

BMJ Best Practice

Síndrome carcinoide

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	8
Exames diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	11
Tratamento	12
Abordagem passo a passo do tratamento	12
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	17
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
Diretrizes	28
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	28
Referências	30
Imagens	35
Aviso legal	39

Resumo

- ◇ Normalmente manifesta-se com rubor e diarreia. Outras características clínicas incluem sibilo, palpitações, telangiectasia e dor abdominal.
- ◇ Os sintomas desenvolvem-se devido à secreção de serotonina, quininas e outras aminas biogênicas decorrentes de tumores neuroendócrinos secretores funcionais.
- ◇ Diagnosticado por níveis elevados de ácido 5-hidroxiindolacético na urina. Cromogranina A geralmente elevada na presença de metástases hepáticas.
- ◇ Os tratamentos incluem terapias medicamentosas (análogos da somatostatina, terapias radionuclídeas) e opções cirúrgicas (ressecção de tumores primários e secundários).
- ◇ As complicações incluem cardiopatia carcinoide e crises carcinoides em momentos de estresse (por exemplo, durante cirurgia).

Definição

A síndrome carcinoide é ocasionada pela liberação de serotonina (5-hidroxitriptamina) e outros peptídeos vasoativos na circulação sistêmica, em decorrência de um tumor carcinoide. De 20% a 30% dos tumores neuroendócrinos (TNEs) no intestino médio, 5% dos tumores carcinoides brônquicos e aproximadamente 1% dos TNEs pancreáticos secretam 5-hidroxitriptamina e outros peptídeos. A síndrome carcinoide se desenvolve em pacientes portadores desses tumores. As principais características da síndrome carcinoide são diarreia e rubor. Sibilância, telangiectasia e dor abdominal também podem ocorrer.

Epidemiologia

A incidência de síndrome carcinoide em uma população na região central da Suécia foi estimada como sendo de aproximadamente 0.5 por 100,000 pessoas por ano.^[1] A síndrome carcinoide ocorre em pacientes com tumores carcinoides funcionais (ou seja, os sintomas são causados por liberação hormonal). Houve uma evidente elevação da incidência de todos os tumores neuroendócrinos (TNEs) gastroenteropancreáticos, principalmente tumores carcinoides do intestino médio, mas os motivos disso não estão claros.^[2] O maior estudo epidemiológico feito até o momento estimou a prevalência de 3.85 por 100,000 na população dos EUA. Os dados do programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de 1999 sugeriram um leve viés no sexo masculino de 1:1.14,^[3] um predomínio na faixa etária de 60 a 70 anos, maior incidência em pessoas negras e menor incidência em asiáticos e hispânicos que em pessoas brancas.^[4] Os tumores carcinoides são o tipo de TNE funcional mais comum. Embora a incidência de TNEs seja relativamente baixa, de 5 por 100,000 pessoas por ano, a prevalência geral desta afecção é muito maior em função da natureza relativamente indolente da doença. A prevalência estimada pelo banco de dados SEER é de aproximadamente 35 por 100,000 pessoas de todos os TNEs.^[5]

Etiologia

Acredita-se que os tumores neuroendócrinos do intestino derivem de células do sistema endócrino difuso. Essas células são caracterizadas pela produção de uma grande variedade de peptídeos hormonais e outras substâncias bioativas.^[6] Os tumores do intestino médio que causam síndrome carcinoide variam de tumores endócrinos benignos bem diferenciados a tumores endócrinos de baixo grau de malignidade.^[7] Ocasionalmente, alguns tumores do intestino médio podem ser carcinomas endócrinos pouco diferenciados.

Aproximadamente 40% dos tumores neuroendócrinos (TNEs) são funcionais. A síndrome carcinoide ocorre em 20% a 30% dos pacientes com tumores carcinoides do intestino médio e em aproximadamente 5% dos carcinoides brônquicos. Outros tumores do intestino anterior (por exemplo, TNEs pancreáticos) podem causar síndrome carcinoide, embora isso seja incomum (1%). Geralmente os tumores do intestino posterior são não funcionais e somente em alguns casos provocam síndrome carcinoide. A síndrome carcinoide é geralmente observada em pacientes com metástases hepáticas (em 95% dos pacientes), mas o excesso de produção de taquicínina, serotonina (5-hidroxitriptamina) decorrente de metástases retroperitoneais ou tumores ovarianos pode ultrapassar o fígado e circulação sistêmica.

Fisiopatologia

Tumores neuroendócrinos geralmente secretam aminas biogênicas na circulação. Entretanto, quando o local primário está dentro do intestino, as aminas secretadas são degradadas pelo fígado, e os sintomas

geralmente não ocorrem. Quando há presença de metástases hepáticas, essas aminas drenam para a circulação antes de serem quebradas e, por isso, causam síndrome carcinoide.[8] Os produtos secretados mais proeminentes dos tumores carcinoides são aminas, calicreína e prostaglandinas. Uma dessas aminas é a serotonina. Normalmente a serotonina é sintetizada a partir do triptofano e, em seguida, é metabolizada pela monoaminoxidase para ácido 5-hidroxindolacético, que posteriormente é secretado na urina.[9] Em pessoas saudáveis, aproximadamente 99% do triptofano são usados para a síntese do ácido nicotínico e <1% é convertido em serotonina. Entretanto, em pacientes com tumores carcinoides, existe uma mudança em relação à produção de serotonina. A produção aumentada de serotonina e outros produtos e sua liberação direta na circulação sistêmica, decorrente de metástases hepáticas, leva ao desenvolvimento da síndrome carcinoide.[10]

Classificação

Funcional/não funcional

Os tumores podem ser não funcionais ou funcionais, dependendo se eles secretam ou não peptídeos que causam síndromes (por exemplo, serotonina e quininas liberadas por tumores neuroendócrinos (TNEs) que causam síndrome carcinoide).

Intestino anterior/médio/posterior

Os tumores podem ser divididos conforme a origem embriológica:

- Intestino anterior: da boca ao duodeno
- Intestino médio: do jejuno ao cólon ascendente
- Intestino posterior: o restante do cólon e o reto.

TNEs brônquicos típicos/atípicos

Tumores carcinoides típicos geralmente apresentam crescimento mais lento e são menos propensos à metástase que tumores atípicos. Tumores carcinoides atípicos são mais agressivos que tumores típicos, com uma taxa mais elevada de metástases.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 60 anos de idade tem história de 3 anos de diarreia, sem apresentar fatores desencadeantes evidentes. Nos últimos meses, ele percebeu rubor comprometendo a face. Esses episódios ocorrem a qualquer momento, mas são piores durante períodos de estresse e de exercícios. A esposa dele também percebeu vermelhidão intermitente da sua face, que dura uns poucos minutos. Mais recentemente, ele não tem tolerado álcool, chocolate, ou bananas.

Caso clínico #2

Uma mulher de 50 anos apresenta-se com longa história de rubor atípico, inicialmente atribuído à menopausa. O rubor está associado à coloração purpúrea da face, sendo que cada episódio dura 30 minutos. Ela também relata palpitações durante esforços físicos e episódios recorrentes de dor abdominal.

Outras apresentações

Achado casual de metástases hepáticas enquanto outros sintomas não relatados estão sendo investigados é uma forma de apresentação alternativa. Outras apresentações incluem dor abdominal ocasional, principalmente após refeições grandes, e perda de peso associada. Dor abdominal recorrente culminando com o desenvolvimento de obstrução subaguda do intestino também pode ocorrer. Os pacientes também podem apresentar sinais cardíacos, como insuficiência cardíaca direita e sopros cardíacos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença comumente apresenta-se com rubor e diarreia; outras características clínicas incluem sibilo, palpitações, telangiectasia e dor abdominal. Características faciais clássicas e sinais cardíacos são elementos presentes no exame. O diagnóstico é confirmado pelos níveis elevados de ácido 5-hidroxiindolacético urinário (5-HIAA); a cromogranina A é geralmente elevada na presença de metástases hepáticas.

História

Frequentemente os pacientes descrevem ter sintomas por muitos meses antes da consulta. Muitas vezes o início é insidioso. Os 2 sintomas mais comuns são diarreia e rubor, enquanto o sibilo ocorre com menos frequência.

Geralmente a diarreia não segue nenhum padrão específico e pode, inicialmente, ser intermitente devido a fatores secretores. Muitas vezes, a diarreia está associada à dor em cólica e urgência, e pode ocorrer durante o dia e a noite.

O rubor é caracteristicamente descrito como um início súbito de coloração rosa a vermelho, comprometendo a face e o tronco superior. Geralmente ele tem duração de alguns minutos e pode

ocorrer de forma intermitente ao longo do dia. Fatores desencadeantes que causam rubor incluem estresse, alimentos contendo tiramina (chocolate, bananas, nozes) e álcool.

O sibilo é causado por constrição brônquica mediada por taquicininas e bradixinas. Isso é mais comum em pessoas com tumores carcinoides brônquicos.

Exame

Características faciais clássicas da síndrome carcinoide consistem em coloração de rosa a vermelho ao redor da face e tronco superior. Em pacientes com rubor atípico, que pode durar várias horas, telangiectasia e hipertrofia da face podem ser observadas.

Pode-se ouvir sibilo na ausculta do tórax. Pressão venosa jugular elevada e características de insuficiência cardíaca direita podem estar presentes em pacientes com cardiopatia carcinoide relacionada à síndrome carcinoide. Sopros cardíacos no lado direito de regurgitação tricúspide e estenose pulmonar podem ser ouvidos no exame cardiovascular.

Exame abdominal pode revelar hepatomegalia, que pode ser maciça. À palpação do abdome, massas fixas, que geralmente estão relacionadas à reação desmoplástica, podem ser palpadas na fossa ilíaca direita. Uma reação desmoplástica é caracterizada pelo crescimento de tecido fibroso denso ao redor da neoplasia.

Raramente, características relacionadas à pelagra, uma doença por deficiência de vitamina causada por falta de ingestão de niacina (B3), podem ser observadas; estas incluem dermatite (lesões cutâneas eritematosas e pruriginosas) e demência/estado confusional.

Investigações

Exames de sangue iniciais devem incluir hemograma completo, perfil metabólico, testes de função hepática, perfil hormonal intestinal em jejum, inclusive cromogranina A e cromogranina B, além de 5-HIAA urinário de 24 horas.[11] Uma tomografia computadorizada (TC) de estadiamento em duas fases do tórax, abdome e pelve poderá ser apropriada se algum dos exames hormonais estiver anormal. Endoscopia e broncoscopia podem ser usadas para ajudar a identificar o local primário do tumor. Cintilografia com receptores de somatostatina (octreoscan), uma modalidade de imagens da medicina nuclear, deve ser considerada em qualquer paciente com tumores neuroendócrinos (TNEs) histologicamente comprovados ou em pacientes com suspeita de TNEs e lesões identificadas na TC. [Fig-1]

[Fig-2]

A cintilografia com iodo I123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) pode ser solicitada por um setor de medicina nuclear para identificar áreas de tumores por meio da captação de MIBG. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) com octreotato é uma nova modalidade, que parece ser mais sensível que o octreoscan.[12] [13]

Fatores de risco

Fracos

síndrome da neoplasia endócrina múltipla genética tipo 1 (NEM-1)

- Os tumores neuroendócrinos são associados à NEM-1 em cerca de 10% dos casos.[10] Entretanto, poucos desses tumores causam síndrome carcinoide.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

diarreia (comum)

- Sintoma comum (75% dos casos), variável em intensidade, geralmente presente por muitos anos antes do diagnóstico.[14] Mediado por serotonina.

rubor (comum)

- Geralmente é um sintoma de longa duração, que ocorre em 85% dos casos, associado inicialmente ao estresse e a desencadeadores como alimentos contendo tiramina e álcool. Geralmente o início súbito com duração curta de alguns minutos afeta a face e o tronco superior.

Outros fatores de diagnóstico

palpitações (comum)

- Geralmente episódicas e podem estar associadas à taquicardia.

cólicas abdominais (comum)

- Comuns (40%), marcadas pelo início agudo e estabilização espontânea. Muitas vezes associadas à diarreia.

telangiectasia (comum)

- Ocorre em 25% das pessoas com rubor presente há muito tempo e rubor atípico (25%).

sinais de insuficiência cardíaca direita (comum)

- Incluem edema periférico e pressão venosa jugular elevada.
- Devido ao desenvolvimento da cardiopatia carcinoide.

sopros cardíacos (comum)

- Acredita-se que ocorrem devido à serotonina e às quininas que causam fibrose das valvas cardíacas do lado direito.

hepatomegalia (comum)

- Sugere a presença de metástases hepáticas.

sibilo (incomum)

- Ocorre mais comumente em pacientes com carcinoides brônquicos que em carcinoides do intestino médio. Incidência de aproximadamente 9%.

pelagra (incomum)

- Incomum, ocorrendo em 7% dos casos. Deficiência subclínica de niacina é mais comum. Surge porque é necessário triptofano para produzir niacina. As características da pelagra incluem diarreia, dermatite e demência.

massas abdominais (incomum)

- Em tumores do intestino médio, a reação desmoplástica geralmente desenvolve-se ao redor do tecido causando a formação de uma massa intra-abdominal palpável e firme.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cromogranina A/B sérica <ul style="list-style-type: none"> • Exame especializado, não realizado rotineiramente por muitos laboratórios. • As amostras de sangue precisam ser armazenadas imediatamente em gelo. Sensibilidade de 60% a 90%. Surgimento de falso-positivos devido à insuficiência renal, gastrite atrófica crônica e tratamento com inibidores de bomba de prótons. • Útil como marcador para monitoramento da carga e evolução da doença. 	elevado
ácido 5-hidroxi-indolacético urinário <ul style="list-style-type: none"> • Necessária coleta de urina de 24 horas. • 48 horas antes da coleta e 24 horas durante a coleta, restrições alimentares necessárias para obter resultados precisos. Os pacientes devem evitar comer bananas e chocolate, bem como ingerir cafeína. • A urina deve ser coletada em um frasco contendo ácido para que o pH seja menor que 3. Em pacientes carcinoide do intestino médio, a sensibilidade é de aproximadamente 60% a 70%, embora taxas mais elevadas tenham sido relatadas. 	elevado
perfil metabólico	creatinina elevada se desidratada por diarreia.
testes da função hepática	variável, as alterações incluem elevação de aminotransferase dependendo do local do tumor
hemograma completo	geralmente normais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve com duas fases hepáticas <ul style="list-style-type: none"> O estadiamento de rotina deve ser realizado cada 4 a 6 meses. [Fig-2] Usado para monitorar a evolução da doença. 	identifica o local do tumor primário, a presença de metástases hepáticas
broncoscopia	identifica o local do tumor primário
endoscopia	identifica o local do tumor primário
cintilografia com receptores de somatostatina ± tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) de somatostatina <ul style="list-style-type: none"> O receptor de somatostatina tipo 2 está presente em 70% a 90% dos tumores carcinoides. O ligante usado com mais frequência é o índio 111-ácido dietileno triamino pentacético (DTPA)-octreotida. Disponível na maioria dos departamentos de medicina nuclear. O encaminhamento a um centro especializado pode ser necessário. A SPECT pode ser usada onde disponível. Relata-se sensibilidade de 80% a 100% quando a SPECT com 111-In-DTPA-octreotida é usada. 	identifica áreas de tumor com receptores positivos de somatostatina
cintilografia com iodo I 123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) <ul style="list-style-type: none"> O composto é coletado e concentrado nas células endócrinas. O MIBG tem uma sensibilidade de 50% em pacientes com síndrome carcinoide. O exame pode ser solicitado por um departamento de medicina nuclear, mas pode precisar de encaminhamento de um especialista. [Fig-1] 	identifica áreas de tumor por meio da captação de MIBG
histologia <ul style="list-style-type: none"> Biópsia de uma metástase hepática ou de lesão primária é útil para determinar o tipo subjacente de tumor e o estágio dele. [15] 	identifica o tipo e o estágio tumoral
tomografia por emissão de pósitrons (PET) positiva <ul style="list-style-type: none"> A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com Ga-68 DOTATATE está se tornando a nova modalidade padrão como exame de imagem funcional em pacientes com tumores neuroendócrinos (TNEs). É mais sensível que o octreoscan. Há disponibilidade crescente dessa modalidade de imagem nos centros de TNE. [12] [13] Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) é usada em pacientes com TNEs de grau intermediário e alto. Há outros traçadores em desenvolvimento que são potencialmente interessantes, incluindo 5-hidroxitriptofano e fluorodopamina. 	identifica áreas de tumor com receptores positivos de somatostatina

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do intestino irritável	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente apresenta-se com história crônica e intermitente de diarreia. 	<ul style="list-style-type: none"> • O ácido 5-hidroxiindolacético urinário (5-HIAA) e a cromogranina A serão normais.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> • Dor no quadrante inferior direito e lesões perianais. Também pode se apresentar com lesões orais. 	<ul style="list-style-type: none"> • O 5-HIAA urinário e a cromogranina A estarão normais. • Marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa podem estar elevados na doença de Crohn. • Evidência de doença de Crohn na endoscopia.
Menopausa	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorreia ou ciclo menstrual irregular; ressecamento vaginal, prurido e dispareunia; mucosa vaginal seca e pálida com rugosidade diminuída; alterações de humor. 	<ul style="list-style-type: none"> • O 5-HIAA urinário e a cromogranina A estarão normais. Gonadotrofinas (hormônio luteinizante [LH]/hormônio folículo-estimulante [FSH]) estarão elevadas.
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Se sibilos for o único sintoma de mixoma carcinoide, ele poderá ser confundido com asma. Ausência de diarreia e dor abdominal. 	<ul style="list-style-type: none"> • O 5-HIAA urinário e a cromogranina A estarão normais.

Crterios de diagnóstico

Estadiamento

Após confirmação do diagnóstico e estadiamento da doença com o uso dos exames radiológicos recomendados, os tumores carcinoides podem ser estadiados como localizados ou metastáticos. Uma proposta de sistema de estadiamento foi desenvolvida, usando a classificação tradicional de tumor, nódulos e metástases,[16] e, em 2010, a Organização Mundial da Saúde publicou novos critérios de estadiamento patológico com base em um sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo e metástase).[17]

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo de sintomas relacionados à síndrome carcinoide baseia-se na redução da secreção hormonal. Tumores geralmente secretam aminas biogênicas na circulação. Entretanto, quando o local primário está dentro do intestino, as aminas secretadas são degradadas pelo fígado, e os sintomas geralmente não ocorrem. Quando há presença de metástases hepáticas, essas aminas drenam para a circulação antes de serem quebradas e, por isso, causam síndrome carcinoide.

Quase todos os pacientes com síndrome carcinoide têm metástases hepáticas e podem ter doença irresssecável. Consequentemente, o tratamento clínico sintomático é o suporte inicial do tratamento.^[18] Cirurgia, embolização de metástases, ablação por radiofrequência ou octreotida radiomarcada são indicadas para alguns pacientes.

Tratamento cirúrgico

A terapia cirúrgica curativa sempre deve ser considerada. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta doença avançada. A cirurgia é uma opção em pacientes com lesão primária ressecável (por exemplo, tumor carcinoide brônquico sem evidência de disseminação metastática). Cirurgia deve ser considerada quando as lesões primárias e secundárias podem ser removidas. Antes da cirurgia, os pacientes devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

- Tumores carcinoides brônquicos: um número significativo desses casos apresenta-se com tumores localizados e, desse modo, a ressecção curativa do tumor primário é uma opção. Cirurgia deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes com boas condições clínicas.^[19] O tipo de cirurgia a ser realizada depende da localização, do tamanho e da extensão do tumor. Em lesões bem circunscritas, a ressecção em cunha pode ser feita; outros casos podem requerer lobectomias e, ocasionalmente, pneumonectomia. Existe uma baixa mortalidade operatória de <1% para uma série cirúrgica publicada, e o benefício é uma possível ressecção curativa.^[19] Complicações da cirurgia após a ressecção inicial estão relacionadas ao tipo de procedimento realizado e ao estado clínico prévio. A excisão em cunha e a lobectomia deixam um bom volume pulmonar residual, mas a pneumonectomia pode prejudicar a qualidade de vida pós-operatória.
- Tumores do intestino médio: ocasionalmente, os tumores carcinoides do intestino médio, com ou sem comprometimento limitado do fígado, são adequados para ressecção curativa. Os carcinoides do intestino médio que comprometem o intestino delgado devem ser removidos se o paciente estiver em condições clínicas para se submeter à cirurgia. Às vezes, esses pacientes apresentam-se com obstrução do intestino delgado e necessitam de cirurgia de emergência. A ressecção de metástases hepáticas pode normalizar marcadores hormonais e resolver sintomas. O tipo de cirurgia a ser realizada depende da localização, do tamanho e do número de lesões hepáticas. Além da ressecção, a ablação por radiofrequência também pode ser realizada e pode, às vezes, ser usada no momento da cirurgia.

Cirurgia de citorredução para doença hepática deve ser considerada como opção paliativa em pacientes com sintomas relacionados à síndrome carcinoide refratária à terapia medicamentosa ou nos quais há evidência de evolução clínica/radiológica da doença. Nesses casos, se a ressecção de >90% da carga do tumor for possível, a cirurgia poderá proporcionar melhor controle dos sintomas e possivelmente sobrevida mais longa.^{[20] [21]}

Tratamento clínico

Os sintomas (rubor, diarreia, sibilos) são geralmente controlados com análogos da somatostatina e alfainterferona. Tratamento de segunda linha para o manejo dos sintomas envolve o uso de terapia direcionada com radionuclídeos ou a embolização transarterial hepática e, possivelmente, quimioterapia. Entretanto, a quimioterapia para carcinoides do intestino médio não tem eficácia, com taxas de resposta de <25%. Tratamentos experimentais mais recentes, como inibidores da tirosina quinase, estão sendo testados, alguns com resultados promissores.

Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina são adequados para todos os pacientes com síndrome carcinoide. A octreotida foi o primeiro análogo da somatostatina desenvolvido.[22] Ele pode ser administrado como uma injeção subcutânea ou intravenosa. No entanto, por conta da meia-vida curta, um esquema terapêutico de 3 vezes ao dia era necessário anteriormente para manter níveis estáveis.[23] Como resultado, preparações de ação prolongada têm sido desenvolvidas para durar por 28 dias. Ambas as preparações de ação prolongada têm perfis de ligação comparáveis e semelhantes e unem-se com alta afinidade a receptores de somatostatina dos tipos 1 e 4.[24] [25] [26]

[Fig-3]

Um estudo prospectivo randomizado controlado com placebo demonstrou que análogos da somatostatina inibiram o crescimento do tumor e protelaram o tempo até progressão em pacientes com tumores metastáticos do intestino médio.[27] Um estudo adicional, que incluiu tumores neuroendócrinos (TNE) do intestino delgado, confirmou esses achados.[28]

Análogos da somatostatina também inibiram a liberação de hormônios do pâncreas. Esteatorreia pode ocorrer com o uso contínuo desses agentes e é mais bem tratada com um suplemento de enzimas pancreáticas.

Telotristat etílico

O telotristat etílico (formulado como telotristat etiprate, o sal de hipurato do telotristat etílico) é uma pequena molécula de administração oral que age inibindo a triptofano hidroxilase (TPH), enzima limitadora responsável pela produção de serotonina. O telotristat etílico foi desenvolvido especificamente para ser absorvido pela corrente sanguínea sem cruzar a barreira hematoencefálica, de modo a não afetar os níveis de serotonina do cérebro. Os resultados de um estudo de fase 2, controlado por placebo, em pacientes com síndrome carcinoide metastática refratários à terapia disponível atualmente indicaram que o telotristat etílico foi bem tolerado e apresentou resposta positiva nas principais medidas, inclusive redução do movimento intestinal e alívio adequado dos sintomas carcinoides relatados pelos pacientes.[29] [30] Os resultados de um estudo que comparou o telotristat etílico com placebo em pacientes com frequência intestinal alta no histórico de síndrome carcinoide demonstraram redução na frequência intestinal de pacientes que receberam telotristat versus placebo.[31] A European Medicines Agency recomendou a aprovação em pacientes com diarreia relacionada à síndrome carcinoide em combinação com um análogo da somatostatina. A Food and Drug Administration dos EUA aprovou o medicamento para uso em pacientes com diarreia relacionada à síndrome carcinoide que não tenham controle adequado com um análogo da somatostatina.

Embolização transarterial hepática

Metástases hepáticas geralmente são a causa da síndrome carcinoide e, portanto, se os sintomas evoluírem apesar do tratamento clínico ideal com terapia biológica, pode haver uma indicação para

embolização hepática.[32] A técnica envolve a identificação do suprimento de sangue arterial para as metástases hepáticas. Se a doença bilobar está presente, geralmente apenas 1 lobo é embolizado por vez. Melhora sintomática ocorre em 40% a 80% e uma resposta bioquímica em 7% a 75% dos casos.[33] [34] A duração da resposta pode ser de 6 a 8 meses, às vezes muito mais.[32] A embolização pode ser repetida, embora sua eficácia diminua com a repetição. Pacientes devem receber fluidoterapia intravenosa e alopurinol (para prevenir a síndrome da lise tumoral) antes do procedimento e ser hospitalizados por 24 a 72 horas pós-procedimento. Deve-se iniciar a administração de antibióticos intravenosos adequados antes do procedimento. Os pacientes também necessitam infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides, a qual deve ser iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

O tratamento com radioterapia interna seletiva (SIRT) é um método combinado de embolização e terapia radionuclídea para metástases hepáticas. A radioterapia é administrada por microesfera de resina marcada com ítrio-90. As microesferas marcadas com ítrio-90 são enviadas seletivamente às metástases via infusão através de um cateter na artéria hepática.[35]

Terapias radionuclídeas

A expressão de alta intensidade de receptores da somatostatina em TNEs é demonstrada por um octreoscan positivo, que envolve o uso de índio 111-In-ácido dietileno triamino pentacético (DTPA)-octreotida ou modalidade de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com Ga-68 DOTATATE ou DOTATNOC. Os receptores de somatostatina estão presentes na maioria dos tumores carcinoides. Isso facilita o uso de terapias radionuclídeas compostas de um ligante radiomarcado ligado ao análogo da somatostatina, produzindo atividade radionuclídea localizada. Os análogos da somatostatina radiomarcada podem ser administrados para TNEs inoperáveis ou com metástase. Pacientes a serem considerados para essa terapia precisam ter um octreoscan positivo ou PET Ga-68. Eles precisam ter condições de autocuidado, pois ficarão sozinhos por 24 horas em uma sala radioativa.

Critérios de inclusão:

- Captação de tumor benigno em cintilografia com 111-In-DTPA-octreotida (captação de tumor > captação hepática)
- Hb >80 g/L (8 g/dL)
- Contagem leucocitária >3.5 x 10⁹/L
- Contagem plaquetária >80 x 10⁹/L
- Clearance da creatinina >40 mL/minuto

As terapias radionuclídeas comumente usadas são ítrio Y 90 DOTA-octreotato e lutécio Lu 177 DOTA-octreotato.[36] [37] Foi relatada melhora sintomática em 60% a 80% dos casos. Resposta parcial do tumor de >50% da carga do tumor é observada em 9% a 33% dos pacientes, enquanto a estabilização da doença é relatada em aproximadamente dois terços dos casos. Ambos os agentes descritos têm eficácia semelhante. Os resultados apresentados do primeiro ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3 que examinou a terapia Lu-177-DOTA-octreotato no tumor neuroendócrino (TNE) do intestino delgado com síndrome carcinoide demonstraram um melhor benefício da sobrevida livre de progressão e sobrevida global possível com o Lu-177-DOTA-octreotato em comparação com a octreotida (formulação de depósito).[38] O uso de terapias radionuclídeas deve ser limitado a centros especializados.

Outros tratamentos

De modo geral, a quimioterapia tem resultados desanimadores no manejo dos sintomas em pacientes com síndrome carcinoide. Os esquemas terapêuticos comumente usados dependem em parte da histologia e do local do tumor primário. Para tumores brônquicos, etoposídeo e cisplatina podem ser usados como quimioterapia de primeira linha, enquanto outros centros recomendam fluoruracila e estreptozocina.[32] Para tumores carcinoide do intestino médio, a melhor taxa de resposta clínica identificada estava em um estudo usando doxorrubicina e estreptozocina, no qual uma taxa de resposta de 40% foi relatada.[39] Outros estudos relataram taxas de resposta de geralmente <25% após vários esquemas de quimioterapia diferentes para tumores neuroendócrinos (TNEs) do intestino médio bem diferenciados. A taxa de resposta para TNEs pouco diferenciados com etoposídeo e cisplatina tem se mostrado entre 40% e 67%.[40] Essa taxa de resposta não está necessariamente correlacionada à melhora dos sintomas carcinoide e, muitas vezes, está relacionada a sintomas ligados ao tumor, como perda de peso e cansaço.[41] Protocolos, dosagem e combinação de agentes tendem a variar, e a quimioterapia deve ser usada somente em centros especializados.

Everolimo e sunitinibe são licenciados para uso em TNEs pancreáticos. Cerca de 1% a 2% dos TNEs pancreáticos causam síndrome carcinoide. Entretanto, há uma evidência muito limitada de melhora da síndrome carcinoide especificamente com qualquer um desses agentes. Contudo, existem ótimas evidências de dois estudos de fase 3 que demonstram atraso no tempo até progressão com estes agentes quando comparados com o placebo. O everolimo é um inibidor da proteína quinase do mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) que demonstrou prolongada sobrevida livre de progressão no estudo RADIANT-3.[42] Resultados do estudo RADIANT-4 demonstraram um benefício de sobrevida livre de progressão em pacientes com TNEs gastrointestinal e brônquico.[43] O sunitinibe inibe a sinalização celular ao atingir múltiplos receptores da tirosina quinase, inclusive: receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (R-PDGF), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (R-VEGF), KIT e RET.[44]

A alfainterferona foi utilizada previamente em pacientes com síndrome carcinoide intolerantes a análogos da somatostatina. Resposta sintomática é observada em aproximadamente 40% dos pacientes.[23] [26] [45] Os efeitos da alfainterferona são mediados via receptores de interferona tipo 1. Além dos efeitos no controle dos sintomas, ele tem ações antiproliferativa e antiangiogênica.[46] A interferona usada mais comumente é a alfainterferona 2a ou a alfainterferona 2b. A resposta bioquímica varia entre 15% e 45%. As preparações com interferona peguilada também estão disponíveis para uso como injeções semanais.[47]

Ciproheptadina tem sido usada somente em ocasiões raras em que os análogos da somatostatina e a alfainterferona não conseguem controlar a diarreia. Ela parece ser efetiva no manejo da diarreia associada à síndrome carcinoide maligna. Entretanto, seus efeitos bioquímicos e antitumorais são mínimos.[48]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso**(resumo)**

Em curso (resumo)		
doença localizada		
	1a	ressecção cirúrgica
	mais	infusão de octreotida perioperatória
doença metastática		
■ adequada para ressecção	1a	ressecção cirúrgica
	mais	infusão de octreotida perioperatória
	adjunto	ablação por radiofrequência
■ não adequada para ressecção ou sintomática após ressecção	1a	análogo da somatostatina ou alfainterferona
	adjunto	telotristat etílico
	2a	embolização transarterial hepática ou tratamento com radioterapia interna seletiva
	3a	terapia direcionada com radionuclídeos
	4a	quimioterapia
	5a	everolimo ou sunitinibe
	6a	citorredução paliativa
	mais	infusão de octreotida perioperatória

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

doença localizada

1a

ressecção cirúrgica

» Cirurgia deve ser considerada em pacientes com doença localizada (ou seja, sem evidência de comprometimento de nódulos regionais) ou com envolvimento de linfonodo, mas sem metástases distais. Ressecções maiores com ressecção mesentérica associada podem ser necessárias.[49] Com tumores do apêndice, a síndrome carcinoide não ocorre a menos que metástases distais estejam presentes. O carcinoide localizado do apêndice de qualquer modo não está relacionado à síndrome carcinoide.[50]

» Em pacientes com carcinoides brônquicos ressecáveis, cirurgia deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes com bom estado clínico.[19] Orientação específica para participação cirúrgica requer encaminhamento a cirurgiões cardiotorácicos. Existe uma baixa mortalidade operatória de <1% para uma série cirúrgica publicada, e o benefício é uma possível ressecção curativa.[19] Complicações dependem do tipo de procedimento realizado e do estado clínico prévio.

» Os carcinoides do intestino médio que comprometem o intestino delgado devem ser removidos se o paciente estiver em condições clínicas para se submeter à cirurgia. Às vezes, esses pacientes apresentam-se com obstrução do intestino delgado e necessitam de cirurgia de emergência.

mais

infusão de octreotida perioperatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **octreotida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

Em curso

doença metastática

■ adequada para ressecção

1a

ressecção cirúrgica

» A ressecção de metástases hepáticas pode normalizar marcadores hormonais e resolver sintomas. O tipo de cirurgia a ser realizada depende da localização, do tamanho e do número de lesões hepáticas.

mais

infusão de octreotida perioperatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **octreotida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

adjunto

ablação por radiofrequência

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Ablação por radiofrequência pode, às vezes, ser usada no momento da cirurgia.

■ não adequada para ressecção ou sintomática após ressecção

1a

análogo da somatostatina ou alfainterferona**Opções primárias**

» **octreotida**: 100-600 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas; 20-30 mg por via intramuscular a cada 4 semanas

OU

» **lanreotida**: 60-120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Os sintomas (rubor, diarreia, sibilo) são geralmente controlados com análogos da somatostatina e alfainterferona.

» Todos os pacientes com síndrome carcinoide são adequados para terapia com análogos da

Em curso

somatostatina.[23] [25] [51] Eles reduzem os sintomas carcinoide, principalmente o rubor e a diarreia.

» A octreotida está disponível como formulação subcutânea de curta duração e formulação intramuscular de ação prolongada. Os pacientes devem iniciar com a formulação de curta duração e passar para a de ação prolongada, somente quando a dose tiver sido estabilizada.

» A lanreotida está disponível como formulação subcutânea de ação prolongada.

» Formulações de ação prolongada são administradas a cada 4 semanas. O uso em longo prazo está associado ao desenvolvimento de cálculos na vesícula em 60% dos casos. Ocasionalmente, os pacientes podem desenvolver intolerância na injeção inicial. Esteatorreia pode ocorrer com o uso contínuo desses agentes e é mais bem tratada com um suplemento de enzimas pancreáticas.

» A alfainterferona foi utilizada previamente em pacientes com síndrome carcinoide intolerantes a análogos da somatostatina. Resposta sintomática é observada em aproximadamente 40% dos pacientes.[23] [26] [45] Além dos efeitos no controle dos sintomas, ele tem ações antiproliferativa e antiangiogênica.[46] A interferona mais comumente usada é a alfainterferona 2b. A resposta bioquímica varia entre 15% e 45%. As preparações com interferona peguillada também estão disponíveis para uso como injeções semanais.[47]

adjunto telotristat etílico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **telotristat etílico**: 250 mg por via oral três vezes ao dia

» O telotristat etílico, um inibidor da triptofano hidroxilase, é recomendado em combinação com um análogo da somatostatina em pacientes com diarreia relacionada à síndrome carcinoide que não tenham controle adequado com um análogo da somatostatina.[31]

» Ele não é recomendado em pacientes que usem alfainterferona.

» Deve ser administrado pelo menos 30 minutos antes da octreotida de curta ação.

Em curso

2a embolização transarterial hepática ou tratamento com radioterapia interna seletiva

» Metástases hepáticas geralmente são a causa da síndrome carcinoide e, portanto, se os sintomas evoluírem apesar do tratamento clínico ideal com terapia biológica, pode haver uma indicação para embolização hepática.[32] A técnica envolve a identificação do suprimento de sangue arterial para as metástases hepáticas. Se a doença bilobar está presente, geralmente apenas 1 lobo é embolizado por vez. Melhora sintomática ocorre em 40% a 80% e uma resposta bioquímica em 7% a 75% dos casos.[33] [34] A duração da resposta pode ser de 6 a 8 meses, às vezes muito mais.[32] A embolização pode ser repetida, embora sua eficácia diminua com a repetição.

» Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

» Os pacientes devem receber fluidoterapia intravenosa e alopurinol (para prevenir a síndrome da lise tumoral) antes do procedimento e serem hospitalizados por 24 a 72 horas pós-procedimento. Deve-se iniciar a administração de antibióticos intravenosos adequados antes do procedimento.

» A mortalidade geral é inferior a 5%, e os efeitos colaterais incluem síndrome pós-embolização (febre, dor abdominal, náuseas, vômitos), abscesso hepático e necrose isquêmica da vesícula biliar e do intestino delgado.

» O tratamento com radioterapia interna seletiva (SIRT) é um método combinado de embolização e terapia radionuclídea para metástases hepáticas. A radioterapia é administrada por microesfera de resina marcada com ítrio-90. As microesferas marcadas com ítrio-90 são enviadas seletivamente às metástases via infusão através de um cateter na artéria hepática.[35]

3a terapia direcionada com radionuclídeos

» Os análogos da somatostatina radiomarcada podem ser administrados para tumores neuroendócrinos inoperáveis ou com metástase. Foi relatada melhora sintomática em 60% a 80% dos casos. Resposta parcial do tumor de

Em curso

>50% da carga do tumor é observada em 9% a 33% dos pacientes, enquanto a estabilização da doença é relatada em aproximadamente dois terços dos casos. Ambos os agentes descritos têm eficácia semelhante.

» Receptores de somatostatina estão presentes na maioria dos tumores carcinoides e podem ser visualizados em pacientes que usam o índio ^{111}In -ácido dietileno triamino pentacético (DTPA)-octreotida. Pacientes a serem considerados para essa terapia precisam ter um octreoscan positivo. Eles precisam ter condições de autocuidado, pois ficarão sozinhos por 24 horas em uma sala radioativa. Critérios de inclusão: 1) captação de tumor benigno em cintilografia com ^{111}In -DTPA-octreotida (captação de tumor > captação hepática), 2) Hb >80 g/L (8 g/dL), 3) contagem leucocitária >3.5 x $10^9/\text{L}$, 4) contagem plaquetária >80 x $10^9/\text{L}$ e 5) clearance da creatinina >40 mL/minuto.

» Uma infusão de aminoácido é administrada pré e pós-procedimento para proteger os rins. Efeitos colaterais agudos: náuseas, vômitos e aumento da dor nos locais do tumor. Efeitos colaterais secundários: queda de cabelos, toxicidade hematológica, renal e hepática.

4a quimioterapia

» De modo geral, a quimioterapia tem resultados desanimadores no manejo dos sintomas em pacientes com síndrome carcinoide. Os esquemas terapêuticos comumente usados dependem em parte da histologia e do local do tumor primário. Para tumores brônquicos, etoposídeo e cisplatina podem ser usados como quimioterapia de primeira linha, enquanto outros centros recomendam fluoruracila e estreptozocina.[32] Para tumores carcinoides do intestino médio, a melhor taxa de resposta clínica identificada estava em um estudo usando doxorrubicina e estreptozocina, no qual uma taxa de resposta de 40% foi relatada.[39] Outros estudos relataram taxas de resposta de geralmente <25% após vários esquemas de quimioterapia diferentes para tumores neuroendócrinos (TNEs) do intestino médio bem diferenciados. A taxa de resposta para TNEs pouco diferenciados com etoposídeo e cisplatina tem se mostrado entre 40% e 67%.[40] Essa taxa de resposta não está necessariamente correlacionada à melhora dos sintomas carcinoides e, muitas vezes, está relacionada a sintomas ligados ao tumor, como perda de peso e cansaço.[41] Protocolos, dosagem e combinação de agentes tendem

Em curso

5a

a variar, e a quimioterapia deve ser usada somente em centros especializados.

everolimo ou sunitinibe**Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **sunitinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Everolimo e sunitinibe são licenciados para uso em tumores neuroendócrinos (TNEs) pancreáticos. Cerca de 1% a 2% dos TNEs pancreáticos causam síndrome carcinoide. Entretanto, há uma evidência muito limitada de melhora da síndrome carcinoide especificamente com qualquer um desses agentes. Contudo, existem ótimas evidências de dois estudos de fase 3 que demonstram atraso no tempo até progressão com estes agentes quando comparados com o placebo. O everolimo é um inibidor da proteína quinase do mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) que demonstrou prolongada sobrevida livre de progressão no estudo RADIANT-3.[42] O sunitinibe inibe a sinalização celular ao atingir múltiplos receptores da tirosina quinase, inclusive: receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (R-PDGF), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (R-VEGF), KIT e RET.[44]

6a

citorredução paliativa

» Hepatomegalia maciça pode causar sintomas de difícil manejo. Recomenda-se considerar a cirurgia de citorredução para melhorar a qualidade de vida. De forma ideal, >90% da carga do tumor deve ser ressecável.

» Colecistectomia também deve ser realizada em vista da alta incidência de cálculos na vesícula.

» Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

mais**infusão de octreotida perioperatória**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **octreotida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida para prevenir crises carcinoides. Ela é iniciada no mínimo 2 horas antes da cirurgia e administrada até 48 horas após a cirurgia.

Novidades

Antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

Estudos em linhagens celulares neuroendócrinas indicam uma atividade do EGFR como possível alvo e demonstraram alguma eficácia de determinados inibidores do EGFR. Ensaio clínico de fase 2 estão sendo realizados para avaliar o papel do gefitinibe em tumores neuroendócrinos (TNEs).

Temozolomida

A temozolomida é um agente alquilante oral usado para o tratamento de TNEs como monoterapia. Resultados de um estudo mostraram uma resposta radiológica de 14%, 53% tinham doença estável, e o tempo mediano geral para progressão era de 7 meses.^[52]

Recomendações

Monitoramento

No primeiro ano após o diagnóstico, os pacientes devem ser examinados a cada 3 a 4 meses, com novo estadiamento, tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve realizada a cada 4 meses, além de exames de sangue, inclusive cromogranina A e ácido 5-hidroxiindolacético urinário (5-HIAA). Se os sintomas progredirem ou se deteriorarem, os pacientes deverão também ser submetidos a outro octreoscan. A partir do segundo ano em diante, se o tumor parecer estável, novo estadiamento a cada 6 meses, associado a exames de sangue e 5-HIAA urinário podem ser realizados. Octreoscans podem ser realizados anualmente.

Instruções ao paciente

O autocuidado envolve evitar agentes que causam rubor (determinados medicamentos, como inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou medicamentos que contenham efedrina, álcool, grandes refeições, alimentos com alto teor de tiramina [chocolate, bananas, nozes] e estresse), dietas de baixa caloria e com alto teor proteico, além de suplementos alimentares como polivitamínicos, niacina, óleo de peixe ou noz-moscada.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cardiopatia carcinoide	longo prazo	média
<p>Ocorre em 20% a 70% dos pacientes com carcinoide metastático do intestino médio. Sintomas iniciais ocorrem quando as valvas são significativamente lesadas.</p> <p>Há ocorrência de fibrose, que afeta predominantemente as valvas cardíacas direitas e, ocasionalmente, as valvas do lado esquerdo. O manejo envolve cuidados da insuficiência cardíaca. Cirurgia da valva cardíaca deve ser considerada em pacientes com doença estável. Existe maior mortalidade em pacientes com tumores do intestino médio e cardiopatia carcinoide que em pacientes com tumores do intestino médio isolados.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
obstrução do intestino ou sangramento intestinal	variável	média
<p>Os pacientes muitas vezes desenvolvem episódios recorrentes de dor abdominal, que geralmente é pior com grandes refeições.</p> <p>Fibrose mesentérica pode ser um sintoma de apresentação ou pode manifestar-se de modo insidioso ao longo de muitos anos e ocorrer independentemente da progressão da doença hepática. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem fibrose mesentérica. Isso ocorre com mais frequência em pacientes nos quais o tumor primário não foi removido.</p> <p>Os pacientes muitas vezes apresentam-se com episódios de obstrução subaguda do intestino/obstrução aguda do intestino e podem precisar de internação hospitalar. Ressecção do intestino também pode ser necessária. Derivação cirúrgica deve ser considerada em pacientes com obstrução recorrente.</p>		
crise carcinoide	variável	baixa
<p>Incomum, mas é um evento com potencial risco de vida. Pode ocorrer em período de estresse, principalmente em períodos de cirurgia e procedimentos intervencionistas (quimioterapia, embolizações hepáticas ou medicamentos) devido à liberação de aminas na circulação. Antes da cirurgia, os pacientes com síndrome carcinoide devem iniciar infusão de octreotida.</p> <p>[Fig-3]</p> <p>Características da crise carcinoide incluem hipotensão, ocasionalmente hipertensão, taquicardia, arritmias, sibilância e rubor.</p> <p>Uma infusão contínua de octreotida é usada para prevenir crises carcinoide. Se os sintomas persistirem, hidrocortisona intravenosa deve ser administrada.</p>		
pelagra	variável	baixa
<p>As características da pelagra incluem diarreia, dermatite e demência. Surge porque é necessário triptofano para produzir niacina. Incomum, ocorrendo em 7% dos casos. Deficiência subclínica de niacina é mais comum.</p>		

Prognóstico

O prognóstico depende do estágio da doença à apresentação, da histologia do tumor e da localização do tumor primário.[53] Em pacientes com tumores carcinoides brônquicos que têm ressecções cirúrgicas curativas, a sobrevida de 10 anos de carcinoides típicos é de 85%, e a de um carcinoide atípico é de 35% em 10 anos.[54] O risco de recorrência também depende da histologia, com 2% de recorrência em carcinoides típicos e 20% de recorrência em carcinoides atípicos.[55] Tumores do intestino médio muitas vezes apresentam-se com doença avançada, o que leva ao desenvolvimento da síndrome carcinoide. Para pacientes com uma massa mesentérica sem evidência de metástases hepáticas, a sobrevida de 5 anos de um estudo foi relatada como sendo de 91% após a cirurgia para metástases mesentéricas.[56] Pacientes com doença metastática distal costumavam ter uma sobrevida de 5 anos de cerca de 50%; entretanto, esse número aumentou para >65%.[57] [58] Pacientes mais jovens (≤50 anos) têm prognóstico mais favorável.

Fatores desfavoráveis de sobrevida incluem cardiopatia carcinoide, tumores de alto grau e metástases extra-abdominais.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

ENETS consensus guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2016

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)

Publicado por: UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society

Última publicação em:
2012

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors

Publicado por: Canadian National Expert Group

Última publicação em:
2016

2013 NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumors

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2013

NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus)

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

ENETS consensus guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2016

Europa

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)

Publicado por: UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society

Última publicação em:
2012

Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2012

América do Norte

NANETS consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2017

NANETS consensus guidelines for the surgical management of small bowel neuroendocrine tumors

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação em:
2017

América Latina

Guidelines for the management of neuroendocrine tumours

Publicado por: Brazilian Gastrointestinal Tumour Group

Última publicação em:
2017

Artigos principais

- Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol*. 2017 Feb;9(2):127-37. [Texto completo](#)
- Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19.

Referências

1. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg*. 1987 Aug;206(2):115-25. [Texto completo](#)
2. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, et al. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg*. 2007 May;31(5):1022-30.
3. Merrill RM, Capocaccia R, Feuer EJ, et al. Cancer prevalence estimates based on tumour registry data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Int J Epidemiol*. 2000 Apr;29(2):197-207. [Texto completo](#)
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934-59. [Texto completo](#)
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063-72.
6. Rindi G, Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Aug;19(4):519-34.
7. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion*. 2000;62(suppl 1):51-8.
8. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):61-72.
9. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;21(1):33-41.
10. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet*. 1998 Sep 5;352(9130):799-805.
11. Phan AT, Oberg K, Choi J, et al; The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-

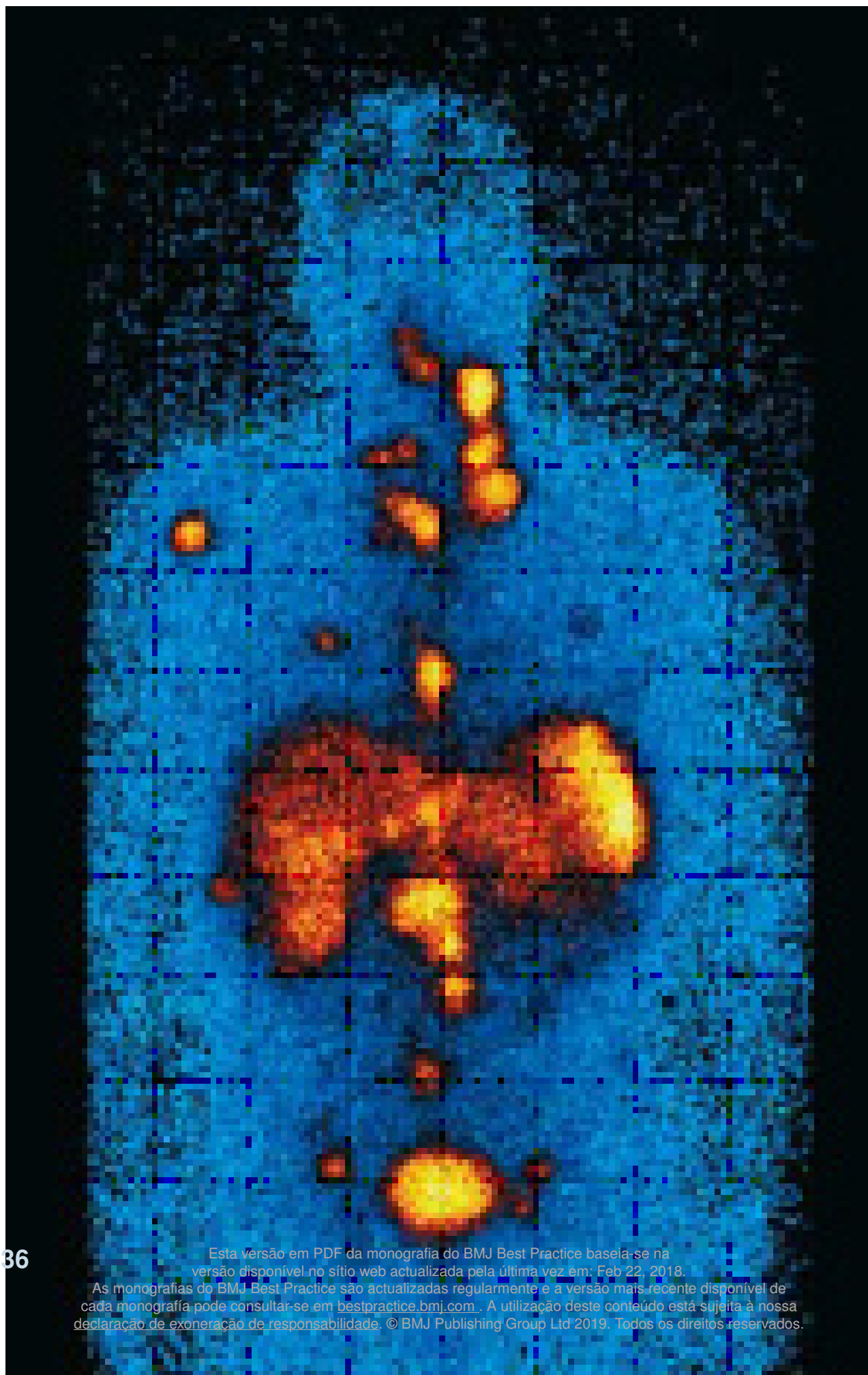
- differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):784-98. [Texto completo](#)
12. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1617-26.
 13. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):508-18. [Texto completo](#)
 14. Kaltsas G, Grossman A. Clinical features of gastroenteropancreatic tumours. In: Caplin ME, Kvols L, eds. *Handbook of neuroendocrine tumours*. Bristol, UK: BioScientifica; 2006:53-82.
 15. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. 4th edition. IARC Press; 2010.
 16. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. A proposed staging system for rectal carcinoid tumors based on an analysis of 4701 patients. *Surgery*. 2008 Sep;144(3):460-6.
 17. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Hruban RH, Theise N, eds. *WHO classification of tumors of the digestive system*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010:13-4.
 18. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol*. 2017 Feb;9(2):127-37. [Texto completo](#)
 19. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: an analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Aug;5(4):211-9.
 20. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000 Apr;190(4):432-45.
 21. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg*. 1995 Jan;169(1):36-42.
 22. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996 Jan 25;334(4):246-54.
 23. Shah T, Caplin M. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Aug;19(4):617-36.
 24. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):770-6. [Texto completo](#)

25. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):966-73. [Texto completo](#)
26. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;21(1):145-62.
27. Rinke A, Mueller HH, Schade-Brittinger C, et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. [Texto completo](#)
28. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. [Texto completo](#)
29. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):705-14. [Texto completo](#)
30. Pavel M, Hörsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1511-9.
31. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):14-23. [Texto completo](#)
32. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;21(1):131-44.
33. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer*. 1998 Dec 1;83(11):2293-301. [Texto completo](#)
34. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors: a prospective phase II study in 24 patients. *Cancer*. 1993 Apr 15;71(8):2624-30. [Texto completo](#)
35. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, Morris DL. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008 Sep 1;113(5):921-9. [Texto completo](#)
36. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2754-62. [Texto completo](#)
37. Van Essen M, Krenning EP, de Jong M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol*. 2007;46(6):723-34.

38. Ruszniewski P. 177-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrinetumours: results of the phase I NETTER-1 trial. Abstract 6LBA. European Cancer Congress; 2015.
39. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, et al. A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *Am J Clin Oncol*. 1988 Aug;11(4):490-5.
40. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):227-32.
41. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1998 Jul 15;83(2):372-8. [Texto completo](#)
42. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514-23. [Texto completo](#)
43. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.
44. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13. [Texto completo](#)
45. Oberg K, Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol*. 1991 Oct;79(suppl 1):74-7.
46. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2689-96.
47. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):858-68.
48. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer*. 1991 Jan 1;67(1):33-6.
49. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19.
50. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*. 2003 Nov;90(11):1317-22.
51. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb;17(3):437-44. [Texto completo](#)

52. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2007 May 15;13(10):2986-91. [Texto completo](#)
53. Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Oct;19(5):717-28.
54. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol. 1998 Aug;22(8):934-44.
55. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. Eur J Cardiothorac Surg. 2000 Aug;18(2):156-61.
56. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. World J Surg. 2002 Aug;26(8):991-7.
57. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. Neuroendocrinology. 2009;89(4):471-6.
58. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. Endocr Relat Cancer. 2009 Sep;16(3):885-94. [Texto completo](#)

Imagens



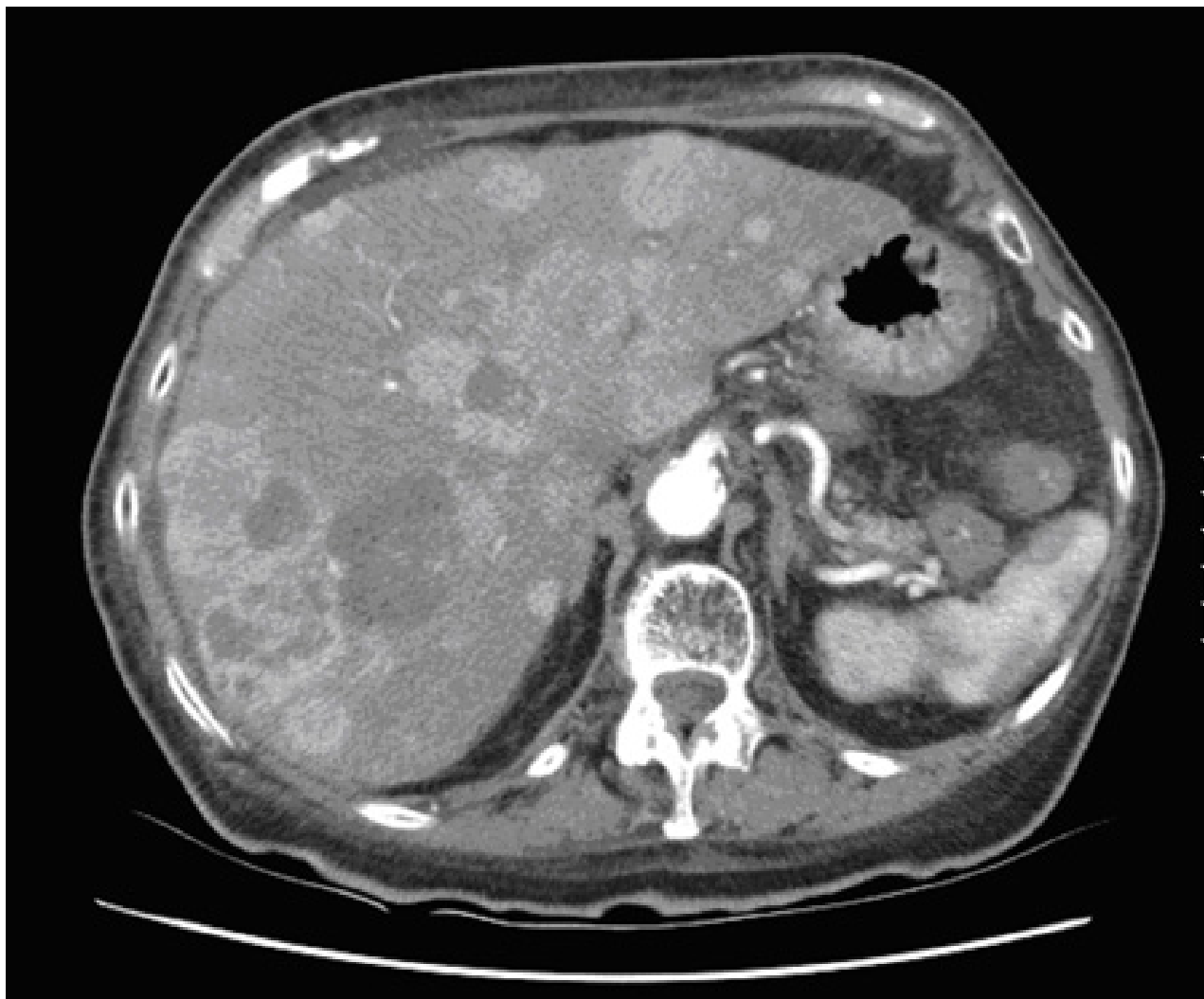


Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) mostrando múltiplas metástases hepáticas

Do acervo de Dr. R. Srirajskanthan e Dr. M. Caplin; usado com permissão

Ant



Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rajaventhana Srirajaskanthan, BSc (Hons), MD (Res), FRCP

Consultant Gastroenterologist

Neuroendocrine Tumour Unit, Kings College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: RS has received research grants from Novartis and Ipsen, and has given consultancy advice to Pfizer and Ipsen.

Martyn Caplin, BSc, DM, FRCP

Professor

Consultant in Hepatobiliary and Gastroenterology, Neuroendocrine Tumour Unit, Royal Free Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: MC is on the advisory boards for Novartis, Ipsen, Lexicon, and Pfizer; he has also received speaker honoraria from them.

// Colegas revisores:

Wail Malaty, MD

Clinical Professor

Department of Family Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, Assistant Program Director, MAHEC Rural Family Medicine Residency, Hendersonville, NC

DIVULGAÇÕES: WM declares that he has no competing interests.

Rajesh K. Garg, MD

Instructor in Medicine

Brigham and Women's Hospital, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RKG declares that he has no competing interests.