humanos, representando cerca de 70% dos casos, acometendo indivíduos de qualquer faixa etária e com leve predomínio em mulheres. É considerado um tumor “misto” em virtude de seu

variado tipo histológico, sendo geralmente bem delimitado por tecido conjuntivo fibroso, sendo que a sua arquitetura histológica interna variada contém tecido com células epiteliais ductais e mioepiteliais⁶.

Trata-se de tumor de caráter benigno com capacidade de malignização que varia em torno de 6% dos casos¹, que geralmente se apresenta como massa de consistência firme, crescimento lento, indolor e recoberto de mucosa íntegra de coloração normal¹⁵. Seu diagnóstico pode ser feito pela clínica e através de exames de imagem como ultrassonografia, ressonância magnética ou tomografia, principalmente se ele acomete as glândulas salivares maiores. O tratamento geralmente se faz com excisão cirúrgica, tendo bons resultados terapêuticos¹⁵.

Carcinoma ex adenoma pleomorfo (CAP)

O carcinoma ex adenoma pleomorfo (CAP) corresponde à transformação maligna do adenoma pleomorfo. O que explicaria, segundo Harada (2000) citado por Prado (2006), o maior surgimento em pacientes com idade avançada cujo tratamento de adenoma pleomorfo não foi instituído.

Nesse tipo de neoplasia estão presentes componentes benignos (adenomatoso) e malignos (carcinomatoso). Na porção benigna, a característica morfológica mais representativa é o estroma fibro-hialino, enquanto que na porção maligna, podemos observar, na maior parte das vezes, o carcinoma espinocelular. Dentre outras características, existem destruição dos tecidos normais, invasividade, pleomorfismo celular e mitoses atípicas. Para a maior parte dos estudos, os CAPs são mais comuns no palato, entretanto Lewis (2001) citado por Prado (2006), observou maior frequência nas parótidas, totalizando 80% dos casos. Comumente, apresentam-se de forma assintomática ou podem ainda manifestar dor. A evolução de tal neoplasia é ainda pouco esclarecida devido à ausência de informações disponíveis. O que justificaria maior cooperação dos médicos clínicos com patologistas, ao detalhar a história clínica junto com o envio do material para análise¹⁷.

Carcinoma mucoepidermoide (CME)

Os carcinomas mucoepidermoides (CME) são tumores malignos originados de ductos excretorios de estruturas glandulares.

Acometem, principalmente, as glândulas salivares maiores e menores intraorais. Nas glândulas salivares menores, em geral o palato e soalho da boca são os mais envolvidos. Histologicamente, podem ser classificados em três graus de malignidade (baixo, intermediário e alto grau)¹⁹.

Microscopicamente, apresenta células escamosas, células mucosas e células do tipo intermediário. O tipo celular predominante e sua configuração variam entre os tumores e dentro da mesma massa tumoral. Macroscopicamente, o CME pode apresentar-se como lesão de cor variando do azul ao vermelho ou púrpura¹⁹.

Carcinoma adenoide cístico (CAC)

Histologicamente, o CAC possui uma mistura de células mioepiteliais e ductais que são arranjadas de forma variada, apresentando-se como três padrões morfológicos: cribiforme, tubular e sólido¹². Em 2009 Persson descobriu uma translocação envolvendo os genes MYB-NFIB que pode ser identificada como a precursora do CAC, levando a uma superexpressão desse oncogene.

Caracteristicamente, esse tipo histológico tem tendência à invasão perineural, mesmo em células de curto curso clínico, justificando a sintomatologia dolorosa relatada pelos pacientes³.

Carcinoma de células acinares

O carcinoma de células acinares é uma neoplasia considerada rara. Em uma coorte histórica feita por Lima em 2005 analisando os laudos histopatológicos de 245 pacientes diagnosticados com tumor de glândulas salivares entre 1980 e 1999, encontrou uma incidência de 4,9% desse tipo de tumor. Trata-se de um tumor originário de células pluripotentes que unem os ácinos e os condutos intercalados, tendo histologicamente uma aparência similar com o tecido parotídeo normal, ainda mantendo a capacidade de secretar amilase em muitos casos⁷.

Clinicamente essa neoplasia apresenta-se como massas de evolução lenta e crescimento assintomático. Batsakis em 1990 propôs uma classificação histológica em 3 graus de acordo com a diferenciação tecidual e agressividade do tumor (Tabela 1).

Tabela 1 - Graduação Histopatológica do Carcinoma de Células Acinares proposto por Batsakis et al 1990

Grau 1	Grau 2	Grau 3
Monolobular e circunscrito. Pode ser encapsulado ou de origem intranodal.	Lobulado e multifocal: menos circunscrito e ausência de cápsula.	Margens mal definidas e características infiltrativas.
Menor de 3 cm.	Entre 3 e 6 cm.	Maior que 6 cm.
Sem comprometimento da parte interna da parótida.	Comprometimento parotídeo profundo.	Comprometimento interno e extraglandular.
Predomínio da arquitetura sólida acinar ou microcística; formas macrocísticas.	Diferenciação túbulo ductal de mais de 15 a 20% da arquitetura; arquitetura papilocística neoplásica.	Folhas sinciciais indiferenciadas com ou sem padrões tubuloductales infiltrativas menos diferenciados; Formação cística rara; Nunca macrocístico.
Pleomorfismo nuclear ou celular mínimo ou ausente. Ausência de propriedades invasivas ou de necrose, com excesso das formas macrocísticas regressivas.	Pleomorfismo celular e nuclear; Áreas sólidas podem apresentar necrose ou hemorragia interna; Presença de invasão de pequenos nervos de forma limitada; Pode haver comprometimento endovascular.	Os componentes celulares são indiferenciados com numerosas mitoses ou com formações tubuloductais invasivas pouco desenvolvidas; Invasão acentuada de vasos e nervos.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma é um tumor maligno derivado de células glandulares epiteliais secretoras, que pode ser originado em qualquer tecido glandular do corpo. Na região oral, ocorre mais comumente nas glândulas salivares menores, seguida pelas parótidas como segundo local mais frequente. Apresenta comportamento agressivo, com alta propensão para metástase e recorrência¹³. Entretanto, apresenta uma alta taxa de sobrevida em pacientes com menos de 50 anos¹².

CONCLUSÃO

As neoplasias malignas de glândulas salivares compreendem tumores de baixa incidência, com ampla variedade de comportamentos biológicos e tipos histológicos (e, conseqüentemente, de classificações), de etiopatogenia não definida e ainda pouco estudados, com presença de algumas divergências na literatura. O tema, portanto, carece de mais estudos científicos. As informações apresentadas nesta revisão de literatura corroboram uma série de estudos anteriores e, portanto, são relevantes para entender as diversas características exibidas por estes tumores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAÚJO, Fábio Adriano de. **Adenoma Pleomorfo de glândula salivar menor: revisão de literatura e relato de caso.** Dissertação – Curso de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, 2013.
2. BARBOSA, Renata Pereira de Sousa et al. Neoplasias malignas de glândulas salivares – Estudo retrospectivo. **Revista Odonto** **Ciência** – Fac. Odonto/PUCRS, v. 20, n. 50, out./dez. 2005.
3. BARNES, Leon et al. **World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors.** Lyon: IARC Press. 2005.
4. BATSAKIS, John et al. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II acinic cell carcinomas. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, Houston, v. 99, n. 11, Nov, 1990.
5. CRIVELINI, Marcelo Macedo. Carcinoma de células acinares de glândulas salivares menores: estudo clínico, histológico e imunohistoquímico. **Biblioteca Virtual em Saúde**, Epub, São Paulo, 1994.
6. FERREIRA, Jean Carlos Barbosa. **Adenoma pleomórfico de glândulas salivares menores: investigação do potencial neoplásico baseado na apoptose, atividade mucosecretora e proliferação celular.** Dissertação – Mestrado em Odontologia, Universidade

- Federal do Goiás – Goiânia, 2014.
7. FRANCO, Carmen et al. Carcinoma de células acinares: gradación histológica. **Rev. Chilena de Cirugía**, v. 55, n. 2, Abril, 2003.
 8. KOWALSKI, Luiz Paulo et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em Oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002.
 9. LIMA, Solange Souza et al. Perfil epidemiológico das neoplasias de glândulas salivares: análise de 245 casos. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.71, n. 3, Mai-Jun, 2005.
 10. MAAHS, Gerson et al. Parotid gland tumors: a retrospective study of 154 patients. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 81, n.3, Jun, 2015.
 11. MATAMALA S, MARÍA ANGÉLICA et al . Lesiones intraorales de glândulas salivales menores. **Rev Chil Cir**, Santiago, v. 64, n. 4, p. 335-340, agosto 2012 .
 12. NAGANO, Cibele Pidorodeski. **Análise clínica, histopatológica e imunoistoquímica comparativa do fenótipo de tumores primários e tumores metastáticos de glândulas salivares**. 2014. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
 13. OGAWA, Alex Itar et al. Neoplasias de Glândulas salivares. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 12, n.3, 2008.
 14. OLIVEIRA, Filipa et al. Tumores das glândulas parótidas - Casuística dos últimos 10 anos do serviço de ORL do IPO de Lisboa. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial**, Lisboa, v. 51, n. 3, Set, 2013.
 15. OLIVEIRA, Leandro Junqueira et al. Treatment of pleomorphic adenoma of the palate: Report of two cases and review of the literature. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**,v. 57, n. 1, Jan-Mar, 2016.
 16. PERSSON, Marta et al. Recurrent fusion of MYB and

- NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Epub, v. 106, n. 44, Out., 2009.
17. PRADO, Renata Falchete do. Adenoma pleomorfo e carcinoma ex-adenoma pleomorfo: uma revisão clínica e morfológica. **Ciência Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 9, 2006.
18. SANTOS, Gilda da Cunha et al . Neoplasias de glândulas salivares: estudo de 119 casos. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 39, n. 4, p. 371-375, 2003 .
19. TINOCO, Paulo et al . Carcinoma mucoepidermoide de glândulas salivares menores. **Arquivos Int. Otorrinolaringol. (Impr.)**, São Paulo , v. 15, n. 1, p. 99-101, Mar. 2011 .
20. VARGAS, Pablo Agustin et al . Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. **Rev. Hosp. Clin.**, São Paulo , v. 57, n. 6, p. 271-276, 2002 .
21. WANG, Kai et al. Profiling of 149 salivary duct carcinomas, carcinoma ex pleomorphic adenomas, and adenocarcinomas, not otherwise specified reveals actionable genomic alterations. **Clinical Care Research**, Epub, Jun, 2016.

CASE REPORT

**DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM CRIANÇA COM
SITUS INVERSUS**

Jorge Francisco de A. Paulino¹, Mateus Barbosa de Queiroz¹, Pedro Henrique Alves², Ana Cláudia Zanfolin Lóis¹, Patrícia Bastos Amorim³.

RESUMO

No presente relato, os autores descrevem um caso de baixa estatura associada à presença de *situs inversus totalis* em um adolescente de 13 anos do sexo masculino. A baixa estatura pode ser definida como uma situação em que o indivíduo encontra-se abaixo do 3º percentil de altura média esperada para certa idade, sexo e população. *Situs inversus* é uma condição rara onde os órgãos assimétricos do corpo encontram-se espelhados em relação à anatomia normal. Ela é associada a diversas malformações anatômicas, entretanto os relatos dessa condição somados a deficiências hormonais são raros.

Palavras-chave: Baixa estatura; *Situs inversus totalis*; Deficiência de GH; Desenvolvimento puberal.

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Palmas – TO, Brasil

²Médico pela Universidade Federal do Tocantins

³Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Palmas – TO, Brasil

GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILD WITH SITUS INVERSUS

ABSTRACT

In this report, the authors describe a case of short stature associated with the presence of situs inversus totalis in a 13-year old male. Short stature may be defined as a situation in which the individual height is below the 3rd percentile average expected for certain age, sex and population. Situs inversus is a rare condition where the asymmetric organs are mirrored relative to the normal anatomy. It is associated with various anatomical malformations, but the reports of this condition added to hormone deficiencies are rare.

Key-words: Short stature; Situs inversus totalis; Growth Hormone deficiency; pubertal development.

INTRODUÇÃO

O *situs inversus totalis* é uma condição rara na qual a orientação de todos os órgãos assimétricos do corpo adquirem conformação espelhada comparado a anatomia normal.

Sua prevalência estimada é de 1:10000 na população geral.¹ Existem diversos relatos de alterações anatômicas e funcionais que acompanham pacientes com *situs inversus*. Os relatos desta alteração somados a deficiências hormonais são escassos na literatura.

A baixa estatura (BE) é uma condição na qual o indivíduo apresenta estatura menor que o 3º percentil ou menor que dois desvios-padrão (DP) abaixo da altura média para determinada idade, sexo e grupo populacional.²

A baixa estatura pode ser classificada em três grupos principais: distúrbios primários do crescimento (condições intrínsecas à placa de crescimento), distúrbios secundários do crescimento (condições que alteram a fisiologia da placa de crescimento) e um terceiro grupo em que nenhuma causa da baixa estatura é identificada. A esse último grupo dá-se a nomenclatura de baixa estatura idiopática (BEI).²

Dentre os distúrbios secundários do crescimento, figura a deficiência de IGF-1 secundária a deficiência de GH, apresentando boa resposta a terapia de reposição hormonal com GH.

O caso abordado apresenta um distúrbio de crescimento associado ao *situs inversus* com dextrocardia. Em nossa pesquisa não evidenciamos relatos de deficiência de GH associada a *situs inversus* isolados de outras manifestações sindrômicas.

RELATO DE CASO

V. S. D, sexo masculino, com 13 anos e 3 meses de idade iniciou investigação para baixa estatura com especialista endócrino-pediatra por apresentar déficit estatural acompanhado pela mãe. Genitora refere que o adolescente sempre se apresentou pequeno e atualmente encontra-se menor que o irmão mais novo. Na história gestacional, mãe apresentou pré-natal sem intercorrências, negando doenças prévias à gestação. Nascido de parto vaginal, segundo filho de uma prole de três (G3P3nA0), a termo, com peso e altura dentro dos padrões de

normalidade sem intercorrências neonatais documentadas. Durante anamnese foi referido pela mãe que criança foi diagnosticada aos seis anos de idade com a *situs inversus totalis*, porém não apresenta associação com malformações ou outras comorbidades. Pais e irmãos sem queixas e saudáveis.

Na primeira consulta pré-adolescente mostrava-se assintomático e sem outras queixas concomitantes. Ao exame físico, apresentava peso de 28,500 Kg e 134,5 cm de altura (Z score = -3). Seu alvo genético (estatura alvo) era de 178,5 cm baseado na altura dos pais (pai: 174 cm e mãe: 170 cm). Estágio de Maturação e Desenvolvimento de Tanner G2P1. Restante do exame físico sem anormalidades.

Realizada a avaliação inicial, foram solicitados exames laboratoriais, radiográficos e testes específicos para melhor avaliação de baixa estatura, tais como radiografia de mão e punho para avaliação de idade óssea pelo método de *Greulich – Pyle*, hemograma, TSH e T4 livre para avaliação da função tireoidiana e as dosagens séricas de IGF-1 (*insulin growth factor I* ou fator de crescimento similar à insulina I ou

somatomedina C) e IGFBP-3 (*insulin growth factor binding protein 3* ou proteína ligadora do IGF do tipo 3) para avaliação indireta da ação do hormônio GH (hormônio do crescimento).

Radiografia de mão e punho pelo método de *Greulich– Pyle* revelou idade óssea de 12 anos. Hemograma sem anormalidades, glicemia de jejum de 88 mg/dL, TSH = 1,88 e T4 livre = 1,13. A dosagem de IGFBP-3 = 2,4 (valor de referência para faixa etária 3,1 a 9,5 mcg/ml) e IGF-1 = 52 (valor de referência para faixa etária 183 a 850 ng/ml). Todos os exames vieram normais, exceto as dosagens de IGF1 e IGFBP3. Devido a esta alteração foram solicitados testes específicos, como o teste da clonidina e o teste de tolerância a insulina (ITT) juntamente com a ressonância nuclear magnética (RNM) para melhor avaliação anatômica da região hipotalâmica/hipofisária e eletrocardiograma (ECG).

O teste da Clonidina revelou GH até 0,53 e o teste de tolerância à insulina (ITT) revelou glicemia até 35; GH até 1,93 e cortisol (F) de 27,23. A RNM evidenciou uma glândula hipófise de dimensões reduzidas, sem outras

alterações e ECG indicando *situs inversus* em dextrocardia.

As alterações descritas na anamnese (baixa estatura e velocidade de crescimento reduzida) associadas aos resultados das dosagens de IGF1/IGFBP3 mais os testes específicos (Clonidina e ITT) e a avaliação imagiológica (RNM) permitiram concluir o diagnóstico de baixa estatura secundária a deficiência de hormônio do crescimento. Iniciou tratamento com Somatotropina Recombinante Humana na dose de 0,1 U/kg/dia, via subcutânea, uma vez ao dia, a noite, contínuo.

Após dois meses de tratamento paciente apresentou boa resposta terapêutica, sem presença de complicações, com ganho estatural de 4 cm no período, elevando a velocidade de crescimento de 3 cm/ano para 10 cm/ano.

DISCUSSÃO

Há mais de um século o monitoramento do crescimento na infância e adolescência tem sido parte dos programas de prevenção em saúde da criança, sendo que a baixa estatura e atrasos no crescimento são sinais de uma saúde deficiente. A Organização

Mundial de Saúde (OMS) preconiza que toda criança ou adolescente deve ter seu crescimento e desenvolvimento puberal avaliado a cada consulta médica e as medidas devem ser plotada nos gráficos de crescimento adequados para idade e sexo e a velocidade de crescimento calculada. Por ter sido elaborada com um número maior de indivíduos em diferentes estágios puberais, as curvas de Tanner são consideradas mais adequadas para avaliar o crescimento, justamente por levar em consideração as variações de início e tempo de puberdade. (PEREIRA, 2009), (FERRAN, PAIVA, 2015), (OOSTDIJK et al., 2009)

Qualquer criança que for verificada altura inferior ao percentil 2,5 ou que apresenta Z de altura < -2; tem indicação para investigação laboratorial de deficiência de GH. A investigação clínica e laboratorial de qualquer paciente com baixa estatura deve ser bastante ampla, permitindo afastar outras causas de baixa estatura que podem estar sendo encobertas. (JORGE, 2008), (GH RESEARCH SOCIETY, 2000)

Existem alguns elementos na história médica que devem ser pesquisados. Informações sobre a gestação, como pesquisa de crescimento

intrauterino restrito, intoxicação com drogas e infecções; dados do nascimento como peso, comprimento, circunferência cefálica, idade gestacional, apresentação ao nascimento e asfixia; intercorrências no período neonatal, como icterícia, são dados importantes. Na história patológica pregressa os pontos importantes a serem abordados são a idade do início de sinais de puberdade: telarca, pubarca, menarca, para pesquisa de puberdade precoce ou tardia; informações sobre doenças prévias, cirurgias ou uso de medicações. Na história familiar, devem-se pesquisar doenças autoimunes, doenças endócrinas, alterações de crescimento e ósseas para avaliar doença genética. Dados antropométricos dos pais, como a altura, são úteis para calcular o canal familiar e estatura alvo. Outras informações parentais, como idade da puberdade materna e paterna, são úteis para avaliar um padrão familiar de atraso de puberdade. A presença de retardo mental pode estar associada a síndromes, alterações cromossômicas e doenças metabólicas. Deve-se avaliar o ambiente social e a dinâmica psicossocial familiar, o desempenho

escolar, comportamento, personalidade, o papel e atuação dos pais. (PEREIRA, 2009)

Não há consenso de quais doenças sistêmicas devem ser excluídas antes do diagnóstico de baixa estatura ser fechado. Hemograma e ferritina para afastar a presença de anemias; velocidade de hemossedimentação (VHS) para afastar doenças inflamatórias crônicas; albumina sérica na avaliação do estado nutricional, transaminases para afastar hepatopatias crônicas, dosagem de uréia, creatinina, sódio (Na), potássio (K), gasometria venosa e urina tipo I nos casos de suspeita de doenças renais, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina no diagnóstico de raquitismo e outras doenças do metabolismo ósseo, anticorpo antiendomísio, antigliadina ou antitransglutaminase para descartar doença celíaca, corotoparasitológico para afastar verminose e TSH e T4L na avaliação da função tireoidiana. Radiografia de mãos e punhos na determinação da idade óssea, dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 para se avaliar o eixo GH-IGF-1 e cariotipagem em todas as meninas para pesquisa de Síndrome de Turner e em meninos com alterações

em genitália. O paciente descrito apresenta altura no Z score de -3 e não apresenta outras causas que pudessem justificar a baixa estatura, como: desnutrição, doenças sistêmicas descompensadas, iatrogenias, ambiente familiar hostil, bem como baixa estatura familiar (avaliação da estatura alvo / potencial genético) ou doenças genéticas familiares conhecidas. A ausência de anormalidades genitais tornou desnecessária a avaliação do cariótipo deste paciente. (JORGE, 2008), (PEREIRA, 2009)

Durante muitas décadas o diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) foi estabelecido em bases puramente clínicas, considerando-se, principalmente, o grau de retardo de crescimento, a velocidade de crescimento (VC), o quadro clínico característico, as deficiências hormonais associadas, a presença de doença hipotálamo-hipofisária estabelecida e a história familiar. A análise direta da secreção do GH por meio da dosagem basal do hormônio se mostrou ineficaz para o diagnóstico de sua deficiência, em virtude da secreção pulsátil e predominantemente noturna. A análise

indireta da secreção do GH, através da dosagem dos peptídeos IGF-1 (Insulin-like growth factor-I ou Somatomedina-C), IGFBP-3 (proteína ligadora do IGF-1) e a subunidade ácido-lábil (ALS), mostraram-se eficazes por apresentarem concentrações sanguíneas relativamente estáveis em 24 horas e refletirem a secreção do GH. (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004), (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (JORGE, 2008)

Por definição, o teste diagnóstico a ser utilizado no rastreamento da DGH deve ser sensível, ou seja, deve oferecer a possibilidade de incluir todos os verdadeiros portadores do distúrbio em uma população avaliada. Além da alta sensibilidade, deve ser de fácil aplicação, baixo custo e pouco invasivo. Rotineiramente a abordagem laboratorial inicial dos casos de baixa estatura onde se suspeita de uma deficiência ou insensibilidade ao GH é realizada com a dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 e radiografia de mão e punho para determinação de idade óssea. A avaliação da idade óssea por meio da radiografia de mão e punho esquerdos é recomendada já que o grau de atraso de idade óssea pode auxiliar a

definir o grupo de doença em que se encaixa o paciente e é usada para calcular a previsão da estatura final. O paciente em questão apresentou dosagem de IGF-1 = 52 (valor de referência para faixa etária 183 a 850 ng/ml), dosagem de IGFBP-3 = 2,4 (valor de referência para faixa etária 3,1 a 9,5 mcg/ml) e radiografia de mão e punho pelo método de Greulich– Pyle revelou idade óssea de 12 anos. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (JORGE, 2008), (PEREIRA, 2009)

Depois de serem realizados os testes de rastreamento, faz-se necessário utilizar testes que confirmem com segurança o diagnóstico da DGH (tabela 1). Em 1999, foi realizada uma pesquisa pelos médicos da Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica que identificou 13 testes de estimulação de secreção de GH em uso. Não há teste ideal, todos apresentam efeitos colaterais (hipoglicemia para o teste de estímulo da insulina e hipotensão associado à sonolência para o teste da clonidina) sendo a avaliação do melhor teste feita de maneira individualizada. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (PEREIRA, 2009)

Principais testes farmacológicos de estímulo utilizados para avaliar a secreção do GH2		
Teste	Descrição	Comentário
Clonidina	Clonidina VO 0,1 a 0,15 mg/m ² de superfície corpórea. Coletas - 30', 0', 60', 90' e 120'	Efeito colateral: sonolência (35%) 23(C) e hipotensão. Bom teste inicial
Hipoglicemia (ITT)	Insulina regular 0,1U/kg de peso EV em "bolo". Coletas nos tempos -30', 0', 15', 30', 45', 60' e 90'. (Dosar além do GH, a glicemia e o cortisol)	Riscos e desconfortos inerentes a hipoglicemia. Contra indicado para pacientes convulsivos. Pode avaliar a reserva de corticotrófos
Arginina	Arginina 0,5 g/kg de peso (máximo de 30 g) infusão EV em 30'. Coletas 0', 30', 45', 60' e 90'	Efeito colateral: náuseas, vômitos (2%)
Glucagon	Glucagon 0,03 mg/kg de peso EV em "bolo" ou IM. Coletas 0', 30', 60', 90', 120', 150' e 180'. (Dosar além do GH, a glicemia e o cortisol)	Efeito colateral: náuseas, vômitos e dor abdominal (15%). Pode avaliar a reserva de corticotrófos
Levodopa	L-dopa VO 125 mg (criança < 15 kg), 250 mg (15-30 kg) ou 500 mg (>30 kg). Coletas 0', 60' e 90'	Efeito colateral: náuseas, vômitos, vertigem e astenia (25%). Altos índices de falsos negativos

Os valores do ponto de corte devem ser específicos para cada tipo de teste. Esses testes podem apresentar resultados falso-positivos, por isso, um segundo teste para confirmar a deficiência de GH tem sido feito. No caso do paciente relatado foram solicitados dois testes confirmatórios: teste da clonidina e teste de estímulo da insulina. O primeiro apresentou valores (pico) de GH abaixo da referência para a idade indicando a deficiência de GH. Posteriormente a GHD foi confirmada pelos valores (picos) de GH abaixo da referência para idade no teste de

estímulo da insulina (ITT). Para se tentar diminuir o índice de falso-positivo o uso de esteróides em altas doses por um curto período de tempo antes do teste de secreção de GH, ao qual se dá o nome de “priming”, pode ser utilizado. Porém não há consenso na sua prática. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (PEREIRA, 2009)

Na avaliação da criança com diagnóstico confirmado de GHD, o exame de RNM da região hipotálamo-hipofisária deve ser realizado para avaliação anatomo-morfológica da região. Uma deficiência hormonal diagnosticada na criança não necessariamente permanecerá como única, isoladamente. Assim, a DGH pode ser a primeira manifestação de um pan-hipopituitarismo e, posteriormente, manifestarem-se as outras deficiências. Portanto, devemos estar atentos para a necessidade de reavaliações diagnósticas. No caso citado a RNM realizada evidenciou presença de hipófise com dimensões reduzidas. Apesar das dimensões glandulares reduzidas, o paciente não apresenta sinais e sintomas que nos façam pensar na deficiência de outros eixos hormonais, apresentando níveis

hormonais (TSH e T4-livre, por exemplo) dentro dos valores de referência. (PEREIRA, 2009), (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004)

No caso clínico apresentado o diagnóstico feito foi de baixa estatura por deficiência do hormônio GH, sendo a principal vertente de tratamento a reposição do hormônio. Os objetivos do tratamento são vários, abrangendo os aspectos físicos e psicossociais da criança, tais como: atingir boa altura na vida adulta, permitir uma rápida normalização (*catch-up*) do crescimento, atingir pico de massa óssea satisfatório, permitir à criança qualidade de vida satisfatória, permitir que a criança entre na puberdade (induzida ou espontaneamente) com uma altura normal ou atingir uma altura que permita uma puberdade normal. O tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades de cada criança. A dose inicial recomendada de hGH, ou Somatotropina Recombinante Humana, é de 0,67 mg/m² de superfície corpórea (equivalente a 2 U/m²) ou 33 µg/kg de peso (equivalente a 0,1 U/kg), administrado diariamente por via subcutânea, à noite (3U = 1 mg). A dose

de hGH pode ser aumentada caso não haja compensação (*catch-up*) do crescimento nos primeiros dois anos de tratamento ou em pacientes com baixa estatura mais grave e idade mais avançada. O paciente avaliado apresentou resultados terapêuticos satisfatórios com ganho estatural adequado e elevação da velocidade de crescimento. (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004)

Outro ponto que merece atenção se relaciona à natureza etiológica da GHD neste paciente. Evidenciou-se a presença da glândula hipófise de dimensões reduzidas, porém sem nenhuma outra alteração estrutural ou hormonal específica. No entanto, o paciente apresentou outro achado expressivo que leva a questionar a associação da GHD como parte de uma manifestação sindrômica. Segundo Oostdijk et al. (2009), existem múltiplas síndromes associadas à baixa estatura e quando se comprova a presença de alterações da estrutura corpórea, no caso apresentado o *situs inversus totalis*, a investigação diagnóstica deve ser focada na presença de síndromes. Existe apenas um relato de caso na literatura da associação entre BE por GHD e *situs*

inversus, porém se apresentando com quadro multissistêmico e com presença de outras características (polidactilia, por exemplo). Portanto, apesar da suspeita etiológica no caso apresentado, necessita-se de investigação diagnóstica adicional do paciente apresentado, podendo a BE estar associada a alguma síndrome pouco conhecida ou de apresentação atípica ou serem duas características que apenas coexistem. (OOSTDIJK et al., 2009)

CONCLUSÃO

O presente caso merece relevância devido a raridade de associação de BE e *situs inversus*, uma vez que existe apenas um caso semelhante relatado na literatura. Apesar da existência de múltiplas síndromes que relacionem baixa estatura e alterações de estrutura corporal, não se sabe se este caso trata-se de uma síndrome pouco conhecida ou apenas da coexistência de duas características, necessitando de aprofundamento da investigação diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Sociedade

- Brasileira de Pediatria. Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: diagnóstico. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, p.1-14, 31 ago. 2004.
2. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Sociedade Brasileira de Pediatria. Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: tratamento. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, p.1-8, 31 ago. 2004.
 3. CRUZ, Glaura Nísya De Oliveira; FERNANDES, Mayra Pimenta; SANTOS, Suellen Da Silva. Baixa estatura como apresentação inicial da síndrome de Bartter. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 132-134, set./dez. 2015.
 4. FERRAN, Karina De; PAIVA, Isla Aguiar. Baixa estatura na adolescência: quando intervir?. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 38-41, set./dez. 2015.
 5. JORGE, Alexander Augusto De Lima. Investigação de Baixa Estatura: Aspectos Clínicos, Laboratoriais e Moleculares da Insensibilidade ao Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S.L], v. 52, n. 5, p. 1056-1065, 2008.
 6. LIMA, Thalita Fonseca. **ABORDAGEM INICIAL DA BAIXA ESTATURA PARA O PEDIATRA GERAL: REVISÃO DE LITERATURA**. 2011. 44 f. Monografia (Especialização) - Curso de Residência Médica em Pediatria, Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2011.
 7. OOSTDIJK, W. et al. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. **HORMONE RESEARCH**, Leiden, v. 72, p. 206-217, set. 2009.
 8. PAULA, Leila Pedroso De; CZEPIELEWSKI, Mauro A.. Avaliação dos Métodos Diagnósticos para Deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFBPs, Testes de Liberação, Ritmo de GH e Exames de Imagem. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S.L], v. 52, n. 5, p. 734-744, 2008.
 9. PEREIRA, Camila Freitas.

**SÉRIE DE TREZE CASOS
PEDIÁTRICOS DE BAIXA
ESTATURA IDIOPÁTICA
EM TRATAMENTO COM
HORMÔNIO DE**

CRESCIMENTO. 2009. 66 f.
Monografia (Especialização) -
Curso de Residência Médica em
Pediatria, Hospital Regional da
Asa Sul, Brasília, 2009.

10. GH RESEARCH SOCIETY.
Consensus Guidelines for the

Diagnosis and Treatment of
Growth Hormone (GH)
Deficiency in Childhood and
Adolescence: : Summary
Statement of the GH Research
Society¹. **The Journal Of
Clinical Endocrinology &
Metabolism**, [s.l.], v. 85, n. 11,
p.3990-3993, nov. 2000. The
Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>.

ATUALIZAÇÃO EM CARCINOMA FOLICULAR DE TIREOIDE

Rafaela Enely Coelho Moraes¹; Júnio César Lemos Silva¹; Dâmaris Araújo Peixoto²; Isabel Araújo Peixoto¹; Vagner Camargo Pires³; Virgílio Ribeiro Guedes⁴

RESUMO

O carcinoma de glândula tireoide é uma doença relativamente rara e corresponde a aproximadamente 1% de todos os carcinomas. Os carcinomas diferenciados correspondem a 80% dos tumores de tireoide e incluem dois subtipos histopatológicos diferentes: o carcinoma papilar (CP) e o folicular (CF). Embora similares, possuem prognósticos diferentes, sendo o subtipo folicular responsável por 15 a 25% dos tumores malignos desta glândula, variando muito com a população estudada. Devido a sua baixa incidência e evolução relativamente benigna e arrastada, além da baixa especificidade que apresenta o estudo anatomopatológico, a variante folicular é alvo de controvérsias e, ao contrário do carcinoma papilífero, existem poucos estudos na literatura abordando diagnóstico, tratamento e evolução do CF. Este trabalho consiste na análise de 20 artigos publicados no período de 2006 a 2016, tendo por objetivo uma revisão atualizada sobre o diagnóstico e conduta do carcinoma folicular de tireoide, ressaltando as principais mudanças na abordagem desse carcinoma nos últimos dez anos.

Palavras-chave: Carcinoma folicular; Carcinoma folicular de tireoide; Anatomopatológico. PAAF; Tireoidectomia.

¹Acadêmica(o) do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Campus Palmas, TO, Brasil. E-mails: rafaelaenely@hotmail.com; isabel.ap.med@gmail.com; juniocesar0805@hotmail.com

²Médica graduada pela Universidade Federal do Tocantins, médica da Estratégia de Saúde da Família do município de Silvânia-GO. E-mail: damaris.lp@gmail.com

³Médico da Estratégia de Saúde da Família do município de Ribeirão Preto-SP. E-mail: vagnercamargopires@hotmail.com

⁴Professor e Chefe da disciplina de Patologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Campus Palmas, TO, Brasil. E-mail: vrguedes@ig.com.br

Autor para correspondência: Rafaela Enely Coelho Moraes, Quadra 308 Sul Alameda 10 N° 09 Residencial Porto Seguro Bloco 06 Apt 403 Plano Diretor Sul, Palmas-TO, CEP: 77021068; Tel.: (63) 99986-0686; e-mail: rafaelaenely@hotmail.com.

REVIEW ARTICLE: UPDATE ON FOLLICULAR THYROID CARCINOMA

ABSTRACT

The thyroid gland cancer is a relatively rare disease, and accounts for approximately 1% of all cancers. The differentiated carcinomas account for 80% of thyroid tumors and include two different histological subtypes: papillary carcinoma (PTC) and follicular (CF). Although similar, they have different prognoses, and follicular subtype responsible for 10-25% of malignant tumors of this gland, varying widely with the population studied. Because of its low incidence and relatively benign and dragged evolution, also it's low specificity in the present pathological study, the follicular variant is the subject of controversy and, unlike the papillary carcinoma, there are few studies addressing diagnosis, treatment and evolution of the CF . This work consists of the analysis of 20 articles published in the period 2006-2016, with the objective of an updated review on the diagnosis and management of follicular thyroid carcinoma, highlighting the major changes in approach that carcinoma in the last ten years.

Keywords: Follicular Carcinoma. Follicular Thyroid Carcinoma. Anatomic pathology. PAAF. Thyroidectomy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma da glândula tireoide (CT) é relativamente raro, correspondendo a aproximadamente 1% de todos os carcinomas. No entanto, a incidência do câncer diferenciado de tireoide (CDT) está aumentando de forma significativa nos últimos anos, tanto a nível mundial quanto local^{3,14,36}. Em contrapartida, a mortalidade vem diminuindo consideravelmente.

Dentre os tumores tireoidianos, o diferenciado já é considerado o subtipo maligno mais comum. A maioria dos estudos analisa em conjunto os diferentes subtipos, no entanto, o prognóstico do carcinoma papilar (CP) é diferente do carcinoma folicular (CF). A variante folicular é menos frequente (10-25% dos carcinomas diferenciados) e mais agressiva, sendo sua incidência muito relacionada com o déficit de iodo populacional^{27,28,29}.

Essa análise conjunta, por razões de frequência, heterogeneidade e prognóstico, dificulta o conhecimento do real comportamento deste tumor. Além disso, os fatores prognósticos identificados na maioria dos estudos são mais preditivos para o CP do que para o CF, o que dificulta a abordagem dessa última variante^{27,28,29}.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura publicada no período de 2006 a 2016, com base na importância e diversidade do tema. Foram definidos os descritores por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo por base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os critérios de inclusão foram artigos em inglês, português e espanhol que discutem sobre epidemiologia, fatores de risco, tipos histológicos, aspectos clínicos, tratamento e prognóstico. As palavras-chaves utilizadas para pesquisa bibliográfica foram: “Follicular thyroid carcinoma”, “Follicular carcinoma”, “El carcinoma folicular de tireoides”, “Carcinoma folicular” e “Carcinoma folicular de tireoide”. Os artigos foram selecionados nas bases de dados SciELO, LILACS, PubMed e Bireme. Este trabalho visa interpretar e sintetizar as informações destacando as principais mudanças no que se refere ao carcinoma folicular de tireoide nos últimos dez anos.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os CT representam 1 a 1,5% de todos os tumores nos EUA, país onde surgem dezessete mil novos casos, com

mil e duzentas mortes por ano devido a estes tumores (o que perfaz cerca de 60% do número total de mortes provocadas por tumores endócrinos malignos). No Brasil, estes números são proporcionais, ocorrendo 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano³.

Correspondem às neoplasias malignas endócrinas mais frequentes (cerca de 90% do total) e têm uma incidência anual de 0,5 a 10 casos por cem mil habitantes no mundo. Tal como as patologias da tireoide em geral, os carcinomas dessa glândula são, também, mais frequentes em mulheres. Os CP chegam a ser 3 a 4 vezes mais frequentes em mulheres do que em homens e, apesar de poderem surgir em qualquer idade, geralmente aparecem antes dos 40 anos. Há, também, casos raros de CP congênito.

A incidência do CF está muito relacionada com o déficit de iodo, porém essa relação tem diminuído muito com a suplementação alimentar de iodo. Existem variações importantes na população, estima-se que sua incidência seja de 1-2 casos para cada 100.000 mulheres/ano e 0,4-0,5 casos para cada 100.000 homens/ano. O aumento da incidência deve-se, em

parte, ao aperfeiçoamento do diagnóstico e a redução da mortalidade ao diagnóstico precoce, ao tratamento efetivo e à diminuição da incidência do carcinoma anaplásico³.

Fatores ambientais, em especial a deficiência de iodo, têm papel importante na patogênese desses tumores. Outros fatores de risco são a radioterapia externa na infância e adolescência, exposição à radiação ionizante e doença preexistente. A existência de duas síndromes familiares incomuns, Síndrome de Gardner e Doença de Cowden, que incluem o carcinoma de tireoide entre suas manifestações, e os carcinomas de tireoide familiares não medulares, demonstra a importância de fatores genéticos na patogênese do CT.

Desta forma, evidencia-se que a carcinogênese é um processo complexo, constituído por uma série de eventos induzidos por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento celular, provavelmente devido a mutações sucessiva de genes cujos produtos conferem vantagem no crescimento de células afetadas.

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS DO CARCINOMA DE TIREOIDE

As neoplasias da tireoide são classificadas de acordo com o tipo histológico em adenoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico ou indiferenciado e carcinoma medular. A maioria dos tumores tireoidianos, com exceção do medular, deriva-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características biológicas, fenotípicas e clínicas. Os carcinomas papilífero e folicular são considerados carcinomas diferenciados, uma vez que mantêm semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal^{3,24,28}.

O carcinoma medular da tireóide, tumor neuroendócrino originário das células parafoliculares, corresponde a 5% dos casos, e o carcinoma anaplásico que deriva da re-diferenciação dos CDT é responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireóide. O comportamento biológico destes tumores é muito variado, compreendendo formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas e de alta mortalidade^{28,29}.

Os CP são os mais frequentes da tireoide. Segundo a literatura, representam valores entre 60% a 80%

do número total de carcinomas desta glândula e possuem o melhor prognóstico, com curvas de sobrevivência que se superpõem às da população em geral nos tumores restritos à glândula tireóide. O CP apresenta as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células altas, células colunares, células claras e carcinoma esclerosante difuso. O tumor é multicêntrico em 20 a 80% dos casos e bilateral em cerca de 30%. Recentemente, Shattuck e cols. avaliaram se focos não contíguos do tumor sugerem metástases de um tumor primário único ou se originam de novos clones com precursores independentes. Os autores concluem que em pacientes com carcinoma papilar multifocal os tumores focais surgem como tumores independentes^{3,24,27,28,29}.

O CF corresponde a 15 a 25% de todas as neoplasias da tireóide, tendo a incidência aumentada nas áreas de deficiência de iodo e bócio endêmico. Geralmente possui um comportamento mais agressivo do que o carcinoma papilar, com tendência à disseminação hematogênica para ossos, pulmões, fígado e cérebro. Comparando a paciente com CP, os pacientes com CF apresentam, ao diagnóstico, idade e estágio clínico mais avançado.

O CF é encapsulado e a invasão da cápsula e vasos é o que distingue do adenoma folicular. Duas formas são reconhecidas de acordo com o padrão de invasão: minimamente invasivo e vastamente ou amplamente invasivo. O padrão de crescimento também pode variar de uma forma bem diferenciada a uma forma pobremente diferenciada. O carcinoma de células de Hurtle é uma variante mais agressiva do carcinoma folicular. A disseminação faz-se por via hematogênica, com metástases para pulmão e ossos mais frequentemente^{28,29}

Variantes	Incidencia %
Carcinoma folicular clássico	83-90
Minimamente invasivo no angioinvasivo	
Minimamente invasivo angioinvasivo	
Amplamente invasivo	
Carcinoma de células de Hürthle	2-6
Carcinoma insular o pobremente diferenciado	10
Carcinoma variante de células claras	<1

Tabela 1. Tipos histológicos do CF de tireoide.

DIAGNÓSTICO

Até o momento não existe uma técnica diagnóstica confiável, incluindo a PAAF, para distinguir e diagnosticar o carcinoma folicular de tireoide no pré-operatório. Aproximadamente 20% dos nódulos de tireoide são lesões foliculares, e, destes, somente 20% são carcinomas. A PAAF tornou-se o melhor método em termos de custo e acurácia para diagnóstico pré-operatório de neoplasia papilífera, medular e

anaplásico de tireoide, porém ainda é de pouca ajuda quando se trata de diferenciar lesões foliculares. Isso se deve à baixa sensibilidade do método para distinguir lesões benignas (adenoma folicular) e malignas (CF e a variante folicular do CP). Além disso, não permite diagnosticar invasão vascular nem capsular^{5,28}.

Para melhorar a sensibilidade diagnóstica da PAAF no CF, novas técnicas têm sido utilizadas, como imunohistoquímica e diagnóstico molecular. Várias moléculas têm sido relacionadas ao processo cancerígeno e propostas como marcadores de malignidade tireoidiana, como: a telomerase, a tireoperoxidase, o sulfato de queratan, o grupo de proteínas de alta mobilidade I (Y) (HMGI [Y]), o antígeno mesotelial de superfície HBME-1, as tiroperóxidas, a citoqueratina 19 e a galectina-3 (GAL3). Também se tem atualizado sobre a expressão de vários genes, já tendo detectado a expressão de mais de 100 genes. A fusão do oncogene PAX8/proliferador de peroxidase-receptor gama (PPAR γ) tem sido identificada em aproximadamente 25-50% dos casos de CF, produzindo uma translocação entre as regiões 3p25 e 2q13^{6,10,17,27,28,29,33}.

Embora os avanços estejam acontecendo de maneira vertiginosa, os resultados são, frequentemente, discrepantes no que se refere a utilidade de vários marcadores propostos como indicativos de malignidade. Alguns estudos mostram que em comparação com a utilização isolada dos marcadores, a combinação sequencial deles é mais útil. Nesse sentido, muitos estudos defendem que a combinação do GAL3 e HBME-1, e a do GAL3 e da citoqueratina 19 melhoram a sensibilidade da PAAF^{6,10,17,27,28,29,33}.

Por último, vale ressaltar a análise da mutação BRAF (V600E), embora sua utilidade maior seja para seleção de nódulos com citologia indeterminada (AUS/FLUS), e possui maior especificidade para o CP do que para o CF, não sendo muito útil para o diagnóstico do CF. A mutação RAS pode ser importante na identificação da variante folicular do CF e, inclusive, do próprio CF, no entanto, são necessários mais estudos para ratificar esses resultados^{3,6,10,17,28,33}.

O diagnóstico definitivo de CF só pode ser dado com a análise histológica após a tireoidectomia, a qual está sempre indicada. A sensibilidade e especificidade do exame de congelação

intra-operatório depende de uma série de fatores, incluindo a experiência do patologista, o número de cortes examinados e o tempo disponível para o patologista analisar adequadamente as amostras, lembrando que quanto mais material for utilizado neste exame, menos restará para fixação e inclusão na parafina¹⁴.

Quando realizada de maneira correta, a biópsia intra-operatória permite que o procedimento definitivo seja realizado logo na primeira intervenção, evitando uma segunda cirurgia ou uma cirurgia agressiva desnecessária. No entanto, é considerada uma técnica dispendiosa com uma relação custo-benefício ineficiente para o diagnóstico de CF.

ESTADIAMENTO DO CDT

O estadiamento clínico permite determinar uma estratégia de tratamento, bem como avaliar os resultados obtidos no seguimento dos pacientes. Várias classificações de estágio já foram propostas e grandes séries de casos avaliadas de modo retrospectivo, dentre elas: UICC/AJCC, EORTC, AGES, AMES, MACIS, Classificação clínica e de Ohio¹³.

Classificação	EORTC	UICC/AJCC	AGES	AMES	MACIS	CLINICAL CLASS	OHIO
Histologia	Todos	Todos	Papilar	Diferenciado	Papilar	Diferenciado	Diferenciado
Grau	Não	Não		Não	Não	Não	Não
Idade (anos)	Continua	< 45	Continua	< 41 homens < 51 mulheres	Continua	< 45	Não
Gênero (melhor prognóstico)	Sim (mulheres)	Não	Não	Sim (mulheres)	Não	Não	Não
Tamanho (cm)	Não	1 1-4 4	Continua	< 5 5	Continua	1 1-4 4	< 1,5 1,5-4,4 4,5
Invasão local	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Linfonodos	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
Metástases	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Multifocalidade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Doença residual	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; UICC: International Union Against Cancer; AJCC: American Joint Committee on Cancer; AGES: Age, Grade, Extrathyroid Extension and Size; AMES: Age, Metastases, Extrathyroid Extension and Size; MACIS: Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size.
Tabela adaptada de Brietley J. e cols. *Cancer* 1997;79:2418.

Tabela 2. Comparação dos diferentes fatores usados em sete diferentes classificações de estadiamento.

A classificação UICC/AJCC é determinada pelo sistema TNM (tumor, lymph nodes, metástases) incorporando idade ao diagnóstico e tipo histológico^{2,23,25}.

ESTÁGIO	IDADE < 45 ANOS	IDADE > 45 ANOS
1	Qualquer T e N, M0	T1, N0 e M0
2	Qualquer T e N, M1	T2 ou T3, N0, M0
3		T4 ou N1, M0
4		Qualquer T e N, M1

T = tamanho do tumor primário: T1: 1cm; T2: > 1cm e < 4 cm; T3: > 4cm; T4: extensão além da cápsula da tireóide.
N = linfonodos: N0: sem metástases para linfonodos; N1: metástases para linfonodos
M = metástases a distância: M0: sem metástases a distância; M1: metástases a distância

Tabela 4. Classificação TNM de extensão tumoral e classificação UICC/AJCC de estadiamento tumoral.

T (TUMOR)	N (METÁSTASES LINFONODAIS)	M (METÁSTASES DISTANTES)
T1 ≤ 2 cm (T1a ≤ 1 cm T1b 1-2 cm)	N0 ausentes	M0 ausentes
T2 2-4 cm	N1a metástases no nível VI	M1 metástases distantes
T3 > 4 cm limitado à tireóide ou com invasão extra-tireoidiana mínima	N1b metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior	
T4a invasão de subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou recorrente laríngeo		
T4b invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais		
Tx tamanho desconhecido sem invasão extra-tireoidiana	Nx linfonodos não avaliados	Mx não avaliado

Tabela 5. Parâmetros utilizados para a classificação TNM

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A excisão cirúrgica do tumor é o tratamento primário para CDT, e, em se tratando do CF, se estabelece com base na extensão tumoral. A tireoidectomia

total ou subtotal é o procedimento de escolha. O principal problema é que o diagnóstico definitivo do CF geralmente só é estabelecido com o paciente já operado, o que dificulta uma abordagem mais conservadora. Atualmente existe um consenso que defende que a lobectomia é adequada somente em dois casos: tumores menores que 01 cm, unifocal, sem invasão vascular nem exposição prévia a radiação ou CF minimamente invasivo inferior a 3-4 cm sem invasão vascular^{8,27,28,29}.

Em todos os outros casos a maioria dos estudos indica que a lobectomia é fator de risco independente para recorrência tumoral e, por isso, aconselham a realização de tireoidectomia total. Outra alternativa, em casos de tireoidectomia subtotal, com diagnóstico pós-operatório de CF, é associar a ablação com radioiodo (I^{131}) para ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos de câncer e tratamento de metástases^{1,27,28,29}. No entanto, sua efetividade é reduzida nos casos em que se deixa um lobo inteiro da tireoide, sendo recomendada, nesses casos, um segundo tempo cirúrgico para realização da tireoidectomia total.

O CF possui menor tendência de disseminação linfática do que o CP, logo o esvaziamento linfonodal só é indicado mediante forte suspeita de comprometimento linfonodal no pré ou intra-operatório. Os benefícios do esvaziamento central profilático são discutidos, e não há evidências de que reduzam os índices de recorrência ou mortalidade e ainda pode aumentar a morbidade pós-operatória. Alguns autores defendem o fato de permitir uma maior segurança no estadiamento do CF^{8,37}.

Quanto às metástases à distância do CF, a melhor opção terapêutica é a ressecção sempre que acessível. Deve-se associar o I¹³¹ nesses casos, ou utiliza-lo como monoterapia, sempre que as lesões sejam captantes de iodo^{27,28,29}. Em casos refratários ao tratamento com I¹³¹ a melhor opção é a radioterapia local^{1,8,37}.

Aproximadamente 80% dos pacientes são curados com o tratamento inicial, 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância. A chance de recorrência é maior nos primeiros 5 a 8 anos após o diagnóstico, sendo de 50% nos primeiros 5 anos, mas podem ocorrer várias décadas após o

tratamento inicial^{26,27,28}. Alguns pacientes apresentam uma doença agressiva, com diagnóstico tardio, quando já apresentam metástases, tumores grandes e invasivos. Para esses as chances de recorrência e morte aumentam drasticamente^{8,37}.

Os indicadores de prognóstico mais comumente associados com a recorrência da doença, metástase e morte incluem a idade do paciente, o subtipo histológico e a extensão do tumor no diagnóstico. Outros fatores como a graduação histopatológica e ploidia do DNA também foram propostos em algumas classificações. Recentemente, a extensão do tratamento cirúrgico e o uso da terapia adjuvante têm sido descritos como fatores importantes na evolução dos pacientes com CDT. O gênero também é apontado por alguns autores, sendo o sexo masculino considerado fator prognóstico negativo independente^{8,36,37}.

O tamanho do tumor e extensão da doença como fatores preditivos de uma evolução positiva ou negativa são unanimidades entre os autores, principalmente no que se refere à invasão local e às metástases à distância. Há controvérsias quanto à

inclusão de linfonodos cervicais ipsilaterais na classificação de risco. Quanto ao tipo histológico, o prognóstico dos carcinomas bem diferenciados do epitélio folicular da tireoide - papilares e foliculares - é excelente: a sobrevida aos 5 anos é de 94% em mulheres e 90% em homens ; aos 10 anos a sobrevida mantém-se em cerca de 90%. Pelo contrário, o prognóstico dos carcinomas indiferenciados (anaplásicos) é muito ruim: geralmente os doentes têm uma sobrevida inferior a um ano. O prognóstico dos carcinomas pouco diferenciados está entre o dos carcinomas bem diferenciados e o dos carcinomas anaplásicos²⁹.

O prognóstico dos CDT é favorável na maior parte das vezes, no entanto a doença pode ter um curso agressivo e 20% dos casos desenvolvem recorrência loco-regional ou metástases à distância. Pacientes com CF minimamente invasivo apresentam ótimo prognóstico. No entanto, pacientes com menos de 16 anos ou mais de 45 anos, tumor grande (> 1,5 cm), extensão tumoral além da cápsula tireoidiana ou comprometimento de linfonodos e determinados subtipos histológicos (células altas, células colunares e variante esclerosante difusa

no CP e amplamente invasivo ou pouco diferenciado no CF) são considerados de risco elevado²⁹.

A extensão da terapia inicial também pode determinar uma melhor ou pior evolução do CDT. Cirurgias menos conservadoras, para retirada da doença residual, a exploração de linfonodos cervicais, bem como o uso de radioiodo adjuvante e terapia supressiva de TSH, parecem determinar um prognóstico mais favorável.

Risco / Fator Prognóstico	T	N	M	Ressecção tumoral
Muito baixo risco	T1a ou T1b, único	N0	M0	completa
Baixo risco	T1 multifocal ou T2	N0	M0	completa
Alto risco	T3 ou T4	N1	M1	incompleta

Tabela 6. Estratificação de risco pós-operatório dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide baseada na ressecção tumoral e nas características do tumor definidas pela classificação do TNM.

SEGUIMENTO

O principal objetivo do seguimento pós-cirúrgico é a detecção precoce de doença recidivante ou persistente. A definição de um esquema mais efetivo é alvo de grandes debates na literatura. De forma geral, o monitoramento deve ser realizado através de exame clínico, exames de imagem (rastreamento corporal total com radioiodo e ultrassonografia

cervical) e da dosagem sérica de tireoglobulina (TG). Outros métodos podem ser adicionados conforme necessário, por exemplo, RX de tórax, tomografia computadorizada e o PET scan^{4,27,28,29}.

Na ausência de tecido tireoidiano normal, a TG é um marcador sensível e específico da presença de câncer, já que seus níveis devem ser virtualmente indetectáveis em pacientes com ablação total da tireoide. Sua detecção nesses pacientes indica doença residual ou recorrente³².

CONCLUSÃO

O CF além constitui a variante de mais difícil diagnóstico entre os CDT o que o torna de prognóstico ruim, em comparação com o CP. Até o momento não existe uma técnica diagnóstica confiável para diferenciar o adenoma folicular (benigno) do CF (maligno). A PAAF ainda é o método mais utilizado, mas somente a análise histopatológica da peça após tireoidectomia é capaz de definir o diagnóstico. Os vários marcadores citológicos moleculares em estudo não são úteis para aplicação clínica e diagnóstico pré-operatório do CF. A tireoidectomia total continua

sendo a técnica preconizada e mais utilizada na abordagem do CF. O esvaziamento linfonodal do CF só é recomendado mediante suspeita de acometimento linfonodal, não devendo ser realizado de forma profilática. A ablação do tecido tireoidiano no CF diminui a chance de recidivas e facilita o seguimento com tireoglobulina, embora muitos pacientes nem precisem dessa ablação para ter um bom prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBESINO, G.; GOLDFARB, M.; Et al. *Thyroid lobe ablation with radioactive iodine as an alternative to completion thyroidectomy after hemithyroidectomy in patients with follicular thyroid carcinoma: Long-term follow-up.* *Thyroid.* 2012;22:369–76.
2. BESIC, N.; ZGAJNAR, J.; Et al., *Is patient's age prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system?* *Thyroid.* 2005;15:439---48.
3. BOTAS, J.; VIDAL, C. *Grupos de riesgo en carcinomas diferenciados de tiroides.* *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(1):14-19.

4. BRASSARD, M.; BORGET, I.; Et al. THYRDIAG Working Group. *Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients.* J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1352–9.
5. CAMARGO, R.; TOMIMORI, E. *Uso da ultrassonografia no diagnóstico e seguimento do carcinoma bem diferenciado de tireoide.* Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5.
6. CARROLL, NM.; CARTY, SE. *Promising molecular techniques for discriminating among follicular thyroid neoplasms.* Surg Oncol. 2006;15:59–64.
7. CLERICI, T.; KOLB, W.; Et al. German Association of Endocrine Surgeons. *Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas.* Br JSurg. 2010;97:839–44.
8. EMERICK, GT.; DUH, QY.; Et al. *Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma.* Cancer. 1993;72:3287–95.
9. ESZLINGER, M.; PIANA, S.; MOLL, A.; Et al. *Molecular testing of thyroid fine-needle aspirations improves presurgical diagnosis and supports the histologic identification of minimally invasive follicular thyroid carcinomas.* Thyroid. 2015;25:401–9.
10. FREITAS, BC.; CERUTTI, JM. *Genetic markers differentiating follicular thyroid carcinoma from benign lesions.* Mol Cell Endocrinol. 2010;321:77–85.
11. GARCÍA, N. *El quiste tirogloso intratiroideo en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo solitario: a propósito de 2 casos.* An Pediatr(Barc).2015;82(5):360-366.
12. GARCÍA, A.; ANDREA, J.; Et al. *Metástasis craneal de carcinoma folicular de tireoides.* Medicina Clinica, 21 October 2014, Vol.143(8), pp.379-379.
13. GLOCKZIN, G.; HORNING, M.; Et al. *Completion Thyroidectomy: Effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer.* World J Surg. 2012;36:1168–73.
14. GOLBERT, L.; WAJNER, S.; Et al. *Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 n° 4 Agosto 2002.

15. HAUGEN, BR.; KANE, MA. *Approach to the thyroid cancer patient with extracervical metastases.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:987–93.
16. HWANG, HS.; ORLOFF, LA. *Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer.* Laryngoscope. 2011;121:487–91.
17. HYEON, J.; AHN, S.; SHIN, JH., Oh YL. *The prediction of malignant risk in the category atypia of undetermined significance/ follicular lesion of undetermined significance of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results.* Cancer Cytopathol. 2014;122:368–76.
18. KIRILLOV, V.; YUSCHENKO.; Et al. *Thyroid Carcinoma Diagnosis Based on a Set of Karyometric Parameters of Follicular Cells.*
19. MACIAL, R. *Tumorigênese molecular tiroideana.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 4 Agosto 2002.
20. MAGALHÃES, J. *Variante folicular do carcinoma papilar de tireoide.* Mestrado em medicina molecular da faculdade de medicina da Universidade do Porto. 2004.
21. MAIA, A.; WARD, L.; Et al. *Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro.* Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5.
22. MICCOLI, P. *Application of molecular diagnostics to the evaluation of the surgical approach to thyroid cancer.* Curr Genomics. 2014;15:184–9.
23. O'NEILL, CJ.; VAUGHAN, L.; Et al. *Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion.* Eur J Surg Oncol. 2011;37:181–5.
24. OZAKI, O.; NOTSU, T.; Et al. *Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland.* World J. Surg. 7, 181-185, 1983.
25. PACINI, F.; SCHLUMBERGER, M.; Et al. *Consenso europeo para el tratamiento de los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado del epitelio folicular.* Eur J Endourinol. 2006;14:787-803.
26. PACINI, F.; CASTAGNA, MG. *Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma.* Med Clin North Am. 2012;96:369–

83. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. *European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.* Eur J Endocrinol. 2006;154:787–803.
27. RÍOS, A.; RODRÍGUEZ, J.; Et al. *Are prognostic scoring systems of value in patients wit follicular thyroid carcinoma?* Eur J Endocrinol. 2013;169:821–7.
28. RÍOS, A.; PARRILA, J. *Treatment of Thyroid Follicular Carcinoma.* Rev. Cir. Esp, 2015; 93 (10): 611-618.
29. RÍOS, A.; RODRIGUÉZ, J. *Prognostic factors of follicular thyroid carcinoma.* Rev. Endocrinología y Nutrición, 2015; 62 (1): 11-18.
30. ROMERO, A.; DÍAZ, J.; Et al. *Carcinoma folicular de tiroides minimamente invasivo em idade pediátrica.* Rev Colomb Cacncerol 2010;14(3):169-174.
31. ROSÁRIO, P.; FAGUNDES, T.; Et al. *TSH Recombinante no Tratamento e Seguimento de Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide: Uso na Prática Clínica.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 49 n° 3 Junho 2005.
32. ROSÁRIO, P.; CARDOSO, L.; Et al. *Revisitando a Tireoglobulina Sérica no Seguimento de Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 n° 4 Agosto 2004.
33. SETHI, K.; SARKAR, S.; Et al. *Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer.* J Exp Ther Oncol. 2010;8:341–52.
34. SCHLUMBERGER, M., CATARGI, B.; et al. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer.* N Engl J Med. 2012;366:1663–73.
35. SOBRINO, P.; FERNANDÉZ, P. *Radiculopatía como forma de presentación de un carcinoma folicular de tiroides. Evolución a 10 años.* doi:10.1016/j.endonu.2010.10.014.
36. VERGILIUS, JF.; SONDERMANN, A. Et al. *Follicular thyroid carcinoma: retrospective study.* Rev. Col. Bras. Cir.
37. ZHANG, Y.; JÍA, S.; Et al. *A clinical study of all-trans-retinoid induced differentiation therapy of*

*advanced thyroid cancer. Med
Commun.*2007;28:251-5.

REVIEW ARTICLE

CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREÓIDE E TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Jonathan Ferreira Brito¹; Tiago Rodrigues Cavalcante²; Reginaldo Maia Junior³

RESUMO

O Carcinoma Papilífero de Tireóide é a neoplasia maligna mais comum da glândula tireóide. Sua associação com a Tireoidite de Hashimoto é reconhecida e investigada há seis décadas e muitos fatores dessa relação permanecem inexplicados. O objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre o Carcinoma Papilífero de Tireóide e a Tireoidite de Hashimoto. Foi realizada revisão integrativa de artigos que objetivavam compreender essa relação sob qualquer aspecto, fosse ele epidemiológico, histopatológico ou clínico. Foram avaliados 8 estudos no total e observado que todos compararam pacientes com ambas as condições e pacientes que apresentavam somente o câncer. Uma média de 33,3% dos pacientes com o carcinoma também apresentaram a tireoidite. Neste grupo a média de idade foi de 44,8 anos, houve uma predominância de 92,6% de pacientes do sexo feminino e dentre as variantes histológicas do carcinoma, a multicêntrica foi a mais associada à presença da tireoidite. Além disso foi observado uma tendência a tumores de menor diâmetro e menos invasivos. Há uma relação importante entre as duas doenças e uma origem ainda indeterminada para essa associação.

PALAVRAS CHAVE: Tireoidite; Doença de Hashimoto; Câncer de Tireóide

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins;

² Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins;

³ Cirurgião de Cabeça e Pescoço e Professor na Universidade Federal do Tocantins na disciplina Saúde do Adulto

PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Papillary Thyroid Carcinoma is the most common malignant neoplastic disease of the thyroid gland. Its association with Hashimoto's Thyroiditis is well known and has been studied for six decades. Many factors of this association remain unexplained. The main objective is to evaluate the association between the papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. It was held an integrative review of articles whose goal was to research this association under epidemiological, histopathological or clinical aspects. There were 8 studies evaluated and in all of them, patients with both conditions were compared with patients with the cancer only. An average of 33,3% of the patients with the carcinoma were also diagnosed with Hashimoto's thyroiditis. On the group with both diseases the average age of diagnosis was 44,8 years old, there was a predominance of 92,6% of female patients, and among the histological variations of the carcinoma, the multicentric variation was the most present in association with Hashimoto's thyroiditis. In addition, it was observed a tendency of smaller and less invasive tumors. There's a significant relation between both diseases and the origins of this relation are still unknown completely.

KEYWORDS: Thyroiditis; Hashimoto's Disease; Thyroid Cancer

INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide é a neoplasia endócrina mais comum (INCA, 2002), sendo o carcinoma papilífero a neoplasia maligna mais comum a se originar em tecido tireoidiano (GIRARDI et al., 2013). Sua incidência é estimada nos EUA em 30 a 60 casos por milhão de habitantes anualmente, média compatível com a média global (MACIEL, 1998). Apesar de serem considerados valores pequenos, especialmente se comparados com outras modalidades de carcinoma maligno – os carcinomas de tireóide representam 1% da incidência de neoplasias na população mundial (SEFERIN et al., 2013) – esta incidência tem aumentado muito nos últimos anos como demonstrado por Coeli (2005). Este aumento pode estar associado a avanços tecnológicos que permitem um diagnóstico precoce e essa hipótese é corroborada por estudos que demonstram um aumento na incidência mas uma redução na mortalidade global por carcinoma de tireóide, o que por sua vez é um fator associado diretamente ao diagnóstico precoce (COLONNA, 2002). Apesar da relativa alta incidência, a sobrevida média global dos pacientes diagnosticados é de 95%, sendo o carcinoma papilífero

reconhecidamente pouco invasivo e bem diferenciado (COELI, 2005).

A Tireoidite de Hashimoto por sua vez é a principal causa de hipotireoidismo em áreas onde não há deficiência de iodo (CAMBOIM et al., 2009). É doença auto-imune associada a incapacidade de linfócitos T de destruírem clones de linfócitos sensibilizados por antígenos tireoidianos (SEFERIN et al., 2013), gerando destruição imunomediada de folículos tireoidianos. É um distúrbio que afeta mais frequentemente mulheres que homens, numa proporção de 5:1, e a prevalência aumenta com a idade. (BRENTA et al., 2013).

Já desde a década de 1950 com o estudo de Dailey et al. (1955), é conhecida a associação entre as duas entidades e desde então busca-se compreender as bases histopatológicas que sustentam tal relação e quais as consequências que essa relação gera no âmbito do oferecimento de melhores possibilidades diagnósticas e terapêuticas aos pacientes acometidos por ambas as patologias. O presente artigo tem, portanto, o objetivo de, através de revisão integrativa, condensar os conhecimentos obtidos por

pesquisadores a fim de compreender globalmente essa relação.

MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos originais em plataforma LILACS/SciELO com as palavras-chave “papilífero” “hashimoto” e o operador booleano “AND” a fim de restringir a busca a textos que abordassem sob qualquer aspecto, seja ele histopatológico, epidemiológico ou clínico, a relação entre as duas entidades clínicas, a saber, o Carcinoma Papilífero de Tireóide (CPT) e a Tireoidite de Hashimoto (TH). Essa abordagem foi o único critério de inclusão utilizado. Após seleção e leitura dos artigos, foi realizada uma catalogação das variáveis utilizadas e aquelas que fossem comuns a dois ou mais artigos foram comparadas. As variáveis não compartilhadas foram compiladas e foram devidamente citadas neste estudo quando houve significância estatística. Após definição dos resultados, foi realizada análise crítica dos estudos selecionados e seus respectivos resultados

RESULTADOS

Foram encontrados 21 artigos e após avaliação preliminar dos resumos dos textos, foram selecionados 8, que preenchiam adequadamente o critério de inclusão, sendo excluídos 3 por duplicidade e 10 por não possuírem como escopo o estudo da relação entre carcinoma papilífero de tireóide e Doença de Hashimoto. Todos os trabalhos selecionados constituem estudos transversais retrospectivos com pequenas variações individuais em seus métodos, essencialmente no que diz respeito à forma de obtenção dos valores da variáveis analisadas.

Os oito estudos selecionados buscaram pacientes com diagnóstico de CPT e avaliaram a presença de TH associada. A partir daí definiram-se dois grupos: os pacientes com CPT isolada, ou seja, sem TH; e os pacientes com CPT + TH concomitante. Por fim, esses dois grupos foram comparados a partir da seleção de variáveis diversas.

Apenas as variáveis idade, sexo e a taxa de concomitância entre as doenças dentre os pacientes portadores do câncer estão presentes em todos os estudos. Em cinco, há avaliação da variante histológica do CPT; Em quatro, há comparação quanto ao diâmetro do tumor; A necessidade de

linfadenectomia por invasão linfonodal e ocorrência de invasão neurovascular foram considerados em dois dos estudos; e as variáveis: estágio clínico do CPT; estadiamento pelos parâmetros N e M; presença de cápsula; e expressão do fator de transcrição FOXP3 foram, cada qual, avaliadas em somente um estudo.

A porcentagem média entre todos os trabalhos avaliados da presença de TH em pacientes diagnosticados com CPT foi de 33,3% com máximo de 42,5% e mínimo de 25%.

Quanto à idade, não houve diferença significativa entre os dois grupos. A média de idade do grupo de pacientes que apresentou somente o CPT, dentre todos os estudos, foi de 44,3 anos. Os pacientes com CPT + TH tiveram uma média de idade de 44,8 anos.

Quanto ao sexo, foi observada uma predominância do sexo feminino com 81,7% dos casos de CPT isolado. Em 92,6% dos casos de concomitância, as pacientes eram do sexo feminino.

A variante histológica foi comparada entre os dois grupos mas somente Seferin et al. (2013) observou significância estatística entre os dois grupos quanto ao acometimento da

variante multicêntrica do CPT, que seria a variante mais associada à presença da TH. Os demais autores relataram uma possível tendência quanto a essa associação, sem no entanto estabelecer uma significância estatística sólida.

O diâmetro do tumor foi comparado em 4 dos estudos e em todos foi observado a associação entre tumores de menor diâmetro em pacientes que apresentam ambas as condições clínicas, mas somente Cordioli et al. (2013) demonstrou estatisticamente a relevância desses valores.

Percebeu-se uma tendência à multifocalidade em tumores associados à TH e no trabalho realizado por Cordioli et al. (2013), essa diferença foi estatisticamente significativa. A invasão neurovascular foi identificada como razoavelmente menor em pacientes CPT + TH, mas não se pode afirmar a existência de uma associação direta. Já a invasão linfonodal foi buscada em dois estudos e em ambos foi observada uma maior necessidade de linfadenectomia por invasão linfonodal no grupo de pacientes CPT + TH.

Apenas Girardi et al. (2015) realizou o estadiamento TNM dos tumores avaliados e avaliação de

estágio clínico da doença. Foi observada uma tendência a estágios mais precoces de evolução, com T1, N0 e M0 mais prevalentes no grupo CPT + TH e estádios T2, T3, T4, N1a, N1b e M1 mais prevalentes em pacientes com CPT isolada. Além disso 80,4% dos pacientes CPT + TH encontravam-se em estágio clínico I, contra 67,2% dos pacientes CPT isolado.

Camboim et al.(2009) decidiu considerar a presença de cápsula, observando que em pacientes com CPT sem TH, 50% dos tumores eram encapsulados, e em pacientes com CPT + TH apenas 16,7% do tumores apresentavam cápsulas. O teste de Fischer demonstrou a significância estatística desse valores.

Neves Junior et al. (2013), por sua vez buscou a associação entre a expressão do fator de transcrição FOXP3 e a relação entre o CPT e a TH e concluiu que o fator de transcrição está igualmente distribuído entre pacientes com CPT isolada e pacientes com CPT + HT.

DISCUSSÃO

Os estudos avaliados reforçam a noção de uma associação significativa

entre o CPT e a TH e de que ela representa uma maior chance de um prognóstico satisfatório e uma neoplasia menos invasiva. Diversos estudos como os de Loh et al.(1999) e Kashima et al.(1998) apresentam esta mesma noção otimista quanto à concomitância diagnóstica. Nesses estudos houve ainda o acompanhamento a longo prazo dos pacientes a fim de avaliar a taxa de recorrência do CPT, que foi avaliada como menor nos grupos CPT + TH. Essa variável não foi avaliada em nenhum dos estudos selecionados. Apesar de ainda existir certo debate quanto a este tema, com autores afirmando não haver diferença no prognóstico de pacientes CPT + TH (MUZZA et al., 2010), a hipótese inicial tem mais força, e todos os estudos avaliados nesta revisão a corroboram.

Um debate importante no meio científico diz respeito à origem desta associação. Nesse âmbito é importante recordar o papel de fatores imunológicos na gênese da neoplasia. O papel da inflamação na carcinogênese é notório e o microambiente tumoral é, por natureza, inflamatório (MAITRA; ABBAS, 2004). Este fato pode nos direcionar para a ideia de que o CPT nos casos de associação com a TH tem

sua gênese na própria TH. Vários estudos debatem esse assunto, mas não há conclusões definitivas. Existem sim, diversos marcadores tumorais como Gal-3, Hbme-1, Fn-1 e P63, que podem ter relação causal na associação entre as duas patologias como demonstrado por Prasad et al. (2004 apud SEFERIN et al., 2013). Tais marcadores podem atuar em diversos processos que se alterados promovem a carcinogênese, como a regulação da apoptose, por exemplo. Além disso, há uma associação já bem definida entre a apresentação de CPT + TH em pacientes com TH que expressam os oncogenes RET/PTC-1 e RET/PTC-3 (RHODEN et al., 2006 apud ALCANTARA-JONES et al., 2015)

Dentre os estudos revisados, apenas Neves Junior et al. (2015) buscou respostas dentro desta linha de pesquisa através da busca do FOXP3 – um fator de transcrição com papel ainda indefinido no desenvolvimento de alguns tipos de neoplasia, incluindo o CPT– nos dois grupos de pacientes a fim de encontrar um ponto de partida para compreender a diferença a nível celular entre o CPT isolado e o CPT + TH. Apesar do resultado não demonstrar diferenças entre os dois grupos indicando que a expressão do

FOXP3 está associado ao CPT independentemente da presença da TH, esse estudo representa um passo na busca pela compreensão desta relação.

A predominância do gênero feminino é condizente com a epidemiologia de ambas as doenças (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004), o que possivelmente gerou dificuldades na realização de uma análise comparativa entre a incidência por gênero entre os dois grupos de pacientes, já que a amostra de pacientes do gênero masculino em todos os estudos foi muito reduzida.

A variante histológica multicêntrica do CPT foi a mais observada em todos os estudos revisados que se propuseram a analisar essa variável. Esse dado tem muita relevância por ter sido pouco abordado em estudos internacionais e pode guiar futuras investigações quanto à origem dessa associação.

CONCLUSÃO

Observa-se uma relação clara entre as duas doenças estudadas. Existem, no entanto diversas incertezas na fundamentação de tal relação. Os estudos revisados corroboram em sua

maioria as noções já obtidas no meio científico no que se diz respeito a essa associação. A possibilidade da definição de um novo subtipo de CPT no futuro – aquele associado à TH – apresenta-se como bastante concreta por existirem características que diferenciam significativamente a evolução clínica do CPT isolado e do CPT + TH. No entanto, na prática clínica pouco ou nada muda. Não há estudos descrevendo possibilidades terapêuticas diferenciadas ou adaptadas a esse tipo de caso e tanto os métodos diagnósticos quanto os tratamentos descritos na literatura para o CPT são eficazes independente da presença da TH, que claro, estando presente exige abordagem apropriada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALCANTARA-JONES, D. M. de et al. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. *Radiol. Bras.*, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 148-153, jun. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842015000300006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.
2. BRENTA, G. et al. (Comp.). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 57, n. 4, p. 265-291, jun. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 01 maio 2016.
3. CAMBOIM, D. C. et al. Carcinoma papilífero da tireóide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 75-82, fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.
4. CAMPOS, L. A. A. F. et al. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 78, n. 6, p. 77-80, dez. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942012000600013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.

5. COLONNA, M. et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer*. Bruxelas, v. 38, n. 13, p. 1762-1768, set. 2002. Disponível em:
<[http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(02\)00110-7/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(02)00110-7/abstract)>. Acesso em 01 maio 2016.
6. CORDIOLI, M. I. C. V. et al. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 445-449, ago. 2013. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000600006>. Acesso em: 01 maio 2016.
7. DAILEY, M. E. et al. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch. Surg*. Chicago, v. 70, n. 2, p. 291-7, fev. 1955. Disponível em
<<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=552187>>. Acesso em: 01 maio 2016.
8. GIRARDI, F. M.; BARRA, M. B.; ZETTLER, C. G. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease?. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 81, n. 3, p. 283-287, jun. 2015. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942015000300283&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.
9. INCA. Ronaldo Corrêa Ferreira da Silva (Ed.). Câncer de Tireóide. *Revista Brasileira de Cancerologia*, São Paulo, v. 48, n. 2, p.181-185, abr. 2002. Trimestral. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/pdf/conduas1.pdf>. Acesso em 01 maio 2016.
10. KASHIMA, K. et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. New Rochelle, NY, v. 8, n. 3, p. 197-202, mar. 1998.
11. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.. *Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
12. LOH, K. C. et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 84, n. 2, p. 458-463, mar. 1999. Disponível em:

<<http://press.endocrine.org/doi/ref/10.1210/jcem.84.2.5443>>. Acesso em 01 maio 2016

13.MACIEL, R. M.B.. Carcinoma diferenciado da tireóide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 299-305, ago. 1998.

Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301998000400011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 maio 2016.

14.MAITRA, A.; ABBAS, A. K. O Sistema Endócrino. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.. *Robbins & Cotran: Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

15.MUZZA, M. et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol.*, Oxford, v. 72, n. 5, p. 702-708, mai. 2010. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x/epdf>>. Acesso em 03 maio 2016.

16.NEVES JUNIOR, M. P. et al. Carcinoma papilífero da tireóide e suas variantes histológicas associados à

tireoidite de Hashimoto. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, p. 389-393, out. 2009. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000500008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.

17.NEVES JUNIOR, M. P. et al. FOXP3 expression in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 283-287, ago. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442013000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 maio 2016.

18.PRASAD, M. L. et al. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology*. Londres, v. 45, n. 1, p. 39-46, jul. 2004.

19.SEFERIN, M. R. et al. Associação entre tireoidite de Hashimoto e as várias formas de apresentação do carcinoma bem diferenciado da tireóide. *Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço.*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 98-101, abr. 2013.

Disponível em

<<http://www.sbccp.org.br/wp->

content/uploads/2014/11/REVISTA-
SBCCP-42-2-artigo-07.pdf>. Acesso
em 01 maio 2016.

REVIEW ARTICLE

CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL: UM PANORAMA ATUAL

Carolina Nimritcher Valle¹, Renata Moreira Marques Passos², Jéssica Thaís Campos Lopes Gonçalves³, Camila Gomes⁴, Argemiro Manuel Torres Novaes Bastos⁵, Virgílio Ribeiro Guedes⁶

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) representa o tumor mais frequente dentre todos dos cânceres localizados na topografia de cabeça e pescoço. Segundo o Ministério da Saúde, a estimativa é que em 2007 cerca de 10,91 casos de câncer de boca foram diagnosticados para cada 100.000 homens e 3,58 para cada 100.000 mulheres. Este presente estudo é uma revisão da literatura, que foi baseado, e posteriormente construído, através da análise de dados, levantados na literatura, sobre o tema abordado. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio, exclusivamente, das bases de dados da Pubmed, Scielo e LILACS, onde selecionou bibliografias entre os anos de 2001 a 2016. O câncer da cavidade oral, apesar de todos os avanços relacionados às técnicas de tratamento, ainda apresenta um prognóstico desfavorável, com elevadas taxas de mortalidade. O câncer de boca é uma patologia incidente mundialmente, sendo representada, principalmente, através do carcinoma espinocelular. Por isso, se faz necessário o seu estudo, para que assim, o diagnóstico e tratamento precoce sejam prontamente instituídos.

Palavras chave: Câncer de boca; Neoplasia; Saúde; Diagnóstico; Prevenção; Tratamento.

1,2,3,4,5 - Graduandos do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins.

6- Professor orientador: Mestrando em ciências da Saúde e Professor da Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: ACTUAL OVERVIEW

ABSTRACT

Squamous Cell Carcinoma (SCC) is the most frequent tumor among all cancers located in the topography of the head and neck. According to the Ministry of Health, it is estimated that in 2007 about 10.91 cases of oral cancer were diagnosed for each 100,000 men and 3.58 for each 100,000 women. This study is a literature review, which was based, and later created, through data analysis, raised in the literature on the topic discussed. Literature searches were performed using exclusively Pubmed, Scielo and LILACS databases, which selected bibliographies between the years 2001-2016. The oral cancer, despite all the advances related to treatment techniques, still has a poor prognosis, with high mortality rates. Oral cancer is an incident worldwide disease and is represented mainly by squamous carcinoma. Therefore, its studies are necessary, so that the early diagnosis and treatment can be promptly institute.

Keywords: Oral Cancer; neoplasia; Health; Diagnosis; Prevention; Treatment

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) representa o tumor mais frequente dentre todos dos cânceres localizados na topografia de cabeça e pescoço. Segundo o Ministério da Saúde, a estimativa é que em 2007 cerca de 10,91 casos de câncer de boca sejam diagnosticados para cada 100.000 homens e 3,58 para cada 100.000 mulheres¹⁹.

O CEC tem demonstrado forte associação com a presença do vírus papiloma humana (HPV 16), constituindo, atualmente, um fator de risco adicional para o desenvolvimento deste tipo de tumor²⁶. Apresenta maior incidência entre as faixas etárias de 50 a 60 anos e uma predileção em localizar na região de língua e assoalho bucal⁶.

A etiopatogenia está relacionada com a presença de múltiplos fatores carcinogênicos atuando sobre o epitélio normal, o que resulta em um processo de displasia, a qual se

caracteriza pela presença de atipias celulares e na perda da estratificação normal do tecido⁶.

Dentre os agentes carcinogênicos o fumo apresenta importante função na etiologia de tal patologia, visto que em sua composição há presença de alcatrão e nicotina, substâncias carcinogênicas, aumentando em duas vezes o risco para desenvolver tal neoplasia. Além disso, a associação entre fumo e etanol eleva em 141 vezes a possibilidade de adquirir essa patologia⁶.

No quadro clínico do carcinoma de células escamosas o sinal mais clássico é uma lesão ulcerada persistente, normalmente com endurecimento e infiltração periférica, podendo estar ou não associada à manchas avermelhadas ou esbranquiçadas e a vegetações²². Com isso, todos os pacientes com lesões de mucosa de origem desconhecida e duração maior que 2 semanas deve ter

um acompanhamento especial como um especialista²⁶.

O câncer da cavidade oral, apesar de todos os avanços relacionados às técnicas de tratamento, ainda apresenta um prognóstico desfavorável, com elevadas taxas de mortalidade. Segundo Sessions et al. (2002) a sobrevida ainda continua sendo baixa, cerca de 48% (sobrevida global) e 57% (sobrevida específica para a doença) em 5 anos¹⁹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este presente estudo é uma revisão da literatura, que foi baseado, e posteriormente construído, através da análise de dados, levantados na literatura, sobre o tema abordado. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio, exclusivamente, das bases de dados da Pubmed, Scielo e LILACS.

Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2001 a 2016, sendo esses, escritos em inglês ou português.

Devido as diferentes formas de indexação, nas bases de dados bibliográficas avaliadas, optou-se por não usar controle do vocabulário. Com isso, possibilitou a análise de uma maior gama de referências envolvendo o tema em estudo.

Foram incluídos no estudo os artigos originais, realizados com humanos, relato de caso, artigo de revisão, contemplando ensaios clínicos randomizados e controlados, e nos quais, foram avaliados os seguintes desfechos: epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, tratamento, prognóstico e seguimento. Artigos que apresentavam duplicidade nas bases de dados avaliadas foram excluídos do presente estudo.

Após aplicação de um método criterioso, para seleção dos

estudos, foram definidos os artigos que compõem o nosso trabalho. Vale salientar, que foram excluídos do estudo, as pesquisas que não se enquadraram dentro do padrão adotado por essa revisão, já descrito acima.

REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia

Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço é um grupo composto por variadas neoplasias que possuem etiologia anatômica da superfície mucosa da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, seios e outros locais dentro do trato digestivo superior. Atualmente, representa uma patologia bastante incidente e com altas taxas de mortalidade, sendo, respectivamente, em volta de 54.000 e 271.000 por ano¹⁴.

Um estudo, realizado nos EUA, com pacientes com idade inferior a 45 anos, demonstrou que os cânceres

de cavidade oral e de orofaringe são mais incidentes em indivíduos com ascendência Africana, sendo estes, responsáveis por 13% dos casos diagnosticados¹⁴.

No Brasil, segundo Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de boca e de orofaringe representam as neoplasias mais incidentes na cabeça e pescoço, acometendo cerca de 390 mil novos casos por ano. Dentre estas, a maior parcela é representada, também, por neoplasias epiteliais do tipo carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular (CEC), sendo responsável por cerca de 95% dos tumores de boca¹⁹.

O câncer de boca e de orofaringe representa a quinta neoplasia mais incidente entre homens (9,2% dos casos de câncer) e a sétima entre as mulheres (3,6% dos casos), excluindo o câncer de pele. Além disso, apresenta uma variação da sua frequência dentro

do território brasileiro, sendo mais elevada em determinadas localidades quando comparadas as demais, como é o caso da região Sul e o Sudeste¹⁹.

O carcinoma espinocelular, no Brasil, apresenta uma maior prevalência na raça branca, gênero masculino e na faixa etária de 50 a 60 anos. Outro fator interessante associado a esse tipo de tumor é a incidência relacionada à sua localização, que geralmente ocorre na língua e assoalho bucal⁶. Além disso, o CEC está frequentemente associado com os fatores de risco do tabagismo ou consumo de álcool, tendo tais atividades, uma frequência mais elevada entre pacientes do sexo masculino e acima de 50 anos⁶.

Fatores de Risco

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral apresenta

diversos fatores facilitadores de sua iniciação, assim como alguns fatores de risco capazes de aumentar a probabilidade do desenvolvimento neoplásico. A exposição a fatores de risco ambientais, relacionada ao processo de industrialização, além das disparidades sociais, contribuem para a distribuição epidemiológica dos diversos tipos de câncer no Brasil²⁵.

Dentre os fatores de risco clássicos, destacam-se o álcool e o tabagismo. Segundo Gupta; Metgud (2013), o câncer bucal é, em grande parte, atribuível a agentes cancerígenos ambientais. Dessa forma, a maioria das neoplasias em cavidade oral pode ser facilitada por hábitos como o álcool e o tabagismo, principalmente se combinados. Majchrzak et al. (2013) mostraram em seus estudos que, em países onde a noz de betel é frequentemente mastigada, como em Taiwan, pacientes jovens representam 16% e 28% de todos os pacientes com

câncer de língua. Wollf; Follmann; Nast (2012) concordam com esse ponto de vista, e em um estudo elaborado, mostraram que em casos de carcinoma de células escamosas de cavidade oral, o odds ratio (OR) é de 19,8 para os fumantes em comparação com os pacientes que nunca fumaram, e 5,9 para o consumo de álcool (> 55 drinks/semana). A combinação de tabaco e álcool leva a um efeito de multiplicação (OR = 177).

Em contraste a esse ponto de vista, Majchrzak et al. (2013) relatam que os pacientes mais jovens muitas vezes não apresentam os tradicionais fatores de risco de álcool e/ou exposição ao tabaco. Isso nos leva a suspeitar que outros potenciais agentes, tais como fatores inerentes genéticos, infecções virais e outros fatores de risco comportamentais podem estar envolvidos no processo de carcinogênese.

Em seus estudos, Wollf; Follmann; Nast (2012) ressaltaram a faixa etária como fator de risco primordial para a neoplasia epidermóide em cavidade oral. Segundo estes autores, o câncer de cavidade oral é mais frequente em homens entre 55 e 65 anos e em mulheres entre 50 e 75 anos. Majchrzak et al. (2013) também demonstram em seus estudos o papel da idade no câncer de células escamosas de cavidade oral. Para eles, o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço é primariamente uma doença de adultos mais velhos. Porém, ressaltam que estudos epidemiológicos têm mostrado um aumento constante na incidência desses cânceres em adultos jovens (idade entre 18-45 anos), especialmente em cânceres de orofaringe e cavidade oral. Sassi et al. (2009) realizaram uma revisão que concluiu que a idade média dos pacientes é de 60 anos, e 95% dos casos ocorrem após os 45 anos de idade.

Numerosos relatos de carcinoma espinocelular concluíram que a doença foi mais agressiva e com pior prognóstico em adultos jovens do que em pacientes de idade mais avançada. No entanto, nos resultados de estudos mais recentes, como os de Gilroy et al., Goldenberg et al. ou Hafkamp et al. não foram encontradas quaisquer diferenças significativas nos resultados entre grupos de idades diferentes idades¹⁴.

Além da idade, Gaetti-Jardim et al. (2010) mostraram que outro fator de risco inerente ao paciente é o sexo. Em seus estudos, estes autores afirmam que o carcinoma de células escamosas de cavidade oral tem maior predileção pelo sexo masculino. Para os autores, a proporção homem:mulher no câncer de boca é de 8:1 na população abaixo de 60 anos e de 3:1 na população acima de 60 anos.

Outros fatores de risco para câncer oral incluem dieta, índice de massa corporal, higiene oral, e infecções

virais. Os oncogenes virais desempenham um papel central no desenvolvimento neoplásico em cavidade oral. Grupta; Metgud, (2013) realizaram uma revisão a respeito do papel de partículas virais no processo de oncogênese em neoplasias de células escamosas em cavidade oral. Um dos principais vírus que representa um fator de risco para estas neoplasias são os papilomavírus (HPV), implicados comumente na iniciação e progressão do câncer, sendo que a expressão de sua atividade parece ser fundamental para a transformação neoplásica. Genótipos o como HPV do tipo 1, infectam as células epidérmicas, enquanto que HPVs do tipo 6, 11, 16, e 18 infectam as células epiteliais da cavidade oral e outras superfícies mucosas¹¹.

Outros vírus também desempenham um papel importante na oncogênese do câncer de boca. Além do HPV, os mais comumente implicados na transformação são os vírus do grupo

herpes, os adenovírus e os vírus da hepatite C¹¹.

Segundo Sassi et al. (2009), os principais fatores de risco para CEC de boca são o álcool e o tabaco. Porém, estudos recentes sugerem a associação desta neoplasia com o uso de maconha. Segundo tais pesquisas, a maconha contém substâncias químicas carcinogênicas, como o alcatrão, considerado como fator de risco para câncer de boca. Além disso, a fumaça da maconha acarreta a inalação três vezes maior de partículas e a retenção 33% maior delas no trato respiratório, em relação à fumaça do cigarro. Ainda nesta pesquisa, os autores pontuam que a maioria dos jovens com câncer de boca não relata história familiar de carcinoma espinocelular²².

Além dos fatores de risco previamente discutidos para CEC, existem vários outros elementos que podem desempenhar um papel importante na carcinogênese, incluindo

estados de imunodeficiência crônica (como por exemplo, a síndrome de Bloom, síndrome de Wiskott-Aldrich), regimes de imunossupressão após transplante de órgão, e anemias existentes nas síndromes de Patterson Kelly e Plummer Vinson. Além disso, a anemia Fanconi, uma síndrome autossômica recessiva causada por defeitos de reparo do DNA, está associada a um elevado risco de malignidade das neoplasias de boca em pacientes jovens. As dietas ricas em frutas e vegetais e óleos de peixe são geralmente inversamente correlacionadas com menor risco de câncer oral¹⁴.

Quadro Clínico

O quadro clínico do CEC parece não apresentar características distintas, qualquer que seja a idade do paciente. O sinal mais clássico é uma lesão ulcerada persistente, normalmente com endurecimento e infiltração

periférica, podendo estar ou não associada a manchas avermelhadas ou esbranquiçadas e a vegetações. Tais lesões ocorrem com maior frequência na língua, mais comumente na borda posterior²².

Segundo Gaetti-Jardim et al. (2010), o carcinoma epidermóide de cavidade oral pode apresentar-se como uma lesão exofítica ou endofítica, que em um estágio mais inicial pode ser caracterizada como uma lesão leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica. Algumas evidências clínicas auxiliam no diagnóstico do carcinoma de células escamosas, tais como as lesões que não cicatrizam espontaneamente em 15 dias, de base cartonada, lesões ulceradas de bordas evertidas e endurecidas, com ausência de halo eritematoso e indolores no início⁶.

Dessa forma, alguns autores defendem que todos os pacientes com lesões de mucosa de origem

desconhecida e duração maior do que duas semanas devem ser imediatamente encaminhados para um especialista.

Essas lesões incluem:

- Manchas brancas ou manchas vermelhas em qualquer região da mucosa oral;
- Ulceração ou defeito mucosa;
- Edema em qualquer parte da cavidade oral;
- Afrouxamento de um ou mais dentes por razão desconhecida, não relacionados com doença periodontal;
- Sensação persistente de corpo estranho, principalmente quando unilateral;
- Dor em região bucal;
- Disfagia ou odinofagia;
- Dificuldades ou alterações na fala;
- Redução da mobilidade da língua;

- Dormência da língua, dentes ou lábios;
- Sangramento de origem desconhecida;
- Edema em região do pescoço;
- Halitose²⁶

É importante a realização do exame físico de toda a região cervical já que, segundo Majchrzak et al. (2013), os carcinomas de células escamosas relacionados ao HPV de alto risco tendem a apresentar doença com linfonodos positivos.

Diagnóstico

Além da caracterização do quadro clínico, através de anamnese e exame físico bem realizados, para excluir tumores secundários, os pacientes submetidos a um diagnóstico primário de câncer de cavidade oral também devem ser examinados por um otorrinolaringologista e o acesso a um

especialista em endoscopia deve ser considerado²⁶.

Segundo alguns autores, a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) devem ser realizadas. A secção panorâmica é uma das ferramentas básicas no diagnóstico e esta deve ser obtida antes do início da terapia tumoral específica. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) não desempenha nenhum papel no diagnóstico primário da extensão local de um câncer de cavidade oral. Os pacientes com câncer de cavidade oral avançado (estágio III, IV) devem ser submetidos a tomografia computadorizada do tórax para avaliação de envolvimento pulmonar²⁶.

Para os pacientes com suspeita de recorrência do tumor e pacientes em que a TC e/ou RMN foram inconclusivas, pode ser realizada PET-TC. De acordo com os resultados de uma meta-análise, no diagnóstico de recorrência de tumor, o PET-CT possui

sensibilidade mais elevada (80%) do que a combinação de TC e/ou RMN (75% e 79%) (11); já a especificidade (86%) é reduzida por muitos resultados falso-positivos em lesões inflamatórias. No entanto, a Fluoro-desoxiglicose (FDG)-PET, parece ser mais confiável do que a TC e/ou ressonância magnética, com sensibilidade de 100% e especificidade de 71%. Tumores primários não detectados previamente e metástases à distância também podem ser diagnosticados de forma mais confiável com PET-TC do que com TC ou ressonância magnética²⁶.

Gaetti-Jardim et al. (2010) ressaltaram em seus estudos a importância do diagnóstico precoce, já que muitas vezes a demora do paciente em procurar atendimento, além da falta de treinamento dos profissionais para o diagnóstico, levam a um prognóstico mais desfavorável.

Isto nos leva a pensar na importância de protocolos de

atendimento a pacientes portadores de lesões bucais, sobretudo no que tange a efeitos deletérios dos tratamentos destas patologias, como os inúmeros resultados clínicos encontrados após radioterapia de cabeça e pescoço. Hinerman et al. (2006) observaram que, em pacientes irradiados submetidos a extrações dentárias, 26% apresentaram complicações moderadas, como exposição óssea, necrose de tecidos moles, fístulas, e 15% apresentaram complicações severas como é o caso da osteorradiocrecrose.

Tratamento

Wolff; Follmann; Nast (2012) afirmam em sua pesquisa que não foram encontrados estudos com fontes concretas para estabelecer o melhor tratamento para o câncer de cavidade oral. Um grande número de estudos descreveram as taxas de sobrevivência ou qualidade de vida após a cirurgia e após a radioterapia, contudo,

nenhuma recomendação de terapia pode ser feita, devido a deficiências na sua concepção ou conduta.

O estágio clínico do tumor (Tabelas 1, 2, 3 e 4) têm grande influência no tipo de conduta. Entretanto, não existe um tratamento específico para o câncer de cavidade oral. Este deve ser decidido através de análise individual do paciente por uma equipe interdisciplinar^{7,26}.

Tabela 1 - Classificação TNM dos tumores de lábio e cavidade oral: Tumor Primário

	T - Tumor Primário
O tumor primário não pode ser avaliado	TX
Não há evidência de tumor primário	T0
Carcinoma in situ	Tis
Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão	T1
Tumor com mais de 2 cm e até 4cm em sua maior dimensão	T2
Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão	T3
(Lábio) Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, ou pele da face (queixo ou nariz) (Cavidade oral) Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seios maxilares ou pele da face	T4a
(Lábio e cavidade oral): Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigóides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna	T4b

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM:

classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Tabela 2 - Classificação TNM dos tumores de lábio e cavidade oral: Linfonodos Regionais

	N – Linfonodos Regionais
Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	NX
Ausência de metástase em linfonodos regionais	N0
Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão	N1
Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão	N2a
Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão	N2b
Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão	N2c
Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.	N3

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Tabela 3 - Classificação TNM dos tumores de lábio e cavidade oral: Metástases

	M – Metástases
A presença de metástase à distância não pode ser avaliada	MX
Ausência de metástase à distância	M0
Metástase à distância	M1

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Tabela 4 - Estadiamento dos tumores de lábio e cavidade oral

M0	N0	Tis	Estádio 0
M0	N0	T1	Estádio I
M0	N0	T2	Estádio II
M0	N1	T1, T2	Estádio III
M0	N0, N1	T3	
M0	N2	T1, T2,	Estádio IVA
		T3	
M0	N0, N1,		
	N2	T4a	
M0	N3	Qualqu	Estádio IVB
		er T	
M0	Qualqu		
	er N	T4b	
M1	Qualqu	Qualqu	Estádio IVC
	er N	er T	

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

A cirurgia deve permanecer como terapia de escolha para o CEC bucal, e deve sempre incluir toda a lesão tumoral^{16,20}. A margem de tecido livre de tumor, de acordo com o Ministério da Saúde (2001), deve ser de mínimo de 1,0 cm em todas as direções,

devendo ser sempre confirmada no ato cirúrgico por exame de congelação. Outros estudos afirmam que uma margem segura corresponde a 5mm ou mais^{9,26}.

Segundo Wolff; Follmann; Nast (2012), em 20% a 40% dos casos de câncer da cavidade oral, existe metástase oculta para os nódulos linfáticos cervicais. Já segundo Brener et al. (2007) essa porcentagem varia de 10% a 26%. Os níveis cervicais I, II e III são quase sempre afetados e o nível V muito raramente²⁶.

Todos os pacientes com estado clinicamente normais dos linfonodos (cN0), independentemente da sua categoria T, devem ser submetidos a esvaziamento cervical eletivo²⁶. Nos pacientes com metástase cervical, é indicado realizar o esvaziamento radical modificado quando houver apenas um linfonodo metastático e sem extravasamento capsular. Quando houver mais de um

linfonodo metastático ou extravasamento capsular, é necessário incluir, no tratamento cirúrgico, o esvaziamento cervical radical¹⁶.

Doença avançada da cavidade oral é melhor gerida com terapia multimodal. A radioterapia pós-operatória ou radioquimioterapia é aconselhável no caso de tumores avançados (T3/T4), em caso de margem de ressecção estreita ou positiva, invasão perineural, comprometimento de linfonodos, ou incapacidade de submissão à cirurgia^{4,7,26}.

A radiação pré-operatória pode ser empregada em alguns casos, para diminuir a massa de tumor e, portanto, facilitar a sua ressecção. Contudo, ela está associada a uma taxa mais elevada de complicações pós-operatórias. Por estas razões, a maioria dos centros executam a cirurgia seguida de radioterapia pós-operatória^{4,7}.

Já a indicação da quimioterapia costuma ser uma escolha

paliativa, ficando restrita a lesões extensas e irressecáveis^{4,5}. Entretanto, não se tem verificado redução na taxa de mortalidade ou melhora no prognóstico com a sua realização⁴.

Prognóstico e seguimento

A sobrevida do câncer de cavidade oral é baixa, variando de 30-57% para sobrevida global, e 43-60% para sobrevida específica para a doença em 5 anos, segundo diferentes estudos^{1,3,23}. As perspectivas de recuperação são muito mais favoráveis (cerca de 70%) se o tumor é detectado em um estágio inicial (T1/T2). A taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes cujos cânceres são descobertos mais tarde (T3/T4) é de 43%²⁶. Um estudo retrospectivo com 335 pacientes feito por Pandey et al. (2016) mostrou sobrevida livre de doença média de 13 meses, e sobrevida global média de 30 meses, em pacientes com tumores operáveis.

Além disso, o prognóstico é bastante variável a depender da região anatômica afetada, como mostra a tabela 5.

Tabela 5: Sobrevida de acordo com o estadiamento tumoral

IV	III	II	I	Sítio Primário
0-26	10-50	26-77	35-85	Língua oral
0-15	21-43	40-64	58-75	Assoalho da boca
0-10	17	41	73	Rebordo gengival
0-18	20-27	44-65	77-83	Mucosa jugal
0-10	46,5	57,8	70	Área retromalar
0-30	20-40	40-60	60-80	Palato Duro

Fonte: Ministério da Saúde; Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Rotinas Internas do INCA. Rio de Janeiro: INCA; 2001.

Cerca de um quinto dos pacientes tratados com câncer de cavidade oral experimentam uma recorrência local do tumor. A recorrência é diagnosticada dentro de 2 anos em 76% dos casos e em 11% dos casos durante o terceiro ano após a

conclusão do tratamento primário²⁶. Em um estudo realizado por Matos et al. (2014) observou-se que a espessura tumoral superior a 10 mm representa um fator de risco para a recorrência precoce.

Segundo Montoro, et al. (2014) apenas as variáveis: metástase cervical, radioterapia pós-operatória e margens comprometidas têm significância estatística no prognóstico da doença. Contudo, segundo uma revisão feita por Taghavi e Yazdi (2015) as variáveis idade, sexo, uso de tabaco/álcool, estadiamento, recorrência, parâmetros histológicos e a presença de marcadores moleculares também possuem influência no prognóstico desta patologia. Resultado este, similar ao descrito por Almeida, et al. (2011)

Mesmo em pacientes assintomáticos, o intervalo máximo entre as visitas de acompanhamento deve ser mensal no primeiro ano,

trimestral no segundo, semestral após o terceiro, e anual após o quinto ano¹⁶.

Este acompanhamento é necessário para a detecção precoce de recidiva da lesão primária ou metastática. Este exame deve incluir, segundo o Ministério da Saúde (2001):

- Manchas brancas ou manchas vermelhas em qualquer região da mucosa oral;

- Inspeção e palpação da cavidade bucal e cadeias linfáticas cervicais;

- Avaliação do estado geral do paciente (qualidade de vida/ganho ponderal);

- Radiográfica simples (RX) de tórax, realizada anualmente;

- Esofagoscopia, realizada anualmente - pesquisa de segundo tumor primário no trato aerodigestivo superior;

- Laringoscopia indireta - pesquisa de segundo tumor primário, no trato aerodigestivo superior.

CONCLUSÃO

Cânceres da cavidade oral representam grande parte dos tumores malignos de cabeça e pescoço e apresentam desafios para limitar morbidade e maximizar a chance de cura. A grande maioria são carcinomas de células escamosas, sendo o tabaco o fator causal mais comum. A revisão ressalta a importância do diagnóstico precoce de lesões de câncer bucal, e do estabelecimento do tratamento a fim de reduzir a propagação do tumor e oferecer melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFFONSO, V. R. et al. Peritumoral infiltrate in the prognosis of epidermoid carcinoma of the oral cavity. **Braz. j. otorhinolaryngol**, vol.81, n.4, pp.416-421, 2015.
2. ALMEIDA, F. C. S. et al. Fatores Prognósticos no Câncer de

- Boca. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p.471-478, 2011.
3. BONFANTE, G. M. S. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, vol.30, n.5, pp.983-997, 2014.
4. BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Rev Bras Cancerol**, 53(1):63-9, 2007.
5. FRANCIO, F. F. et al. Perfil epidemiológico de portadores de carcinoma bucal do Serviço de Estomatologia. **Revista PUCRS Saúde**, 20(55), maio, 2012.
6. GAETTI-JARDIM, E. C. et al. Carcinoma de células escamosas de grandes dimensões. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 31, n. 2, p.09-13, dezembro, 2010.
7. GENDEN, E. M. et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 267, p.1001-1017, janeiro, 2010.
8. GILROY, J. S. et al. Impact of young age on prognosis for head and neck cancer: a matched-pair analysis. **Head & Neck**, 27:269-73, 2005.
9. GIRARDI, F. M. et al. Correlação entre dados clínico-patológicos e margens cirúrgicas em pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 2, p.190-195, 2013.
10. GOLDENBERG, D.; BROOKSBY, C.; HOLLENBEAK, C. S. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. **Oral Oncol**, 45:e57-61, 2009.

11. GUPTA, K.; METGUD R. Evidences Suggesting Involvement of Viruses in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Pathology Research International**, India, v. 7, n. 4, p.321-332, out. 2013.
12. HAFKAMP, H. C.; MANNI, J. J.; SPEEL E. J. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. **Acta Otolaryngol**, 124:520–6, 2004.
13. HINERMAN, R.W. et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. **Head & Neck**, 26: 984-94, 2006.
14. MAJCHRZAK, E. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. **Radiol Oncol**, Poland, v. 48, n. 1, p.1-10, mar. 2013.
15. MATOS, L. L. et al. Espessura tumoral como fator de risco independente para a recorrência precoce em portadores de carcinomas espinoceulares da cavidade oral. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 43, n. 1, p.6-11, 2014.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Rotinas Internas do INCA. Rio de Janeiro: INCA; 2001.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de. Carcinoma Epidermóide de Cabeça e Pescoço: Condutas do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 4, p.361-376, 2001.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.
19. MONTORO, J. R. M. C. et al. Fatores prognósticos no carcinoma

- espinocelular de cavidade oral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 6, p.861-866, janeiro, 2008.
20. OMURA, K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. **International Journal Of Clinical Oncology**, v. 19, n. 3, p.423-430, junho, 2014.
21. PANDEY, A. et al. Outcome of operable oral cavity cancer and impact of maintenance metronomic chemotherapy: A retrospective study from rural India. **South Asian J Cancer**, India, v. 5, n. 2, p.52-55, 2016.
22. SASSI, L. M.; OLIVEIRA, B. V.; PEDRUZZI, P. A. G.; RAMO, G. H. A.; STRAMANDINOLI, R. T.; GUGELMIN, G. et al. Carcinoma espinocelular de boca em paciente jovem: relato de caso e avaliação dos fatores de risco. **Rev Sul-Bras Odontol**, 7(1):105-9, março, 2010.
23. SESSIONS, D. G. et al. **Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope**, v.112, p.616-625, 2002.
24. TAGHAVI, N.; YAZDI, I. Prognostic Factors of Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical, Histologic, Genetic and Molecular Concepts. **Archives Of Iranian Medicine**, v. 18, n. 5, p.314-319, maio, 2015.
25. TEIXEIRA, A. K. M. et al. Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal: um Estudo Epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Ceará, v. 3, n. 55, p.229-236, maio, 2009.
26. WOLFF, K.; FOLLMANN, M.; NAST, A. The Diagnosis and Treatment of Oral Cavity Cancer: Clinical practice guideline. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 109, n. 48, p.829-835, 2012.

ANALGESIA EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA

José Carlos Carvalho Miele Junior, Samuel De Souza Ferreira¹, Múcio José Breckenfeld Lopes
Fernandes²

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo investigar e pesquisar a importância, os principais e mais eficazes métodos de sanar ou controlar a dor de forma eficiente em pacientes oncológicos que apresentam dor crônica. O quadro de dor é um achado importante na maioria dos pacientes que apresentam neoplasias, e está intimamente ligada a diminuição da qualidade de vida desse grupo de pacientes. No corpo dessa análise será explicitado os principais métodos de controle da dor e melhoria da qualidade de vida em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Analgesia ;Dor crônica; Oncologia; Opióides.

¹ Graduandos do curso de Medicina pela Universidade Federal do Tocantins. e-mail: jccmjr@hotmail.com; samuk99@hotmail.com.

José Carlos Carvalho Miele Junior. Endereço para correspondência: Quadra 404 norte, Alameda 28, n. 1, Plano diretor norte, CEP. 77006-450 Palmas –TO.

² Professor orientador: Médico, Bacharel em Direito, licenciatura em Ciências Biológicas e Filosofia. Especialização em Saúde da Família e Saúde Coletiva.

REVIEW ARTICLE: ANALGESIA IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN ONCOLOGIC

ABSTRACT

This study aims to investigate and research the importance, the main and most effective methods to cure or control pain effectively in cancer patients with chronic pain. The painful condition is an important finding in most patients with cancer, and is closely linked to decreased quality of life of these patients. In the body of these analyzes will be explained the main methods of controlling pain and improving the quality of life in cancer patients.

Keywords: Analgesia; Chronic pain; Oncology; Opioids .

INTRODUÇÃO

A dor é, atualmente, definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada a dano tecidual real ou potencial, sendo sempre uma experiência subjetiva. A percepção da dor envolve, portanto, dois componentes: o estímulo doloroso (nocicepção) e a reação emocional à dor (MELZACK).

O sistema nervoso central (SNC), juntamente com outras inúmeras estruturas são responsáveis pela percepção dolorosa, e essa sensação é mediada por inúmeros neurotransmissores diferentes que realizam a função bioquímica de transmitir a dor.

Uma das principais causas de dor crônica no mundo é aquela dor relacionada com neoplasias. Dentre os desconfortos experimentados pelos pacientes com câncer, a dor é apontada como muito frequente, acometendo cerca de 50% dos pacientes em todos os estágios da doença e em torno de 70% daqueles com doença avançada (BONICA, 1990). Em 1991, cerca de 7 milhões de pessoas, nos EUA, sofriam de algum tipo de neoplasia. Entretanto, dados demonstram que 50% a 80% dos pacientes portadores de neoplasias não

obtêm analgesia adequada. A prevalência diária mundial de dor neoplásica é de 4 milhões de pessoas e a prevalência anual é de 19 milhões. (Hammack).

A dor associada ao câncer pode ser devida ao tumor primário ou suas metástases, à terapia anti cancerosa e é descrita como “dor total”, pois além da nocicepção, outros fatores físicos, emocionais, sociais e espirituais influem na gênese e na expressão da queixa (Saunders CM). Seu controle merece ser tratado como prioridade devido a vários fatores, primeiramente o não tratamento da dor causa sofrimento desnecessário, levando a uma dificuldade de realizar as atividades diárias e certa exclusão social e dependência do paciente a família e cuidadores.

Com base nos fatores definidos anteriormente, a observação da importância dos sintomas dolorosos no contexto do binômio saúde-doença, tem-se motivado a revisão desse sintoma em pacientes com várias doenças, principalmente aqueles com neoplásicas. Esse estudo de revisão da literatura tem como enfoque os melhores métodos de sanar a dor de pacientes com câncer que apresentam esse quadro.

DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 1986, uma norma de conduta para controle de dor em pacientes oncológicos, que é usada até hoje como parâmetro apesar de já existirem outras condutas paliativas e alternativas a escada analgésica da OMS. Esse método, quando aplicado de forma correta, tem sucesso em cerca de 90% dos casos (VENTAFRIDDA, 1990).

Existem basicamente cinco princípios que devem ser considerados nesse algoritmo que são: Via Oral: preferencialmente a medicação deve ser oferecida pela via oral; Tempo de Administração: É fundamental respeitarmos o intervalo de administração, de acordo com a meia vida de cada droga; Avaliação individual: uma avaliação contínua deve ser empregada durante todo o tratamento, antecipando os efeitos adversos e corrigindo as doses; Respeitar a escada analgésica da OMS; Orientação correta: Orientar o paciente e aos cuidadores é fundamental.

A escada é formada pelos seguintes degraus:

Degrau 1

Pacientes que não estão sob tratamento analgésico e com dor leve a moderada deve ser tratada com drogas anti-inflamatórias. As drogas empregadas incluem paracetamol e anti-inflamatórios não hormonais (AINES). A baixa potência associada aos efeitos colaterais desses medicamentos, como gastropatia, insuficiência renal e hepatopatia, limitam sua eficiência. (OMS)

Degrau 2

Em pacientes com dor moderada, a despeito do uso dos AINE, devemos adicionar ao tratamento opióides fracos como tramadol ou codeína. Alguns investigadores preconizam o uso precoce do degrau 2, para pacientes com dor moderada e sem tratamento prévio.(OMS)

Degrau 3

O degrau 3 é reservado para os pacientes que não obtiveram controle da dor com o uso de opióides fracos e AINES. Nesse degrau, substituímos os opióides fracos por opióides fortes como morfina, metadona, oxicodona ou fentanil. (OMS)

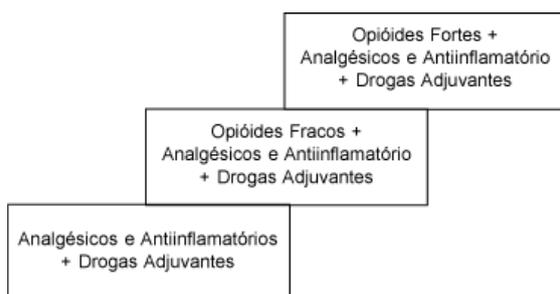


Figura 1 – Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS).

OPIÓIDES FORTES

Os opióides fortes mais empregados no nosso meio são a morfina, fentaniltransdérmico, metadona e oxicodona. (VENTAFRIDDA, 1990).

Os opióides são agonistas dos receptores opióides. Estes existem em neurônios de algumas zonas do cérebro, medula espinal e nos sistemas neuronais do intestino.

Os receptores opióides são importantes na regulação normal da sensação da dor. A sua modulação é feita pelos opióides endógenos (fisiológicos), como as endorfinas e as encefalinas.

Os opióides endógenos são peptídeos, ou seja, possuem caráter protéico, já os fármacos opióides usados em terapia não são proteínas, porém têm conformações semelhantes em solução às dos opióides endógenos, ativando os receptores em substituição destes.

A morfina é o opióides mais utilizado para o controle da dor oncológica, sendo o fígado o principal sítio de metabolismo da droga. Além da via oral, podemos utilizar a via subcutânea, para o tratamento domiciliar, respeitando sempre os princípios básicos da administração de analgésicos: o intervalo de administração, avaliação individual, respeitar a escada analgésica da OMS e a orientação correta sobre o uso da medicação.

Outra droga bastante utilizada é o fentaniltransdérmico. Apesar de alguns estudos utilizarem a droga no tratamento da dor aguda, seu uso deve ser recomendado apenas durante o tratamento da dor crônica. Ele é utilizado geralmente em pacientes com tumor de cabeça e pescoço, impossibilitados de ingerir analgésicos pela via oral, seu uso é bem indicado. Outros grupos que se beneficiam da droga são crianças e pacientes com efeitos colaterais severos à morfina, como delírio, constipação e vômitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Outro opióide que ganhou bastante notoriedade nos últimos tempos foi a oxicodona. Ele possui características que o fazem um bom fármaco, como o baixo custo,

excelente biodisponibilidade oral, ausência de metabólitos ativos e facilidade de administração.

EFEITOS COLATERAIS DOS OPIÓIDES

O uso crônico dos opióides está associado a uma grande variedade de efeitos colaterais. Os mais comuns são náuseas, vômitos e distúrbios cognitivos. A prevalência desses efeitos é influenciada pela extensão da doença, idade do paciente, presença de insuficiência renal ou hepática, o uso de outros medicamentos, dose e via de administração do opióides (MAHONY, 2001).

Sintomas gastrointestinais são bastante frequentes. Náusea e vômitos são comuns no início do tratamento, mas tolerância a esse efeito se desenvolve rapidamente, por outro lado, a constipação intestinal persiste ao longo do tratamento, e o uso concomitante de laxativos é quase universal. Nesses pacientes, uma dieta rica em fibras, orientada pelo nutricionista é importante. (BRUERA, 1989)

PROCEDIMENTOS INVASIVOS

Infelizmente, cerca de 10% dos pacientes não obtém analgesia satisfatória com medicamentos considerados refratários ao tratamento, enquanto que outros não toleram os efeitos colaterais como a sedação excessiva, náuseas, vômito e delírios. Neste grupo de pacientes, alguns procedimentos invasivos podem ser empregados como bloqueios de nervos, analgesia espinal e intervenções cirúrgicas. (PANCHAL, 2000).

O principal método invasivo utilizado pelos anestesistas para esses casos é a Neurólise Química do Eixo Simpático, que são procedimentos empregados como adjuvantes no controle da dor de origem visceral. Os principais bloqueios são realizados no plexo hipogástrico superior e no plexo celíaco.

O bloqueio do Plexo Hipogástrico Superior é usualmente empregado em pacientes com dor pélvica de difícil controle, como, por exemplo, no tumor de útero. O plexo hipogástrico superior é uma estrutura bilateral e retroperitoneal localizada em nível do terço inferior de L5 e do terço superior de S1. A interrupção das fibras nervosas aferentes que inervam as

estruturas pélvicas e que caminham ao longo de nervos simpáticos e gânglios é o objetivo da técnica.(PANCHAL, 2000).

O bloqueio do Plexo Celíaco é normalmente empregado nos pacientes com dor abdominal localizada no andar superior do abdome, como no tumor de pâncreas. O plexo celíaco também é responsável pela inervação do fígado, vesícula biliar, omento e o trato alimentar desde o estômago até a porção transversa do cólon. O plexo celíaco esta situado no espaço retroperitoneal, em nível de T12 e L1, envolvendo a aorta e as artérias celíaca e mesentérica.

ANALGESIA ESPINHAL

A administração intraespinhal de opióides ganhou importância após o descobrimento de receptores opióides na substância gelatinosa da medula, em 1976 e com o conseqüentemente reconhecimento de que os opióides possuem ação analgésica supra-espinhal e espinhal. A indicação mais aceita sobre a utilização da via espinhal, em pacientes com câncer, é a incapacidade de obter um balanço satisfatório entre analgesia e efeitos adversos dos opióides.(ONOFRIO, 1990).

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA DO NERVO (TENS)

A estimulação elétrica pode trazer inúmeros benefícios quando indicada no controle da dor oncológica, pois, com a redução da dor, o paciente aumenta o seu nível de função e atividade, pode participar de programas de exercícios físicos e melhorar a sua qualidade de vida. É um recurso não invasivo e de fácil aplicação, que pode ser utilizado em pacientes jovens, adultos e idosos, com possibilidades de induzir analgesia prolongada. Não provoca efeitos colaterais, tem pouquíssimas contraindicações e não apresenta custo elevado (PENA; BARBOSA; ISHIKAWA, 2007).

Existem vários subsídios que tentam explicar como a TENS pode atuar como adjuvante no controle da dor oncológica, porém, concluem que muito se tem a discutir e descobrir sobre o real papel desta modalidade analgésica uma vez que a maioria dos estudos enfatiza que a dor associada ao câncer é multifatorial e, por isso, a grande dificuldade de encontrar comprovações científicas mais concretas para tal tratamento (PENA; BARBOSA; ISHIKAWA, 2007).

CONCLUSÃO

Sendo assim o controle da dor no paciente oncológico é de extrema importância para o sucesso do tratamento e para a manutenção da qualidade de vida desse grupo de pacientes. Estão surgindo várias terapias inovadoras que tentam substituir o uso de opióides ou outros analgésicos devido ao seu grande número de reações colaterais indesejáveis. Cabe ao profissional de saúde se situar nesse mundo de inovações e utilizar aquelas que são comprovadamente eficazes no tratamento desse sintoma. Portanto a atualização médica no estudo, manejo e conduta relacionada à dor é de extrema importância acadêmica e profissional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BRUERA E, Macmillan K, Hanson J. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. **Pain**; 39:13-16, 1989.
2. DAUT. R.L.; CLEELAND, C.S. The prevalence and severity of pain in cancer.. **PubMed**, 50:1913-1918, nov. 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7116316>>. Acesso em: 03 set. 2016.
3. MAHONY S, Coyle N.; PAYNE, R. Current management of opioid -related side effects. **Oncology**, 15(1): 61-81, 2001.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2001. Instituto Nacional de Câncer: cuidados paliativos oncológicos controle da dor. Rio de Janeiro, 2001. 130 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_cuidados_oncologicos.pdf. Acesso em: 03 set. 2016.
5. OLIVEIRA, Charles. Escada analgésica da dor de câncer (OMS). Campinas, SP: 2010. Site mundo sem dor. Disponível em: <<http://www.mundosemdor.com.br/escada-analgésica-da-dor-do-cancer-oms/>> Acesso em 10 out. 2014.
6. ONOFRIO BM, Yaksh TL. Long term pain relief produced by intrathecal infusion

in 53 patients. **J Neurosurg**, 72:200-209, fev. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688618>> Acesso em: 03 set. 2016.

7.PANCHAL SJ, Gonzalez JA. Intrathecal pumps. Techniques in Regional Anesthesia **Pain Management**, 4(3):1-9, 2000.

8.PENA, Rodrigo; BARBOSA, Leandro A.; ISHIKAWA, Neli. Estimulação elétrica Transcutânea do Nervo (TENS) na dor oncológica: uma revisão da literatura. 9.**Revista Brasileira de Cancerologia**, 54(2):193-199, 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_54/v02/pdf/revisao_7_pag_193a199.pdf> Acesso em: 03 set. 2016.

10.ROENN , Jamie H.V; CLEELAND C.S; GONIN, R. Physicians attitudes and practice in cancer pain management. **Ann Intern Med.**, 119:121-126, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099769> Acesso em 03 set. 2016.

11.SAMPAIO, L.R.; MOURA, C. V.; RESENDE, M.A. Recursos fisioterapêuticos no controle da dor oncológica: revisão da literatura. **Rev**

Bras Cancerol, Rio de Janeiro; 51(4):339-46, out./dez. 2005. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=555182&indexSearch=ID>>. Acesso em: 03 set. 2016.

12.VENTAFRIDDA, V.; CARACENI, A.; GAMBA, A. Field-testing of the WHO Guidelines or Cancer Pain Relief: summary report of demonstration projects. In: FOLEY, K.M.; BONICA, J.J.; VENTAFRIDDA, V. editors. **Proceedings of the Second International Congress on Pain**. Vol. 16. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press, td.; 1990: 451-464.

REVIEW ARTICLE

**JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE E CRISE ECONÔMICA: UMA BREVE
ANÁLISE QUANTO À NECESSIDADE DE PONDERAÇÃO DE
INTERESSES EM TEMPOS DE CRISE**

Pedro Ribeiro de Sales Netto¹, Mateus Mendes Machado², Láskara Thamires Sousa
Silva³, Sabrina da Silva Costa⁴, Virgílio Ribeiro Guedes⁵, Raquel Lima de Abreu Aoki⁶

RESUMO

Observa-se uma crescente busca de amparo pelo Poder Judiciário, por parte dos usuários do Sistema Único de Saúde – SUS, para resolução de conflitos. Os juízes dentro de seu âmbito jurídico tendem a responsabilizar Governo Federal, Estado e Município, para cumprimento das decisões judiciais dentro da saúde, sem avaliar os impactos orçamentários e a relação custo *versus* benefícios dos tratamentos. Este trabalho busca mostrar um panorama nacional sobre esse ativismo judicial, as causas e possíveis soluções.

Palavras-chave: Políticas de saúde; SUS; Ativismo judicial, Poder Judiciário.

¹Graduando do curso de medicina da Universidade Federal do Tocantins

²Graduando do curso de direito da Universidade Federal do Maranhão

³Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão

⁴Graduanda do curso de direito da Faculdade de Educação Santa Terezinha

⁵Professor orientador: Médico patologista, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Tocantins

⁶Professora co – orientadora: Doutora em estudos linguísticos pela Universidade Federal de Minas Gerais

LEGALIZATION OF HEALTH AND ECONOMIC CRISIS: A BRIEF ANALYSIS ON THE NEED FOR BALANCE OF INTERESTS IN TIMES OF CRISIS

ABSTRACT

Notes a growing if for protection at Judiciary, on behalf of the unified Health System Users - SUS, paragraph conflict resolution. The Judges within your legal framework tend to blame the Federal Government, State and County, paragraph compliance with the Judicial within health decisions without assessing the budgetary impacts and value for x treatments benefits. This work seeks show um national overview of this judicial activism, as causes and possible solutions.

Keywords: Health policies; SUS; judicial activism, judiciary

INTRODUÇÃO

É cediço que cada vez mais o Poder Judiciário tem-se feito presente na vida social, seja por consolidar direitos ou por impor deveres legalmente previstos. Tal fato se demonstra como importante e inovador eis que há por vezes uma diminuição dos estimados demais poderes, frente aos corriqueiros e cotidianos escândalos envolvendo corruptos e corruptores. Todavia, é evidente, que esse excesso de ativismo judicial pode sufocar o sei o social e produzir mais malefícios que benefícios: não custa refletir sobre o fato que qualquer remédio, na medida certa cura, mas em excesso transforma-se em veneno. E isso se torna ainda mais sério se esse ativismo tiver por conseqüência a invasão da competência de outros poderes.

O presente trabalho buscará se nortear pelo seguinte caminho, sequencialmente: primeiramente, apresentar um panorama geral sobre o ativismo judicial, conceituando-o e tentando apontar as principais causas que levaram a sociedade a dar ao Poder Judiciário maior crédito no que tange à possibilidade de efetivação do direito à saúde. Por conseguinte, se objetiva demonstrar, por meio de exemplos pontuais, porém que podem ser usados para retratar a situação de todo o Brasil por meio do método indutivo—já que se poderá

concluir por certo resultado quando dados elementos estiverem presentes em certa situação- o quanto pode ser comprometido do orçamento destinado à saúde por causa de decisões judiciais que concedem procedimentos cirúrgicos ou medicamentos não contemplados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

E por fim, pretende-se propor possíveis alterações, que provavelmente auxiliarão o Poder Judiciário na tomada de decisões que envolvam o aumento de despesas ao Poder Executivo, ponderação que se impõe necessária atualmente.

2. Ativismo judicial: Breves linhas de um longo capítulo

Ao longo da história nacional e mundial, como será demonstrado ulteriormente, o Poder Judiciário tem agregado, progressivamente, às suas funções um protagonismo nunca visto antes, com reflexos diretos na vida social, econômica e política de toda a sociedade. Tal fenômeno, é conceituado como “ativismo judicial”, pode ser entendido, em sentido amplo, como o posicionamento proativo de juízes singulares e tribunais colegiados, deixando-se a posição de julgadores passivos -como deve ser por força do Princípio da Inércia-e agindo ativamente, e quiçá, arbitrariamente, na

busca de efetivação de direitos, que se julga serem necessários. O ativismo por parte do Poder Judiciário é um tema tão relevante e urgente que foi o primeiro questionamento feito a então juizado trabalho Rosa Weber, na época de sua sabatina pelo Congresso Nacional em decorrência de sua indicação para ocupar o posto de ministra da Suprema Corte Brasileira.

Esse posicionamento enérgico por parte do Poder Judiciário é necessário que se registre não ocorre apenas no Brasil, como salienta Barroso (2008):

No Canadá, a Suprema Corte foi chamada para se manifestar sobre a constitucionalidade de os Estados Unidos fazerem testes com mísseis em solo canadense. Nos Estados Unidos, o último capítulo da eleição presidencial de 2000, foi escrito pela Suprema Corte, no julgamento de Bush x Gore. Em Israel, a Suprema Corte decidiu sobre a compatibilidade, com a Constituição e com atos internacionais da construção de um muro na fronteira com o território palestino. A Corte Constitucional da Turquia tem desempenhado um papel vital na preservação de um Estado Laico, protegendo-o do fundamentalismo islâmico. Na Hungria e na Argentina, planos econômicos de largo alcance

tiveram sua validade decidida pelas mais altas cortes. Na Coreia, a Corte Constitucional restituiu o mandato de um presidente que havia sido destituído por *Impeachment*.

Os defensores dessa postura mais enérgica por parte do Poder Judiciário usam como principal argumento a necessidade de se efetivar direitos, já que haveria por parte dos demais poderes, uma omissão ou ação no sentido de dificultar a fruição dos direitos plasmados na legislação pátria. Exemplos desse pró-ativismo não faltam, como ocorreu no caso do reconhecimento da possibilidade de união estável entre pessoas do mesmo sexo¹, no da possibilidade de pesquisa com células-tronco², no da descriminalização da posse de drogas para consumo próprio³, na possibilidade das pessoas usarem banheiros de acordo com sua identidade sexual⁴ e etc. Tais decisões importam em consequências diretas na vida social, eis que definem ou possibilitam a definição de modos e estilos de vida.

Em corrente contrária, se encontram os que acham no mínimo perigoso essa atitude ativa por parte dos

¹ADIN4277/DF, Rel. Min. Ayres Britto

²ADIN3510/DF, Rel. Min. Ayres Britto.

³Recurso Extraordinário 635.659

⁴Recurso Extraordinário 845.779

juízes e tribunais, justamente, por refletir diretamente no seio social, acabando por criar um ambiente favorável à “judicialização da vida”⁵, onde o Poder Judiciário é instado a agir desde a regulação de um processo de impeachment – que pode destituir um presidente da República do cargo – até a necessidade de dar parecer se o “colarinho” do chope⁶ faz ou não parte do todo para fins de tributação.

2.1. Judicialização da saúde e crise econômica: uma análise necessária.

Tal conjuntura tem fundamento no fato de cada vez mais, a sociedade buscar a proteção do Poder Judiciário em questões que envolvem a efetivação do direito constitucional à saúde⁷, como nos casos de internações em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), compra de medicamentos pela Administração Pública, realização de procedimentos cirúrgicos não autorizados ou não disponíveis na rede pública de SUS, ou ainda tratamento de doenças crônicas. Segundo escritores especializados, esse ativismo judicial das cortes, em questões relacionadas à área médica, se deu notadamente a partir da década de 1990,

com a reivindicação para que o Estado fornecesse fármacos para o tratamento de portadores do vírus do HIV. Segundo Ferraz (2014) esse “sucesso” das ações propostas pelos soros positivos:

Tornou-se um exemplo para os pacientes que sofrem de outras doenças. Hoje em dia, a diversidade de doenças para as quais tratamentos são exigidos é enorme e varia de doenças muito raras (por exemplo, a doença de Gaucher, distrofia muscular de Duchenne, a epidermólise bolhosa) para doenças que afetam um grande setor da população. Atualmente, a pesquisa mostra que a maioria dos processos judiciais exige medicamentos para doenças crônicas, tais como a diabetes, o cancro, a artrite, a hepatite C e a hipertensão arterial, a par de outros problemas de saúde relacionados ao sistema digestivo e metabolismo, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central.

A presença do Poder Judiciário nos hospitais é tão forte, que recente pesquisa realizada apontou dados alarmantes que demonstram uma verdadeira “ditadura do poder judiciário”, já que esse não mais se limita a apenas efetivar a legislação

⁵Termo originariamente cunhado pelo Ministro do Supremo Tribunal Federal Luís Roberto Barroso.

⁶Apelação Cível2003.72.05.000103-2/SC.

⁷Art.196,ConstituiçãoFederal.” A saúde é direito de todo se dever do Estado (...)”.

vigente que disciplina o direito à saúde⁸, como também se passou a realizar prognósticos sobre a eficácia de tratamentos, procedimentos e até mesmo fármacos⁹, em afronta direta aos princípios constitucionais da separação de poderes, que em essência, visa traduzir a necessidade de se observar a área de competência de cada órgão, ente ou profissão. *Reductio ad absurdum*, se estar cada vez mais perto de presenciar juízes realizando procedimentos cirúrgicos em salas de audiência. Apesar do exemplo parecer incoerente, eis que a invasão de competências alta aos olhos porque é gritante, todavia, se deve lembrar que corriqueiramente isso ocorre de forma sutil por meio de decisões liminares.

Decisões monocráticas tomadas por juízes singulares acabam concedendo a poucos indivíduos direitos não plasmados nas

⁸Art.196 e seguintes da Constituição Federal, *in verbis*, "a saúde é direito de todos e dever do Estado" e lei nº 8080/90, conhecida como "lei do SUS", e ainda, a lei nº 8142/90.

⁹FRANCA, G1 Ribeirão. **Mesmo sem testes, Justiça autoriza venda de "pílula do câncer"**.

2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2016/05/mesmo-sem-testes-justica-autoriza-venda-de-pilula-do-cancer-por-r-6.html>>. Acesso em: 11 jul. 2016.

políticas públicas de saúde construídas para toda a sociedade, dessa feita acaba o Poder Judiciário decidindo onde, quando, como e a quem parte dos recursos da saúde serão destinados, recurso, é cediço, já bastante escasso. Para se ilustrar se pode citar o caso do Paraná, onde mais de 15% – algo em torno de 90 milhões de reais por ano – do total de recursos destinados à saúde são aplicados pelo judiciário, para o atendimento de menos de 4 mil pessoas,¹⁰ já no Rio Grande do Sul tais recursos podem chegar a 200 milhões de reais. Situação essa que conseqüentemente acaba por desorganizar a atividade administrativa, já que impede a alocação de recursos de forma racional. Caso¹¹ bastante esclarecedor é o de apenas uma decisão judicial que favoreceu uma pessoa e que comprometeu 20% dos recursos previstos para todo o ano. É preciso que se tenha em mente que não estar advogando até que o direito à saúde não possa e não deva ser efetivado pela via judicial quando preciso for, outros sim que a decisão

¹⁰Segundo dados o governo gasta em saúde \$ 3.05 por dia por habitante ou mais precisamente \$1.113.25 ao ano. Enquanto, algumas pessoas, por meio de decisões judiciais, gastam em média \$61.65 por dia, ou \$22.500,00, por ano. Ou seja, se gasta quase 17 vezes a mais com tratamentos impostos por decisões judiciais que no mais das vezes não encontram respaldo empírico.

¹¹¹²OLIVEIRA, Vanessa E.; NORONHA, Lincoln. Judiciary-Executive relation sin policy making: the case of drug distribution in the estate of São Paulo. Brazilian Political Science Review, v.5, n.2, p.10-38, 2011.

judicial de levar em conta fatores de ordem prática como a disponibilidade de corpo técnico, a situação financeira do município e/ou Estado e tantos outros, já que por mais necessário e urgente que possa parecer aos familiares do doente certos tratamentos/procedimentos é preciso que se faça uma análise multidisciplinar (profissionais da saúde, promotores e juízes) imparcial quanto à eficácia e o custo do tratamento, principalmente em tempos de contenção de gastos próprios de países em situação de crise financeira. É bom que se frise que recente pesquisa conduzida pelo médico e cientista político norueguês Olle Norheim chegou a conclusão que a grande maioria dos medicamentos conseguidos por meio de decisões judiciais no Estado de São Paulo devem ser classificados como de baixa prioridade, nesse sentido Daniel Wang apud Ferraz (2014) aponta que:

No caso STA 223, o Supremo Tribunal Federal decidiu que o sistema de saúde deve pagar por uma cirurgia que só podia ser prestada por um cirurgião americano, que teve que ser trazido para o Brasil com todas as despesas (voo, hotel e um tratamento de EUA \$150,000), pago pelo Estado. A cirurgia não tinha aprovação do FDA

americano e nunca foi avaliada pela ANVISA. Outro exemplo: um estudo de 2009 dos professores Ferraz e Vieira calculou que, se o sistema de saúde pública no Brasil decidiu fornecer a totalidade dos medicamentos da hepatite C e de pacientes com artrite reumatóide (1% da população), com as drogas mais modernas (e caras) para estas doenças, seriam gastos com esses medicamentos cerca de 4,32% do PIB nacional. Isto é mais do que o governo federal, todos os estados e municípios juntos gastam em saúde. O que significa que o sistema de saúde tem de gastar em 1% da população mais do que o que é gasto com o sistema público de saúde como um todo.

Aponta ainda o eminente autor que:

O litígio de saúde no Brasil está fazendo o sistema público menos justo e racional. Os tribunais estão criando um sistema público de saúde de dois níveis – um para aqueles que podem recorrer e ter acesso a qualquer tipo de tratamento, independente dos custos, e outro para o resto da população, que não tem acesso a cuidados irrestritos.

A forma como o judiciário decide tem também obrigado o Estado a fornecer drogas e serviços baseados em evidências científicas pobres e, às vezes, sem considerar a relação custo– efetividade ou as prioridades da saúde pública (WANG apud FERRAZ,2014).

Ainda nessa linha o autor faz um alerta, que é ainda mais alarmante em tempos de crise econômica onde a contenção de gastos é uma vertente inafastável, quando aponta que se pôde constatar em sua pesquisa que só no município de São Paulo:

O gasto do Ministério da Saúde com medicamentos cuja provisão foi determinada por ordem judicial passou de R\$2.5 milhões em 2005 para aproximadamente R\$266 milhões em 2011(Advocacia–Geral da União e Ministério da Saúde, 2012). No mesmo período, o número de medicamentos fornecidos judicialmente pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP) subiu de 799 para 14.563, um crescimento de 1.722.76% em cinco anos. A estimativa mais recente do gasto da SES-SP com demandas judiciais calcula um gasto anual de

cerca de R\$513 milhões (WANG apud FERRAZ, 2014).

Nessa mesmíssima linha eles lecionam que:

O Judiciário brasileiro (...) tende a desconsiderar o impacto orçamentário de uma decisão judicial em que obriga o sistema de saúde a fornecer um determinado tratamento. Para os juízes, em geral, questões relativas ao orçamento público, como a escassez de recursos e não previsão de gasto, bem como o não pertencimento do medicamento pedido às listas do SUS, não são razões suficientes para se denegar o pedido de um tratamento médico, dado que este encontra respaldo no direito à saúde assegurado pela Constituição Federal (WANG apud FERRAZ, 2014).

E por fim arrematam afirmando que no Estado Brasileiro ações judiciais e medicamentos têm afetado cada vez mais os orçamentos públicos municipais comprometendo dessa forma as políticas públicas direcionadas ao todo – a parte da sociedade que não tem acesso a possibilidade de pleitear seus medicamentos ou procedimentos cirúrgicos junto ao Poder Judiciário. O Sistema Único de Saúde (SUS) é o

responsável por criar e na máxima medida possível tornar real políticas públicas que visem a promoção da saúde e da qualidade devida da população, o termo “sistema” vem do latim *systema* significando um todo organizado, e vindo do grego, significa tornar um conjunto ajustado, a partir do momento em que há ainda gerência de um poder sobre outro e esse outro tenha sua essência justamente na individualidade organizada, possivelmente ocorrerá uma desprogramação que mais trará danos que benefícios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se haver ponderação nas decisões judiciais, principalmente no âmbito da saúde pública, uma vez que, ocasionará um impacto orçamentário significativo nos recursos financeiros destinados à saúde. É sabido que a saúde é um direito de todos assegurado constitucionalmente, todavia, as decisões judiciais não podem comprometer o gerenciamento da saúde pública, ainda mais, em tempos de controle de gastos que passa o país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERREIRA, Camila D. et al. **O Judiciário e as políticas de saúde no Brasil: o caso**

Aids. Monografia vencedora do Concurso de Monografias “Prêmio IPEA 40 anos”, 2004.

FERRAZ, Octavio Luiz Motta. **Pesquisa em foco: Judicialização: um risco para a saúde pública no Brasil.** 2014.

Disponível em:
<<http://direitosp.fgv.br/node/71962>>.

Acesso em: julho de 2016.

FRANCA, G1 Ribeirão. **Mesmo sem testes, Justiça autoriza venda de “pílula do câncer”.** 2016. Disponível em:

<<http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2016/05/mesmo-sem-testes-justica-autoriza-venda-de-pilula-do-cancer-por-r-6.html>>. Acesso em: 11 jul. 2016.

OLIVEIRA, Vanessa E.; NORONHA, Lincoln. **Judiciary-Executive relations in policy making: the case of drug distribution in the state of São Paulo.** Brazilian Political Science Review, v.5, n.2, p.10-38, 2011.

REVISTA ÉPOCA. **O paciente de R\$800mil.** 16mar. 2012. Disponível em:
<<http://revistaepoca.globo.com/tempo/noticia/2012/03/o-paciente-de-r-800mil.html>>.

WANG, Daniel ET al. **Judiciário e fornecimento de insulinas análogas pelo Sistema Público de Saúde: direitos, ciência e política pública.** Relatório de

pesquisa do Projeto Caso teca Direito GV, 2011.

WANG, Daniel. **Poder Judiciário e políticas públicas de saúde: participação democrática e equidade.** Cadernos Gestão Pública e Cidadania, v. 14, n.54, p.51-87, jan./jun. 2009.

ADVOCACIA GERAL DA UNIÃO; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Intervenção Judicial na saúde pública: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das justiças estaduais.** Brasília, 2012.

CASE REPORT

**HANSENÍASE VIRCHOWIANA E MÚLTIPLAS REAÇÕES EM PACIENTE
ATENDIDO PELA PRIMEIRA VEZ NA DERMATOLOGIA**

RESUMO

A Hanseníase é um problema de saúde pública, devido a sua endemicidade em todo território brasileiro. Esta afecção crônica é causada pela *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, de alta infectividade e baixa patogenicidade. Relaciona-se com uma grande variedade de lesões cutâneas. O objetivo deste artigo é apresentar um caso de hanseníase virchowiana diagnosticado em fase avançada e com manifestações clínicas exuberantes; caso que, felizmente, é pouco comum, na atualidade.

Palavras-chave: Hanseníase. Hanseníase Virchowiana. Doenças endêmicas.

LEPROMATOUS LEPROSY AND MULTIPLE REACTION IN PATIENTS ATTENDED THE FIRST TIME IN DERMATOLOGY

ABSTRACT

Leprosy is a public health problem due to its endemicity throughout Brazil. This chronic disease is caused by *Mycobacterium leprae*, a bacillus resistant acid-high infectivity and low pathogenicity. It relates to a variety of skin lesions. The aim of this paper is to present a case of lepromatous leprosy diagnosed at an advanced stage and with exuberant clinical manifestations; case, fortunately, is not common today.

Keywords: Leprosy. Leprosy, lepromatous. Endemic diseases.

INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, que afeta a pele, nervos periféricos e, ocasionalmente, outros órgãos¹. A infecção evolui de diversas formas, de acordo com a resposta imunológica específica de cada hospedeiro, frente ao bacilo. Quando esta resposta não é efetiva, uma forma difusa e contagiosa é desenvolvida, a forma virchowiana. As lesões cutâneas são geralmente simétricas e os grandes troncos nervosos podem ser afetados. A doença é curável, mas, se não tratada, pode evoluir para deformidades e incapacidades.

A partir de 1981, com a implantação da poliquimioterapia, novas perspectivas surgiram e os países endêmicos passaram a trabalhar com a possibilidade de eliminação da doença. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1991, estabeleceu como meta para o ano 2000, a redução da prevalência mundial da Hanseníase para menos de um caso por 10.000 habitantes. Atualmente as taxas mundiais da doença reduziram, aproximadamente, 90%, quando comparadas às de duas décadas atrás,

atingindo uma incidência de 2,3 casos em 10.000 habitantes. Apesar da diminuição expressiva de casos no mundo, a meta inicial estabelecida pela OMS ainda não foi alcançada em 9 países, dentre eles o Brasil.

De acordo com dados da OMS para 2013, o Brasil com 31.044 casos novos é o segundo país em incidência de Hanseníase, atrás apenas da Índia que registrou 126.913, nesse mesmo ano³. No território brasileiro, a situação da doença é heterogênea, com regiões mostrando tendências distintas em relação a incidência, prevalência e controle da doença. A meta estabelecida de menos de 1 caso a cada 10 mil habitantes, somente foi alcançada pelos estados de Santa Catarina, Rio Grande do Sul e São Paulo até o ano de 2010.

No país, o estado do Tocantins se destaca por ser hiperendêmico, sendo Gurupi a cidade com maior número de casos registrados entre 2001 e 2012, com 2.952 casos. Em Palmas, capital do Tocantins, foram registrados 2.886 casos no mesmo período de tempo, ficando em segundo lugar no estado⁴.

Apesar do Brasil ser o segundo país com maior incidência de hanseníase, é incomum encontrar casos em fase avançada. Sendo, portanto, o

objetivo deste estudo, relatar o caso de um paciente com hanseníase Virchowiana, diagnosticado em fase avançada da doença e apresentando quadros reacionais graves.

RELATO DE CASO

Paciente R.N.B.R., masculino, 64 anos, pardo, ex-lavrador, analfabeto, residente em assentamento na zona rural de Palmas-TO. Atendido no Hospital Geral Público de Palmas (HGPP), em dezembro de 2014, encaminhado da Unidade Básica de Saúde por apresentar lesões cutâneas há quatro anos. Referia que eram friáveis, sangrantes, nodulares, purulentas, dolorosas, com formação crostosa e que não cicatrizavam. Associado também a febre, astenia, adinamia e queda do estado geral.

Na ectoscopia, encontrava-se em regular estado geral, emagrecido, febril, hipocorado ++/4+, com edema de mãos. Ao exame dermatológico, as lesões apresentavam-se polimórficas, sendo eritemato-infiltradas, disseminadas; nodulares e nódulo-ulceradas; ulcero-necróticas. De aspecto friável, sangrante, dolorosas, com formação de crostas e algumas com secreção

purulenta. Além de espessamento e dor em troncos nervosos.



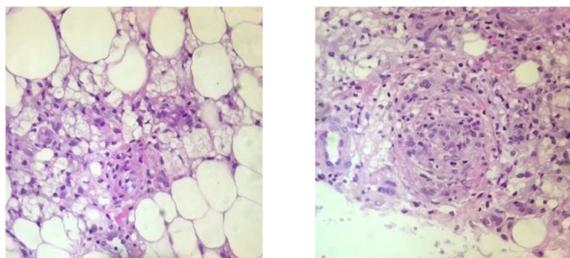
Figura 1:
Presença de
mão
reacional e
neurite
hanseníca.



Figura 2: Paciente com madarose, eritema nodoso em proximidades de lábios e mento.



Figura 3: Paciente com eritema nodoso em abdome superior e perimamilar; fenômeno de Lúcio e infecção secundária em tórax anterior.



Figuras 4 e 5: histopatológicos com presença de células inflamatórias perianaxiais e no interstício,

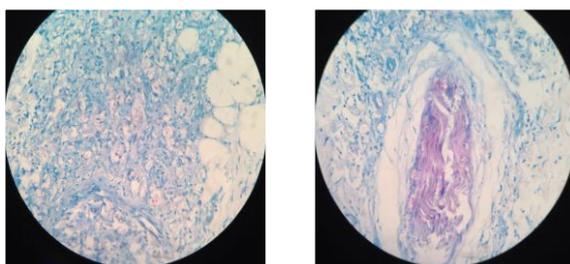


Figura 6 e 7: presença de bacilos de Hansen e globias demonstradas pelo método de fite- faraco.



Figura 8: paciente apresentando melhora clínica.

O diagnóstico clínico foi estabelecido como Hanseníase Virchowiana (MHV), com eritema nodoso, reação tipo I, neurite, Fenômeno de Lúcio, mão reacional e infecção secundária de lesões (figuras 1 a 3). A biópsia e baciloscopia

confirmaram a suspeita clínica (figuras 4 a 7).

O paciente foi internado, iniciado suporte geral, antibioticoterapia venosa e poliquimioterapia multibacilar (PQT-MB), junto a prednisona e talidomida via oral. Evoluindo com melhora geral do seu quadro clínico, recebendo alta em bom estado geral (imagem 9).

Após quatro meses do início da PQT-MB, apresentou novo quadro reacional, tipo I, sendo hospitalizado e tratado - recebendo alta em bom estado geral. Em outubro de 2015, enquanto apresentava melhora progressiva da MHV, iniciou quadro pneumônico grave, sendo hospitalizado, evoluindo rapidamente para sepse e óbito.

DISCUSSÃO

A forma de transmissão do bacilo de Hansen é através da via respiratória, por contato íntimo e diário. A transmissibilidade sofre influência de fatores como aglomeração de pessoas, situação de pobreza e vulnerabilidade social. Tal como precárias condições de moradia, residências com pouca ventilação e muito próximas; como do

paciente sobredito, que vivia em um assentamento⁵.

A hanseníase apresenta quatro formas clínicas, indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchowiana. Das quais, a forma virchowiana é a de nosso interesse nesse estudo. Esta forma o bacilo multiplica-se e dissemina-se por via hematogênica, pela ausência de resposta imunocelular do hospedeiro. As lesões cutâneas são de aspecto variado, múltiplas e simétricas, caracterizam-se por máculas hipocrômicas, eritematosas ou acastanhadas, com bordas mal definidas, geralmente sem anestesia. Com a progressão, formam-se nódulos e fâcias leonina, com infiltração e queda dos supercílios (madarose)⁶.

Um dos principais fatores de pior prognóstico na hanseníase é a falta de diagnóstico precoce. A demora no início do tratamento pode levar a formas graves e avançadas da doença e a complicações como no caso relatado. Dentre os fatores relacionados ao diagnóstico tardio estão a falta de informação da população sobre a doença e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, fatores modificáveis, portanto, sensíveis às medidas de saúde pública efetivas.

CONCLUSÃO

Apesar da prevalência da Hanseníase no Brasil ter apresentado uma queda significativa nas últimas décadas, a doença se mantém em níveis alarmantes. Este cenário atual deve-se à deficiência de busca ativa de casos nas áreas endêmicas, ao diagnóstico tardio, políticas públicas inconsistentes, precariedade das unidades de saúde, abandono do tratamento, baixo nível de esclarecimento, ao preconceito e estigma da doença.

A existência de casos em estágios avançados de hanseníase na atualidade é preocupante, tendo em vista, o tratamento acessível, diagnóstico simples, baixo risco de contágio e deformidades evitáveis. Apesar da redução da carga da doença, a hanseníase se mantém como um importante problema de saúde pública, necessitando de estratégias de saúde bem elaboradas e esforço unificado, para que se consiga sua erradicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOPES, V.A.S.; RANGEL, E.M. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 103, p. 817-829, out-dez 2014
2. LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A.M.M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagn Tratamento*. 2012;17(4):173-9.
3. MONTEIRO, L.D.; MARTINS-MELO, F.R; BRITO, A.L.; LIMA, M.S.; ALENCAR, C.H.M.; HEUKELBACH, J. Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 31(5):971-980, mai, 2015
4. MONTEIRO, L.D.; ALENCAR, C.H.M.; BARBOSA, J.C.; BRAGA, K.P.; CASTRO, M.D.; HEUKELBACH, J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 29(5):909-920, mai, 2013
5. World Health Organization. Global leprosy situation, 2012. *WklyEpidemiol Rec* 2012; 34:317-28.
6. World Health Organization. Global leprosy situation, 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89:389-400.

CASE REPORT

REAÇÃO CUTÂNEA DESENCADEADA POR DROGA

Luciane Prado Silva Tavares¹, Osterno Potenciano², Yasmin Pugliesi³, Joaquim Alberto Lopes Ferreira Júnior⁴, Daniele Martins de Freitas⁵, Ana Carolina Vicente Araújo², Taíssa Boechat Tose², Nathalia Lelitscewa da Bela cruz Potenciano⁶, Aline Maria Marques⁷, Iara Silva Paixão⁸, Guilherme Assunção Godinho⁹

RESUMO

Farmacodermia é uma erupção cutânea que surge em decorrência de uma reação alérgica, provocada por drogas, que tem um mecanismo de natureza imunológica. Qualquer tipo de medicamento pode causar uma farmacodermia. Entre as drogas mais comumente envolvidas estão os antibióticos, anti-inflamatórios, quimioterápicos, anticonvulsivantes e psicotrópicos. A maioria das farmacodermias são leves e desaparecem espontaneamente após a interrupção do uso do medicamento. Algumas podem ser graves e potencialmente letais, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrose epidérmica tóxica.

Palavras-chave: Erupção por droga; Hipersensibilidade a drogas; Exantema.

¹Dermatologista do Hospital Geral de Palmas. Dermatologista da Clínica Luciane Prado

²Médico assistente da Clínica Luciane Prado

³Médica residente em dermatologia do Hospital Geral de Palmas

⁴Médico assistente do Hospital José Soares Hungria

⁵Assistente de dermatologia do Hospital Geral de Palmas e Clínica Luciane Prado

⁶Acadêmica de medicina da Associação Educativa Evangélica

⁷Acadêmica de medicina da Faculdade Alfredo Nasser

⁸Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

⁹Acadêmico de medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

SKIN REACTION TRIGGERED BY DRUGS

ABSTRACT

Pharmacodermia is a rash that arises due to an allergic reaction caused by drugs, which have a mechanism of immune nature. Any type of medication can cause drug eruption. Among the drugs most commonly involved are antibiotics, anti-inflammatory drugs, chemotherapy drugs, anticonvulsants and psychotropic substances. Most drug reactions are mild and disappears spontaneously after discontinuation of the drug. Some can be serious and potentially lethal, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis.

Key-words: Drug eruptions; Drug hypersensitivity; Exanthema.

INTRODUÇÃO

A farmacodermia é uma reação adversa cutânea causada por droga, levando a uma alteração na estrutura ou função da pele e seus anexos e mucosas. Qualquer órgão pode ser alvo de uma reação medicamentosa, portanto o órgão mais comum a ser afetado é a pele, pois ela tem a função tanto metabólica quanto imunológica¹.

Clinicamente a farmacodermia apresenta-se de diversas maneiras, podendo se manifestar com bolhas nas palmas das mãos e regiões plantares, manchas avermelhadas no corpo e prurido intenso. Existem duas substâncias muito comuns que podem levar o paciente a apresentar farmacodermias, os antibióticos e os anti-inflamatórios. As farmacodermias podem chegar ao estágio mais avançado podendo levar o indivíduo a morte, por exemplo, no caso da Síndrome de Stevens-Johnson e a necrose epidérmica tóxica.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 47 anos, natural de Campos Sales-CE, procedente de Palmas-TO. Há 35 dias apresentou lombalgia e fez uso de AINH. Após 5 dias, relata surgimento de lesões eritemato-papulosas, disseminadas, intensamente pruriginosas, que coalesceram formando placas nodulares. Foi diagnosticado farmacodermia por uso de AINH. Ao anatomopatológico: dermatite de padrão reacional vasculopático com focos liquenóides compatível com farmacodermia ou pitiríaseliquenóide (Figuras 1, 3 e 5).

Foi prescrito Prednisona 1mg/kg/dia com melhora completa do quadro. Após 6 meses de tratamento paciente apresentou remissão completa do quadro (Figuras 2,4 e 6).



Figura 1: foto pré-tratamento.



Figura 2: foto após 12 dias de tratamento.



Figura 5: foto pré-tratamento.



Figura 3: foto pré-tratamento.



Figura 6: foto após 12 dias de tratamento.



Figura 4: foto após 12 dias de tratamento.

DISCUSSÃO

Os fármacos mais relacionados à reações adversas são as penicilinas, sulfonamidas, anticoagulantes aromáticos, antiinflamatórios não esteroidais do grupo dos oxicans, inibidores da ECA, hidralazina, alopurinol, diuréticos, amoxicilina, dipirona, captopril, tiabendazol, atropina e barbitúricos. A taxa de

frequência entre as drogas mais incriminadas é de cerca de 10 a 20 casos a cada 100.000 administrações do fármaco.

De todos os pacientes tratados com qualquer tipo de medicamento, cerca de 5 a 10% irão desenvolver alguma forma de farmacodermia. Os antibióticos são os fármacos que mais causam reações cutâneas medicamentosas sendo quase 50% do total.

No Brasil isso pode estar ocorrendo pela facilidade em adquirir tais fármacos e até mesmo pela imprudência na prescrição. Na classificação de fármacos que mais causam reações cutâneas medicamentosas, logo depois dos antibióticos temos os antiinflamatórios, anticonvulsivantes e analgésicos.

intensiva. São Paulo, vol.18 no.3, July/Sept. 2006

2. MONIZ, P.; et al, Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Tóxica Epidérmica. Acta MedPort, 24(1):059-070, 2011
3. SILVARES, M.R.C.; ABBADE, L.P.F.; LAVEZZO, M.; GONÇALVES, T. M.; ABBADE, J.F. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro. vol.83 no.3, May/June 2008
4. TEO, L.; TAY, Y.K.; LIU, T.T.; KWOK, C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulina and a review of treatment options. Singapore Med, 50 (1) : 29, J 2009.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BULISANI, A.C.P.; SANCHES, G.D.; GUIMARÃES, H.P.; LOPES, R.D.; VENDRAME, L.S.; LOPES, A.C. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. Rev. bras. ter.

CASE REPORT

**LINFADENITE CERVICAL SUPURATIVA COMO SINAL DE DOENÇA DE
KAWASAKI, EM PALMAS – TO**

Marlla Caroline Ribeiro Araújo¹; Renata Ribeiro Rocha²; Larissa Nascimento
Marques³; Mayara Soares Cunha⁴; LorranyCoelho Assunção¹

RESUMO

Paciente caucasiano, cinco anos de idade, previamente hígido, apresenta uma história de surgimento de nódulo cervical delimitado em nível II, associado à febre e queda no estado geral, evoluindo em torno de oito dias com o crescimento do nódulo e apresentando sinais flogísticos locais, mimetizando a hipótese diagnóstica de adenite bacteriana, evoluindo com sepse e drenagem purulenta local. Após melhor análise do caso, surgiram outros sinais e sintomas compatíveis com os critérios diagnósticos de doença de kawasaki (febre por cinco dias ou mais, conjuntivite bilateral não supurativa, linfonomegalia cervical não purulenta, rash polimórfico, alterações em lábios e/ou mucosas, alterações em extremidades) o que justifica a suspeita diagnóstica e início do tratamento, mesmo que o paciente exiba o diferencial de apresentar uma linfadenite supurativa em vez de somente uma linfonomegalia cervical. Após onze dias em investigação e avaliações de especialistas, o paciente iniciou tratamento com imunoglobulina humana, usou o esquema alternativo de cinco dias, e então, concluiu o tratamento com antibioticoterapia (ceftriaxona e oxacilina) por doze dias. Houve melhora significativa no primeiro dia de uso da imunoglobulina, o que confirma ainda mais a hipótese de doença de kawasaki, foi de alta hospitalar em uso de aspirina por mais seis semanas, e com acompanhamento ambulatorial. Portanto, linfadenite cervical supurativa pode ser sinal de doença de kawasaki, o uso do esquema alternativo de tratamento pode ser bastante eficaz tanto quanto o tradicional.

Palavras-chave: doença de kawasaki; linfadenite supurativa; imunoglobulina.

¹Interna do curso de medicina, Centro Universitário UNIRG, Palmas (TO);

²Residente em pediatria, Universidade Federal do Tocantins, Palmas (TO);

³Preceptora em pediatria do Hospital Infantil de Palmas, Universidade Federal do Tocantins, Palmas (TO).

CERVICAL SUPPURATIVE LYMPHADENITIS AS KAWASAKI DISEASE SIGN IN PALMAS – TO

ABSTRACT

Caucasian patient, five years old, previously healthy, presents a history of cervical nodule emergence defined as Level II, associated with fever and decrease in general condition, evolving around eight days with nodule growth and showing signs of inflammation sites, mimicking the diagnosis of bacterial adenitis, progressing to sepsis and local purulent drainage. After further analysis of the case, there were other signs and symptoms consistent with the diagnostic criteria of Kawasaki disease (fever for five days or more, non-suppurative bilateral conjunctivitis, not purulent cervical lymphadenopathy, polymorphous rash, changes in lips and/or mucous membranes, changes in extremities) which justifies the suspected diagnosis and early treatment, even if the patient displays the differential presenting a suppurative lymphadenitis instead of only a cervical lymphadenopathy. After eleven days in research and expert reviews, the patient began treatment with human immunoglobulin, used the alternative scheme of five days, and after that completed treatment with antibiotics (ceftriaxone and oxacillin) for twelve days. There was significant improvement on the first day of use of immunoglobulin, which confirms the hypothesis of Kawasaki disease even more, he was discharged on aspirin for six weeks and ambulatory monitoring. Finally, suppurative cervical lymphadenitis can be Kawasaki disease sign, the alternate treatment regimen can be quite effective as traditional.

Keywords: Kawasaki disease; suppurative lymphadenitis; immunoglobulin.

INTRODUÇÃO

Doença de kawasaki(DK), ou síndrome de kawasaki, trata-se de uma vasculite aguda, grave e multissistêmica que compromete vasos de médio a pequeno calibre. Geralmente ocorre em lactentes e crianças menores de 5 anos de idade. Tem etiologia desconhecida, mas a epidemiologia e a apresentação clínica sugerem uma infecção ou resposta imunológica anormal à infecção⁽¹⁾. Após a púrpura de Henoch-Schonlein, a DK constitui a vasculite mais comum da infância, e atualmente é a principal causa de cardiopatia adquirida da criança nos países desenvolvidos, por sua vez contribuindo para a morbimortalidade cardiovascular do adulto⁽⁴⁾.

Geralmente é caracterizada por febre prolongada, exantema, conjuntivite, inflamação de mucosas, poliarterite de intensidade variável e linfadenopatia cervical⁽¹⁾. Dessa forma, sabe-se que não há relatos de linfadenite cervical supurativa como sinal para critério diagnóstico de DK. Ao mesmo modo, não há casos publicados em periódicos relacionados à DK no estado do Tocantins.

Em suma, relatamos a seguir um caso de uma criança de 5 anos de idade, apresentando uma linfadenite supurativa esquerda associada a doença de kawasaki, em Palmas – TO.

RELATO DE CASO

Paciente caucasiano, 5 anos de idade, previamente hígido, proveniente de Paraíso – TO, apresenta uma história de surgimento de nódulo cervical delimitado em nível II, associado a febre e queda no estado geral, evoluindo em torno de 8 dias com o crescimento do nódulo e apresentando sinais flogísticos locais. Além disso, durante a evolução do quadro, após o surgimento do nódulo, apresentou conjuntivite bilateral não supurativa, exantema pruriginoso generalizado, alterações puntiformes em língua, fissuras labiais, mucosite labial, descamação de extremidades plantar e palmar, aumento do volume abdominal, e febre persistente(Figuras 1, 2,3).



Figura 1. Mucosite e alterações puntiformes em língua



Figura 2. Descamação Plantar



Figura 3. Descamação Palmar

A partir daí, foi internado no hospital de Paraíso, onde foi avaliado e diagnosticado com linfadenite, e foi realizada drenagem cirúrgica local. Após a drenagem do abscesso, o paciente foi encaminhado ao nosso serviço de pediatria,

no Hospital Infantil de Palmas (HIP), uma vez que a febre se mantinha persistente, e foi realizada uma ultrassonografia de abdome total que demonstrou hepatomegalia discreta.

Durante a passagem ao setor de emergência, o exame físico de entrada evidenciou um sopro sistólico pancardíaco, melhora da conjuntivite e exantema, mas o paciente persistia com febre e descamação em lábios e extremidades, realizou ainda exames de entrada evidenciando hemoglobina (Hb) 7.5/mm³, hematócrito (Ht) 23.1%, leucócitos 15.560/mm³(78% de neutrófilos totais, 15% de linfócitos, 5% de monócitos, 2% de eosinófilos, 0% de basófilos), plaquetas 167.000/mm³, creatinina 0.6 mg/dl, ureia 34 mg/dl, aspartatoaminotransferase 42 U/L, alanina aminotransferase 20 U/L, PCR foi solicitado mas não foi realizado. Também foi realizado radiografia de tórax AP e Perfil, onde sugeriu imagens de adenomegaliasmediastinais e alargamento do mediastino, e uma ultrassonografia de abdome total, concluído com hepatoesplenomegalia leve e pequena ascite.

Com isso, foi internado com a hipótese diagnóstica de doença de kawasaki, e dessa forma foi solicitada uma avaliação do setor de reumatologia, infectologia e solicitado um

ecocardiograma. Enquanto isso, foi instituído o tratamento de Ceftriaxona (850mg EV 12/12h), Oxacilina (850mg Ev 6/6h), AAS (8,5ml VO 1x/dia). Após 1 dia de internação no HIP, o paciente mantinha febre e ascite leve, o setor de infectologia nos orientou a realizar exames sorológicos para descartar doenças virais como zyka, dengue, parvovírus, e pedido de hemoculturas, a equipe de reumatologia também confirmou a hipótese diagnóstica de DK, com isso sugeriu a manutenção do tratamento e avaliar o uso de imunoglobulina humana após a realização do ecocardiograma. Neste 2º dia de internação foram realizados mais exames laboratoriais com as seguintes alterações: Hb 7.8 g/dl, Ht 24.1%, leucócitos 22.830/mm³ (79% de neutrófilos totais, 16% de linfócitos, 3% de monócitos, 2% de eosinófilos e 0% de basófilos), plaquetas 308.000/mm³, aspartato aminotransferase 52 U/L, alanina aminotransferase 30 U/L, DHL 392 U/L, glicemia de 51mg/dL, albumina de 2.1 mg/dL, foi solicitado também uma tomografia de tórax com contraste para melhor avaliar as alterações observadas em radiografia.

Somente no 3º dia de internação, foi realizado o ecocardiograma, onde não evidenciou alterações, e após isso, foi iniciado o tratamento com imunoglobulina

humana (5g/100ml) 7g-140ml em 4h em bic, por 5 dias. Também foram solicitadas as sorologias virais e marcadores reumatológicos.



Figura 4. Adenite supurada após drenagem

Após o início do tratamento, o paciente evoluiu com melhora clínica significativa, passou a não apresentar mais febre, exibiu resolução total da ascite, apresentando um bom padrão de apetite e sono, com melhora da mucosite e descamações, e apresentando somente um sopro sistólico mitral discreto à ausculta cardíaca. Mas o abscesso cervical continuava drenando secreção purulenta em moderada quantidade, com isso foi realizada uma ultrassonografia de região cervical que demonstrou: coleção de contornos irregulares e debris de perimeio medindo 2.7 x 1.6 x 1.6 cm, com volume estimado em 4cm³ na região cervical esquerda, compatível com abscesso, nota-se ainda linfonomegalia unilateral

esquerda com o maior medindo 2.3 x 1.2 cm (Figura 4). Após 3 dias de uso da Ig H, foram realizados novos exames laboratoriais, onde evidenciou: Hb 8.4 g/dL, Ht 25.3%, leucócitos 18.680/mm³ (67% de neutrófilos totais, 26% de linfócitos, 6% de monócitos, 1% de eosinófilos e 0% de basófilos), 626.000/mm³ de plaquetas, cálcio total de 8.6 mg/dL, VHS 16mm/h, aspartato aminotransferase 46 U/L, alanina aminotransferase 23 U/L, albumina de 1.4mg/dL, e foi adicionada à conduta compressas mornas na região cervical e mantida as outras medicações.

Enfim, após completar 5 dias de uso de imunoglobulina, e 12 dias de oxacilina e ceftriaxona, foram realizados novos exames onde foi demonstrado uma Hb 9,4 g/dL, Ht 29%, leucócitos 7.300/mm³ (43% neutrófilos totais, 47% linfócitos, 6% monócitos, 4% eosinófilos e 0% de basófilos), 485.000/mm³ de plaquetas, 2.7 mg/dL de albumina, aspartatoaminotransferase 50 U/L, alanina aminotransferase 42 U/L, 1.16 INR com atividade de 77.1%, PCR de 1.6 mg/L, VHS de 10 mm/L. Além disso, realizou também um novo ecocardiograma onde se apresentou dentro do padrão da normalidade. Uma vez que realizado tais exames, houve uma demora na realização da tomografia de tórax, foi solicitada uma

radiografia de tórax para reavaliar as alterações vistas anteriormente, e com isso, não foi evidenciada nenhuma mudança do padrão normal, e com isso foi cancelada a realização da tomografia. Através disso, o paciente foi reavaliado pela equipe de pediatras e reumatologistas, e foi decidido pela alta hospitalar baseada na melhora clínica e laboratorial do paciente, porém, foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial com a equipe de pediatras e de reumatologistas, sendo marcada consulta para após 4 semanas, com um novo ecocardiograma, e em uso de AAS por 8,5ml via oral por 6 semanas, em relação ao abscesso cervical, se apresentava ainda secretivo, mas com uma ótima melhora clínica, sem sinais flogísticos locais, e a orientação foi a manutenção das compressas mornas e uso de curativo em casa.

DISCUSSÃO

Após uma ampla busca na literatura vigente em torno do tema, observamos que não há casos relatados de linfadenite supurativa como sinal de doença de Kawasaki, há casos de adenite associada à flegmão e celulite, mas não há drenagem de material purulento local. Ao mesmo modo, não há casos de doença de kawasaki no estado do Tocantins (Brasil) publicados

em revistas, o que é um avanço importante demonstrado por este relato.

Em relação à prevalência da doença, como foi dito anteriormente, é comum ser manifestada em crianças menores que 5 anos de idade⁽²⁾, o que foi demonstrado neste artigo. Além disso, milhares de casos já foram reportados no mundo, em diversos grupos étnicos e raciais, mas crianças de ascendência japonesa têm maior prevalência, o que escapa um tanto, uma vez que a criança do caso relatado tem ascendência caucasiana⁽⁵⁾.

De acordo com a literatura a doença tende a progredir em estádios, começando com febre, em geral remitente, associada com irritabilidade, às vezes extrema, letargia ocasional e dor abdominal intermitente em cólicas. Usualmente, um dia ou dois após o início da febre, aparece injeção bulbar conjuntival bilateral sem exsudato. Em 5 dias surge um exantema polimorfo, macular, eritematoso, primariamente sobre o tronco, quase sempre com acentuação em região perineal. Tal exantema pode ser morbiliforme, urticariforme ou escarlatiniforme e é acompanhado por hiperemia de faringe, lábios hiperemiados, secos e com fissuras e língua vermelha como pacientes. A descamação periungueal, palmar e plantar, começa em torno do 10º dia. E, geralmente, há uma

linfadenopatia cervical não supurativa, dolorosa (> ou = a 1/ > ou = a 1,5cm), presente em todo o curso da doença em aproximadamente 50% dos casos.⁽¹⁾ Em relação ao caso apresentado, observamos que o paciente preencheu todos os critérios (quadro 1) de doença de kawasaki, cumprindo todos os estádios da doença, geralmente no tempo adequado, entretanto, houve o diferencial, o fato de ele apresentar a linfadenopatia supurada, o que nos leva ao atraso diagnóstico, levantando a hipótese de adenite bacteriana, provavelmente levando a uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica, pelas alterações detectadas posteriormente, como sopro sistólico pancardíaco, hepatomegalia, ascite, e leucocitose com desvio para a esquerda.

Quadro 1. Critérios Diagnósticos Doença de Kawasaki

Critérios	Frequência
1. Febre por 5 dias ou mais	100%
2. Conjuntivite bilateral	85%
3. Linfadenomegalia cervical, aguda, não supurativa	70%
4. Rash polimórfico, não vesicular	80%
5. Alterações nos lábios e/ou mucosas (vermelhos, secos,	90%

fissuras, língua em
framboesa, eritema difuso
da orofaringe)
6. Alterações das 70%
extremidades (eritema das
palmas ou plantas, edema e
descamação dos dedos)

Por outro lado, todas as manifestações da doença de Kawasaki detectadas (critérios diagnósticos), e o atraso no diagnóstico, nos levaram a iniciar ao tratamento protocolo de DK. O tratamento na fase aguda, segundo os estudos, visa reduzir a resposta inflamatória na parede da artéria coronária e prevenir a vasculite e suas consequências (trombose e aneurisma), enquanto a terapêutica nas fases subaguda e de convalescença objetiva prevenir a isquemia miocárdica e o infarto.⁽⁴⁾ A terapia é introduzida o mais breve possível, idealmente nos primeiros 10 dias de doença, com uma combinação de imunoglobulina intravenosa em altas doses (dose única 2g/kg administradas em 10 a 12 horas) e aspirina oral em altas doses (80 a 100 mg/kg ao dia em 4 doses fracionadas), porém, também há um esquema alternativo, que pode levar a uma resolução discretamente mais lenta dos sintomas, mas que pode beneficiar aqueles com disfunção cardíaca que não conseguem tolerar o volume de

2g/kg/infusão de IgIV, é 400mg/kg ao dia de IgIV, diariamente, durante 4 dias (novamente em combinação com altas doses de aspirina).⁽¹⁾

Sobre o caso relatado, foi optado pelo uso do esquema alternativo, uma vez que o paciente já apresentava 11 dias de evolução da doença sem tratamento, podendo ser um maior risco de ter disfunção cardíaca, associado ao exame físico apresentando sopro sistólico pancardíaco, além disso, ele faz uso da aspirina dose recomendada desde o primeiro dia de internação, quando houve a suspeita. O tratamento do abscesso em si, foi realizado com antibioticoterapia, com boa cobertura para gram negativos e positivos, e a programação é que seja usada no mínimo por 14 dias, já que a drenagem ainda apresenta bastante secreção purulenta.

A boa evolução do paciente se mostrou evidente já com o uso da primeira dose de IgIV, passou a não apresentar febre, diminuiu o processo de descamação plantar e palmar, e as alterações em região bucal regrediu a total resolução. As sorologias solicitadas não foram todas disponibilizadas pelo serviço, mas as que foram colhidas estão com os resultados em andamento, estas ajudarão a elucidar possivelmente a etiologia primária da doença. A programação para o futuro é o

acompanhamento ambulatorial do paciente, para prever e evitar possíveis complicações futuras.

CONCLUSÃO

Lindafenite cervical supurada pode estar associada à doença de kawasaki, mesmo que na literatura vigente e observada não tenham casos relacionados a este dado. Outro ponto importante é o fato do uso do esquema alternativo de tratamento usando imunoglobulina humana, uma vez que os estudos demonstram ser de baixo espectro e levam a uma resolução discretamente mais lenta dos sintomas, porém, o caso observado evidencia uma rápida resposta já no primeiro dia de tratamento. E não menos importante, o caso é relatado em Palmas – Tocantins, nunca antes publicado em qualquer revista médica, e somente apresentado casos esporádicos em congressos através de pôsteres, o que demonstra o grande avanço tocantinense na área da pesquisa médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERKOW, Robert et al. Seção 19: Doença de kawasaki. In: BERKOW, Robert et al. Manual Merck: Diagnóstico e Tratamento. 19. ed: Roca, 2014. Cap. pediatria. p. 2338-2340.
2. CASTRO, Patrícia Aparecida de; URBANO, Lílian Mendes Ferreira; COSTA, Izelda Maria Carvalho. Doença de kawasaki. Anais Brasileiros de Dermatologia, Brasília, v. 84, n. 4, p. 317-331. 29/05/2009.
3. Eleftheriou D, et al. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child 2014;99:74–83.
4. RANGEL, Maria Adriana Paias da Silva Torres. Doença de Kawasaki: diagnóstico e segmento. 2011. 45 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina)-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2011.
5. ROSSI, Felipe de Souza et al. Extensa linfadenite cervical mimetizando adenite bacteriana como primeira manifestação da doença de Kawasaki. Einstein, São Paulo, 2014.
6. SILVA, Josenilson Antonio da et al. Abordagem Diagnóstica das Doenças Exantemáticas na Infância. Rev Med Saude Brasilia 2012; 1(1):10-9.
7. Shohei O, et al. Treatment Response in Kawasaki Disease Is Associated with Sialylation Levels of Endogenous but Not Therapeutic Intravenous Immunoglobulin G. Plos One 2013; v.8 i.12.
8. W. Chang et al. Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment. Pediatrics and Neonatology (2012) 53, 4-11.

CASE REPORT

SÍNDROME DE LERICHE – RELATO DE CASO

Antônio Fagundes da Costa Jr.¹; Silvio Alves da Silva²; Gabriella Oliveira Mendes³,
Diogo Veiga Garbelini⁴, Wania Martins Freitas Albuquerque⁵, Carolina Nimrichter
Valle⁶, Fernando Hirohito Beltran Gondo⁷, Vinícius Barros Prehl⁸.

RESUMO

O relato a seguir traz o caso de um paciente de 49 anos que apresentava a tríade: claudicação de coxas, diminuição ou ausência de pulsos femorais e disfunção erétil. Paciente foi diagnosticado com síndrome de Leriche, sendo que além do acometimento aorto-ilíaco, também apresentava lesão multissegmentar de artérias de membros inferiores, incluindo o acometimento difuso da artéria femoral profunda, em um paciente relativamente jovem. Para a realização do diagnóstico foi utilizado somente um exame complementar pré-operatório, a angiografia por tomografia computadorizada, devido à dificuldade de punção da artéria femoral. O tratamento de escolha foi a derivação anatômica aorto-femoral e femoro-poplítea em um único tempo cirúrgico, já que o paciente apresentava isquemia crítica de membros inferiores e condições clínicas adequadas para o tratamento proposto.

Palavras-chave: Síndrome de Leriche. Doença Arterial Periférica. Angiografia.

¹ Cirurgião Vascular e Professor Efetivo do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins

² Cirurgião Vascular e Preceptor do Internato da Universidade Federal do Tocantins

^{3,4,5,6,7,8}. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Tocantins

Endereço: 401 Sul, Avenida LO 11, Conj. 02, Lote 2, Edifício Palmas Medical Center, 11 andar, Sala 1106 – Plano Diretor Sul, Palmas (TO) Brasil. CEP 77015-558. Telefone: (63) 99283-6333, E-mail: fagundes.vascular@mail.uft.edu.br.

LERICHE SYNDROME – CASE REPORT

ABSTRACT

The following report brings the case of a patient of 49 years who had the triad of thigh claudication, diminished or absent femoral pulses and erectile dysfunction. Patient was diagnosed with Leriche syndrome, and beyond aortoiliac involvement also showed multisegmental lesions of arteries of lower limbs, including diffuse involvement of the deep femoral artery in a relatively young patient. For the diagnosis only a further examination before surgery, angiography by computed tomography was used because of the difficulty of femoral artery puncture. The treatment of choice was the anatomic bypass aorto-femoral and femoro-popliteal in one surgical time, since the patient had critical ischemia of the lower limbs and appropriate clinical conditions for the proposed treatment.

Keywords: Leriche syndrome; Peripheral arterial disease; Angiography.

INTRODUÇÃO

A isquemia crônica de membros inferiores, também conhecida como doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), tem alta incidência populacional e é umas das causas mais comuns de perda/dificuldade de se locomover. A DAOP decorre do estreitamento e enrijecimento arterial periférico e está associada a elevado risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.⁴

A DAOP atinge 8 milhões de americanos com claudicação intermitente, sendo que o índice tornozelo-braço é um método de extrema importância para o diagnóstico e avaliação da progressão da doença⁹. A prevalência de doença arterial periférica está entre 3 e 10%, sendo que para pacientes com mais de 70 anos, esta prevalência aumenta para 20%⁶. Entre os principais fatores de risco da doença estão o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, sendo que a arteriosclerose constitui a principal causa de insuficiência arterial crônica nos membros inferiores.

A chamada Síndrome de Leriche constitui uma insuficiência arterial crônica aortoilíaca bilateral, cuja causa mais comum é a presença de um trombo

na bifurcação aórtica. A síndrome é uma variante não usual da doença arterial que acomete a Aorta Abdominal e/ou ambas as artérias ilíacas⁶. A oclusão é usualmente devido à presença de placa aterosclerótica associada a um trombo. Em relação à localização do acometimento, o Leriche é mais comum no segmento inter-renal da Aorta com 52%, em segundo lugar está a porção infrarrenal com 25%, em 11% há o acometimento da Aorta suprarrenal e em 12% há o acometimento difuso da Aorta.⁶

Esta síndrome é categorizada atualmente como tipo D pelo Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)¹² e é caracterizada pela seguinte tríade: ausência de pulso femoral bilateral, claudicação de glúteos, impotência em homens e amenorreia secundária em mulheres. Os sintomas geralmente aparecem entre as quarta e quinta décadas de vida, ou seja, desenvolvem-se de maneira lenta muito provavelmente pela formação de uma rede vascular colateral que ameniza a isquemia dos membros inferiores.

O quadro clínico da doença foi descrito pela primeira vez em 1814 por Sir Gilbert Blane, no entanto, o mecanismo fisiopatológico e a proposta

de tratamento foram definidos mais de um século depois pelo cirurgião francês Rene Leriche⁷. A doença afeta igualmente mulheres e homens, e é geralmente diagnosticado entre 40 e 60 anos de idade⁷.

O diagnóstico da Síndrome é confirmado por exames de imagem: tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnético⁶. O tratamento considerado padrão-ouro é a cirurgia de revascularização e dependendo da localização, extensão e natureza da obstrução, as abordagens cirúrgicas têm sido compostas pela endarterectomia e/ou ressecção do segmento ocluído com colocação de enxerto; ponte aorto-bifemoral (padrão-ouro); ponte aorto-femoral unilateral com uma ligação femoro-femoral; e uma ponte extra-anatômica axilo-femoral⁷.

O objetivo desse relato é apresentar um caso de Síndrome de Leriche associada à doença arterial de membros inferiores, ou seja, doença multissegmentar, em um paciente relativamente jovem, enfocando a utilização de um único exame complementar pré-operatório e a realização da revascularização cirúrgica combinada em um único tempo.

RELATO DO CASO

VJS, sexo masculino, 49 anos, casado, leucodérmico, católico, mecânico, acompanhado pelo Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Geral de Palma. Paciente refere que no ano de 2009, iniciou quadro de dor de caráter progressivo em ambos os membros inferiores - mais intensamente em coxa, panturrilha e dorso de pé esquerdos – que se iniciava após longas caminhadas, aliviava ao repouso, associada à fraqueza muscular. Sendo que permaneceu todo esse período sem procurar assistência médica. Refere que no ano de 2012, houve piora importante do quadro com claudicação para distâncias cada vez mais curtas. Em dezembro de 2013, refere que observou pequena lesão hiperemiada em região de calcâneo esquerdo, relatou que a lesão aumentou de tamanho, tornando-se ulcerada com base escurecida e progressivamente mais dolorosa, especialmente durante a noite, associada a isso, também relatou que começou a apresentar disfunção sexual. Em virtude da lesão procurou assistência médica e foi admitido pelo serviço de cirurgia vascular do HGP. Iniciou tratamento com Cilostazol 100mg, AAS 100mg, Clopidogrel 75mg e Sinvastatina 40mg

desde então, não apresentando melhora do quadro.

Paciente foi diagnosticado com Diabetes Melito no ano de 2012, faz uso de Metformina e Glibenclamida. Tabagista desde os 12 anos de idade (carga tabágica: 74 maços/ano); fazia uso diário de bebida alcoólica: 1 cerveja e uma dose de bebida destilada após o trabalho. Ao exame físico de admissão, paciente apresentava ausência de pulsos femorais, membros inferiores com temperatura diminuída, lesão trófica de base escurecida em região de calcanhar esquerdo (Figura 1), Índice Tornozelo-Braquial $< 0,5$.



Figura 1- Lesão Trófica de evolução de cerca de 5 meses em Calcanhar de Membro Inferior

Paciente foi submetido a uma angiotomografia de abdome superior e inferior que constatou oclusão de aorta abdominal justarrenal e de artérias ilíacas (Figura 2). A angiotomografia

também evidenciou reenchimento isolado de artérias femorais comuns direita e esquerda, oclusão de artérias femorais superficiais direita e esquerda, e aterosclerose severa de artérias femorais profundas direita e esquerda. Apesar destes achados, o exame não possibilitou uma adequada avaliação de membros inferiores, necessitando de abordagem cirúrgica a fim de confirmar a perviedade das artérias poplíteas.

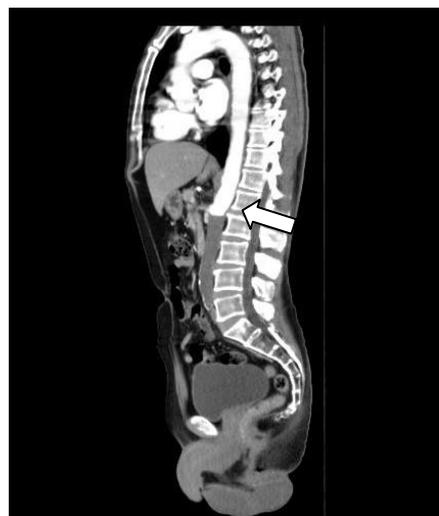


Figura 2 – Angiotomografia de abdome superior/inferior. A seta aponta a oclusão ao nível da aorta infrarrenal.

A partir dos dados clínicos associados aos achados do exame de imagem, chegou-se a hipótese diagnóstica de Síndrome de Leriche associada à oclusão arterial das extremidades inferiores, ou seja, havia

uma combinação de doença aortofemoral e femoropoplíteia.

A terapia de escolha foi a intervenção cirúrgica onde foi realizada ponte aorto-bifemoral mais endarterectomia aorto-ilíaca direita e esquerda mais endarterectomia íleo-femoral mais ponte fêmoro-poplíteia direita e esquerda, ou seja, optou-se pela reconstrução combinada em um único tempo cirúrgico.

Inicialmente foi realizada incisão em face medial de coxa direita e esquerda com dissecação de artérias poplíteas suprapatelares direita e esquerda. Depois de avaliada a perviedade das artérias poplíteas, decidiu-se estender o enxerto até as mesmas. Em seguida, foi realizada incisão de região inguinal direita e esquerda com dissecação de artérias femorais comuns, a abordagem inicial destas teve por objetivo avaliar se as mesmas poderiam receber segmento de prótese.

Após abordagem de membros inferiores, seguiu-se à realização de laparotomia e exposição da aorta abdominal. Foi realizada a dissecação de toda a extensão de aorta infrarrenal, de segmento de aorta suprarrenal e de artérias renais direita e esquerda. Em seguida, foi realizado o clampeamento

temporário de artérias renais direita e esquerda e de aorta suprarrenal. Tal manobra teve como finalidade prevenir fenômeno tromboembólico para artérias renais e reduzir o fluxo sanguíneo em região infrarrenal a ser abordada. Logo após, foi realizada a arterotomia longitudinal seguida de endarterectomia de aorta infrarrenal. Em seguida, realizou-se rafia parcial da aorta proximal, a fim de se obter segmento de aorta infrarrenal que foi imediatamente clampeado, seguido da liberação do fluxo em aorta suprarrenal e artérias renais.

Prosseguiu-se com anastomose latero-terminal de segmento de aorta infrarrenal com prótese de Dacron (16x8 mm) (Figura 3).

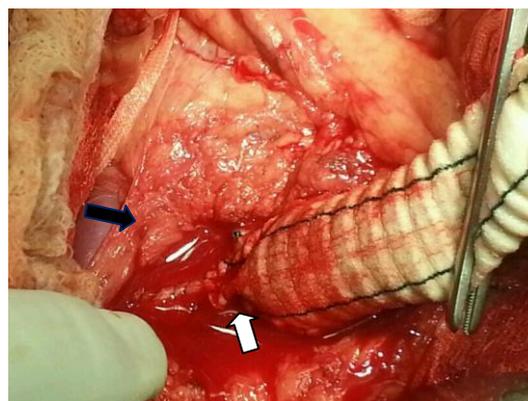


Figura 3- A figura mostra a anastomose latero-terminal de segmento de aorta infrarrenal com prótese de Dracon. A seta branca aponta para a rafia proximal em aorta infrarrenal. A seta preta aponta a veia renal esquerda.

Seguiu-se com arterotomia de artéria femoral comum com posterior anastomose com ramo da Prótese de Dacron, bilateral. Seguiu-se o clampeamento da prótese com incisão longitudinal da mesma e anastomose látero-terminal Dracon - Prótese de PTFE 70 mm (Figura 4). A seguir, foi instalada prótese de PTFE em membros inferiores direito e esquerdo.



Figura 4- A figura mostra a Anastomose látero-terminal de um ramo da prótese de Dracon com a Prótese de PTFE

Prosseguiu-se com clampeamento e arterotomia de artéria poplítea com posterior anastomose término-lateral PTFE – artéria poplítea com exxcel soft 6.0 bilateral; concluindo então a realização do bypass aorto-femoral-poplíteo.

Paciente permaneceu dois dias na Unidade de Terapia Intensiva, foi encaminhado para a enfermaria e

recebeu alta no 12º dia de pós-operatório. Vale ressaltar que paciente apresentava creatinina de 0,9 no pré-operatório, sendo que avaliação renal do 4º dia de pós-operatório evidenciou creatinina de 0,8.

Paciente retornou 23 dias após o procedimento para consulta de seguimento pós-operatório, com relato de melhora da claudicação em coxa e panturrilha e da disfunção sexual. Ao exame, paciente apresentava pulsos femorais palpáveis; ITB de 0,9. Em relação à lesão, esta se encontrava ulcerada com mais ou menos 2 cm, com presença de tecido de granulação no centro e tecido fibrinoso em periferia (Figura 5).



Figura 5 - Lesão em calcanhar esquerdo no 23º dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Leriche, também referida como doença oclusiva aorto-ilíaca (DAOI), é caracterizada pela presença de oclusão trombótica da aorta

infrarrenal.⁵ É definida classicamente em homens pela tríade: claudicação intermitente, diminuição ou ausência de pulsos femorais e disfunção sexual.⁷

As principais comorbidade relacionadas à DAOI são: diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial e idade avançada. Determinado demonstrou valores inversamente proporcionais entre a pressão arterial sistólica e o ITB, além disso, mostrou que a prevalência da DAP se eleva uma vez e meia em pacientes com DM.⁹

Classicamente, Fontaine et al, propuseram quatro classes de isquemia crônica de extremidades: assintomático; claudicação; dor em repouso; e lesão trófica.⁵ Já Brewster propôs uma classificação anatomopatológica para doença oclusiva aorto-ilíaca em três tipos: Tipo 1 - doença localizada na bifurcação da aorta e nas artérias ilíacas comuns; tipo 2 - doenças difusa do segmento aorto-ilíaco, envolvendo desde a aorta até o início da artéria femoral; tipo 3 - doenças oclusiva multi-segmentar, que envolve tanto o segmento aorta ilíaco quanto as artérias infra-inguinais.³

No caso acima relatado, o paciente é classificado como Fontaine 4, pela presença de lesão trófica em região

de calcanhar esquerdo, e como Brewster tipo 3, pelo acometimento de múltiplos segmentos arteriais, sendo: aorta infrarrenal, artérias ilíacas bilaterais, arterial femoral superficial e doença aterosclerótica difusa em artérias femorais profundas.

Em um estudo realizado por Krankenberg, 11 pacientes com Leriche foram acompanhados, sendo que quatro possuíam acometimento multissegmentar, porém todos com artérias femoral profunda pérvia.⁷ A artéria femoral profunda pode estar com estenose significativa ou com oclusões em 15% dos doentes com lesão combinada (aorto-ilíaca e fêmoro-poplítea), sendo que nos doentes diabéticos, a lesão desta artéria é mais frequente e grave.¹

O diagnóstico inicial da DAOI é presumido pelo exame clínico e confirmado pelos exames complementares. Atualmente, quatro exames de imagem são utilizados: arteriografia com contraste, ultrassonografia Doppler, angiografia por tomografia axial computadorizada e angiografia por ressonância magnética. Os três últimos são considerados exames alternativos á arteriografia com contraste.⁸

No caso em discussão, a angiografia por tomografia axial computadorizada (angio-TAC) foi o único exame complementar pré-operatório utilizado, pois a arteriografia com contraste (AC) foi descartada por dificuldade de punção das artérias femorais que estavam difusamente acometidas. Trabalhos comparativos mostram claramente que a angio-TAC é tão acurada quanto a AC na avaliação do segmento aorto-ilíaco. Estes concluíram que a angio-TAC tinha acurácia perfeita nas oclusões e estenoses graves (>80%).^{10,11} Além de ser um bom exame, apresenta outras vantagens, como ser minimamente invasivo, não necessitar de punção arterial, e ser de simples e rápida execução.

Em relação ao tratamento cirúrgico, deve-se dar maior atenção as lesões classe 3 e 4 de Fontaine. Estas lesões oferecem grande risco de perda da extremidade, sendo esperada uma amputação maior dentro de 6-12 meses na ausência de uma melhora hemodinâmica significativa.⁵ O paciente em discussão apresentava lesão trófica com evolução há 5 meses sem melhora com tratamento clínico (drogas vasodilatadoras, anti-agregantes plaquetários e hipolipemiantes), logo

apresentava uma das principais indicações para tratamento cirúrgico.

De acordo com a Recomendação 21 do Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)¹², antes de se oferecer a um claudicante qualquer tratamento invasivo, endovascular ou cirúrgico, devem ser levadas em consideração: “1) a falta prevista ou constatada de resposta adequada ao tratamento com exercício e modificação de fator de risco; 2) o paciente deve ter severa incapacidade para trabalhar ou para realizar outras atividades que lhe sejam importantes; 3) ausência de outras comorbidades que poderiam ser responsáveis pela claudicação; 4) história natural individual e prognóstico esperados; 5) a morfologia da lesão deve ser tal que a intervenção apropriada teria baixo risco e alta probabilidade de sucesso inicial e a longo prazo”.

A doença localizada no setor aorto-ilíaco, em paciente com boas condições clínicas, classicamente é tratada por intermédio de revascularização aorto-bifemoral ou aorto-bi-ilíaca, sendo o procedimento unilateral menos utilizado.⁵ Quando há presença de contra-indicações clínicas para a reconstrução anatômica aortoiliaca ou aortofemoral podemos

utilizar as derivações extra-anatômicas como axilobifemoral ou femorofemoral cruzada.¹ No caso em discussão, tratava-se de um paciente jovem, com boas condições clínicas e comorbidades devidamente controladas, logo, a equipe optou pela revascularização aorto-bifemoral.

Durante o procedimento cirúrgico do caso relatado, optou-se pela derivação anatômica sincrônica aortofemoral e fêmoro-poplítea, visto que o paciente apresentava isquemia crítica de membros inferiores e boas condições cirúrgicas. A realização de operações aortofemoral e femorodistal em um único tempo cirúrgico aconteceu em apenas 4% dos doentes. Embora o planejamento de reconstrução combinada nem sempre seja simples, devemos ter em mente que realizar os dois procedimentos em um único tempo, quando houver indicação, é melhor, pois evitar um segundo procedimento cirúrgico, sempre um risco a mais para o doente.¹

Vale ainda ressaltar que o clampeamento da aorta suprarrenal e das artérias renais objetivou a proteção dos vasos renais de processos tromboembólicos, processos estes possíveis durante a realização da endarterectomia de segmento distal.

Em relação ao segmento e avaliação de comorbidades no pós-operatório, a melhora da claudicação intermitente na reconstrução aortofemoral em portadores de doença multissegmentar é difícil de prever, embora os sintomas sejam aliviados de 26 a 95% dos casos.¹

O paciente se encontra em acompanhamento clínico pela equipe de cirurgia vascular, sendo que em consulta de pós-operatório, verificou-se melhora importante da claudicação, além do quadro de disfunção sexual. Também houve melhora da cicatrização da lesão trófica e do ITB (0,90).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A equipe esteve diante de um caso atípico de uma Síndrome de Leriche associada a um acometimento multissegmentar de artérias de membros inferiores, incluindo o acometimento difuso da artéria femoral profunda, em um paciente relativamente jovem. O quadro de isquemia crítica dos membros inferiores exigiu tomada de decisão terapêutica em curto espaço de tempo e planejamento cirúrgico alternativo, visto que as artérias femorais se encontravam difusamente doentes. Logo, conclui-se

que envolvimento multissegmentar requer tratamento para salvamento de membro e as decisões terapêuticas são complexas e difíceis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAPTISTA-SILVA J.C.C. Lesões Combinadas Aortoiliaca ou Aortofemoral e Femoropoplíteia ou femorodistal na Isquemia Crônica Crítica. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió, 2003.
2. BREWSTER D.C., PERLER B.A., ROBINSON JG, DARLING R.C. Aortofemoral graft for multilevel occlusive disease—Predictors of success and need for distal bypass. *Arch Surg* 1982;117(12):1593-600.
3. BREWSTER D.C. Direct reconstruction for aortoiliac occlusive disease. In: Rutherford RB (editor). *Vascular Surgery*. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000 p.943-72.
4. DINIZ J.N., PIRES R.C.C.P. Percepção da doença arterial obstrutiva periférica por pacientes classe I ou II de Fontaine de um Programa de Saúde da Família. *J Vasc Bras* 2010, Vol. 9, Nº 3.
5. FRANKINI A.D., FRANKINI A. Tratamento Cirúrgico na Doença Aterosclerótica Aorto-Iliaca e Dos Membros Inferiores. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Ano XIII nº 02 Mai/Jun/Jul/Ago 2004*.
6. KELLER K., BEULE J., BALZER J.O., COLDEWEY, MUNZEL T., DIPPOLD W., WILD P. A 56-year-old man with co-prevalence of Leriche syndrome and dilated cardiomyopathy: case report and review. *Wien Klin Wochenschr* (2014) 126:163–168.
7. KRANKENBERG H., SCHLUTER M., SCHWENCKE C., WALTER D., PASCOTTO A., SANDSTEDTE J., TUBLER T. Endovascular reconstruction of the aortic bifurcation in patients with Leriche syndrome. *Clin Res Cardiol* (2009) 98:657–664.
8. MOREIRA R.C.R. Tratamento cirúrgico da doença oclusiva aorto-iliaca sem arteriografia pré-operatória. *J Vasc Br* 2002; 1(1):47-54.
9. PANICO M.D.B, SPICHLER E.S., NEVES M.F., PINTO L.W., SPICHLER D. Prevalência e fatores de risco da doença arterial periférica sintomática e assintomática em hospital terciário, Rio de Janeiro, Brasil. *J Vasc Bras* 2009, Vol. 8, Nº 2.
10. RAPTOPOULOS V., ROSEN M.P., KENT K.C., KUESTNER L.M.,

SHEIMAN R.G., PEARLMAN J.D.

Sequential helical CT angiography of aortoiliac disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(6):1347-54.

11. RICKER O., DUBER C., NEUFANG A., PITTON M., SCHWEDEN F., THELEN M. CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1133-8.

12. TRANSATLANTIC INTER-SOCIETY CONSENSUS: Management of Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Surg* 2000; 31 (suppl.): S1-S296.

13. YOON D.H., CHO H., SEOL S.J., KIM T. Right Calf Claudication Revealing Leriche Syndrome Presenting as Right Sciatic Neuropathy. *Ann Rehabil Med* 2014;38(1):132-137.

ORIGINAL ARTICLE

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE NEONATAL EM PALMAS,
TOCANTINS, BRASIL**

Pedro Henrique Borges Sardinha², Gustavo de Sá Vasconcelos², Ronan Fernando Andrade², Caren Lopes Wanderlei² e Virgílio Ribeiro Guedes¹

RESUMO

Introdução: A taxa de mortalidade neonatal vem caindo nas últimas décadas e está associada à grande mudança nas políticas de saúde, após a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS). A média nacional continua um pouco acima do esperado pela ONU (10 mortes por 1000 habitantes). Existem problemas como o contraste entre região Norte e Nordeste com o Sul, onde essas possuem taxas duas vezes maiores. Essas taxas servem como base para o SUS traçar políticas para a qualidade de um bom indicador de saúde para a população. **Objetivo:** analisar os fatores associados da mortalidade neonatal no período de 2010 a 2013 na cidade de Palmas - Tocantins. **Método:** trata-se de um estudo de corte transversal. Foram incluídos os óbitos neonatais (ON) e nascidos vivos (NV) do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Os coeficientes de mortalidade apresentados são por 1000 NV. Foram estudados apenas dados dos neonatos (0-27 dias), e os fatores associados foram: idade e escolaridade da mãe, tipo de parto, tipo de gravidez, peso ao nascer. **Resultados:** Registrou-se 207 ON em 18670 NV no período analisado. Tais taxas (médias) estavam associadas aos seguintes fatores: peso ao nascer de 500g a 999g (816,4), mãe sem nenhuma escolaridade (142,9), extremos de idade, parto vaginal (10,8) e gestação dupla (44,6). **Conclusão:** Os dados relacionados aos ON estão relacionados principalmente com: baixo peso ao nascer, baixa escolaridade, extremos de idade, gestações duplas e partos vaginais. Os valores de Palmas estão abaixo do esperado pela ONU.

Palavras chaves: Mortalidade Infantil. Fatores de Risco. Indicadores Básicos de Saúde.

FACTORS ASSOCIATED WITH INFANT MORTALITY IN THE PALMAS, TOCANTINS, BRAZIL

ABSTRACT

Introduction: The neonatal mortality rate has been falling in the last decades and is associated with the great change in health policies, after the implementation of the Single Health System (SUS). The national average is still a little above the expected by the UN (10 deaths per 1000 inhabitants). There are problems such as the contrast between the North and Northeast region with the South, where these have two times higher rates. These rates serve as basis for the SUS lay down policies for the quality of a good indicator of health for the population. **Objective:** To analyze factors associated with neonatal mortality in the period 2010 to 2013 in the city of Palmas - Tocantins. **Method:** this is a cross-sectional study. Were included neonatal deaths (ON) and live births (NV) Information System Live Births and Mortality Information System. The mortality coefficients presented are per 1000 NV. Only data were studied of neonates (0-27 days), and the associated factors were: age and educational level of the mother, delivery type, type of pregnancy, birth weight. **Results:** It registered 207 ON in 18670 NV in the period analyzed. Such fees (medium) were associated to the following factors: birth weight of 500g to 999g (816,4), mother with no schooling (142.9), extremes of age, born of vaginal birth (10.8) and pregnancy double (44.6). **Conclusion:** The data related to online are mainly related with: low birth weight, low schooling, age extremes, twin pregnancies and born of vaginal birth. The values of Palmas are below expected by the UN.

Key Words: *Infant Mortality* risk factors, basic indicators of health.

1 INTRODUÇÃO

A Taxa de Mortalidade infantil é um indicador da qualidade de saúde prestada à população e ajuda no planejamento de políticas de promoção de saúde, a sua redução é ainda um desafio para o serviço de saúde e a sociedade como um todo. A mortalidade neonatal (0 a 27 dias de vida) passou a ser o principal componente da mortalidade infantil, em termos proporcionais, a partir do final da década de 80, e representa entre 60% e 70% da mortalidade infantil em todas as regiões do Brasil atualmente. Essas mortes precoces podem ser consideradas evitáveis. Em sua maioria, são produtos de uma combinação de fatores biológicos, sociais, culturais e falhas no sistema de saúde. (BRASIL, 2009).

No Brasil, sabe-se que o número de óbitos neonatais por 1000 nascidos vivos, no período de 2000 a 2010, apresentou um decréscimo (14%) e, apesar do declínio observado, a mortalidade infantil permanece como uma grande preocupação em saúde pública. (BRASIL, 2010)

As taxas de mortalidades em todas as regiões do Brasil também refletem esse decréscimo, no entanto, as regiões Norte e Nordeste continuam

com as maiores taxas de mortalidade infantil. Em 2010 a taxa de mortalidade neonatal da região Norte foi de 14,6, comparada à taxa nacional de 11,2, e a região Sul, na mesma data, apresentou uma taxa de 7,9; refletindo na saúde as condições sociais da região. (BRASIL, 2010)

A realização desse serviço de promoção da saúde é de grande importância, já que, no ano de 2000, foi instituído pelo Ministério da Saúde o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN), que teve como objetivo primordial assegurar a melhoria do acesso, da cobertura e da qualidade do acompanhamento pré-natal, da assistência ao parto e puerpério às gestantes e ao recém-nascido, na perspectiva dos direitos de cidadania. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Outro programa para garantia de atendimento de qualidade à gestante é a Rede Cegonha, lançado em 2011 pelo Governo Federal, com o objetivo de reduzir ainda mais as taxas de mortalidade infantil e materna. O programa iniciou sua atuação pela Amazônia legal e o Nordeste, que são as regiões que registraram as maiores taxas de mortalidade materno-infantil no Brasil. (Disponível em: <dab.saude.gov.br/portaldab/ape_redece

gonhaphd>. Acesso em 18 de fevereiro de 2016).

As tentativas de assegurar um bom pré-natal às gestantes brasileiras se dão, dentre outros motivos, pelo fato desse serviço auxiliar na redução dos óbitos neonatais. Apesar da redução importante da mortalidade infantil no Brasil nas últimas décadas, os indicadores de óbitos neonatais apresentaram uma velocidade de queda aquém do desejado. Um número expressivo de mortes ainda faz parte da realidade do nosso país. Tais mortes ainda ocorrem por causas evitáveis, principalmente no que diz respeito às ações dos serviços de saúde e, entre elas, a atenção pré-natal. (BRASIL, 2013).

Sabe-se que a maioria das mortes neonatais são relacionadas à prematuridade, asfixia e às infecções decorrentes principalmente de condições potencialmente controláveis por meio de ações efetivas no pré-natal, parto, nascimento e período neonatal. (BRASIL, 2011).

MÉTODOS

Estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa. Foi

analisada a região metropolitana de Palmas, situada no estado do Tocantins, norte do Brasil. O município observado possui um território de 2.218,943 km², densidade demográfica de 102,90 habitantes por km², população em 2010 de 228.332 habitantes e estimada em 272.726 para o ano de 2015. (IBGE)

Os dados foram retirados do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de informação de Nascidos Vivos (SINASC), entre o período de 2010 e 2013. Foram usadas as seguintes variáveis: idade da mãe, peso ao nascer, tipo de parto, escolaridade da mãe e tipo de gestação, sendo extraídos do Departamento de Informática do Sistema de Saúde (DATASUS) através do endereço eletrônico www.datasus.gov.br.

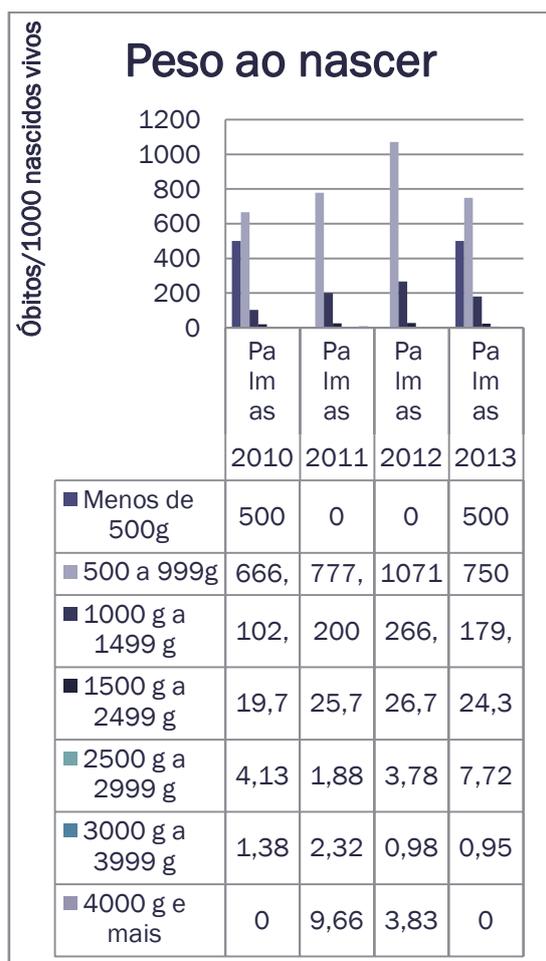
Os dados foram coletados em relação ao ano de óbito, utilizando-se estatística descritiva e, em seguida, foram apresentados em tabelas e gráficos na forma de óbitos por mil nascidos vivos (taxa de mortalidade neonatal).

RESULTADOS

No período de 2010 a 2013 observou-se 207 óbitos infantis em 18670 nascidos vivos, resultando em uma média de 11 óbitos por 1000 nascidos vivos.

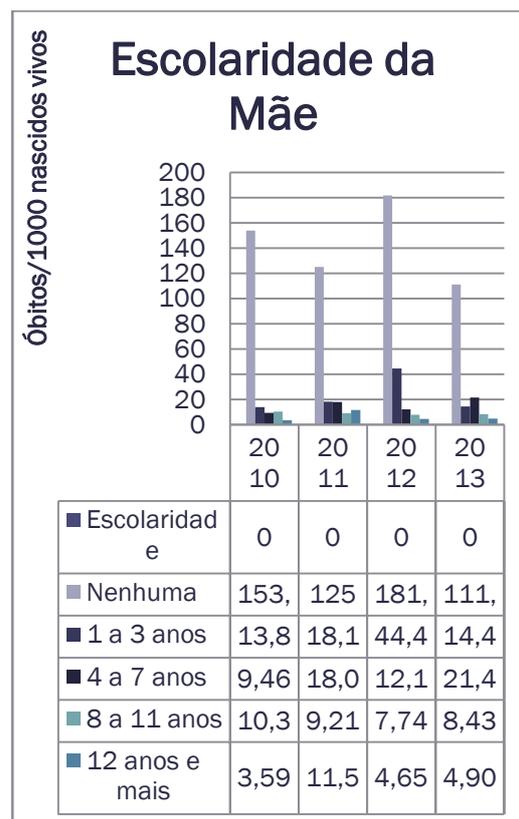
Quando analisados os fatores relacionados ao recém-nascido, verificou-se que as maiores taxas estão relacionadas ao peso de 500 a 999g. (TABELA 1)

Tabela 1



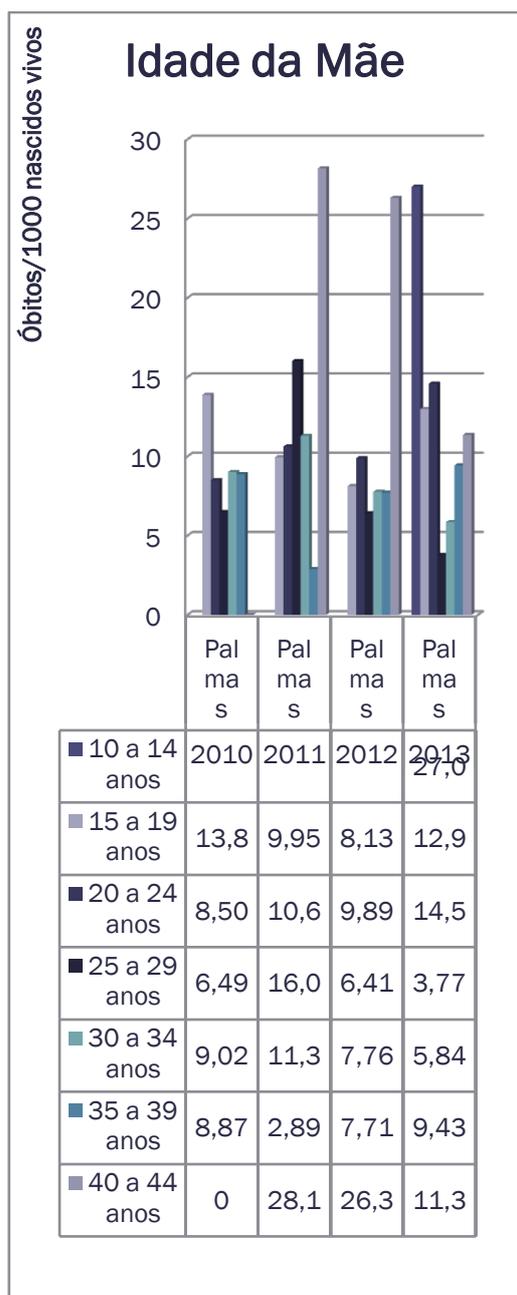
De acordo com os fatores maternos, no período de 2010 a 2013 observou-se que, em escolaridade, as mães que não possuíam nenhum estudo, apresentaram um taxa de 146,3. (TABELA 2)

Tabela 2



Já em relação à idade da mãe, tivemos no ano de 2010 uma maior taxa nas idades de 15 a 19 anos (13,8). Nos dois anos seguintes, as maiores taxas foram observadas nas idades entre 40-44 anos(28,36 e 26,31). Já no ano de 2013 as maiores taxas foram observadas entre as idades de 10-14 anos(27,02). (TABELA 3)

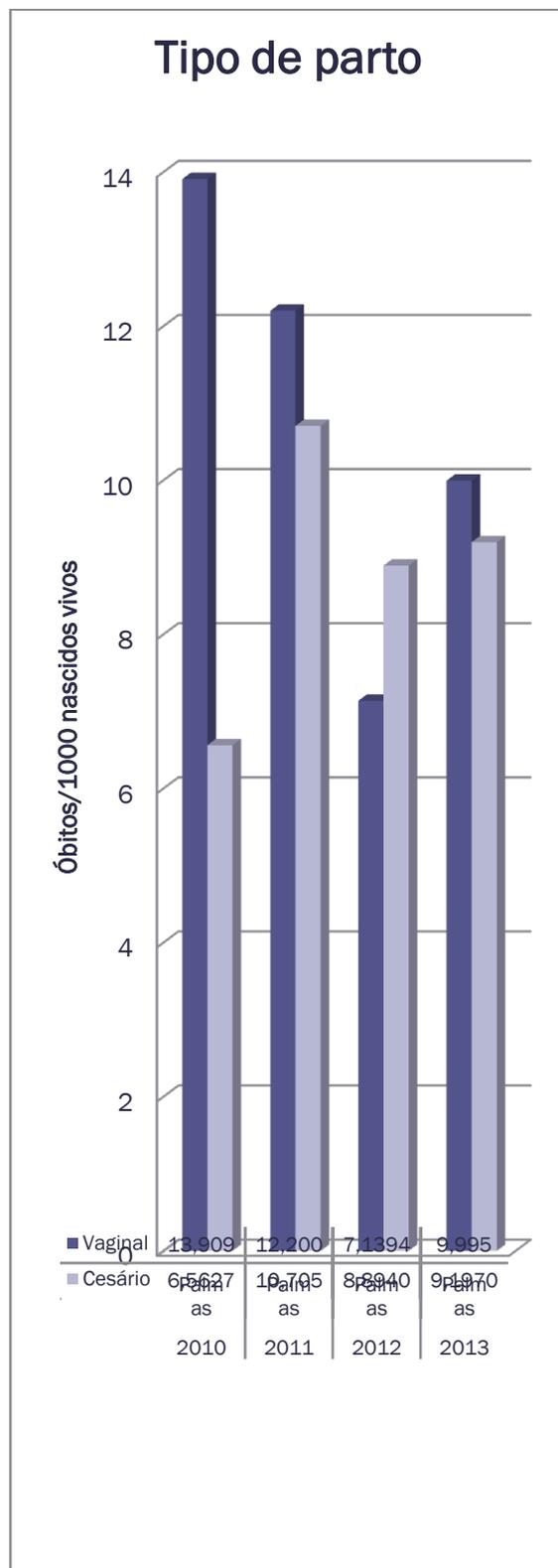
Tabela 3



De acordo com os fatores assistenciais associados à mortalidade infantil, observou-se uma maior taxa em gestações duplas, média de 44,60 e maiores taxas em partos vaginais nos anos de 2010, 2011 e 2013, porém as médias de partos vaginais no período de

2010 a 2013 foram de 10,8, em comparação a 8,8 de cesarianas. (TABELA 4 e 5)

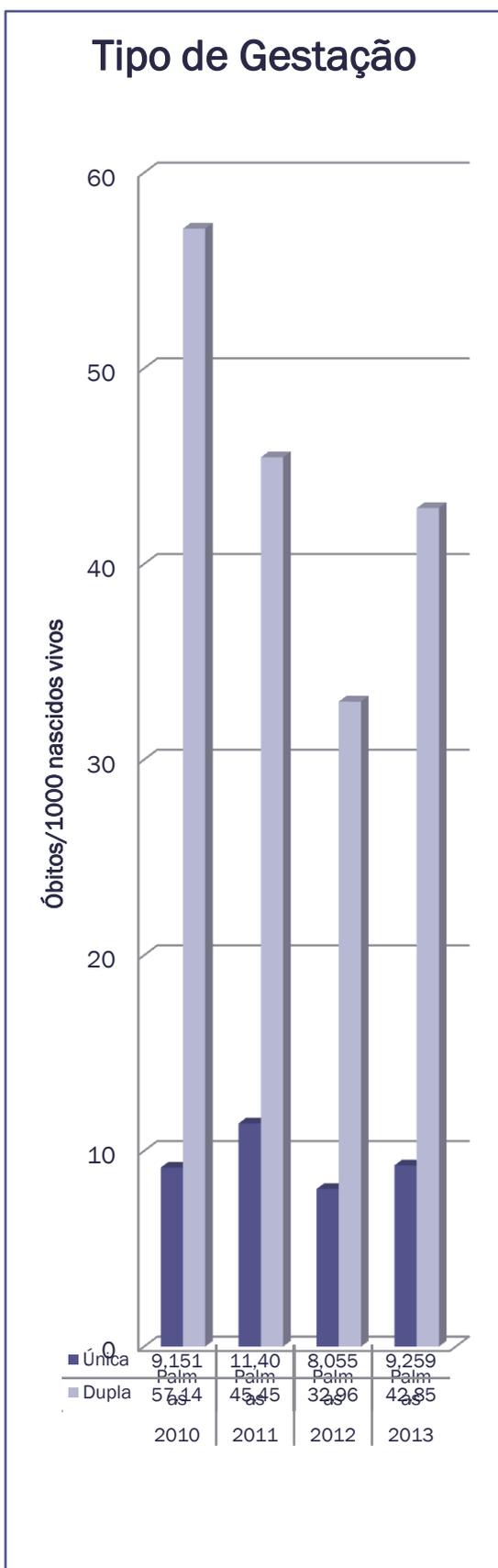
Tabela 4



Tabela

5

DISCUSSÃO



A taxa de mortalidade é um grande indicador de saúde em um país, refletindo a efetividade e abrangência das políticas socioeconômicas.

O baixo peso ao nascer e a prematuridade são os fatores de risco descritos na literatura que apresentam a maior força de associação com a mortalidade infantil. O peso ao nascer e a duração da gestação não devem, no entanto, ser estudados como fatores de risco isolados, mas como mediadores, através dos quais atuam diversos determinantes e condicionantes da mortalidade infantil, tais como: escolaridade e características socioeconômicas da mãe, morbidade materna, características biológicas e hábitos de vida da mãe, acesso a serviços de saúde durante a gestação e qualidade desses serviços, entre outros. Estas variáveis devem ser consideradas marcadores de saúde capazes de prever os riscos de mortalidade nos períodos neonatal e pós-neonatal de uma determinada criança. Recém-nascidos com baixo peso são mais vulneráveis a problemas como imaturidade pulmonar e transtornos metabólicos, que podem causar ou agravar alguns eventos que acometem

os recém-nascidos, aumentando o risco de mortalidade (Buchalla, 1988). O resultado dessa pesquisa apresenta maiores taxas para crianças de baixo peso ao nascer (< 2500g).

O baixo peso ao nascer é um dos principais fatores relacionados ao risco de morte no período neonatal, geralmente associado a fatores de origem biológica, social e ambiental. Também é um previsor para a sobrevivência do recém-nascido nos primeiros 28 dias de vida. Muitos estudos têm apontado que a alta mortalidade neonatal devida ao baixo peso e aos altos custos durante a permanência em serviços especializados poderiam ser minimizados com intervenções efetivas para aumentar a duração da gestação^{8,9}.

A literatura sugere que filhos de mães adolescentes estariam sob maior risco de morrer durante o primeiro ano de vida, se comparados às crianças nascidas de mães que têm seus filhos após os 20 anos de idade. No entanto, não há consenso em relação ao mecanismo pelo qual a idade opera. Alguns autores argumentam a favor do efeito-idade — mães jovens não estariam fisiologicamente prontas para uma gravidez em termos de peso, altura e desenvolvimento do aparelho reprodutivo. Desta forma, crianças

nascidas de mães jovens estariam sob maior risco de morrer durante o primeiro ano de vida (Pampel&Pillai, 1986).

A gravidez em adolescentes é considerada de alto risco, em função de aspectos fisiológicos como peso, estatura, estado nutricional e desenvolvimento do aparelho reprodutivo da mãe. Entretanto, os riscos biológicos são agravados pelas condições socioeconômicas, culturais e psicológicas em que vivem estas adolescentes, já que a proporção de mães adolescentes é, em geral, maior entre a população mais pobre, onde a desnutrição e o baixo nível de escolaridade estão mais presentes e o acesso à assistência médica é mais limitado (Gale et al., 1989; Victora et al., 1989).

Podemos concluir, no estudo, que mães adolescentes apresentam maiores taxas de mortalidade. Esse fator de risco, idade da mãe, pode também se relacionar com as condições socioeconômicas e não só isoladamente.

O fator de risco escolaridade da mãe é inversamente proporcional às taxas, quanto maior escolaridade, menores as taxas de acordo com o estudo analisado. Podemos, ainda, relacionar com a idade da mãe como

mostra no estudo realizado em Belo Horizonte (Cesar, CC *et al*), que indica uma maior representação das mulheres sem nenhuma instrução entre as mães mais velhas. Para o grupo de mães com idade inferior a 15 anos não se esperava participação expressiva no grupo com maior nível de instrução, uma vez que 14 anos é a idade de conclusão do 1º grau para quem progrediu adequadamente no processo educacional.

Embora não haja um consenso na literatura sobre a indicação do parto cesariano para recém-nascidos de muito baixo peso. Alguns autores observaram uma redução da mortalidade neonatal nestes grupos de recém-nascidos submetidos ao parto cesariano, quando comparados aos nascidos por parto espontâneo (Bottoms *et al.*, 1997; Jonas & Lumley, 1997). Com relação aos nascidos vivos em hospital privado, o efeito protetor do parto cesariano pode estar relacionado a outros fatores, tais como: nível socioeconômico da mãe, acesso a um serviço pré-natal e de atenção ao parto e ao recém-nascido de melhor qualidade. Estudos realizados no Brasil mostram uma correlação positiva entre as taxas de cesariano e o nível socioeconômico das mães (Faúndes & Cecatti, 1991). Como o

presente estudo não foi delineado para investigar especificamente o papel da variável tipo de parto na causalidade da mortalidade neonatal, estudos adicionais são necessários para abordar esta questão.

CONCLUSÃO

Os óbitos neonatais nessa região são menores que a média nacional, mostrando um bom indicador de saúde local. Sabe-se que a maior mortalidade está relacionada ao baixo peso ao nascer, à baixa escolaridade da mãe, gestações duplas ou mais, e extremos de idade da mãe. Já o tipo de parto mostrou pouca significância.

Nota-se que, para uma possível redução neonatal no Brasil, deve-se investir na reestruturação da assistência à gestante e ao recém-nascido, com participação do serviço de atenção básica e assistência ao parto. O foco não pode ser exclusivamente a melhoria da assistência pré-natal, como ocorreu durante várias décadas no Brasil, tendo sido negligenciadas medidas como educação em saúde e escolaridade. O investimento na prevenção do baixo peso ao nascer deve ser intensificado, pois sua incidência é elevada em todo o

território nacional e, principalmente, nas regiões presentes no estudo em questão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEZERRA FILHO, José Gomes et al. Distribuição espacial da taxa de mortalidade infantil e principais determinantes no Ceará, Brasil, no período 2000-2002. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, Mai 2007.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal. 2 ed. Brasília: Editora MS, 2009.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Humanização do Parto Humanização no Pré-natal e Nascimento. Brasília, 2002.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. Brasília, 2011.
5. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Evolução e Perspectivas da Mortalidade Infantil no Brasil. Estudos e Pesquisas de Informação Demográfica e Socioeconômica 2. Rio de Janeiro, 1999.
6. BRASIL. Cadernos de Atenção Básica. Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco. 1. ed. Ministério da Saúde. Brasília, 20013.
7. Feitosa AC, Santos JLS, Bezerra IMP, Nascimento VG, Macedo CC: Factors associated with infant mortality in the metropolitan region of Cariri, Ceará, Brazil. *Journal of Human Growth and Development*. 25(2): 224-229.
8. Silveira MF, Santos A, Barros AJD, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: uma revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(5):957-64.
9. Schoeps D, Almeida MF, Alencar GP, França Junior I, Novaes HMD, Siqueira AAF, et al. Fatores de risco para mortalidade neonatal precoce. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(6):1013-22.
10. Soares ES, Menezes GMS. Factors Associated with Neonatal Mortality: Situation Analysis at the Local Level. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010;19(1):p.178.