

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Verner-Morrison (VIPoma)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>5</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	8
Exames diagnóstico	8
Diagnóstico diferencial	10
<b>Tratamento</b>	<b>14</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	21
<b>Acompanhamento</b>	<b>22</b>
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	23
<b>Diretrizes</b>	<b>24</b>
Diretrizes de diagnóstico	24
Diretrizes de tratamento	25
<b>Nível de evidência</b>	<b>27</b>
<b>Referências</b>	<b>28</b>
<b>Imagens</b>	<b>31</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>32</b>

## Resumo

- ◇ Tumor neuroendócrino raro geralmente do pâncreas e com alto potencial maligno.
- ◇ O tumor secreta peptídeo intestinal vasoativo (PIV).
- ◇ Síndrome clínica de diarreia aquosa, hipocalemia, acidose, hipocloridria e hipercalcemia.
- ◇ Geralmente com envolvimento regional dos linfonodos ou do fígado no momento do diagnóstico.
- ◇ Níveis elevados de PIV levam ao diagnóstico de síndrome de Verner-Morrison (VIPoma).
- ◇ A ressecção cirúrgica é o tratamento de primeira escolha. Os sintomas podem ser controlados por hidratação, reposição de eletrólitos, administração de octreotida e/ou citorredução cirúrgica se metastático.

## Definição

Um tumor neuroendócrino raro altamente maligno (geralmente com envolvimento regional dos linfonodos ou do fígado no diagnóstico) e surge dentro do pâncreas em mais de 90% das vezes. Os 10% restantes dos casos surgem em locais extrapancreáticos, como o retroperitônio ou o tórax.[1] Ele secreta um hormônio ativo chamado peptídeo intestinal vasoativo (PIV), que resulta em uma síndrome clínica caracterizada por diarreia aquosa, hipocalemia, acidose, hipocloridria e hipercalemia.

## Epidemiologia

Tumores neuroendócrinos do pâncreas são raros na população geral, sendo responsáveis por <2% de todos os cânceres que surgem no pâncreas. Como um grupo, os cânceres gastroenteropancreáticos neuroendócrinos são raros, com uma incidência bruta de 3 casos por 100,000 por ano.[2] Nos EUA, acredita-se que a prevalência de tumores neuroendócrinos seja <3000 casos. A síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) é um subconjunto ainda mais raro desse grupo, e acredita-se que ocorra em um incidência anual de 0.1 a 0.2 caso por 1 milhão nos EUA.[3] A prevalência da síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) nos EUA é desconhecida. Há cerca de 300 casos documentados na literatura mundial,[4] [5] [6] [7] e a síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) tem uma incidência anual global de 5 casos por 1 milhão.[8]

Homens e mulheres são afetados igualmente, e a idade mediana no diagnóstico é 51 anos com uma faixa de 11 a 75 anos.[4]

## Etiologia

O motivo para o crescimento neoplásico das células neuroendócrinas pancreáticas que causam o VIPoma é desconhecido.

## Fisiopatologia

O VIPoma é um tumor que surge nas células neuroendócrinas pancreáticas que normalmente preenchem as ilhotas de Langerhans. Esse tumor é caracterizado pela produção de peptídeo intestinal vasoativo (PIV). O PIV é uma proteína com 28 aminoácidos que geralmente está presente nos neurônios entéricos e compartilha uma semelhança estrutural com a secretina.[9] [10] [11] [12] [13] [14] O PIV tem uma meia-vida na circulação de <1 minuto. Ele se liga à família da secretina dos receptores acoplados à proteína G, estimula a secreção exócrina pancreática, a secreção intestinal e o músculo liso entérico e inibe a produção de ácido gástrico.

Pessoas normais têm baixos níveis plasmáticos de PIV; no entanto, pacientes com vipomas apresentam níveis acentuadamente elevados, causando estimulação excessiva do trato gastrointestinal e resultando nos sintomas característicos de diarreia aquosa profusa. Perdas intestinais resultantes causam desidratação, hipocalemia, hipocloridria e acidose metabólica (perda de bicarbonato). Em alguns pacientes, o PIV também pode estimular diretamente a reabsorção óssea (resultando em hipercalemia) e a vasodilatação. A maioria dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) apresenta metástases nos linfonodos regionais ou no fígado no momento do diagnóstico.

A fisiopatologia exata do VIPoma extrapancreático é desconhecida.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 59 anos se apresenta com história de 3 meses de diarreia aquosa profusa, fraqueza e desidratação. O exame físico revela turgor cutâneo diminuído. Os resultados do exame de sangue de rotina incluem um nível de potássio sérico de 2.1 mmol/L (2.1 mEq/L), nível de cálcio de 2.79 mmol/L (11.2 mg/dL) e acidose metabólica (potencial hidrogeniônico [pH] 7.26).

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O VIPoma (pancreático e extrapancreático) causa uma síndrome clínica caracterizada por diarreia aquosa, hipocalemia e acidose metabólica. A síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) é diagnosticada pela identificação da síndrome clínica em associação com níveis plasmáticos circulantes elevados do peptídeo intestinal vasoativo (PIV) e pela presença de um tumor neuroendócrino. Depois da confirmação do diagnóstico (pelos níveis laboratoriais de vários marcadores), a localização (por exames de imagem/cirurgia/cintilografia) é importante.

### Fatores históricos

Os pacientes se queixam de diarreia grave (resultando em 6-8 litros de volume fecal por dia).<sup>[16]</sup> As perdas de fezes são não apenas volumosas, mas também geralmente muito aquosas e sem substância. Caracteristicamente, a diarreia persiste mesmo após 48 a 72 horas de jejum. Os pacientes também podem se queixar de cefaleia e outros sintomas relacionados à desidratação. Rubor, secundário à vasodilatação, pode estar presente em até 33% dos pacientes.<sup>[4]</sup>

O histórico médico pode revelar uma história pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1). No entanto, essa é uma associação fraca, pois apenas cerca de 1% de todos os pacientes com NEM1 com um tumor endócrino pancreático funcional apresentam VIPoma.<sup>[15]</sup>

### Exame físico

Os achados do exame físico refletem a depleção de volume. Perda de peso pode ser observada, bem como turgor cutâneo diminuído e membranas mucosas secas.

### Investigações laboratoriais

O perfil bioquímico revela baixos níveis de potássio e bicarbonato. Hipercalcemia, hiperglicemia e acidose metabólica sem anion gap (confirmada por gasometria arterial) também podem ser observadas. Testes da função hepática podem ser medidos para avaliar a presença de metástases hepáticas.

A inibição direta da secreção de ácido gástrico pelo PIV causa hipocloridria, e a medição do potencial hidrogeniônico (pH) de seções gástricas (via aspiração por sonda nasogástrica) mostra um pH anormalmente alto.

Pacientes que apresentam a combinação clássica de diarreia aquosa, hipocalemia e acidose metabólica precisam da medição dos níveis do PIV na circulação em jejum por radioimunoensaio. Pessoas normais apresentam níveis plasmáticos baixos de PIV, e pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) geralmente apresentam níveis acentuadamente elevados. No entanto, um único valor normal em um

paciente com a síndrome clínica característica não é suficiente para descartar o diagnóstico, pois os níveis de PIV podem voltar ao normal entre os episódios de diarreia.

Se os níveis de PIV forem normais, mas as preocupações quanto a tumores neuroendócrinos persistirem, a cromogranina A e o polipeptídeo pancreático (marcadores tumorais gerais para tumores neuroendócrinos) poderão ser medidos.

## Exames por imagem

A ultrassonografia abdominal pode destacar a presença de metástases hepáticas.

O VIPoma tende a ser maior que 3 cm no momento do diagnóstico, o que significa que geralmente pode ser localizado por tomografia computadorizada (TC) de cortes finos com contraste.[1] A ressonância nuclear magnética (RNM) também mostrou ser uma forma efetiva de diagnóstico por imagem transversal para localizar esses tumores. A RNM é superior à TC na identificação de metástases hepáticas.

Receptores de somatostatina são expressos em 80% a 90% dos casos de VIPoma.[4] A cintilografia com receptores de somatostatina pode ser útil na confirmação do local do tumor, bem como na detecção de metástases hepáticas ocultas. Se o tumor primário for visualizado por TC ou RNM, esse exame físico geralmente é desnecessário.

Para tumores menores que se mostram indefinidos (raramente VIPomas, mais comumente insulinosomas e gastrinomas), a ultrassonografia endoscópica é uma abordagem efetiva para localização e pode permitir um diagnóstico definitivo via aspiração com agulha fina da massa guiada por ultrassonografia.

[Fig-1]

Técnicas de exames de imagem que utilizam tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC e traçadores novos (por exemplo, Ga-68 DOTATATE) aumentaram a sensibilidade para a detecção de tumores neuroendócrinos em comparação com a RNM e a TC convencionais, e estão sendo cada vez mais usadas; especialmente quando outras modalidades de exames de imagem são inconclusivas.[17] Os exames de PET/TC também podem ser úteis para o estadiamento e orientação do tratamento.[17]

## Exploração cirúrgica

Uma ultrassonografia intraoperatória pode ser usada durante a exploração cirúrgica para localizar tumores menores. No entanto, a maioria dos tumores é facilmente visualizada e palpada na exploração pancreática.

## Fatores de risco

### Fracos

#### neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1)

- Cerca de 1% de todos os pacientes com NEM1 que têm um tumor endócrino pancreático funcional terão um VIPoma.[15]

#### meia-idade

- A média de idade no momento do diagnóstico é de 51 anos.[4]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### diarreia aquosa (comum)

- Fezes aquosas e volumosas sem substância ocorrem em 90% a 100% dos pacientes. O volume do débito fecal é alto (6-8 L/dia), que persiste apesar do jejum.[15]

### Outros fatores de diagnóstico

#### meia-idade (comum)

- A média de idade no momento do diagnóstico é de 51 anos.[4]

#### cefaleia (comum)

- Os pacientes podem se queixar de cefaleia e outros sintomas relacionados à desidratação.

#### perda de peso (comum)

- Devido à depleção de volume crônica ou à doença metastática avançada em 36% a 100% dos pacientes.[4]

#### turgor cutâneo diminuído (comum)

- A depleção de volume ocorre secundária à diarreia em 25% a 100% dos pacientes.[4]

#### rubor (incomum)

- Secundário à vasodilatação (como um efeito direto do peptídeo intestinal vasoativo) em 0% a 33% dos pacientes.[4]

#### história de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) (incomum)

- Cerca de 1% de todos os pacientes com NEM1 que têm um tumor endócrino pancreático funcional terão um VIPoma.[15]

## Exames diagnósticos

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>potássio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocalemia (geralmente <math>&lt;3 \text{ mol/L}</math> [<math>&lt;3 \text{ mEq/L}</math>]) ocorre devido à perda de potássio nas fezes em 67% a 100% dos pacientes.[4]</li> </ul>	<b>reduzida</b>
<b>bicarbonato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As perdas de eletrólitos são secundárias à diarreia aquosa.</li> </ul>	<b>reduzida</b>
<b>cálcio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A hipercalcemia deve-se à estimulação da reabsorção óssea pelo peptídeo intestinal vasoativo.</li> </ul>	<b>elevado</b>



Exame	Resultado
<b>glicose sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A hiperglicemia ocorre devido à estimulação pelo peptídeo intestinal vasoativo à glicogenólise.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>radioimunoensaio do peptídeo intestinal vasoativo (PIV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis normais de PIV variam de 0-170 picogramas/mL.[4] Em pacientes com vipoma, o nível médio de PIV é de 1209 picogramas/mL, e o nível mediano de PIV é de 632 picogramas/mL. A faixa é de 100-7200 picogramas/mL. Um único valor normal em um paciente com a síndrome clínica característica não é suficiente para descartar o diagnóstico, pois os níveis de PIV podem voltar ao normal entre episódios de diarreia.</li> </ul>	<b>níveis elevados de PIV de 2-10 vezes o limite superior do normal</b>
<b>testes da função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podem estar anormais na presença de metástases hepáticas.</li> </ul>	<b>normal ou anormal</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>análise da gasometria arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre devido à perda de bicarbonato nas fezes.</li> </ul>	<b>acidose metabólica</b>
<b>monitoramento do potencial hidrogeniônico (pH) gástrico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O pH gástrico normal é entre 0 e 4.</li> <li>A inibição direta pelo peptídeo intestinal vasoativo da secreção de ácido gástrico causa hipocloridria.</li> </ul>	<b>pH maior que o esperado (6-7)</b>
<b>cromogranina A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um marcador generalizado que é secretado por uma ampla variedade de tumores neuroendócrinos. Os níveis podem auxiliar na confirmação do diagnóstico.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>polipeptídeo pancreático</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um marcador generalizado que é secretado por uma ampla variedade de tumores neuroendócrinos. Os níveis podem auxiliar na confirmação do diagnóstico.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podem estar anormais na presença de metástases hepáticas.</li> </ul>	<b>normal ou metástases hepáticas</b>
<b>tomografia computadorizada de cortes finos com contraste do abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensível para detecção de tumores &gt;1 cm de tamanho. O tamanho médio do tumor do VIPoma no momento do diagnóstico é de 5.2 cm.[4]</li> <li>Lesões hipervasculares são mais comumente encontradas nos segmentos do corpo/cauda do pâncreas e parecem um pouco esféricas ou ovoides.</li> </ul> <p>[Fig-1]</p>	<b>lesão hipervascular</b>

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal com contraste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM é superior à tomografia computadorizada na detecção de metástases hepáticas.</li> <li>Lesões hipervasculares são mais comumente encontradas nos segmentos do corpo/cauda do pâncreas e parecem um pouco esféricas ou ovoides.</li> </ul>	<b>lesão hipervascular</b>
<b>cintilografia com receptores da somatostatina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para confirmação da localização feita por imagem transversal e identificação de metástases ocultas.</li> </ul>	<b>captação do radiotraçador pelo tumor primário e em áreas de metástase</b>
<b>ultrassonografia endoscópica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil em casos difíceis de localizar com tumores pequenos não observados na imagem transversal.</li> </ul>	<b>lesão hipoecoica no pâncreas</b>
<b>exploração cirúrgica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A maioria dos tumores é facilmente visualizada e palpada na exploração pancreática.</li> </ul>	<b>visualização ou palpação do tumor</b>
<b>ultrassonografia intraoperatória</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ultrassonografia intraoperatória pode ser usada durante a exploração cirúrgica para localizar tumores se eles não são visualizados ou palpados na exploração pancreática.</li> </ul>	<b>lesão hipoecoica no pâncreas</b>
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Técnicas de exames de imagem utilizando PET/TC e traçadores novos (por exemplo, Ga-68 DOTATATE) aumentaram a sensibilidade para a detecção de tumores neuroendócrinos em comparação com a RNM e a TC convencionais, e estão sendo cada vez mais usadas; especialmente quando outras modalidades de exames de imagem são inconclusivas.<sup>[17]</sup></li> <li>Os exames de PET/TC também podem ser úteis para o estadiamento e orientação do tratamento.<sup>[17]</sup></li> </ul>	<b>lesão primária ou metastática</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Gastroenterite infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viagem ou exposição recente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame microscópico das fezes para ovos e parasitas: pode isolar ovos e/ou parasitas específicos, incluindo giárdia e Entamoeba histolytica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Diarreia osmótica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas remitem com jejum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografias intestinais com contraste: ajudam a diferenciar entre a hipermotilidade intestinal e a doença inflamatória intestinal.</li> <li>Uma biópsia exclui causas infecciosas, bem como doença inflamatória intestinal.</li> </ul>
<b>Má absorção do ácido biliar ileal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Volume menor do débito fecal. Os sintomas remitem com jejum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste com colestiramina: a ligação dos sais biliares em excesso reduz a diarreia, que geralmente é um sintoma de excesso de bile chegando ao cólon.</li> </ul>
<b>Gastrinoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia ácida, maior produção de ácido gástrico, doença do refluxo gastroesofágico, dor/úlceras pépticas, ausência de acidose metabólica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de gastrina sérica: elevados.</li> </ul>
<b>Síndrome carcinoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rubor grave associado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido 5-hidroxiindolacético urinário em 24 horas: elevado.</li> </ul>
<b>Somatostatinoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esteatorreia, diabetes mellitus, cálculos biliares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de somatostatina plasmática: elevados.</li> </ul>
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia menos grave e dor abdominal associada. Lesões perianais, ulceração na boca, sangue nas fezes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia abdominal simples: dilatação do intestino delgado ou colônica, calcificação, sacroileíte e/ou abscessos intra-abdominais.</li> <li>Colonoscopia: úlceras aftosas, hiperemia, edema, nodularidade mucosa e/ou lesões descontínuas e segmentares (skip lesions).</li> <li>Biópsia: envolvimento transmural com granulomas não caseosos.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Colite ulcerativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia menos grave e dor abdominal associada. Sangramento retal, sangue nas fezes, artrite, espondilite, erupção cutânea, uveíte, episclerite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia abdominal simples: o cólon ulcerado geralmente não contém fezes sólidas, alças dilatadas com nível hidroaéreo secundário a íleo paralítico.</li> <li>Colonoscopia e sigmoidoscopia flexível: envolvimento retal uniforme contínuo, perda dos contornos vasculares, eritema difuso, granularidade da mucosa, fístulas e/ou ileíte de refluxo leve na pancolite.</li> <li>Biópsia: doença distal contínua, depleção de mucina, plasmocitose basal, atrofia difusa da mucosa, ausência de granulomas e preservação anal.</li> </ul>
<b>Carcinoma cólico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia menos grave e melhora com jejum. Sangramento retal, história familiar positiva, anemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colonoscopia: lesão ulcerada exofítica da mucosa que pode estreitar o lúmen intestinal.</li> <li>Biópsia: aparências patológicas características e grau de diferenciação do tumor.</li> </ul>
<b>Abuso de laxantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso prolongado de laxantes. Diminui quando os laxantes são suspensos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico clínico.</li> </ul>
<b>Hipertireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia menos grave. Palpitações, irregularidade menstrual, tremor, ansiedade, diaforese, exoftalmia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de função tireoidiana: hormônio estimulante da tireoide reduzido, T3 elevado e T4 elevado.</li> </ul>
<b>Doença de Addison</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colapso sistêmico, hiperpigmentação, fissura por sal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de eletrólitos séricos: sódio sérico reduzido, cálcio sérico reduzido, potássio elevado.</li> <li>Nível de hormônio adrenocorticotrófico: elevado.</li> </ul>
<b>Câncer medular da tireoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Massa cervical, história familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou 2B.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de calcitonina sérica: pode estar elevado.</li> <li>Biópsia: aparências patológicas características.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Feocromocitoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão, palpitações, diaforese.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de catecolamina, metanefrina e normetanefrina séricas ou urinárias: elevados.</li> </ul>
<b>Neuroblastoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raramente ocorre após 10 anos de idade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Catecolaminas séricas e/ou urinárias: podem estar elevadas.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Quando a lesão é localizada usando alguma combinação de imagem transversal, ultrassonografia endoscópica e cintilografia com receptores de somatostatina, o tratamento definitivo requer ressecção cirúrgica completa do tumor. No entanto, a maioria dos pacientes com vipoma (pancreático e extrapancreático) apresenta metástases para linfonodos regionais ou no fígado no momento do diagnóstico.

### Manejo da síndrome clínica

O tratamento do vipoma (pancreático e extrapancreático) inicialmente começa com o manejo da síndrome clínica. Isso requer correção da desidratação com fluidoterapia intravenosa baseada em solução salina, reposição de eletrólitos com eletrólitos padrão (por exemplo, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fósforo) e administração de análogo da somatostatina para diminuir a secreção de hormônio do peptídeo intestinal vasoativo (PIV).<sup>[18]</sup> A resposta clínica (melhora da diarreia) a esta terapia é observada em 60% a 80% dos pacientes, e uma porcentagem pequena de pacientes apresenta encolhimento do tumor.<sup>[19] [20] 1[B]Evidence</sup>

O manejo em longo prazo dos sintomas é continuado com análogos da somatostatina<sup>[18]</sup> e maior suplementação com eletrólitos e fluidos orais.<sup>[21]</sup> Os análogos da somatostatina podem resultar em estase biliar, e uma colecistectomia pode ser realizada nesses pacientes.

Para pacientes com sintomas refratários persistentes, apesar da terapia cirúrgica e medicamentosa, alfainterferona ou corticosteroides podem ser usados para controle dos sintomas em curto prazo.<sup>[22]</sup>

### Tratamento definitivo do tumor

#### Doença localizada

- A ressecção cirúrgica completa da doença localizada consiste na única oportunidade de cura do vipoma.

#### Doença metastática

- Os sintomas em alguns pacientes com doença metastática (mais comumente no fígado) podem ser aliviados com terapia cirúrgica para remoção do tumor primário e citorredução (via ressecção ou ablação por radiofrequência) de depósitos tumorais metastáticos funcionais.
- O everolimo (um alvo da rapamicina em mamíferos/mammalian target of rapamycin [mTOR]) e o sunitinibe (inibidor de tirosina quinase multifuncional) demonstraram eficácia no tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos em estágio avançado, e podem ser considerados uma terapia alternativa; no entanto, o uso específico no VIPoma não foi testado em ensaios clínicos.<sup>[23] [24] [25]</sup>
- Pacientes que não são candidatos à ressecção de metástases hepáticas podem se submeter a terapias direcionadas ao fígado, como embolização transarterial, ablação por radiofrequência ou radioterapia interna seletiva para fazer ablação do tumor funcional.<sup>[26] [27] 2[B]Evidence</sup>
- Em um grupo de pacientes altamente selecionado com tumor primário removido e doença metastática irressecável e estável em longo prazo limitada ao fígado, o transplante hepático foi realizado com sucesso.<sup>[28] [29] 3[B]Evidence</sup> Essa é uma modalidade raramente usada nesse contexto.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
<b>apresentação inicial do paciente sintomático</b>		
	1a	<b>análogo da somatostatina + correção intravenosa de fluidos e desequilíbrio eletrolítico</b>
Em curso ( resumo )		
<b>doença localizada</b>		
	1a	<b>ressecção curativa</b>
	2a	<b>análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos</b>
	adjunto	<b>alfainterferona ou corticosteroides</b>
<b>Doença metastática: candidato a cirurgia</b>		
	1a	<b>ressecção paliativa do tumor primário e citorredução de metástases</b>
	mais	<b>análogo da somatostatina + fluidoterapia intravenosa de rotina</b>
	adjunto	<b>transplante de fígado</b>
	2a	<b>análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos</b>
	adjunto	<b>alfainterferona ou corticosteroides</b>
<b>Doença metastática: não candidato a cirurgia</b>		
	1a	<b>análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos</b>
	adjunto	<b>terapias direcionadas ao fígado</b>
	adjunto	<b>alfainterferona ou corticosteroide</b>
	2a	<b>everolimo ou sunitinibe</b>
	adjunto	<b>terapias direcionadas ao fígado</b>
	adjunto	<b>alfainterferona ou corticosteroide</b>

## Opções de tratamento

### Agudo

apresentação inicial do paciente sintomático

**1a** análogo da somatostatina + correção intravenosa de fluidos e desequilíbrio eletrolítico

#### Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas por pelo menos 2 semanas

» Requer correção da depleção de volume por fluidoterapia intravenosa baseada em solução salina, reposição de eletrólitos com eletrólitos padrão (por exemplo, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fósforo) e administração de análogo da somatostatina para diminuir a secreção de hormônio do peptídeo intestinal vasoativo (PIV).[18] A dose e a frequência dos fluidos e eletrólitos são baseadas no nível de deficit.

### Em curso

doença localizada

**1a** ressecção curativa

» Quando a lesão é localizada usando alguma combinação de imagem transversal, ultrassonografia endoscópica e cintilografia com receptores de somatostatina, o tratamento definitivo requer ressecção cirúrgica completa do tumor.

**2a** análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos

#### Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas

» Pacientes que não são curados pela cirurgia requerem tratamento clínico contínuo com análogo da somatostatina.[18]

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.



## Em curso

» O tratamento em longo prazo com análogos da somatostatina pode resultar em estase biliar. Uma colecistectomia pode ser realizada nesses pacientes.

**adjunto** **alfainterferona ou corticosteroides**

**Opções primárias**

» **alfainterferona 2b**: 6 milhões de unidades por via subcutânea/intramuscular três vezes por semana

**OU**

» **prednisolona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Usados raramente em casos extremamente refratários, sendo um último recurso para controle dos sintomas em curto prazo.[22]

**Doença metastática: candidato a cirurgia**

**1a** **ressecção paliativa do tumor primário e citorredução de metástases**

» Os sintomas em alguns pacientes com doença metastática (mais comumente no fígado) podem ser aliviados com terapia cirúrgica para remoção do tumor primário e citorredução (via ressecção ou ablação por radiofrequência) de depósitos tumorais metastáticos funcionais.

**mais** **análogo da somatostatina + fluidoterapia intravenosa de rotina**

**Opções primárias**

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas

» Pacientes que precisam de cirurgia recebem análogo da somatostatina perto da data da cirurgia. Eles não recebem reposição especial de fluidos e eletrolítica além daquilo que normalmente recebem.

**adjunto** **transplante de fígado**

» Em um grupo de pacientes altamente selecionado com tumor primário removido e doença metastática irresssecável e estável em longo prazo limitada ao fígado, o transplante hepático foi realizado com sucesso.[28] Uma modalidade raramente usada nesse contexto.

**2a** **análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos**

## Em curso

## Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas

» Pacientes que não são curados pela cirurgia requerem tratamento clínico contínuo com análogo da somatostatina.[18]

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.

» O tratamento em longo prazo com análogos da somatostatina pode resultar em estase biliar. Uma colecistectomia pode ser realizada nesses pacientes.

## adjunto

## alfainterferona ou corticosteroides

## Opções primárias

» **alfainterferona 2b**: 6 milhões de unidades por via subcutânea/intramuscular três vezes por semana

## OU

» **prednisolona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Usados raramente em casos extremamente refratários, sendo um último recurso para controle dos sintomas em curto prazo.[22]

## Doença metastática: não candidato a cirurgia

## 1a

## análogo da somatostatina + fluidos orais e correção de eletrólitos

## Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas

» Pacientes que não são candidatos a cirurgia requerem tratamento clínico contínuo com análogo da somatostatina,[18] maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.

» O tratamento em longo prazo com análogos da somatostatina pode resultar em estase biliar. Uma colecistectomia pode ser realizada nesses pacientes.

## Em curso

**adjunto terapias direcionadas ao fígado**

» Pacientes que não são candidatos à ressecção de metástases hepáticas podem se submeter a terapias direcionadas ao fígado, como embolização transarterial, ablação por radiofrequência ou radioterapia interna seletiva para fazer ablação do tumor funcional.[26] [27]

**adjunto alfainterferona ou corticosteroide****Opções primárias**

» **alfainterferona 2b**: 6 milhões de unidades por via subcutânea/intramuscular três vezes por semana

**OU**

» **prednisolona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Usados raramente em casos extremamente refratários, sendo um último recurso para controle dos sintomas em curto prazo.[22]

**2a everolimo ou sunitinibe****Opções primárias**

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sunitinibe**: 37.5 mg por via oral uma vez ao dia

» O everolimo (um alvo da rapamicina em mamíferos/mammalian target of rapamycin [mTOR]) e o sunitinibe (inibidor de tirosina quinase multifuncional) demonstraram eficácia no tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos em estágio avançado, e podem ser considerados uma terapia alternativa; no entanto, o uso específico no VIPoma não foi testado em ensaios clínicos.[23] [24] [25]

**adjunto terapias direcionadas ao fígado**

» Pacientes que não são candidatos à ressecção de metástases hepáticas podem se submeter a terapias direcionadas ao fígado, como embolização transarterial, ablação por radiofrequência ou radioterapia interna seletiva para fazer ablação do tumor funcional.[26] [27]

**adjunto alfainterferona ou corticosteroide****Opções primárias**

## Em curso

» [alfainterferona 2b](#): 6 milhões de unidades por via subcutânea/intramuscular três vezes por semana

**ou**

» [prednisolona](#): 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Usados raramente em casos extremamente refratários, sendo um último recurso para controle dos sintomas em curto prazo.[22]

## Novidades

### Análogo da somatostatina radioativa

Usado em um exame com octreotida terapêutica que aproveita análogos da somatostatina radiomarcados, que se ligam a receptores da somatostatina na superfície das células tumorais.<sup>[30]</sup>

### Estreptozocina

A estreptozocina tem eficácia limitada como um agente quimioterápico.

## Recomendações

### Monitoramento

Após a ressecção cirúrgica com intenção curativa, os pacientes devem ter os níveis do peptídeo intestinal vasoativo (PIV) no plasma verificados periodicamente para avaliar se há recorrência do tumor ou metástases. O aumento nos níveis de PIV ou a recorrência de sintomas necessita de investigação adicional com exames de imagem para identificar a origem da doença recorrente. Pacientes com doença metastática que não tiveram o tumor removido são submetidos a tratamento com análogos da somatostatina e manejo cuidadoso com eletrólitos e fluidos.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a consultar o médico se o sintomas reaparecerem.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>estase biliar relacionada ao tratamento</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
O tratamento em longo prazo com análogos da somatostatina pode resultar em estase biliar, e uma colecistectomia pode ser necessária.		
<b>caquexia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A caquexia é observada em pacientes com doença avançada, diarreia recalcitrante e desidratação crônica e pode causar morte.		
<b>obstrução do intestino grosso</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
O vipoma pode ficar muito grande antes do diagnóstico e resultar em complicações relacionadas ao efeito de massa. Um cenário típico para obstrução intestinal envolveria uma massa grande no corpo do pâncreas obstruindo o ligamento de Treitz.		
<b>obstrução do intestino delgado</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
O vipoma pode ficar muito grande antes do diagnóstico e resultar em complicações relacionadas ao efeito de massa. Um cenário típico para obstrução intestinal envolveria uma massa grande no corpo do pâncreas obstruindo o ligamento de Treitz.		

## Prognóstico

O crescimento desses tumores é lento, o que significa que mesmo pacientes com doença metastática podem apresentar sobrevida prolongada.

### Doença localizada

A extirpação cirúrgica completa do vipoma resulta em uma sobrevida de 5 anos >90%.<sup>[1]</sup> No entanto, somente 20% a 40% dos pacientes apresentam doença localizada no momento do diagnóstico.

### Doença metastática

A maioria dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) apresenta metástases à distância no momento do diagnóstico (de 60% a 80%). Esses tumores são de crescimento lento e caracteristicamente apresentam mitose limitada. O único método pelo qual a malignidade é diagnosticada é pela identificação de células tumorais nos linfonodos ou locais distantes. A sobrevida de 5 anos para pacientes com doença metastática pode exceder 60%.<sup>[1]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (f-p-NETs) and non-functional p-NETs (nf-p-NETs)

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas (NEC)

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2012

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

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology; Society for Endocrinology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Surgical Specialty Associations; United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group

**Última publicação em:**  
2005

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

#### Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors

**Publicado por:** North American Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2013



## América do Norte

### The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems

**Publicado por:** North American Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2010

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas (NEC)

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (f-p-NETs) and non-functional p-NETs (nf-p-NETs)

**Publicado por:** European Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2012

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

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology; Society for Endocrinology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Surgical Specialty Associations; United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group

**Última publicação em:**  
2005

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors

**Publicado por:** North American Neuroendocrine Tumor Society

**Última publicação em:**  
2013

## Nível de evidência

1. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que análogos da somatostatina ajudam a controlar os sintomas.[\[19\]](#) [\[20\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que terapias direcionadas ao fígado são adequadas a pacientes que não são candidatos a cirurgia para ressecção de metástases hepáticas.[\[26\]](#) [\[27\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o transplante hepático pode causar bons resultados na sobrevida em longo prazo de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e metástases hepáticas.[\[29\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17:389-400.
- Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb;12(2):382-93.
- 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.

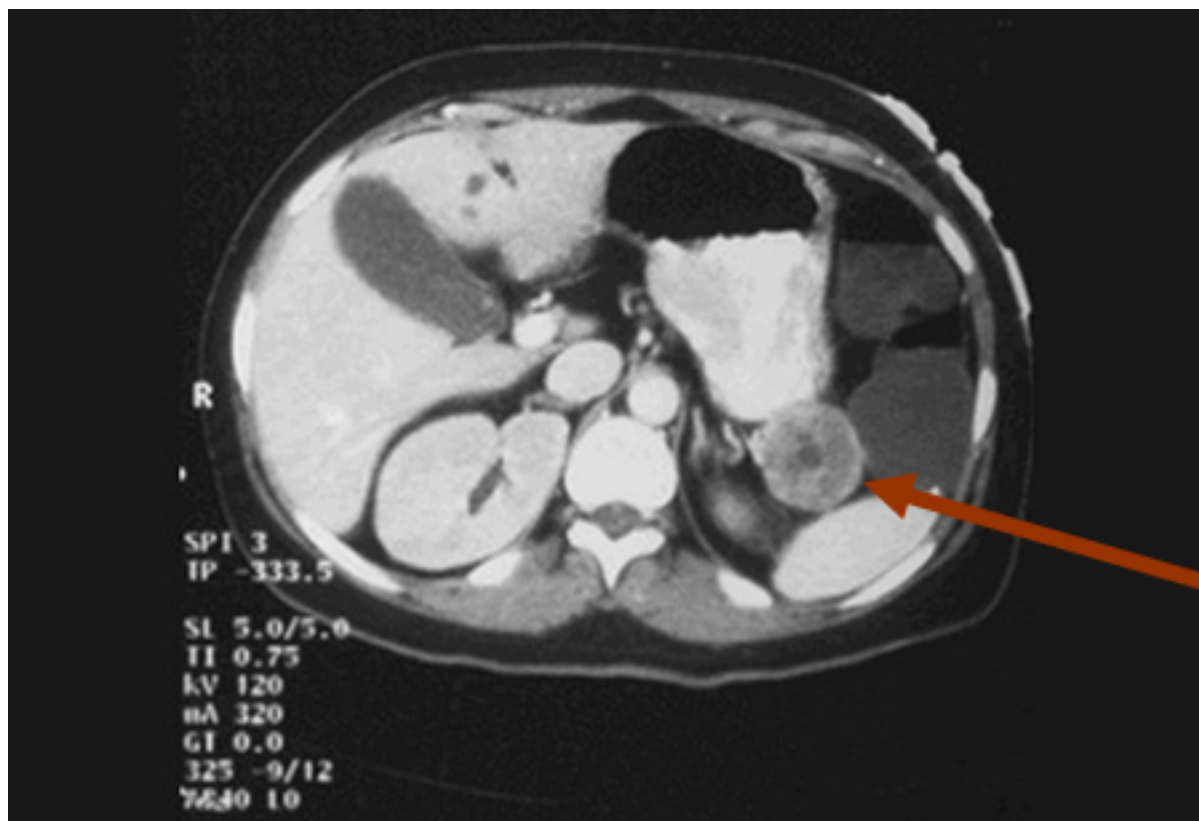
## Referências

1. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17:389-400.
2. Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii124-30. [Texto completo](#)
3. Friesen S. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am.* 1987 Apr;67(2):379-93.
4. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb;12(2):382-93.
5. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery.* 1998 Dec;124(6):1050-5.
6. Peng SY, Li JT, Liu YB, et al. Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) diagnosis and treatment of VIPoma. *Pancreas.* 2004 Jan;28(1):93-7.
7. Nikou GC, Toubanankis C, Nikolaou P, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology.* 2005 Jul-Aug;52(64):1259-65.
8. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec;14(12):3492-500. [Texto completo](#)
9. Holst JJ, Fahrenkrug J, Knuhtsen S, et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the pig pancreas: role of VIPergic nerves in the control of fluid and bicarbonate secretion. *Regul Pept.* 1984;8:245-259.
10. Robberecht P, Conlon TP, Gardner JD. Interaction of porcine vasoactive intestinal peptide with dispersed pancreatic acinar cells from the guinea pig: structural requirements for effects of vasoactive intestinal peptide and secretin on cellular adenosine 3':5'-monophosphate. *J Biol Chem.* 1976;251:4635-4639.

11. Barbezat GO, Grossman MI. Intestinal secretion: stimulation by peptides. *Science*. 1971;174:422-424.
12. Fahrenkrug J. Transmitter role of vasoactive intestinal peptide. *Pharmacol Toxicol*. 1993;72:354-363.
13. Biancani P, Walsh JH, Behar J. Vasoactive intestinal polypeptide: a neurotransmitter for lower esophageal sphincter relaxation. *J Clin Invest*. 1984;73:963-967. [Texto completo](#)
14. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology*. 1994;135:2662-2680.
15. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2005 Oct;19(5):807-17.
16. Rood RP, DeLellis RA, Dayal Y, et al. Pancreatic cholera syndrome due to a vasoactive intestinal polypeptide-producing tumor: further insights into the pathophysiology. *Gastroenterology*. 1988 Mar;94(3):813-8.
17. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):588-96. [Texto completo](#)
18. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15;31(2):169-88. [Texto completo](#)
19. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S111-4.
20. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig Dis Sci*. 1989;34(3 suppl):28-39S.
21. Delaunoit T, Neczyporenko F, Rubin J, et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):475-83.
22. Nguyen HN, Backes B, Lammert F, et al. Long-term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate courses and review of therapeutic options. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1148-55.
23. Thompson LA, Kim M, Wenger SD, et al. Everolimus: a new treatment option for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Pharmacother*. 2012 Sep;46(9):1212-9.
24. 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.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

26. Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 May;188(5):1201-7. [Texto completo](#)
27. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008 Sep 1;113(5):921-9.
28. Johnston PC, Ardill JE, Johnston BT, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting pancreatic tumour with hepatic metastases: long term survival after orthotopic liver transplantation. *Ir J Med Sci*. 2010 Sep;179(3):439-41.
29. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, et al. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):575-82.
30. Delpassand ES, Sims-Mourtada J, Saso H, et al. Safety and efficacy of radionuclide therapy with high-activity In-111 pentetreotide in patients with progressive neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008 Jun;23(3):292-300.

## Imagens



*Figura 1: Imagem de tomografia computadorizada de VIPoma próxima à cauda do pâncreas*

*Do acervo de Charles J. Yeo, MD; usado com permissão*

## 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	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

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



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](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Harish Lavu, MD, FACS**

Associate Professor of Surgery

Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: HL declares that he has no competing interests.

---

**Charles J. Yeo, MD, FACS**

The Samuel D. Gross Professor and Chair

Department of Surgery, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: CJY declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Jaime Ruiz-Tovar, MD**

Fellow of the Spanish Association of Surgeons (AEC)

Department of Surgery, University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain

DIVULGAÇÕES: JRT declares that he has no competing interests.

---

**Christopher Wolfgang, MD, PhD, FACS**

Assistant Professor of Surgery and Oncology

Cameron Division of Surgical Oncology, The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, Johns Hopkins University, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: CW declares that he has no competing interests.