

Nonato Mendonça Lott Monteiro

**Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarrenal na criança:
estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG**

Belo Horizonte

2016

Nonato Mendonça Lott Monteiro

**Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarrenal na criança:
estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Linha de Pesquisa: Distúrbios onco-hematológicos

Orientadora: Prof^ª. Benigna Maria de Oliveira

Co-Orientadora: Prof^ª. Karla Emília de Sá Rodrigues

Belo Horizonte

2016

Monteiro, Nonato Mendonça Lott.
M775a Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarrenal na
criança [manuscrito] : estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da
UFMG. / Nonato Mendonça Lott Monteiro. - - Belo Horizonte: 2016.
99f.: il.
Orientador: Benigna Maria de Oliveira.
Coorientador: Karla Emília de Sá Rodrigues.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.
1. Neoplasias do Córtex Suprarrenal/diagnóstico. 2. Neoplasias do
Córtex Suprarrenal/quimioterapia. 3. Neoplasias do Córtex
Suprarrenal/cirurgia. 4. Sinais e Sintomas. 5. Criança. 4. Estudos
Longitudinais. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira, Benigna Maria de.
II. Rodrigues, Karla Emília de Sá. III. Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 330

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria:

Prof^a. Claudia Regina Lindgren Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Prof. Jorge Andrade Pinto

Dedico

A Deus, porque d'Ele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Aos meus pacientes que, em momento tão frágil de suas vidas, conseguem ser meus mestres.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por tudo quanto tem feito por mim.

São tantas as pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram e ainda ajudam! Por isto eu quero agradecer a todas elas...

Agradeço à doutora Benigna Maria de Oliveira, minha orientadora que, com sabedoria impar, me instruiu e ajudou em todos os momentos. Foi uma oportunidade única poder conviver com sua competência científica. Sinto que sua perfeição acadêmica deveria ser cantada em prosa e verso! Obrigado por me ajudar a vencer as minhas limitações, por acreditar em mim, por sua paciência nos momentos mais difíceis e por me fazer chegar até aqui.

Agradeço à doutora Karla Emília de Sá Rodrigues, minha co-orientadora que, de forma majestosa e compreensiva, contribuiu para a realização deste trabalho, me estimulando e não me deixando perder a motivação, mesmo que às vezes os resultados encontrados não fossem os que nós imaginávamos. Serei eternamente agradecido por todos os seus ensinamentos, sua paciência e valiosa ajuda.

Agradeço à doutora Paula Vieira Teixeira Vidigal, que ‘embarcou’ neste projeto comigo, me ajudou a superar as adversidades e contribuiu com todo o estudo anatomopatológico. Sua disponibilidade continuada foi essencial para a finalização desta pesquisa. Poder contar com seu conhecimento foi um enorme aprendizado!

Agradeço aos companheiros do serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG. À Dra. Karine Correa Fonseca, minha ‘chefe’ e dupla do ambulatório, por ter sempre me ajudado, me ouvido, me acalmado e motivado em todas as nossas conversas. Ao Dr. Eduardo Ribeiro e Dra. Fernanda Tibúrcio, muito obrigado pela ajuda, pela torcida e por todo apoio desde o tempo da residência até hoje. Espero poder contar com vocês sempre.

Aos colegas da equipe da pediatria do Hospital Municipal José Lucas Filho (Hospital de Contagem), sou eternamente grato por todo o aprendizado, em especial à Dra. Cláudia Rachel, ao Dr. Cristiano Bento, à Dra. Juliana Cristina e à Dra. Laís Nicoliello, que me ajudam constantemente e se tornaram amigos especiais: trabalhar com vocês faz valer à pena.

Ao amigo Dr. Lucas Teiichi, que com sua paciência oriental e imensurável ajuda, acreditou no ‘projeto Ipatinga’ e me ajuda a transformar um sonho em realidade, ‘segurando as pontas’ em virtude dos meus inúmeros compromissos para a realização deste mestrado.

Ao Dr. Pedro Paulo, meu irmão, agradeço por todos os seus conselhos e por me orientar sempre que preciso de ajuda. Sou muito agradecido por ter sido seu estagiário.

À Dra. Vera Gaspar, agradeço pela maneira afetuosa que sempre me tratou, incentivando-me desde a época da faculdade. Quando seu monitor e até hoje seu aluno, me admiro pelo seu perfeccionismo.

Aos residentes da pediatria, à Dra. Stella e demais funcionários do Hospital Márcio Cunha, obrigado pela atenção e ajuda com os nossos pacientes da oncologia pediátrica.

À Dra. Tatiana Delgado, que tem participação importante em minha formação médica e, por mais que esteja longe, sempre estará comigo em cada conquista alcançada.

À minha mãe, por me dar todo o carinho do mundo e vibrar comigo em cada etapa da vida. Obrigado por sua paciência, ser meu orgulho e meu porto seguro: 'teamo' até a eternidade.

À minha irmã, obrigado por ser quem você é, ser minha metade e ter me dado o melhor presente do mundo, meu sobrinho Danilo que, com cada abraço apertado, me descansa e me faz sentir especial: espero poder estar mais presente em todos os momentos de suas vidas. Ao Antonio Carlos, meu cunhado, agradeço por ser tão zeloso com duas pessoas tão essenciais para mim.

À minha amiga Luciana Alves Milanez, que está sempre ao meu lado, que vibra em cada conquista minha como se fosse dela e por me ajudar a levantar em cada resultado adverso. Lu, você se tornou alguém que quero ter comigo o resto da vida. Desculpe a ausência, o humor às vezes seco e obrigado simplesmente por você existir.

Ao Diego Gustavo, por ser esta pessoa especial e de coração bom, essência simples, que faz muita diferença na vida de quem o conhece. É ótimo poder conviver com você.

À minha amiga Carla Fabiana, obrigado por todos os conselhos e toda a paciência que sempre teve comigo. Você é demais!

Aos meus primos (Amanda, Armando, Naldim, Vi, Virgi, Ana Carolina, Linco e Tex) e à Carolina Duarte – estar com vocês é sempre um momento extremamente valioso e especial.

À Regis, por todo o carinho e preocupação para comigo.

Não posso deixar de agradecer à Carla D`Alessandro, amiga que me ensina a me conhecer, a querer ser uma pessoa melhor a cada dia e a não desistir dos meus sonhos.

Por fim, agradeço à minha tia Sonia que, com todo o seu carinho, sua disponibilidade e sua atenção, me ajudou imensamente na realização deste projeto. Você é um grande presente!

A todos vocês, serei muito agradecido para sempre!

*Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.*

(Fernando Pessoa)

Resumo

O carcinoma de suprarrenal (CSR) é um tumor raro, com comportamento clínico heterogêneo e prognóstico geralmente ruim. Representa 0,2% das neoplasias malignas pediátricas. No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste, esta incidência está aumentada em 10 a 15 vezes, chegando a 4,2 casos/1.000.000.

Objetivos: Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com diagnóstico de CSR.

Pacientes e Métodos: Foram estudados, retrospectivamente, os pacientes com CSR com idade até 17 anos e 11 meses, admitidos no serviço no período de 2004 a 2015.

Resultados: A casuística foi composta por 13 pacientes, sendo 69% menores que 4 anos e 77% do gênero feminino. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 2 anos. A maioria dos pacientes era do interior de MG. O tempo de seguimento variou de 4 meses a 10 anos e 6 meses. Hirsutismo foi identificado em 54% dos casos como sinal inicial que motivou a primeira consulta médica, seguido por virilização (38,5%). Em relação às síndromes endocrinológicas, virilização foi encontrada nas dez pacientes que integraram a casuística e manifestações de hipercortisolismo foram identificadas em todos os casos. Houve discreta predominância do acometimento da glândula adrenal esquerda (53,8% - 7/13). Nenhum paciente apresentou tumor bilateral. Nove pacientes foram avaliados por ecocardiograma, com resultados normais. Os oito pacientes que realizaram tomografia computadorizada de tórax apresentaram resultados deste exame sem alterações. Dos oito pacientes avaliados, 53,8% apresentavam idade óssea avançada em relação à idade cronológica. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 9,5 meses; entre a primeira consulta e o início do tratamento foi de 6 meses. O tempo entre a admissão no serviço de oncologia e a confirmação do diagnóstico foi de 4 semanas e entre a admissão e o tratamento foi de 1 semana, cumprindo as exigências do Ministério da Saúde. Doze pacientes tiveram sua primeira consulta realizada pelo pediatra. A maioria dos pacientes foi avaliada por endocrinologista pediátrico antes do procedimento cirúrgico (79,2%). Todas as ressecções tumorais foram realizadas por cirurgião pediátrico. Todos os pacientes foram acompanhados pelo oncologista pediátrico. Em relação à avaliação laboratorial, realizada anteriormente à cirurgia, 12 pacientes realizaram dosagem sérica de cortisol e 25% destes apresentaram valores aumentados. O sulfato de dehidroepiandrosterona foi avaliado em 12 pacientes e encontrava-se aumentado em 10. A testosterona foi avaliada em 11 pacientes e apresentou-se aumentada em nove. A androstenediona foi avaliada em oito e estava aumentada em sete, e a 17-OH-progesterona foi avaliada em nove pacientes e encontrava-se aumentada em oito. Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico de CSR. A imunohistoquímica foi realizada em 61,5% dos casos, com positividade do Ki-67 variando de 0% a 60%; 87,5% tiveram o P53 positivo. O peso tumoral variou de 5 a 1040 gramas. A maioria dos pacientes (76,9% - 11/13) apresentou doença localizada (estadio I – 10 pacientes e II – 1 paciente) e, destes, 81,8% tinham idade inferior a 4 anos (9/11). Todos os pacientes foram submetidos à ressecção tumoral total e houve ruptura da cápsula tumoral em apenas um caso. Dois pacientes, com doença em estadio III e IV (metástase em fígado), receberam quimioterapia associada a mitotano. Ambos tinham idade superior a quatro anos. Onze pacientes estavam vivos e sem doença no momento da análise dos resultados, um paciente faleceu em decorrência de progressão da doença (estadio IV) e houve perda de seguimento de um caso. A probabilidade de sobrevida global para todo o grupo aos 5 anos foi de $92,3 \pm 7,4\%$.

Conclusões: Não houve diferença quanto à caracterização clínica e laboratorial da população estudada, em relação à literatura. A evolução favorável dos pacientes desta

casuística, com sobrevida global superior aos resultados da literatura, é possivelmente explicada pela baixa idade ao diagnóstico na população do estudo, pelo predomínio de casos com doença localizada (estádios I e II) e pelo fato de todos os pacientes terem sido submetidos a ressecção tumoral completa com apenas um caso de ruptura de cápsula tumoral.

Abstract

Adrenal carcinoma (CSR) is a rare tumor, with heterogeneous clinical behavior and generally bad prognosis. Represents 0.2% of pediatric malignant neoplasms. In Brazil, at South and Southeast regions, this incidence is increased by 10 to 15 times, reaching 4.2/1,000,000 cases.

Objectives: Analyze clinical and laboratory characteristics of treated patients at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais' pediatric oncology service with diagnosis of CSR.

Patients and methods: Were studied retrospectively the patients with CSR aged up to 17 years and 11 months, admitted in the service in period 2004 to 2015.

Results: The series was made up of 13 patients, being 69% smaller than 4 years and 77% female gender. The median age at diagnosis was 2 years. Most of the patients were from the interior of MG. The follow-up time ranged from 4 months to 10 years and 6 months. In 54% of the cases hirsutism has been identified as the initial signal which motivated the first medical consultation, followed by virilization (38.5%). In relation to endocrinology syndromes, virilization was found in 10 female patients who have integrated the material and hypercortisolism demonstrations were identified in all cases. There was a discreet predominance of left adrenal gland involvement (53.8% - 7/13). No patient has presented bilateral tumor. Nine patients were assessed by echocardiography, with normal results. The eight patients who performed chest computed tomography showed results of this exam without changes. Of the eight patients evaluated, 53.8% had advanced bone age in relation to chronological age. The median time between onset of symptoms and the diagnosis was 9.5 months; between the first query and the start of treatment was 6 months. The time between the admission in the oncology service and the diagnosis confirmation was 4 weeks and between admission and treatment was of 1 week, fulfilling the Ministry of Health requirements. Twelve patients had their first consultation held by the pediatrician. Most of the patients were evaluated by a pediatric endocrinologist before the surgical procedure (79.2%). All the tumor resections were performed by a pediatric surgeon. All patients were accompanied by the pediatric oncologist. In relation to laboratory assessment carried out prior to the surgery, 12 patients performed cortisol serum dosage, and 25% of these showed increased values. Dehydroepiandrosterona sulfate was evaluated in 12 patients and was increased in 10 of them. Testosterone was evaluated in 11 patients and showed increased in nine of them. The androstenedione was evaluated in eight and was increased in seven, and the 17-OH-progesterone was measured in nine patients and was increased in eight of them. All patients met the Weiss criteria for the CSR diagnosis. The immunohistochemistry was performed on 61.5% of cases with positivity of the Ki-67 ranging from 0% to 60%; 87.5% had the P53 positive. The tumor weight ranged from 5 to 1040 grams. Most patients (76.9% - 11/13) presented localized disease (stage I – 10 patients and II – 1 patient) and, of these, 81.8% had less than 4 years of age (9/11). All patients underwent total tumor resection and there was disruption of tumor capsule in only one case. Two patients, with stage III and IV disease (metastasis in liver), received chemotherapy associated to mitotane. Both had over four years. Eleven patients were alive and free of disease at the time of analysis of the results, a patient died as a result of disease progression (stage IV) and there was loss of follow-up of one case. The probability of overall survival for the entire group to 5 years was $92.3 \pm 7.4\%$.

Conclusions: Compared to literature, there were no differences regarding clinical and laboratory characterization of the population studied. The favorable evolution of the patients in this series, with literature superior overall survival results, is possibly explained by the low age at diagnosis in the study population, by the predominance of cases with localized disease

(stages I and II) and the fact that all patients have undergone complete tumor resection with just a case of ruptured tumor capsule.

Lista de abreviaturas

µg – Micrograma

µm – Micrômetro

ACA – *Adrenal Cortical Adenoma* – Adenoma Cortical Adrenal

ACT – *Adrenocortical Tumors* – Tumores Adrenocorticais

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

Arg – Arginina

BSA – *Bovine Serum Albumin* – Albumina Sérica Bovina

CGC – Citosina-Guanina-Citosina

cm – centímetro

CNV – *Copy Number Variation* – Variações no Número de Cópias

CRH – *Corticotropin-Releasing Hormone* – Hormônio de Liberação da Corticotropina

CSR – Carcinoma de Suprarrenal

DHEA – Dehidroepiandrosterona

DNA – *Deoxyribonucleic Acid* – Ácido Desoxirribonucleico

EDTA – *Ethylenediaminetetraacetic acid* – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

FAS-L – Superfamília dos receptores TNF (Fator de Necrose Tumoral)

g – Grama

GA – Grande Aumento

HC-UFGM – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

His – Histidina

HPF – *High Power Field* – Campo de grande aumento

IL-1 – Interleucina-1

IPACTR – *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* – Registro de Tumor Adrenocortical Pediátrico Internacional

LFL – Li-Fraumeni-like

LFS – *Li-Fraumeni Syndrome* – Síndrome de Li-Fraumeni

LOH – *Loss Of Heterozygosity* – Perda da Heterozigose

LSAB – *Labelled Streptavidin Biotin* – Rótulo Estreptavidina-Biotina

MHC – *Major Histocompatibility Complex* – Complexo Maior de Histocompatibilidade

mM – Milimolar

Na-K-ATPase – Sódio-Potássio-ATPase

PCR-RFLP – *Polimerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism* –
Reação em cadeia de polimerase – Polimorfismo de tamanho de fragmento de
restrição

PET-CT – *Positron emission tomography – Computed Tomography* – Tomografia por
Emissão de Pósitrons – Tomografia Computadorizada

pH – Potencial Hidrogeniônico

PNMT – *Phenylethanolamine N-Metiltransferase* – Feniletanolamina N-Metiltransferase.

RM – Ressonância Magnética

SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatística

S-DHEA – Sulfato de Dehidroepiandrosterona

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCR – *T Cell Receptor* – Receptor de Células T

TNF – *Tumor Necrosis Factor* – Fator de Necrose Tumoral

TP53 – *Tumor Protein 53* – Proteína supressora de Tumor P53

TRIS-HCl – Tris (hidroximetil) aminometano cloridrato

UFPR – Universidade Federal do Paraná

ZF – Zona Fasciculada

ZG – Zona Glomerulosa

ZR – Zona Reticular

Índice de Ilustrações

Figura 1 – Formação do tumor de córtex suprarrenal	21
Quadro 1 – Estadiamento do carcinoma suprarrenal	34
Quadro 2 – Anticorpos utilizados no estudo imuno-histoquímico.....	41
Quadro 3 – Estudos para avaliação do carcinoma de suprarrenal (CSR) em pacientes pediátricos	59

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada (13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal)	45
Tabela 2 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com as manifestações clínicas ao diagnóstico	46
Tabela 3 – Manifestações clínicas ao diagnóstico de 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal	47
Tabela 4 – Idade óssea apresentada ao diagnóstico para 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal	47
Tabela 5 – Características laboratoriais dos 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal no momento pré-operatório	48
Tabela 6 – Exames de imagens realizados pelos 13 pacientes CSR anteriormente à cirurgia.....	50
Tabela 7 – Especialidades dos médicos que avaliaram os 13 pacientes com carcinoma de suprarenal antes do diagnóstico	51
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sintoma/sinal inicial e o tempo até a primeira consulta médica e até a consulta especializada	52
Tabela 9 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sintoma inicial e o tempo entre a primeira consulta médica, a confirmação do diagnóstico e o início do tratamento.....	53
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes de acordo o tempo entre a admissão no serviço de oncologia e confirmação do diagnóstico e o tratamento	53
Tabela 11 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com os critérios de Weiss, o estadio e o peso do tumor ..	54
Tabela 12 – Características dos 13 pacientes com carcinoma de suprarenal de acordo com o estadio.....	55
Tabela 13 – Caracterização dos 13 pacientes com carcinoma de suprarenal de acordo com a marcação do tumor pela imuno-histoquímica	55
Tabela 14 – Descrição da modalidade terapêutica de acordo com o estadio para os 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal	56
Tabela 15 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com as variáveis clínicas e o desfecho	56

Sumário

1.	Introdução e Justificativa	18
2.	Revisão da literatura	20
2.1.	Embriogênese da suprarrenal.....	20
2.2.	Anatomia da suprarrenal.....	22
2.3.	Fisiologia da suprarrenal.....	23
2.3.1.	Córtex suprarrenal	24
2.3.2.	Medula suprarrenal	26
2.4.	Carcinogênese.....	27
2.5.	Fisiopatologia do carcinoma.....	30
2.6.	Manifestações clínicas	31
2.7.	Diagnóstico	32
2.8.	Estadiamento.....	34
2.9.	Tratamento	35
3.	Objetivos	37
3.1.	Objetivo primário.....	37
3.2.	Objetivos secundários	37
4.	Pacientes e Métodos	38
4.1.	Pacientes	38
4.2.	Métodos	38
4.3.	Metodologia de análise de dados	43
4.4.	Aspectos éticos	43
5.	Resultados	44
5.1.	Caracterização da população estudada	44
5.2.	Características demográficas	44
5.3.	Características clínicas.....	45
5.3.1.	Manifestações clínicas	45
5.3.2.	Características laboratoriais.....	47
5.3.3.	Exames de Imagem.....	48
5.3.4.	Percurso entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e o tratamento.....	51
5.4.	Estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico	54
5.5.	Tratamento e evolução.....	55
6.	Discussão	58
6.1.	Características demográficas	60
6.2.	Características clínicas e laboratoriais	60
6.3.	Avaliação por métodos de imagem.....	63
6.4.	Percurso entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e o tratamento.....	64
6.5.	Estudo anatomopatológico.....	65
6.6.	Estudo imuno-histoquímico	66
6.7.	Estadiamento.....	67
6.8.	Tratamento	68
6.9.	Fatores prognósticos e evolução dos pacientes	69
6.10.	Considerações finais	70

7. Conclusões	72
Referências	73
Anexo 1 – Pareceres	83
Anexo 2 – Ata da defesa da dissertação do aluno	91
Anexo 3 – Folha de aprovação	92
Apêndice 1 – Levantamento - Pacientes com diagnóstico de Carcinoma de Suprarrenal – HC/UFMG	93
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os representantes legais de pacientes com até 17 anos e 11 meses	97
Apêndice 3 – Termo de Assentimento para pacientes pediátricos menores de 18 anos.....	99

1. Introdução e Justificativa

O carcinoma de suprarenal (CSR) representa 0,2% das neoplasias malignas da infância e adolescência (FIGUEIREDO & RIBEIRO, 2004), com incidência anual mundial de 0,18 conforme Kerkhofs et al. (2014) e de 0,2 a 0,3 casos por milhão (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2005). Tem uma distribuição bimodal, com predomínio entre crianças com idade menor que 5 anos e em adultos entre a quarta e quinta décadas de vida (MICHALKIEWICZ et al., 2004). Ocorre mais frequentemente no gênero feminino, com uma relação de 2:1 (RIBEIRO et al., 2012; McCATEER et al., 2013; KERKHOFS et al., 2014).

No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste, a incidência do CSR está aumentada em 10 a 15 vezes em relação à incidência mundial, chegando a 4,2 casos por milhão de habitantes. Esse achado parece estar relacionado à alta prevalência populacional da mutação germinativa TP53 R337H, identificada em mais de 90% dos casos de CSR nessas regiões (PEREIRA et al., 2004; RIBEIRO et al., 2012).

Na avaliação imuno-histoquímica desses tumores, o uso rotineiro do imunomarcador P53 se deve à sua correlação com a mutação TP53, como referido por Yemelyanova et al. (2011) avaliando carcinoma de ovário. Outros marcadores têm sido estudados para confirmação diagnóstica e associação com prognóstico como, por exemplo, o Ki-67.

Tendo em vista a raridade do CSR, os relatos da literatura se baseiam, em sua maioria, em pequenas séries de casos. Os estudos com maior casuística concentram dados relativos a pacientes brasileiros provenientes dos estados do Paraná e São Paulo (WASSERMAN et al., 2015).

Como quase todos os CSR em crianças do sul do Brasil estão relacionados com a mutação R337H herdada, e esse genótipo é mais frequentemente associado com tumores agressivos e avançados, o diagnóstico deveria ser realizado mais precocemente. No entanto, baixos níveis socioeconômicos e de educação e as limitações do sistema público de saúde podem influenciar o processo diagnóstico para a maioria das famílias, retardando-o (CUSTÓDIO et al., 2012). Isto pode explicar a alta taxa de mortalidade geral por CSR em crianças brasileiras, que é muito semelhante aos 45,8% relatados para 254 casos de ACT por parte do *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* (IPACTR), no qual a maioria dos casos é proveniente do sul do Brasil (MICHALKIEWICZ et al., 2004).

No entanto, alguns estudos apontam resultados mais satisfatórios, indicando fatores que podem estar envolvidos com prognóstico mais favorável para alguns grupos de pacientes. De acordo com Freitas (2007) e Alexandria (2007), nos casos com ressecção completa do

tumor, a sobrevida em 5 anos é estimada em 70%. Esses mesmos autores relatam que a sobrevida média geral em 5 anos é de aproximadamente 50% para pacientes pediátricos com idade inferior a 5 anos. No entanto, Kerkhofs et al. (2014) apontam que, em estudo com acompanhamento de 12 pacientes na Holanda, houve sucesso em 100% dos casos de crianças com essa faixa etária. Nesse estudo todos os pacientes com mais de 5 anos faleceram, com tempo médio de sobrevida de, no máximo, 6 meses (0-38 meses).

O serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) iniciou suas atividades em 2004 e é referência para diagnóstico e tratamento de neoplasias malignas em todo o estado de Minas Gerais. Analisar o perfil dos pacientes com diagnóstico de CSR atendidos nesse serviço pode contribuir para melhor caracterização do comportamento clínico desse tumor e também para a melhoria do tratamento.

2. Revisão da literatura

O carcinoma de suprarenal constitui rara malignidade pediátrica, que resulta principalmente de mutações no gene TP53 (WASSERMANN et al., 2015). A incidência de CSR infantil relatada pelo *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* (IPACTR) mostra uma distribuição etária similar à de outros países, com um pico de idade ao diagnóstico de 5 anos (HARTLEY et al., 1987; KLEIHUES et al., 1997; LIOU & KAY, 2000; WIENEKE et al., 2003), o que sugere que a incidência de CSR não seja influenciada por diferenças socioeconômicas e ambientais entre as populações (CUSTÓDIO et al., 2012).

Há atraso no diagnóstico (de 1 a 60 meses) (LIOU & KAY, 2000) em todos os países, principal razão dos estágios avançados encontrados e da baixa taxa de sobrevida (CUSTÓDIO et al., 2012).

2.1. Embriogênese da suprarenal

A glândula suprarenal pode ser dividida em córtex e medula, que têm origens diferentes. O córtex se desenvolve do mesoderma e a medula se diferencia de células da crista neural (MOORE & PERSAUD, 2000).

O desenvolvimento das glândulas adrenais inicia-se por volta da 3ª semana de gestação e continua até a vida adulta. O córtex suprarenal tem origem a partir da concentração das células do epitélio celômico, seguida de proliferação e migração dessas células, desenvolvendo-se a partir do mesoderma (VILCHIS-CÁRDENAS et al., 2011).

Entre a 8ª e 10ª semana de gestação ocorre a diferenciação morfológica do córtex suprarenal em duas zonas distintas: a zona fetal (interna) e a zona definitiva (externa) (SUCHESTON & CANNON, 1968). A morfologia do córtex suprarenal permanece relativamente constante até a 12ª semana de gestação (MESIANO & JAFFE, 1997). Nessa época, o córtex contém duas zonas: o neocórtex periférico, que perfaz 15% do córtex, é indiferenciado e relativamente inativo; e os 85% relativos à zona interna, conhecidos como córtex fetal, são altamente ativos e produzem os esteroides suprarenais fetais ao longo de quase toda a vida intrauterina (BERNE & LEVY, 1998).

Após o nascimento, o córtex suprarenal passa por um intenso remodelamento (MESIANO & JAFFE, 1997). Aos 6 meses de idade, a suprarenal adulta consiste de uma zona produtora de mineralocorticoides – a zona glomerulosa (ZG) – e outra produtora de glicocorticoides – a zona fasciculada (ZF). Apenas após os 6 anos de idade a zona reticular

(ZR) aparece e começa a produzir andrógenos na adrenarca (KEMPNA & FLÜCK, 2008; KOMECHEN, 2010).

Uma hipótese para o aumento da vulnerabilidade do córtex suprarrenal fetal, aumentando o risco de aparecimento do CSR, é a permanência de células da zona fetal que escaparam da morte celular programada em momento próximo ao nascimento (FIGUEIREDO et al., 2000) (Figura 1).

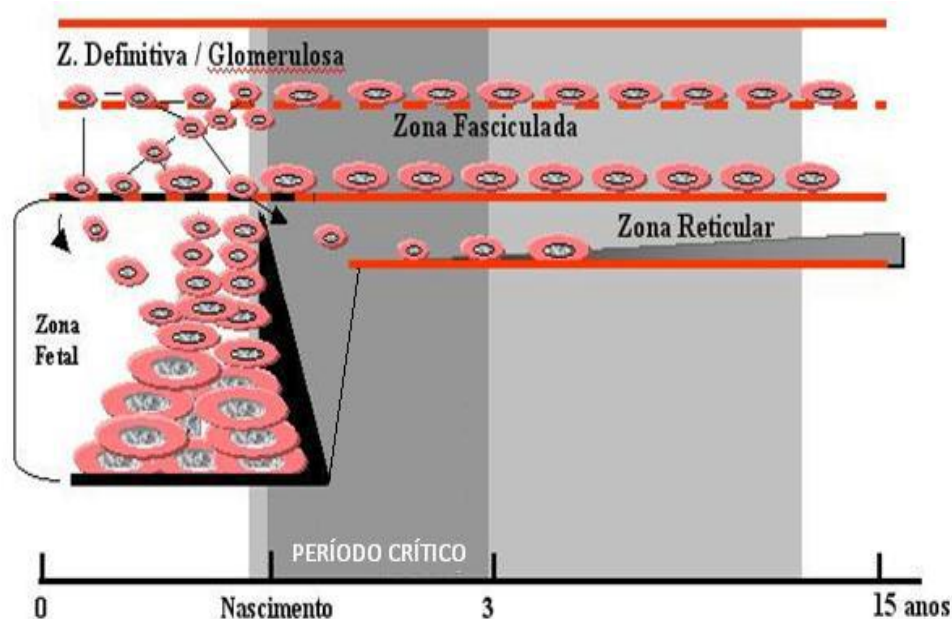


Figura 1 – Formação do tumor de córtex suprarrenal

Fonte: Figueiredo et al., 2000.

A Figura 1 demonstra o processo de proliferação das células das zonas definitiva e transitória em contraste com a intensa programação de morte celular (apoptose) na zona fetal (em preto) e o surgimento de uma camada mais interna (zona reticular). Ocorre uma migração centrípeta das células (setas) para a região mais interna do córtex adrenal precedendo a fase de hipertrofia. O período hipotético mais provável para a formação do CSR é previsto na área em cinza escuro, seguido por uma segunda fase crítica (área cinza claro). Estes dois períodos críticos são baseados na idade mais frequente do diagnóstico e no período que antecede a manifestação dos primeiros sinais e sintomas (KOMECHEN, 2010).

Os principais hormônios secretados pelo córtex suprarrenal são (1) os glicocorticoides, cortisol e corticosterona, essenciais à vida em virtude de seus efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e das proteínas, (2) um mineralocorticoide, a aldosterona, que é vital para a manutenção do balanço do sódio e do potássio e do volume líquido extracelular, e (3) precursores dos esteroides sexuais, dos androgênios e dos estrogênios, que contribuem para

estabelecer e manter as características sexuais secundárias (BERNE & LEVY, 1998). O principal esteroide secretado é a dehidroepiandrosterona (DHEA) e uma parte sulfatada (S-DHEA). A produção diária de S-DHEA é de 100 a 200 µg (MESIANO & JAFFE, 1997).

A apoptose desempenha um papel crítico no zoneamento do córtex suprarrenal. É possível que a apoptose seja regulada pela interação com citocinas específicas que estimulam a cascata bioquímica levando à morte as células alvo (SPENCER et al., 1992). Macrófagos e linfócitos são encontrados na glândula suprarrenal e demonstram interagir com as células adrenocorticais (GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ et al., 1994a). Interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas têm sido encontradas em camadas corticais internas da glândula suprarrenal (GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ et al., 1994b, 1996). O TNF é um importante mediador da expressão do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II (WATANABE & JACOB, 1991).

Para Wolkersdörfer e Bornstein (1998), a apoptose é detectada em todas as camadas corticais e ao lado de outros mecanismos, participa da regulação no zoneamento em função das necessidades locais de proliferação, crescimento e diferenciação celular. A alta diferenciação das células adrenocorticais e o conjunto de citocinas promovem a expressão do MHC classe II, que interage com o receptor de células T (TCR) e ativa a expressão do ligante FAS (superfamília dos receptores TNF, membro 6 - FAS-L) que por sua vez, induz a apoptose em células adrenocorticais e células T.

2.2. Anatomia da suprarrenal

As glândulas suprarrenais são órgãos pares, retroperitoneais, que se localizam dentro da gordura perinéfrica na face anterossuperior e medial dos rins; medem até cinco centímetros de comprimento por três centímetros de largura, um centímetro de espessura e pesam aproximadamente cinco gramas cada. O peso suprarrenal ao nascimento é grande (5 a 10 g) por causa do córtex suprarrenal do feto, que pode desempenhar um papel importante na embriogênese do feto e na homeostase (BORNSTEIN et al., 1991; JAFFE et al., 1998; SULLIVAN, GOHUL & KINDER, 2005).

Ambas as glândulas são achatadas em sua face frontal com uma grossa e uma fina crista central, medial e lateral (BORNSTEIN et al., 1991; JAFFE et al., 1998; SULLIVAN, GOHUL & KINDER, 2005). A superfície posterior da glândula suprarrenal direita está dividida em áreas superior e inferior por uma crista transversal curvada; a área superior, mais grossa, é ligeiramente convexa e se apoia sobre o músculo diafragma; a área inferior, mais

fina, é côncava e encontra-se em contato com a face superior do polo superior do rim direito. A borda medial da glândula é delgada e encontra-se lateralmente ao gânglio celíaco direito e à artéria frênica inferior direita, à medida que a artéria segue sobre o pilar do músculo diafragma. A superfície posterior da glândula suprarrenal esquerda está dividida por uma crista em uma área lateral adjacente ao rim e uma área medial menor, que se encontra em contato com o pilar esquerdo do músculo diafragma. A borda medial convexa encontra-se lateralmente ao gânglio celíaco esquerdo e às artérias frênica inferior esquerda e gástrica esquerda, as quais sobem sobre o pilar esquerdo do músculo diafragma (STANDRING, 2010).

A suprarrenal direita situa-se acima do rim direito, póstero-lateralmente à veia cava inferior. A superfície anterior tem imediato contato com a superfície inferior e posterior do fígado. A superfície posterior de ambas as glândulas suprarrenais está em contato com a parte posterior do diafragma. A glândula esquerda se situa no polo superior do rim esquerdo, com sua superfície anterior e medial atrás do pâncreas e da artéria esplênica. A superfície anterior da suprarrenal esquerda pode estar exposta ao longo das estruturas retroperitoneais e do baço. A glândula suprarrenal tem um suprimento de sangue de seis a sete mililitros por minuto. A drenagem venosa direita geralmente sai do vértice da glândula e entra na superfície posterior da veia cava inferior, é frágil e constitui a fonte mais comum de sangramento durante a adrenalectomia do lado direito. A veia suprarrenal esquerda drena diretamente para a veia renal esquerda, a cerca de três centímetros da veia cava inferior e, muitas vezes, em frente à veia gonadal (BORNSTEIN et al., 1991; JAFFE et al., 1998; SULLIVAN, GOHUL & KINDER, 2005).

2.3. Fisiologia da suprarrenal

A fisiologia das glândulas suprarrenais foi descrita inicialmente por Eustachius em 1563 por meio de uma análise bioquímica com produtos e técnicas de imagens, ainda atualmente disponíveis. O reconhecimento da presença de glândulas suprarrenais e sua divisão em córtex e medula só ocorreram em 1855 quando Addison percebeu a função essencial dessas glândulas em pacientes que morreram com destruição suprarrenal secundária à tuberculose. Pouco tempo depois, Addison fez adrenalectomias bilaterais em animais e constatou que as glândulas suprarrenais eram essenciais para a vida (BROWN-SÉQUARD, 1856). A hiperfunção do córtex suprarrenal foi documentada em 1912. Em 1932 foi divulgado um relato de 11 pacientes com adenomas hipofisários, descrevendo a clássica síndrome de

Cushing, as formas de hipertensão adrenocortical, a hiperplasia suprarrenal congênita, o carcinoma de suprarrenal e outros distúrbios suprarrenais (BIGLIERI, KATER & MANTERO, 1995; NEW, 2003; CHULICK & BRENNAN, 2005).

2.3.1. Córtex suprarrenal

O córtex suprarrenal produz hormônios esteroides com ações variadas, que incluem a manutenção da homeostase metabólica, a retenção do sódio e o desenvolvimento sexual.

Todos os hormônios do córtex suprarrenal representam modificações clínicas do núcleo esteroide. Ressalta-se que o precursor para todos os hormônios adrenocorticais é o colesterol, que é captado (removido) ativamente do plasma pelas células suprarrenais. Durante o desenvolvimento das suprarrenais, as células adrenocorticais migram internamente a partir da camada mais externa e, durante essa migração, passam a exercer atividade de 17-hidroxição e perdem a atividade de 18-hidroxição. As que migram para mais longe perdem, também, a atividade 11-hidroxição (BERNE & LEVY, 1998).

A zona glomerulosa é a única fonte de grandes mineralocorticoides, como a aldosterona, que regula a reabsorção de sódio no rim, intestino, glândulas sudoríparas e salivares. Outras áreas podem produzir e secretar cortisol, o principal glicocorticoide em seres humanos e os principais androgênios - androstenediona, a DHEA e o S-DHEA. O passo inicial para a formação desses hormônios é a produção de pregnenolona. O excesso de um ou mais produtos de esteroides produz sinais e sintomas da síndrome de Cushing, do hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn) ou do CSR. A regulação da liberação de corticosteroides é uma complexa interação do hipotálamo, hipófise e da glândula suprarrenal.

O hormônio de liberação da corticotropina (CRH) é sintetizado no hipotálamo e é levado à hipófise por via hematogênica. O CRH é um peptídeo linear de 41 aminoácidos que estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (LINDZEY & KORACH, 1997; NEW, 2003). Todas as etapas na síntese dos hormônios corticosteroides, desde a entrada do colesterol até a geração dos produtos finais, são ativados pelo ACTH (BERNE & LEVY, 1998). A secreção do ACTH está mutuamente relacionada com os níveis de cortisol circulante. A produção de andrógenos suprarrenais na zona reticular e fascicular também está sob a influência do ACTH. Em contraste com andrógenos suprarrenais e glicocorticoides, o principal controle fisiológico na secreção da aldosterona é a angiotensina II (LINDZEY & KORACH, 1997; NEW, 2003).

A liberação de renina e a formação da angiotensina II condicionam a secreção de aldosterona, resultando em retenção de sódio na tentativa de restaurar a perfusão renal. Por outro lado, se há retenção de sódio, a secreção de renina é suprimida, a secreção de aldosterona é reduzida e eleva-se o sódio urinário. Um segundo estímulo menos potente para a liberação de aldosterona é o potássio (LINDZEY & KORACH, 1997; NEW, 2003).

Os glicocorticoides são essenciais para a vida mesmo após a substituição de mineralocorticoides e exercem seus efeitos em uma larga escala do metabolismo celular, que incluem o acúmulo de glicogênio no fígado e músculos, o aumento da gliconeogênese, a deterioração da utilização da glicose periférica e numerosas interações com outros hormônios (HUBBARD, KULAYLAT & AMABUMRAD, 1990).

A síntese dos glicocorticoides ocorre, sobretudo, na zona fasciculada, com pequena contribuição das células adjacentes na zona reticular. O cortisol é o principal glicocorticoide na espécie humana, pois mantém a produção de glicose a partir da proteína, facilita o metabolismo das gorduras, preserva a responsividade da árvore vascular, modula a função do sistema nervoso central e afeta profundamente o sistema imune. A ação global mais importante do cortisol no metabolismo consiste em facilitar a conversão das proteínas em glicogênio (BERNE & LEVY, 1998). Na prática, 80% de cortisol vinculam-se à globulina, de 10% a 15% se ligam à albumina e 7% a 10% são livres. As elevadas concentrações séricas de testosterona e DHEA são características de tumores suprarrenais (LIU, SIRAGY & CAREY, 2003).

Na regulação da zona glomerulosa, a aldosterona é o mineralocorticoide mais importante, cuja função consiste em preservar o volume do líquido extracelular pela conservação do sódio corporal e o equilíbrio do potássio. Consequentemente, a aldosterona é secretada principalmente em resposta a sinais com origem nos rins, quando é percebida redução do volume de líquido circulante (BERNE & LEVY, 1998).

A aldosterona representa 95% da atividade suprarrenal mineralocorticoide. Os sítios ativos incluem as glândulas sudoríparas, salivares, intestino e os rins. Em todos os sítios, o efeito é estimular a reabsorção de sódio e aumentar a secreção de potássio e hidrogênio através da ativação na membrana da bomba de troca de Na-K-ATPase (HUBBARD, KULAYLAT & AMABUMRAD, 1990).

2.3.2. Medula suprarrenal

A medula suprarrenal é a fonte da epinefrina, hormônio catecolamínico circulante. Secreta, também, pequenas quantidades de norepinefrina, um neurotransmissor que, em circunstâncias específicas, funciona como hormônio. Esses compostos exercem efeitos diversos sobre o metabolismo, bem como sobre todos os sistemas orgânicos do corpo. A medula suprarrenal representa, essencialmente, um gânglio simpático aumentado e especializado. No entanto, seus corpos celulares neuronais não possuem axônios. Ao invés disso, descarregam seus hormônios catecolamínicos diretamente na corrente sanguínea e, dessa forma, funcionam como células endócrinas e não como células nervosas. A medula suprarrenal é composta por grandes células cromafins (assim designadas por causa de sua afinidade com corantes que contêm cromo) que secretam principalmente epinefrina, mas também noradrenalina e dopamina (BERNE & LEVY, 1998).

A enzima phenylethanolamine-N-metiltransferase (PNMT), que catalisa a metilação de norepinefrina em epinefrina, situa-se quase que exclusivamente na medula suprarrenal. Se há excesso de produção de ambas (norepinefrina e epinefrina), a lesão é quase sempre dentro da suprarrenal e não em outro lugar no tecido cromafim. Estudos em seres humanos saudáveis indicam que a dopamina no plasma representa 13% de catecolamina livre, a epinefrina 14% e a norepinefrina 73%. A estimulação de nervos simpáticos pré-ganglionares durante estresse, dor, frio, calor, asfixia, hipotensão, hipoglicemia e depleção de sódio aumenta a liberação de catecolaminas (MANGER & GIFFORD JR., 1990).

A secreção da medula suprarrenal representa parte integral da reação de ‘luta ou fuga’ evocada pela estimulação do sistema nervoso simpático. Assim, a percepção ou a antecipação de perigo ou dano (ansiedade), traumatismo, dor, hipovolemia por hemorragia ou perda de líquido, hipotensão, anóxia, extremos de temperatura, hipoglicemia e exercício intenso causam secreção rápida da epinefrina (e provavelmente de norepinefrina) pela medula suprarrenal. Esses estímulos são percebidos em vários níveis superiores no sistema nervoso simpático, com as respostas sendo iniciadas no hipotálamo e no tronco cerebral. Habitualmente, a ativação da medula suprarrenal acompanha a ativação do sistema nervoso simpático, com suas respostas sendo ativadas por estímulos mais intensos (BERNE & LEVY, 1998).

As catecolaminas são rapidamente removidas da circulação, com uma meia-vida no plasma de menos de 20 segundos. São degradadas principalmente pela ação da Catecol-O-Metiltransferase e da Monoamino-Oxidase. O principal metabólito na urina é o ácido

vanilmandélico, acompanhado de metanefrinas, normetanefrinas e seus derivados que, muitas vezes, são medidos na avaliação de pacientes com feocromocitomas. As catecolaminas circulantes atuam em diferentes órgãos com receptores específicos, controlando a diversidade de sintomas exibidos por pacientes com feocromocitomas. Além disso, diferentes tumores podem produzir diferentes quantidades de noradrenalina, epinefrina ou dopamina (BRAVO & TAGLE, 2003).

A epinefrina e a norepinefrina circulantes são metabolizadas, predominantemente, no fígado e nos rins, e a atividade da medula suprarrenal apenas pode ser avaliada pela mensuração da epinefrina livre urinária ou por seus níveis plasmáticos. Ambas as catecolaminas estimulam a glicogenólise por ativação dos receptores α e β nas células hepáticas, estimulam a glicogenólise muscular e a secreção de glucagon, e inibem a secreção de insulina. Todas essas ações das catecolaminas ajudam a impedir a hipoglicemia ou a restaurar a glicose plasmática e o fornecimento de glicose ao sistema nervoso central (BERNE & LEVY, 1998).

2.4. Carcinogênese

O surgimento e a progressão de um tumor são resultantes de uma série de alterações genéticas acumuladas ao longo do tempo e os mecanismos que desencadeiam esse processo são variados (LERARIO, MENDONÇA & LIN, 2005). Diferentes fatores podem interferir na função de um gene, incluindo mutações, variações no número de cópias (CNV) do ácido desoxirribonucléico (DNA), alterações estruturais no genoma, polimorfismos e modificações epigenéticas, dentre outras (ALBERTSON et al., 2003). A análise dos perfis de expressão genética do CSR tem contribuído para uma compreensão da origem dos tumores suprarrenais e revelado novos marcadores de diagnóstico e prognóstico moleculares e genes candidatos para terapias direcionadas (RIBEIRO et al., 2010).

O gene p53 está localizado no cromossomo 17p13.1 (BENCHIMOL et al., 1985) e é um importante supressor tumoral, capaz de promover a interrupção do ciclo celular e provocar apoptose caso haja danos ao material genético das células. Constitui um importante mecanismo de defesa contra as alterações genéticas que levam ao aparecimento de neoplasias (HOLLSTEIN et al., 1991).

O gene p53 é o alvo mais frequente de mutação em cânceres humanos, presente em mais de 50% de todos os tumores observados (LANE & CRAWFORD, 1979). A grande maioria das mutações de p53 em câncer humano é ‘*missense*’, pois se situa dentro do domínio

de ligação ao DNA (aminoácidos 102–292) com associação aos códons R175, Y220, G245, R248, R273 e R282 (MULLER & VOUSDEN, 2013; XU et al., 2014). As mutações desativam a função do p53, comprometendo tanto seu contato com o DNA (R248W, R273H) quanto desestabilizando estruturalmente a proteína (R175H, Y220C, G245S, R248Q, R282W) (JOERGER & FERSHT, 2010).

A proteína P53 expressa pelo gene p53 atua na regulação das vias de sinalização que controlam as respostas celulares aos danos ao DNA. Ela pode promover uma parada no ciclo celular para que o DNA seja reparado ou ainda induzir a apoptose em caso de dano persistente. Dessa maneira, a proteína P53 pode inibir o crescimento celular, prevenindo o desenvolvimento tumoral (SILVA, 2004). A proteína P53 é composta por quatro domínios: um domínio N-terminal, um domínio central de ligação ao DNA, um domínio de tetramerização e outro C-terminal (HOLLSTEIN et al., 1991). A tetramerização é necessária para a atividade supressora de tumor da proteína P53 e mutações no domínio de tetramerização estão associadas ao câncer (VARLEY et al., 1996).

Em resposta aos danos ao DNA, o p53 promove um programa de interrupção do ciclo celular (XU et al., 2013), de reparação de DNA (SLEE & LU, 2013), de senescência, de apoptose (GUO et al., 2013), de autofagia (YANG et al., 2013) e de remodelação metabólica (MADDOCKS et al., 2013).

Ocorre a perda total de função, formando os tumores, somente quando os dois alelos do supressor (região 17p13) estão inativados (KNUDSON, 2001). Contudo, em grande número de casos de CSR ocorre a perda de heterozigose da região 17p13, com perda do alelo normal e retenção do alelo mutante (RIBEIRO et al., 2001).

Mais de 90% dos casos de CSR em crianças e 30% em adultos das regiões Sul e Sudeste do Brasil apresentam a mutação em heterozigose nos tecidos periféricos, com perda do alelo selvagem nos tumores (LATRONICO et al., 2001; RIBEIRO et al., 2001). A presença da mutação explica a incidência aumentada dos tumores suprarrenais na região Sul do Brasil, que por muitos anos foi atribuída à poluição ambiental. Com a mutação Arg337His, a análise de dois marcadores polimórficos intragênicos em pacientes portadores de tumores suprarrenais demonstrou a separação simultânea de dois alelos distintos do alelo p53 mutado, indicando efeito fundador importante (PINTO et al., 2004).

A mutação do p53 não provoca déficits funcionais da proteína em condições fisiológicas mas, em situações extremas de potencial hidrogeniônico (pH) e temperatura, leva à perda da estabilidade da proteína. Estima-se que os tumores adrenocorticais de crianças sejam originados de células provenientes da zona fetal, que normalmente apresenta rápida

involução após o nascimento, à custa da apoptose. Neste processo, atingem-se as condições de temperatura e pH nas quais ocorre a perda de estabilidade do p53 (DIGIAMMARINO et al., 2002). Em tumores esporádicos, já foram demonstradas mutações do gene p53 em 20% a 30% dos casos, tanto em adenomas quanto em carcinomas, embora tenham sido estudados apenas os éxons 5-8 (OHGAKI, KLEIHUES & HEITZ, 1993; REINCKE et al., 1994). Outro estudo (BARZON et al., 2001) identificou mutações do gene p53 presentes em cerca de 70% dos casos de CSR.

Em crianças, os tumores adrenocorticais (ACTs) são raros (RIES et al., 1996), mas bastante frequentes no Sudeste e no Sul do Brasil (RIBEIRO et al., 2001; MICHALKIEWICZ et al., 2004; PIANOVSKI et al., 2006), onde mais de 90% dos pacientes carregam uma mutação pontual no éxon 10 do alelo TP53, causando a substituição de histidina por arginina (R337H) (RIBEIRO et al., 2001) e uma única neoplasia associada à mutação germinativa TP53 R337H (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2005).

A mutação endêmica do TP53 R337H descrita no Sul e no sul do Sudeste do Brasil (LATRONICO et al., 2001; RIBEIRO et al., 2001; SEIDINGER et al., 2011) é responsável pela incidência 15 vezes maior nesse país que em outros (PIANOVSKI et al., 2006).

A maior incidência ocorre no Paraná, cuja população abaixo de 15 anos é de 3.500.000, sendo 80% residentes urbanos e de ancestralidade majoritária europeia (77% brancos), além de 18% de raças mistas, descendentes de africanos, asiáticos e indígenas (CUSTÓDIO et al., 2013). No Paraguai, 0,05% dos recém-nascidos podem ser positivos para a mutação R337H, levando à possibilidade de ancestralidade brasileira (FALCON-DE-LEGAL et al., 2015). Nos Estados Unidos essa mutação faz parte de um contexto mais frequente, que é a síndrome de Li-Fraumeni, associada a múltiplos tumores (BERTONHA, 2012). No México há registros esporádicos (VILCHIS-CÁRDENAS et al., 2011).

Na Síndrome de Li-Fraumeni, existe uma predisposição hereditária ao câncer, incluindo vários tipos de neoplasias malignas, tais como leucemias agudas, sarcomas em crianças e adultos jovens e câncer de mama em mulheres jovens. Nos indivíduos acometidos por esta síndrome, foi demonstrado que os pais possuíam em suas células germinativas o gene p53 mutado. Os pacientes afetados apresentam mutação do gene p53 em um dos alelos demonstrando, desta forma, a ação desse gene na patogênese da síndrome (FENAUX, 1997).

2.5. Fisiopatologia do carcinoma

Tumores de córtex suprarrenal apresentam grande número de regiões cromossômicas alteradas. As aberrações cromossômicas são características de tumores humanos sólidos e são responsáveis pela desregulação de genes e pela instabilidade genômica (ALBERTSON et al., 2003). Dados da literatura sugerem que regiões cromossômicas que sofrem ampliações podem conter proto-oncogenes, enquanto que as regiões cromossômicas que sofrem deleções podem conter genes supressores tumorais (HOULDSWORTH & CHAGANTI, 1994). O número de alterações genéticas presentes pode estar diretamente relacionado à agressividade da doença (SIDHU et al., 2002). Em tumores infantis de córtex suprarrenal esta correlação ainda não está bem clara, embora tenha sido sugerida por alguns autores (LONCAREVIC et al., 2008).

A substituição de aminoácidos no códon 337 confere à proteína P53 extrema sensibilidade ao pH e à temperatura do meio. Ao avaliar o efeito da variação do pH *in vitro* em relação à proteína P53, está demonstrado que em pH 8,0 e 37°C o domínio de tetramerização nas moléculas mutantes não está ligado, enquanto nas moléculas nativas está completamente ligado nas mesmas condições. Na proteína mutante, é possível que a elevação do pH acarrete a perda de prótons da histidina, o que afetaria as pontes de sal entre as hélices. Durante o desenvolvimento da glândula suprarrenal pode ocorrer elevação do pH intracelular como resultado da intensa remodelagem celular e esteroidogênese; tal fato pode desestabilizar a proteína P53 mutante, levando à perda da sua função supressora de tumor (DI GIAMMARINO et al., 2001).

Ribeiro et al. (2001) pesquisaram a perda da heterozigose (LOH) em CSR por meio de sequenciamento de DNA e, na maioria das amostras, encontraram somente o alelo mutado. Também foi constatado acúmulo da proteína P53 mutante nos núcleos celulares. Portanto, esses tumores sofreram LOH e retinham o alelo mutante R337H. Este evento também foi demonstrado por Latronico et al. (2001) em uma série de 11 CSR, dos quais 8 apresentaram LOH.

A mutação R337H no gene TP53 é decorrente da substituição de uma guanina por uma adenina (CGC γ CAC) no códon 337 do éxon 10, com conseqüente troca de arginina por histidina (RIBEIRO et al., 2001). A diferença entre as crianças mais jovens e as de faixa etária superior é influenciada pelas diferenças nas frequências da mutação do R337H. Este alelo TP53 é um bom marcador para diferenciar as duas classes do CSR (positivo e negativo para

R337H, ou o tipo de CSR infantil ou adulto), com todas suas diferenças nas manifestações clínicas, histopatologia e resultados (CUSTÓDIO et al., 2012).

Os tumores malignos tendem a ser maiores do que seis centímetros. Por consequência, lesões suprarrenais sólidas de mais de 6 cm devem ser consideradas malignas até prova em contrário por exploração e adrenalectomia. Na prática, o CSR representa 2% dos tumores menores que quatro centímetros, 6% de tumores de 4,1 a 6,0 cm e 25% de tumores maiores que 6,0 cm. O acompanhamento de pacientes com nódulos pequenos revela que 5% a 25% aumentam de tamanho em pelo menos 1 cm em um tempo variado. Nesses casos, o risco de malignidade é de 1/1000 e até 20% podem desenvolver hiperfunção hormonal, especialmente se o tumor for maior que três centímetros (CRUCITTI et al., 1996; GRUMBACH et al., 2003).

2.6. Manifestações clínicas

Os CSR devem ser considerados em três categorias: (a) sintomas devidos à própria massa suprarrenal, (b) sintomas devido à disseminação locorregional, à distância ou ambos e (c) sintomas endócrinos de hiperfunção com superprodução de hormônios ativos ou inativos (VILCHIS-CÁRDENAS et al., 2011).

Cerca de 60% dos tumores suprarrenais são hormonalmente funcionantes (VASSILOPOULOU-SELLIN & SCHULTZ, 2001). A maioria dos pacientes com carcinomas não funcionantes surge com sinais e sintomas relacionados com o crescimento do tumor (dor abdominal ou no flanco ou sensação de plenitude gástrica). Comumente, os pacientes podem apresentar uma massa suprarrenal encontrada por acaso em exames de imagens realizados por uma razão diferente (VILCHIS-CÁRDENAS et al., 2011). Custódio et al. (2012) já constataram que as manifestações clínicas surgem entre oito meses e quatro anos antes do diagnóstico.

As manifestações clínicas são decorrentes da secreção aumentada dos hormônios adrenocorticais e são semelhantes tanto nas formas esporádicas quanto nas formas hereditárias de CSR. O excesso de glicocorticoides é constatado em aproximadamente 45% dos casos, e uma mistura de Cushing e síndrome virilizante com excesso de glicocorticoides e androgênios representa 25% dos casos (LUTON et al., 1990; ICARD et al., 2001; NIG & LIBERTINO, 2003).

A maioria dos pacientes sintomáticos evolui com virilização decorrente da maior secreção de andrógenos ou com a síndrome de Cushing (hipercortisolismo) e mais raramente

com feminilização (hiperestrogenismo) e a síndrome de Conn (hiperaldosteronismo). Entre os sinais mais comuns estão pubarca precoce, hipertrofia do clitóris ou pênis, acne, aumento da massa muscular, aumento da velocidade de crescimento, ganho de peso, alteração do timbre da voz, hipertensão arterial e convulsões (Mc DONNELL & ZACHARIN, 2003; PEREIRA et al., 2004). Podem aparecer estrias na pele do abdome, coxas, nádegas, braços e mamas. Muitos pacientes têm fadiga e fraqueza muscular proximal, osteoporose, hipertensão arterial e intolerância à glicose. Manifestações de irritabilidade, ansiedade e depressão podem ser frequentes. As mulheres normalmente têm dismenorreia ou amenorreia, hirsutismo e, mais raramente, clitoromegalia. Nos homens, muitas vezes, há diminuição da fertilidade ou falta de libido (LUTON et al., 1990).

Geralmente o tumor é palpável e a presença de circulação colateral abdominal sugere obstrução da veia cava pela presença de trombo venoso ou compressão extrínseca (McDONNELL & ZACHARIN, 2003; PEREIRA et al., 2004).

2.7. Diagnóstico

O diagnóstico do CSR é baseado em achados clínicos, dosagens hormonais e exames de imagem. Observa-se uma sistemática demora no diagnóstico (de 1 a 60 meses) em todos os países, principal razão dos estágios avançados encontrados e a baixa taxa de sobrevida (LIOU & KAY, 2000; CUSTÓDIO et al., 2012).

A identificação de sinais e sintomas decorrentes da produção aumentada de dois ou mais hormônios suprarrenais é altamente sugestiva da presença de CSR. A investigação laboratorial inclui dosagem do cortisol sérico e urinário, dosagem sérica do S-DHEA, testosterona, androstenediona, 17-OH-progesterona, aldosterona e renina, que são úteis tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento e detecção precoce de recidiva tumoral (PEREIRA et al., 2004; MENÉNDEZ-CALDERÓN et al., 2006). As elevadas concentrações séricas de testosterona e DHEA são características de tumores suprarrenais (LIU, SIRAGY & CAREY, 2003).

O diagnóstico é confirmado com o exame anatomopatológico após a ressecção cirúrgica e/ou biópsia tumoral. A dificuldade em distinguir o adenoma adrenocortical do CSR tem sido descrita na literatura. Uma das dificuldades pode ser o fato de a distinção entre adenoma cortical suprarrenal (*Adrenal Cortical Adenoma* - ACA) e CSR, em crianças, não estar bem estabelecida, como ocorre em pacientes adultos, para os quais são utilizados os critérios de Weiss (baseados em nove alterações histopatológicas) (LAU & WEISS, 2009):

alto grau nuclear, índice mitótico ≥ 5 por 50 HPF (campos de grande aumento), figuras de mitose com atipia, células tumorais eosinofílicas ($\geq 75\%$ do tumor), arquitetura difusa ($\geq 33\%$ do tumor), necrose, invasão venosa, invasão sinusoidal e capsular. A presença de três ou mais desses critérios sugere o diagnóstico de CSR (LLOYD, 2011).

O diagnóstico imuno-histoquímico do CSR, embora não seja imprescindível na definição de malignidade, pode ter importância na diferenciação entre lesões adrenais e extra-adrenais que apresentem achados morfológicos semelhantes como o feocromocitoma, paraganglioma, carcinomas renais, hepatocelulares e tumores metastáticos (WIENECKE et al., 2003; GOMES et al., 2013). Também tem sido investigada a importância de diversos marcadores como indicadores de prognóstico que auxiliem na identificação precoce de casos com maior possibilidade de evolução desfavorável, bem como que possam ser preditivos de doença metastática à distância (STOJADINOVIC et al., 2003, ALLOLIO & FASSNACHT, 2006).

Entre os marcadores avaliados em diferentes estudos, destacam-se os imunomarcadores P53 e Ki-67. Em estudo realizado com pacientes adultos, Stojadinovic et al. (2003) observaram que a alta expressão do Ki-67 era identificada com maior frequência nos casos de CSR do que nos adenomas, em consonância com outros estudos que já indicavam sua utilidade na diferenciação dos tumores adrenais malignos e benignos. O imunomarcador P53 tem sido motivo de interesse na literatura devido à possível correlação da sua expressão com presença da mutação TP53, como referido por Yemelyanova et al. (2011) em estudo envolvendo pacientes com câncer de ovário. Para alguns autores (WIENECKE et al., 2003), a expressão de P53 e Ki-67 em neoplasias corticais adrenais pode indicar um pior prognóstico.

Tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de positron (PET-CT) são os exames de imagem mais utilizados. A ultrassonografia com *doppler* é um exame útil para a investigação de trombo tumoral na veia cava e no átrio direito (MARTINS et al., 2005; RIBEIRO et al., 2010). Imagens de tomografia computadorizada (TC) podem subestimar o tamanho da lesão suprarrenal, sendo sugerida uma ressonância magnética (RM). Desta forma, a exploração cirúrgica é sugerida quando a lesão for maior que cinco centímetros na TC e na RM, independente da presença de manifestações clínicas (VILCHIS-CÁRDENAS et al., 2011).

Como um processo de triagem, rastreamento e acompanhamento genético, Villani et al. (2011) demonstraram a viabilidade de um protocolo para a detecção de neoplasias assintomáticas em indivíduos com mutações do alelo TP53 apoiando-se em testes genéticos e na vigilância de indivíduos de famílias com a Síndrome de Li-Fraumeni (*Li-Fraumeni*

Syndrome – LFS). Nesse estudo, o acompanhamento não foi restrito ao CSR, mas abrangeu todos os tipos de câncer comuns na LFS.

Ribeiro et al. (2001) e Pianovski et al. (2006) consideram que aproximadamente 15 novos casos de CSR em crianças menores de 5 anos ocorrem no estado do Paraná (10,5 milhões de habitantes) a cada ano, e que mais de 95% são positivos para a mutação R337H. Especialistas sugerem que a testagem neonatal por PCR-RFLP R337H para todos os recém-nascidos e um protocolo de vigilância para aqueles positivos para a mutação poderia implicar em aumento de sobrevida (CUSTÓDIO et al., 2011). Recomendam, também, que a educação da população em geral e treinamento intensivo para profissionais de saúde sobre o risco, sinais e sintomas do CSR devem ser sistematicamente empregados na região sul do Brasil (CUSTÓDIO et al., 2012).

2.8. Estadiamento

O estadiamento dos CSR leva em conta o tamanho do tumor, o envolvimento de linfonodos, o rompimento da cápsula tumoral durante o ato cirúrgico, a invasão de órgãos adjacentes e a presença de metástases (Quadro 1):

Quadro 1 – Estadiamento do carcinoma suprarrenal

Estádio	Características
I	Tumor completamente ressecado, peso do tumor < 200 g, ausência de metástases.
II	Tumor totalmente ressecado com margens cirúrgicas negativas; peso do tumor > 200 g; ausência de metástase.
III	Tumor residual (micro ou macroscópico) ou inoperável, sem metástase.
IV	Metástase à distância no diagnóstico.

Fonte: Pereira et al. (2004).

A avaliação do estadiamento é útil na definição do prognóstico e da terapêutica (MacFARLANE, 1958; SULLIVAN et al., 1978; LEE et al., 1995; SANDRINI, RIBEIRO & DELACERDA, 1997; PEREIRA et al., 2004).

Nos estádios I-II a remoção completa do tumor oferece a melhor chance de cura. A cirurgia, muitas vezes, precisa ser extensa, com ressecção em bloco dos órgãos invadidos e frequentemente inclui linfadenectomia. É de suma importância manter a cápsula do tumor intacta, a fim de evitar a disseminação peritoneal do tumor e reduzir o risco de recorrência local (SBEM, 2006).

No estadio III, mesmo que haja ressecção cirúrgica completa, aproximadamente 100% dos pacientes evoluem com doença metastática dentro dos primeiros 5 anos após a cirurgia. A sobrevida em 5 anos dos pacientes é geralmente menor que 30%. Os sítios mais frequentes de metástases são os gânglios linfáticos (25% a 46%), pulmões (47% a 97%), fígado (53% a 68%) e ossos (11% a 33%) (SBEM, 2006).

O tamanho tumoral ao diagnóstico (> 10 cm) é importante fator indicador de malignidade (ALLOLIO et al., 2004). Um estudo comparativo dos dados clínicos, hormonais e anatomopatológicos de pacientes brasileiros com neoplasias suprarrenais funcionantes demonstra que as apresentações clínicas mistas estão relacionadas a um pior prognóstico (MENDONÇA et al., 1995).

2.9.Tratamento

O tratamento cirúrgico é a única modalidade terapêutica que, inequivocamente, tem um impacto positivo na sobrevida, pois a doença residual ou metastática carrega um prognóstico pobre. Porém, mesmo nos casos onde há ressecção cirúrgica completa, uma proporção significativa dos casos apresentará recidiva ou metástases (27% dos pacientes em estadio I e 46% dos pacientes em estadio II) (RIBEIRO et al., 2000; DITZHUIJSEN et al., 2007; ARAI et al., 2008; LERARIO, 2008). A maioria dos pacientes sem ressecção completa do tumor morre entre 3 e 12 meses (PEREIRA et al., 2004).

Caso a ressecção cirúrgica não seja possível, outras opções terapêuticas incluem o agente adrenolítico mitotano, quimioterapia e radioterapia. Contudo, essas opções não parecem afetar a sobrevida de forma significativa (RIBEIRO et al., 2000; DITZHUIJSEN et al., 2007; ARAI et al., 2008; LERARIO, 2008).

A administração do mitotano provoca um efeito citotóxico específico sobre as células adrenocorticais e causa degeneração focal da zona fascicular e da zona reticular (ALLOLIO & FASSNACHT, 2006).

O tratamento com quimioterapia é ainda limitado. Diversas combinações de agentes quimioterápicos têm sido utilizadas e a cisplatina isoladamente ou em combinação com etoposido tem se mostrado efetiva no tratamento do CSR. Contudo, uma minoria dos pacientes responde aos protocolos atuais (ALLOLIO & FASSNACHT, 2006; DITZHUIJSEN et al., 2007).

A radioterapia tem papel questionável no tratamento do CSR, com alguns relatos de taxas de resposta em até 42% dos casos. Desse modo, a radioterapia pode ser considerada quando a doença não for passível de cirurgia (ALLOLIO & FASSNACHT, 2006).

Pereira et al. (2004) observam, no entanto, que apesar das limitações da quimioterapia no tratamento do ACT, a associação do mitotano ao etoposídeo, doxorubicina e cisplatina tem se mostrado promissora. Devido à raridade da doença, o restrito número de pacientes e o pouco tempo de seguimento não permitem conclusões definitivas.

3. Objetivos

3.1. Objetivo primário

- Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com diagnóstico de CSR, no período de 2004 a 2015.

3.2. Objetivos secundários

- Descrever as características clínicas e laboratoriais do CSR nos pacientes tratados no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG.
- Descrever os achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos nesses pacientes.
- Comparar o estadiamento de apresentação da doença com os dados clínicos e evolução dos pacientes.

4. Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo.

4.1. Pacientes

A casuística foi composta de 13 pacientes admitidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com diagnóstico de carcinoma de suprarenal.

4.1.1. Critérios de inclusão

Pacientes admitidos no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG, com idade até 17 anos e 11 meses, com diagnóstico de carcinoma de suprarenal no período de junho de 2004 a junho de 2015.

4.1.2. Critérios de exclusão

Pacientes cujos responsáveis não concordassem em participar do estudo.

4.2. Métodos

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos por meio da revisão dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e no serviço de oncologia pediátrica no HC-UFMG. O roteiro consta do Apêndice 1.

Os dados referentes aos achados anatomopatológicos foram obtidos por meio da revisão dos laudos de biópsia. O estudo de imuno-histoquímica foi realizado durante a pesquisa pela doutora Paula Vieira Teixeira Vidigal, professora do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG, com participação do mestrando, quando da viabilidade do material arquivado no laboratório de anatomia patológica do HC-UFMG.

4.2.1. Descrição das variáveis

4.2.1.1. Demográficas

Os seguintes dados foram coletados: gênero (masculino e feminino), procedência (cidade de origem do estado de Minas Gerais) e idade na data do diagnóstico. A data do diagnóstico foi definida como a data do resultado do exame anatomopatológico (Apêndice 1).

Após a definição da idade ao diagnóstico, foi feito o agrupamento por faixa etária, considerando crianças com idade igual ou inferior a 4 anos e com idade superior a 4 anos com o intuito de avaliar o efeito na evolução clínica.

4.2.1.2. Clínicas

As variáveis clínicas, que foram identificadas por meio dos registros nos prontuários, incluíram:

- O sinal ou sintoma que levou o paciente à consulta médica;
- Manifestações clínicas: alteração de voz, aumento de clitóris, *fácies* cushingoide, alteração de pelos, acne, aumento de peso, hipertensão arterial, hipertrofia muscular, avanço puberal;
- Avaliação de alteração da idade óssea realizada por médico endocrinologista pediátrico e registrada em prontuário médico;
- O número e a especialidade de médicos consultados até o diagnóstico (pediatra, endocrinologista, endocrinologista pediátrico, cancerologista pediátrico, cirurgião pediátrico);
- O tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta (em meses), o tempo entre a primeira consulta médica e o diagnóstico (em meses), o tempo de espera por consulta especializada após o aparecimento dos sintomas (em meses), tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (em meses), o tempo entre a primeira consulta médica e o início do tratamento (considerada a data da ressecção cirúrgica) (em meses);
- A identificação de histórico familiar quanto a doenças neoplásicas.
- As síndromes endocrinológicas de hipercortisolismo e virilização foram avaliadas a partir das seguintes manifestações:
 - Hipercortisolismo: *fácies* cushingoide, ganho de peso, obesidade central, giba, preenchimento das fossas supraclaviculares, estrias violáceas, hirsutismo, acne,

pele atrófica, equimoses, fraqueza muscular, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*, alterações psiquiátricas, osteoporose, infecções recorrentes e alterações da função gonadal, além de eventuais queixas de dor e desconforto abdominal, acompanhadas ou não de massa palpável (SBEM, 2006);

- Virilização: hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz, calvície temporal, acne, seborreia (SBEM/SBD, 2010) (Apêndice 1).

4.2.1.3. Laboratoriais

Foram coletados os dados referentes às dosagens hormonais realizadas durante o processo diagnóstico: cortisol sérico, cortisol urinário, sulfato de de-hidroepiandrosterona (SDHEA), testosterona, androstenediona, 17-OH-progesterona, aldosterona e renina sérica, sendo os resultados considerados aumentado, normal ou diminuído, de acordo com o valor de referência do método utilizado pelo laboratório (Apêndice 1).

4.2.1.4. Exames de imagem

Para avaliação da presença e extensão de trombo tumoral na veia cava os exames utilizados foram ultrassom e ecocardiograma com *doppler*.

Para identificação do sítio primário do tumor, sua extensão e presença de metástases foram utilizados os seguintes exames: tomografia computadorizada e ressonância magnética. Para avaliação de metástases ósseas o exame indicado foi a cintilografia óssea.

Os laudos dos exames de imagem foram consultados, quando registrados, em prontuário ou no arquivo digital do serviço de radiologia do HC-UFG (Apêndice 1).

4.2.1.5. Anatomopatológicos e imuno-histoquímicos

As características anatomopatológicas foram obtidas por meio da revisão dos laudos das peças cirúrgicas: peso do tumor (em gramas), macroscopia (comprometimento extracapsular e necrose macroscópica) e microscopia (grau nuclear III ou IV, índice mitótico >5/50 campo de grande aumento (GA), presenças de mitoses atípicas, células claras constituindo 25% ou menos do tumor, arquitetura difusa, invasão de estruturas venosas,

invasão sinusoidal, invasão da cápsula tumoral). As características macro e microscópicas, juntas, compõem os nove critérios de Weiss (WEISS, 1984; WEISS; MEDEIROS & VICKERY JR., 1989; WEISS et al., 2004; LAU & WEISS, 2009), que favorecem o diagnóstico de malignidade.

Após a revisão histopatológica dos casos foi feita a seleção dos blocos viáveis para o estudo imuno-histoquímico, utilizando os anticorpos Ki-67, P53, PTEN e PAN-AKT. Os exames foram processados no laboratório de anatomia patológica do HC-UFGM.

As reações de imuno-histoquímica foram realizadas por meio da técnica da streptavidina-biotina-peroxidase. A partir dos blocos de parafina selecionados, cortes histológicos de 4 µm de espessura foram desparafinizados em três banhos de xilol e reidratados em cadeia descendente de etanol. Para a remoção do pigmento formólico, os cortes foram imersos por 10 minutos em solução de hidróxido de amônio a 10%, em etanol a 95% e em seguida, lavados em sete banhos de água destilada. A recuperação antigênica foi realizada com o tampão 1.0mM EDTA pH 8.0 por 30 minutos em uma panela de vapor (Cuisinart). Para a inibição da peroxidase endógena, os cortes passaram por dois banhos de 5 minutos em solução de peróxido de hidrogênio a 3%, sendo posteriormente lavados em cinco banhos de água destilada. Cada um dos procedimentos foi precedido por 3 lavagens de 5 minutos em solução tampão de TRIS-HCl. Os cortes foram incubados com anticorpos primários em BSA 1% (Sigma, USA) por 18 horas a 4°C. Foram utilizados o anticorpo secundário e o complexo terciário do Kit LSAB Plus Peroxidase (Dako Corporation, Carpinteria, USA).

O Quadro 2 apresenta os anticorpos utilizados no estudo imuno-histoquímico.

Quadro 2 – Anticorpos utilizados no estudo imuno-histoquímico

Anticorpo	Diluição	Procedência
Ki-67	1/100	Abcam Plc, UK
P53	1/100	GENEMED Biotechnologies, USA
PTEN	1/100	Abcam Plc, UK
PAN-AKT	1/100	Abcam Plc, UK

Fonte: Dados de pesquisa, 2015.

A reação foi revelada pelo emprego de solução cromógena diaminobenzidina líquida (Dako Corporation, Carpinteria, USA). Os cortes foram incubados por 6 minutos, sendo então lavados por 5 banhos de água destilada. A contracoloração foi realizada em solução de hematoxilina de Mayer por 1 minuto. As lâminas foram em seguida lavadas por 5 minutos em

água corrente. Posteriormente, os cortes foram desidratados em soluções com concentrações crescentes de etanol, diafanizados em xilol e montados em Permount (Fisher Scientific, Fair Lawn, USA).

Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fidelidade das reações de todos os quatro marcadores.

A análise da imunolocalização foi realizada por um patologista, que fez uso de um microscópio de luz (Modelo Nikon, Eclipse E 200) sob aumento de 400x. Desta forma a leitura das lâminas foi realizada.

Os casos foram em seguida relatados de acordo com a porcentagem de células imunopositivas para o anticorpo Ki-67, com a marcação para os anticorpos P53 e PTEN (sim para marcação positiva e não para ausência de marcação) e classificados conforme a porcentagem de células imunopositivas para o anticorpo PAN-AKT em:

- 0+: < 5% de células imunopositivas;
- 1+: 5 a 25% de células imunopositivas;
- 2+: 26 a 50% de células imunopositivas;
- 3+: 51 a 75% de células imunopositivas;
- 4+: > 75% de células imunopositivas.

4.2.1.6. Estadiamento

O estadiamento foi baseado nos estudos de Pereira et al. (2004), do departamento de pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR): I: tumor completamente ressecado, peso do tumor < 200 g, ausência de metástases; II: tumor completamente ressecado com peso > 200 g; III: tumor residual macroscópico ou irressecável ou com ruptura de cápsula adrenal durante a cirurgia; IV: metástase à distância.

4.2.1.7. Tratamento e evolução

Foram obtidas informações sobre o tipo de cirurgia (biópsia, ressecção parcial, ressecção total) e se houve ruptura de cápsula durante o ato operatório. Os outros tratamentos registrados foram o emprego de quimioterapia (cisplatina, doxorrubicina e etoposido) associada a mitotano e/ou radioterapia. O estado clínico do paciente no momento da análise

dos resultados (janeiro de 2016) foi indicado como vivo sem doença, vivo em tratamento, vivo em cuidados paliativos, óbito pela doença, óbito por outros motivos e perda de seguimento.

4.3. Metodologia de análise de dados

Após a coleta dos dados, os pacientes foram classificados retrospectivamente para diagnóstico, estadiamento e resposta ao tratamento. A estatística descritiva foi obtida pela avaliação das frequências absolutas e relativas, medianas e frequências mínima e máxima.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global. O evento considerado para a análise foi o óbito. Pacientes que não apresentaram evento foram censurados na data da análise dos resultados. O paciente que abandonou o tratamento (perda de seguimento) foi censurado na data da última consulta registrada.

4.4. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria, pela Unidade Funcional Hematologia/Oncologia do HC-UFMG, pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC-UFMG, pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo 1).

A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi solicitada aos representantes legais de pacientes com até 17 anos e 11 meses (Apêndice 2) e a do termo de assentimento foi solicitada aos pacientes menores de 18 anos (Apêndice 3), os quais encontravam-se em acompanhamento até janeiro de 2016.

5. Resultados

5.1. Caracterização da população estudada

A casuística foi composta por todos os pacientes (n=13) admitidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com diagnóstico de carcinoma de suprarenal, no período de junho de 2004 a junho de 2015.

5.2. Características demográficas

A distribuição do grupo de 13 pacientes, de acordo com as características demográficas, é apresentada na Tabela 1. A idade ao diagnóstico variou de 1 ano a 14 anos e 9 meses, com mediana de 2 anos. Apenas quatro pacientes apresentavam idade superior a quatro anos.

Nesta casuística, houve predomínio do gênero feminino e a maior parte dos pacientes era procedente de cidades do interior de Minas Gerais (70%).

Ao término do estudo, 11 pacientes estavam em acompanhamento no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG. Um paciente faleceu. Houve uma perda de seguimento devido ao não comparecimento do paciente à consulta agendada no último atendimento médico no ambulatório da oncologia pediátrica, o qual ocorreu seis meses após o diagnóstico, e ao insucesso das tentativas de contato com os familiares. Um paciente, atendido pela última vez em 2012, por ser filho de pais circenses (itinerantes) foi orientado a retornar ao ambulatório quando estivesse de passagem por Belo Horizonte. Diante disso, foi considerado “em acompanhamento” na data da análise dos resultados.

O tempo de seguimento, para todo o grupo, variou de 4 meses a 10 anos e 6 meses, mediana de 4 anos e 9 meses.

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada (13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarrenal)

Caraterística	Mediana	Mínimo – Máximo
Idade ao diagnóstico (anos)	2,0	1,05 – 14,81
Tempo de seguimento (anos)	4,6	0,4 – 10,5
Gênero	N	%
Feminino	10	76,9
Masculino	3	23,1
Procedência		
Belo Horizonte	4	30,8
Interior de Minas Gerais	9	69,2
História familiar de neoplasias		
Sim	5	38,5
Não	8	61,5
Status		
Vivo sem doença	11	84,6
Óbito	1	7,7
Perdido de seguimento	1	7,7

5.3. Características clínicas

5.3.1. Manifestações clínicas

Os sintomas ou sinais apresentados pelos pacientes ao diagnóstico estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

O hirsutismo foi identificado em 53,8% (7/13) dos pacientes como sinal inicial, que motivou a primeira consulta médica, seguido por virilização (38,5% - 5/13) e por aumento de peso (7,7% - 1/13). Todos os pacientes apresentaram, durante o acompanhamento, aumento de pelos e avanço puberal.

Em relação às síndromes endocrinológicas, virilização foi encontrada nas dez pacientes que integraram a casuística e manifestações de hipercortisolismo foram identificadas em todos os casos (100%), conforme demonstrados nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com as manifestações clínicas ao diagnóstico

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Sintoma inicial*	Alteração de voz	Aumento de clitóris	Fácies cushingóide	Aumento de pelos terminais	Acne	Aumento de peso	Hipertensão Arterial Sistêmica	Hipertrofia Muscular	Avanço puberal	Outros sintomas	Virilização	Manifestações de Hiper cortisolismo
1	F	2a3m	Hirsutismo	NI	Sim	Sim	Sim	NI	NI	Sim	NI	Sim	Dor abdominal	Sim	Sim
2	F	1a	Hirsutismo	NI	Sim	NI	Sim	Sim	Sim	Sim	NI	Sim	NI	Sim	Sim
3	F	1a10m	Virilização	NI	Sim	Sim	Sim	Sim	NI	Sim	NI	Sim	NI	Sim	Sim
4	M	1a	Virilização	Sim	NAP	NI	Sim	Sim	NI	NI	NI	Sim	NI	NAP	Sim
5	F	2a	Aumento de Clitóris	NI	Sim	NI	Sim	Sim	NI	NI	NI	Sim	NI	Sim	Sim
6	F	3a	Hirsutismo	NI	Sim	NI	Sim	Sim	Sim	Sim	NI	Sim	NI	Sim	Sim
7	M	14a9m	Aumento de Peso	NI	NAP	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NI	Sim	Dor abdominal	NAP	Sim
8	F	1a6m	Hirsutismo	NI	Sim	NI	Sim	Sim	NI	NI	NI	Sim	NI	Sim	Sim
9	F	7a6m	Virilização	Sim	Sim	NI	Sim	Sim	NI	NI	NI	Sim	Febre	Sim	Sim
10	F	13a1m	Hirsutismo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NI	NI	Sim	Sim	NI	Sim	Sim
11	F	1a5m	Hirsutismo	NI	Sim	NI	Sim	NI	NI	NI	NI	Sim	NI	Sim	Sim
12	M	4a10m	Virilização	NI	NAP	NI	Sim	NI	NI	NI	NI	Sim	NI	NAP	Sim
13	F	1a6m	Hirsutismo	NI	Sim	NI	Sim	NI	NI	NI	NI	Sim	NI	Sim	Sim

(*) Sintoma inicial conforme registrado em prontuário médico na primeira consulta no HC-UFMG. F: Feminino; M: Masculino. NI: Não Informado no prontuário; NAP: Não aplicável.

Tabela 3 – Manifestações clínicas ao diagnóstico de 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal

Sintoma/ sinal	N	%
Alteração da voz	3	23,1
Aumento de clitóris*	10	100,0
Fácies cushingoide	4	30,8
Aparecimento de pelos terminais	13	100,0
Acne	9	69,2
Aumento de peso	3	23,1
Hipertensão Arterial Sistêmica	5	38,5
Hipertrofia muscular	1	7,7
Avanço puberal	13	100,0
Dor abdominal	2	15,4
Febre	1	7,7
Virilização*	10	100
Hipercortisolismo	13	100

(*) Gênero feminino (n=10).

O registro em prontuário da avaliação da idade óssea ao diagnóstico foi realizado em oito casos (61,5% da casuística). Sete pacientes apresentavam idade óssea avançada e um paciente apresentava idade óssea compatível com a idade cronológica. A Tabela 4 especifica a idade óssea de cada paciente avaliado.

Tabela 4 – Idade óssea apresentada ao diagnóstico para 13pacientes portadores de carcinoma de suprarenal

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Idade óssea
1	F	2a3m	4a
2	F	1a	2a
3	F	1a10m	NA
4	M	1a	2a
5	F	2a	2a
6	F	3a	7a
7	M	14a9m	NA
8	F	1a6m	NA
9	F	7a6m	NA
10	F	13a1m	18a
11	F	1a5m	2a
12	M	4a10m	10a
13	F	1a6m	NA

F: Feminino; M: Masculino. NA: Não Avaliado.

5.3.2. Características laboratoriais

A Tabela 5 apresenta o perfil de secreção hormonal pré-operatório de cada paciente. O cortisol sérico estava aumentado em três de 12 pacientes avaliados (25%). Apenas dois pacientes tiveram dosagem do cortisol urinário e ambos apresentaram valor acima da

referência do método. O S-DHEA foi avaliado em 12 pacientes e estava aumentado em 10 (83,3%). A testosterona foi avaliada em 11 pacientes e estava aumentada em nove casos (81,8%).

A androstenediona foi avaliada em 8 pacientes e encontrava-se aumentada em sete casos (87,5%). A avaliação de 17-OH-progesterona foi realizada em 9 pacientes e apresentou-se aumentada em 8 (89%). A aldosterona foi avaliada em 2 pacientes e ambos apresentaram valor aumentado. O registro da avaliação da renina sérica pré-operatória não foi encontrado em nenhum dos prontuários.

Tabela 5 – Características laboratoriais dos 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarrenal no momento pré-operatório

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Cortisol sérico	Cortisol urinário	S-DHEA	Testosterona	Androstenediona	17-OH-Progesterona	Aldosterona	Renina sérica
1	F	2a3m	N	0	A	A	A	A	0	0
2	F	1a	N	0	A	A	0	0	0	0
3	F	1a10m	N	A	A	A	0	A	0	0
4	M	1a	N	0	A	N	A	A	0	0
5	F	2a	N	0	A	A	0	A	A	0
6	F	3a	0	0	A	A	A	A	0	0
7	M	14a9m	A	A	0	0	0	0	0	0
8	F	1a6m	N	0	A	A	A	A	0	0
9	F	7a6m	A	0	A	A	0	N	0	0
10	F	13a1m	A	0	N	A	A	A	A	0
11	F	1a5m	N	0	A	N	A	A	0	0
12	M	4a10m	N	0	A	A	A	0	0	0
13	F	1a6m	N	0	N	0	N	0	0	0

F: Feminino; M: Masculino. N: Normal em relação ao valor de referência; 0: Não Informado; A: Aumentado em relação ao valor de referência, SDHEA: Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

5.3.3. Exames de Imagem

Os resultados dos exames de imagem, registrados nos prontuários ou obtidos a partir dos laudos disponíveis no arquivo eletrônico do serviço de radiologia do HC-UFGM, estão detalhados na tabela 6.

Oito pacientes (61,5%) tiveram a identificação do tumor (massa ou nódulo) por meio de ultrassom abdominal e TC de abdome. Em três casos, havia descrição de massa em adrenal no resultado do ultrassom (#2, #5, #9), mas não havia relato de realização de tomografia. Em outros dois casos (#4 e #6), foram obtidos apenas os laudos das tomografias de abdome com descrição de massa em adrenal. Houve discreta predominância do acometimento da glândula esquerda (53,8% - 7/13). Nenhum paciente apresentou tumor bilateral.

A partir dos registros nos prontuários, observou-se que 69,2% dos pacientes (9/13) foram avaliados por eco *doppler* cardiograma, com resultados normais. A realização de ressonância magnética foi registrada em apenas um prontuário (#9). No laudo, deste exame, havia descrição de massa adrenal direita, também identificada na TC de abdome. Três pacientes (#9, #11, #13) apresentavam resultado da cintilografia óssea sem alterações. Para os demais, não havia descrição do exame.

Em relação à tomografia do tórax, oito pacientes (61,5%) apresentavam resultado do exame descrito como normal. Em cinco casos (38,5%), não havia registro do exame no prontuário ou nos arquivos digitais do HC-UFMG.

Tabela 6 – Exames de imagens realizados pelos 13 pacientes CSR anteriormente à cirurgia

Pacientes	Eco doppler cardiograma	Ultrassom do abdome	Tomografia do abdome	Tomografia do tórax	Ressonância magnética do abdome	Cintilografia óssea
1	Normal	Massa em adrenal direita	Massa em adrenal direita	NI	NI	NI
2	Normal	Massa em adrenal direita	NI	NI	NI	NI
3	Normal	Massa em adrenal direita	Massa em adrenal direita	Normal	NI	NI
4	NI	Não realizado*	Massa em adrenal esquerda	Normal	NI	NI
5	NI	Massa em adrenal esquerda	NI	NI	NI	NI
6	Normal	NI	Massa em adrenal esquerda	NI	NI	NI
7	Normal	Massa em adrenal esquerda e imagens hipoeoicas difusas	Massa em adrenal esquerda e nódulos hepáticos	Normal	NI	NI
8	NI	Massa em adrenal direita	Massa em adrenal direita	Normal	NI	NI
9	Normal	Massa em adrenal direita	NI	Normal	Massa em adrenal direita	Normal
10	Normal	Massa em adrenal esquerda	Massa em adrenal esquerda	Normal	NI	NI
11	NI	Massa em adrenal esquerda	Massa em adrenal esquerda	NI	NI	NI
12	Normal	Nódulo em adrenal direita	Massa em adrenal direita	Normal	NI	Normal
13	Normal	Nódulo em adrenal esquerda	Massa em adrenal esquerda	Normal	NI	Normal

(*) Não realizado por falta de cooperação do paciente, NI – não informado.

5.3.4. Percurso entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e o tratamento

Nesta casuística, o número de médicos que avaliaram os pacientes, antes do diagnóstico, variou de três a cinco (mediana 4), considerando as diferentes especialidades (Tabela 7). Doze pacientes tiveram sua primeira consulta com pediatra e um paciente com endocrinologista clínico. A maioria dos pacientes foi avaliada por endocrinologista pediátrico (79,2%). No entanto, dois pacientes não foram avaliados por endocrinologistas no período que antecedeu a cirurgia.

Um paciente iniciou o acompanhamento pelo cancerologista pediátrico somente após a confirmação do diagnóstico, quando foi transferido para o serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG. Todas as ressecções tumorais foram realizadas por cirurgião pediátrico.

Tabela 7 – Especialidades dos médicos que avaliaram os 13 pacientes com carcinoma de suprarenal antes do diagnóstico

Médico	Número de pacientes avaliados	Percentual de pacientes avaliados
Pediatra	12	92,3%
Endocrinologista	3	23,1%
Endocrinologista pediátrico	9	79,2%
Cancerologista pediátrico	12	92,3%
Cirurgião pediátrico	13	100,0%

A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica foi de um mês. Em relação ao intervalo entre o início da sintomatologia e a consulta especializada, com endocrinologista pediátrico ou com cancerologista pediátrico, a mediana foi de seis meses e o tempo máximo para essa consulta foi de 25 meses (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sintoma/sinal inicial e o tempo até a primeira consulta médica e até a consulta especializada

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Sintoma Inicial (*)	Tempo entre o sintoma inicial e a 1ª consulta médica (meses)	Tempo entre sintoma inicial e consulta especializada (meses)
1	F	2a3m	Hirsutismo	1	14
2	F	1a	Hirsutismo	1	7
3	F	1a10m	Virilização	1	1
4	M	1a	Virilização	1	2
5	F	2a	Virilização	3	6
6	F	3a	Hirsutismo	1	1
7	M	14a9m	Aumento de peso	3	2
8	F	1a6m	Hirsutismo	NI	25
9	F	7a6m	Virilização	1	6
10	F	13a1m	Hirsutismo	5	12
11	F	1a5m	Hirsutismo	1	1
12	M	4a10m	Virilização	5	8
13	F	1a6m	Hirsutismo	1	1
Mediana (meses)				1	6

(*) Sintoma inicial conforme registrado em prontuário médico na primeira consulta no HC-UFGM; F: Feminino; M: Masculino; NI: Não informado no prontuário médico.

Em relação ao tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, a mediana foi de 9,5 meses e entre a primeira consulta médica e a confirmação do diagnóstico, a mediana foi de 7,5 meses. Considerando que a ressecção tumoral constitui uma modalidade terapêutica, a mediana do intervalo de tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento foi de 6 meses (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sintoma inicial e o tempo entre a primeira consulta médica, a confirmação do diagnóstico e o início do tratamento

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Sintoma inicial (*)	Tempo entre o sintoma inicial e o diagnóstico (meses)	Tempo entre a 1ª consulta médica e o diagnóstico (meses)	Tempo entre a 1ª consulta médica e o tratamento (meses)
1	F	2a3m	Hirsutismo	19	18	18
2	F	1a	Hirsutismo	10	9	9
3	F	1a10m	Virilização	7	6	5
4	M	1a	Virilização	3	2	2
5	F	2a	Virilização	11	8	8
6	F	3a	Hirsutismo	5	4	3
7	M	14a9m	Aumento de peso	10	7	6
8	F	1a6m	Hirsutismo	NI	NI	NI
9	F	7a6m	Virilização	8	7	6
10	F	13a1m	Hirsutismo	25	20	19
11	F	1a5m	Hirsutismo	9	8	6
12	M	4a10m	Virilização	13	8	6
13	F	1a6m	Hirsutismo	3	2	1
Mediana (meses)				9,5	7,5	6

(*) Sintoma inicial conforme registrado em prontuário médico na primeira consulta no HC-UFGM; F: Feminino; M: Masculino; NI: Não informado no prontuário médico.

A partir da admissão do paciente no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFGM, o tempo máximo foi de quatro semanas para realização da ressecção tumoral e de nove semanas para confirmação do diagnóstico por meio do resultado do exame anatomopatológico (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes de acordo o tempo entre a admissão no Serviço de Oncologia e confirmação do diagnóstico e o tratamento

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Sintoma inicial(*)	Tempo entre a admissão e o diagnóstico (semanas)	Tempo entre a admissão e o tratamento (semanas)
1	F	2a3m	Hirsutismo	3	1
2	F	1a	Hirsutismo	7	4
3	F	1a10m	Virilização	4	1
4	M	1a	Virilização	2	1
5	F	2a	Virilização	2	1
6	F	3a	Hirsutismo	3	1
7	M	14a9m	Aumento de peso	3	1
8	F	1a6m	Hirsutismo	TF	TF
9	F	7a7m	Virilização	4	2
10	F	13a1m	Hirsutismo	8	3
11	F	1a5m	Hirsutismo	7	2
12	M	4a10m	Virilização	9	2
13	F	1a6m	Hirsutismo	TF	TF
Mediana (meses)				4	1

* Sintoma inicial conforme registrado em prontuário médico na primeira consulta no HC-UFGM; F: Feminino; M: Masculino; TF: Paciente transferido de outro serviço com diagnóstico confirmado.

5.4. Estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico

Todos os pacientes (Tabela 11) preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico anatomopatológico de CSR. O peso do tumor variou de 5 e 1040 gramas, com mediana de 25 gramas. A lateralidade direita representou 46,2% (6/13) dos pacientes.

Tabela 11 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com os critérios de Weiss, o estadio e o peso do tumor

Paciente	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Grau nuclear III ou IV	Índice Mitótico >5/50 campo de grande aumento	Presenças de Mitose Atípicas	Células claras constituindo 25% ou menos do tumor	Arquitetura difusa	Necrose celular no tumor	Invasão de estruturas venosas	Invasão sinusoidal	Invasão da cápsula tumoral	Número de critérios	Peso do tumor (g)	Estadiamento
1	2a3m	+	+	+	+	+	-	+	+	+	8/9	195	I
2	1a	+	+	+	+	+	-	-	-	-	5/9	300	II
3	1a10m	+	+	+	-	+	+	-	-	-	5/9	25	I
4	1a	+	+	+	+	+	+	-	+	-	7/9	20	I
5	2a	+	+	+	-	+	+	+	-	+	7/9	15	I
6	3a	+	+	+	+	+	+	+	-	+	8/9	115	I
7	14a9m	+	-	+	-	+	+	-	-	+	5/9	300	IV
8	1a6m	+	-	+	+	+	-	-	-	-	4/9	20	I
9	7a6m	+	+	+	-	+	+	+	+	+	8/9	1040	III
10	13a1m	+	-	+	+	+	+	-	-	+	6/9	7	I
11	1a5m	+	-	+	+	+	+	-	-	+	6/9	5	I
12	4a10m	+	-	+	-	+	+	+	+	+	7/9	21	I
13	1a6m	+	+	+	+	+	-	-	-	-	5/9	171	I

+: presente; -: ausente; (g): gramas.

Os resultados apresentados na tabela 12 demonstram que 11 pacientes apresentaram doença localizada (estádios I e II). Foi identificada metástase apenas no paciente #7 (fígado, estadio IV). Em oito dos treze pacientes da casuística (61,5%) não foi constatado trombo em veia cava e em 38,5% este parâmetro não foi informado.

Tabela12 – Características dos 13 pacientes com carcinoma de suprarenal de acordo com o estadio

Paciente	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Estadiamento	Metástase	Localização da metástase	Trombo em veia cava
1	2a3m	I	Não	Nap	Não
2	1a	II	Não	Nap	Não
3	1a10m	I	Não	Nap	Não
4	1a	I	Não	Nap	NI
5	2a	I	Não	Nap	NI
6	3a	I	Não	Nap	Não
7	14a9m	IV	Sim	Fígado	Não
8	1a6m	I	Não	Nap	NI
9	7a6m	III	Não	Nap	Não
10	13a1m	I	Não	Nap	Não
11	1a5m	I	Não	Nap	NI
12	4a10m	I	Não	Nap	Não
13	1a6m	I	Não	NAp	NI

Nap: Não aplicável; NI: Não informado.

O estudo imuno-histoquímico do tumor foi realizado em oito casos e marcação, para cada caso, está demonstrada na tabela 13. A positividade do Ki-67 variou de 0% a 60% (mediana 15%). O marcador P53 foi positivo em 87,5% dos casos analisados. O marcador PTEN teve marcação negativa em sete dos casos analisados e o PAN-AKT indicou alteração máxima no citoplasma em todos os casos.

Tabela 13 – Caracterização dos 13 pacientes com carcinoma de suprarenal de acordo com a marcação do tumor pela imuno-histoquímica

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Realização (Positivo/Negativo)	Ki-67	P53	PTEN	PAN AKT
1	F	2a3m	Positivo	5%	Positivo	Negativo	4+
2	F	1a	Positivo	10%	Positivo	Negativo	4+
3	F	1a10m	Negativo	NR	NR	NR	NR
4	M	1a	Negativo	NR	NR	NR	NR
5	F	2a	Negativo	NR	NR	NR	NR
6	F	3a	Positivo	40%	Negativo	Negativo	4+
7	M	14a9m	Positivo	50%	Positivo	Negativo	4+
8	F	1a6m	Negativo	NR	NR	NR	NR
9	F	7a6m	Positivo	60%	Positivo	Negativo	4+
10	F	13a1m	Positivo	0%	Positivo	Positivo	4+
11	F	1a5m	Positivo	10%	Positivo	Negativo	4+
12	M	4a10m	Positivo	20%	Positivo	Negativo	4+
13	F	1a6m	Negativo	NR	NR	NR	NR

F: Feminino; M: Masculino; NR: Não Realizado.

5.5. Tratamento e evolução

A tabela 14 descreve a modalidade terapêutica, de acordo com o estadio, para cada paciente. Todos os pacientes tiveram ressecção tumoral completa. Houve ruptura da cápsula tumoral em apenas um caso (#9). Os pacientes com doença em estadio avançado (#7 e 9)

receberam quimioterapia associada a mitotano. Para os demais, a ressecção cirúrgica foi a única modalidade terapêutica empregada.

Tabela 14 – Descrição da modalidade terapêutica de acordo com o estadiamento para os 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal

Paciente	Estadiamento	Cirurgia			Quimioterapia + Mitotano	Radioterapia
		Biópsia	Ressecção total	Ruptura cápsula tumoral		
1	I	Não	Sim	Não	Não	Não
2	II	Não	Sim	Não	Não	Não
3	I	Não	Sim	Não	Não	Não
4	I	Não	Sim	Não	Não	Não
5	I	Não	Sim	Não	Não	Não
6	I	Não	Sim	Não	Não	Não
7	IV	Não	Sim	Não	Sim	Não
8	I	Não	Sim	Não	Não	Não
9	III	Não	Sim	Sim	Sim	Não
10	I	Não	Sim	Não	Não	Não
11	I	Não	Sim	Não	Não	Não
12	I	Não	Sim	Não	Não	Não
13	I	Não	Sim	Não	Não	Não

A tabela 15 apresenta a evolução clínica dos pacientes de acordo com a faixa etária ao diagnóstico, o estadiamento e o tempo de seguimento. Onze pacientes apresentaram doença localizada (estádios I e II) e, destes, nove apresentavam idade inferior ou igual a quatro anos. Um paciente foi classificado no estadiamento III e um no IV, ambos com idade acima de quatro anos. O único óbito observado foi o do paciente com doença em estadiamento IV (#7) e sua causa foi relacionada à progressão da neoplasia.

Tabela 15 – Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com as variáveis clínicas e o desfecho

Estratificação da idade	Paciente #	Idade ao diagnóstico	Estadiamento	Tempo de seguimento (ano/mês)	Desfecho
≤ 4 anos	2	1a	II	9a9m	VSD
	4	1a	I	6m	PS
	11	1a5m	I	4a7m	VSD
	8	1a6m	I	2a	VSD
	13	1a6m	I	8m	VSD
	3	1a10m	I	9a9m	VSD
	5	2a	I	7a11m	VSD
	1	2a3m	I	10a6m	VSD
	6	3a	I	7a9m	VSD
> 4 anos	12	4a10m	I	9m	VSD
	9	7a6m	III	4a9m	VSD
	10	13a1m	I	4a9m	VSD
	7	14a9m	IV	4m	Óbito

PS: Perda de seguimento; VSD: Vivo sem doença.

A probabilidade estimada de sobrevida global para todo o grupo foi de $92,3 \pm 7,4\%$ aos 5 anos de acompanhamento.

6. Discussão

A avaliação e categorização de neoplasias suprarrenais permanecem entre as áreas mais desafiadoras em patologia adrenal (LAU & WEISS, 2009). Os fatores envolvidos na incidência aumentada do carcinoma de suprarrenal (CSR) na infância, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, onde é alta a frequência de portadores da mutação TP53 R337H, continuam sendo motivo de pesquisa (MARIGO; MUELLER & DAVIES, 1969; RIBEIRO et al., 1990; SANDRINI; RIBEIRO & DELACERDA, 1997; WAJCHENBERG et al., 2000; RIBEIRO et al., 2000; MICHALKIEWICZ et al., 2004; PEREIRA et al., 2004).

O presente estudo, apesar do número de casos relativamente pequeno, trata da experiência de 11 anos de um único centro de referência para o tratamento de crianças com CSR, sendo este o primeiro relato de casuística do estado de Minas Gerais. A maioria dos estudos encontrados na literatura, com casuística mais representativa, foi de caráter multicêntrico, tendo em vista a raridade da doença. No quadro 3 estão relacionados, para fins de comparação desta casuística com estudos nacionais e internacionais, trabalhos cujo foco principal foi a avaliação do CSR na faixa etária pediátrica.

Há que se destacar que, embora tenha se tratado de um estudo retrospectivo, houve perda de seguimento de apenas um paciente e, ao término do estudo, 11 (84,6%) ainda se encontravam em acompanhamento no serviço, com mediana de tempo de seguimento de 4 anos e 9 meses. No entanto, não foi possível a elaboração prévia de um roteiro padronizado para registro de dados no prontuário médico e nem um protocolo de armazenamento do material destinado ao exame anatomopatológico, o que resultou na perda de alguns dados clínicos e laboratoriais, em decorrência de anotações incompletas nos prontuários, e indisponibilidade de material para realização do estudo imuno-histoquímico em todos os casos.

Quadro 3 – Estudos para avaliação do carcinoma de suprarenal (CSR) em pacientes pediátricos

Autor, ano, país	Tipo do estudo	Objetivos	Tempo do estudo	Número de casos de CSR	Probabilidade de sobrevida global
Sabagga et al., 1987, Brasil	Multicêntrico	Definir fatores prognósticos e propor estadiamento específico para CSR em crianças.	1969 - 1986	43	46,51% aos 2 anos de seguimento
Pereira et al., 2004, Brasil	Institucional	Descrever as características clínicas, laboratoriais, tratamento e evolução de 125 pacientes atendidos em uma única instituição no Paraná.	1966 - 2003	125	Não informada
Sbragia et al., 2005, Brasil	Institucional	Avaliar a relação entre achados clínicos, patologia e imuno-histoquímica e o prognóstico em uma série de crianças com CSR.	1980 - 2005	33	Inconclusiva
Chen et al., 2011, China	Institucional	Identificar características clínicas, laboratoriais, de imagem e histopatológicas do CSR em crianças. Comparar adenoma adrenocortical com CSR.	1991 - 2010	15	Não informada
Redlich et al., 2012, Alemanha	Multicêntrico	Avaliar a evolução de pacientes pediátricos com CSR tratados de acordo com o protocolo GPOHMET-9, com foco na avaliação da eficácia do mitotano como componente do protocolo.	1997 - 2011	60	64,8 % aos 5 anos de seguimento
Custódio et al., 2013, Brasil	Multicêntrico	Avaliar o impacto da detecção precoce da mutação TP53R337H e realizar seguimento dos portadores desta mutação.	2005 - 2009	17	Não informada
Kerkhofs et al., 2014, Holanda	Multicêntrico (Populacional)	Descrever a incidência, apresentação, características patológicas, tratamento e sobrevida de CSR na Holanda.	1993 - 2010	12	50% aos 5 anos de seguimento
Gulack et al., 2016, USA	Multicêntrico	Revisar a base de dados do <i>National Cancer Data Base</i> para determinar os fatores associados com a sobrevida em longo prazo de pacientes com CSR.	1998 - 2011	111	64% ±10% aos 3 anos de seguimento
Presente estudo, 2016, Brasil	Institucional	Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com diagnóstico de CSR, no período de 2004 a 2015.	2004 - 2015	13	92,3 ± 7,4% aos 5 anos de seguimento

6.1 Características demográficas

As características dos pacientes estudados foram semelhantes às de outros estudos realizados em centros nacionais e internacionais de tratamento de CSR.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de dois anos em concordância com dados relatados por outros pesquisadores (WIENECKE et al., 2003; MICHALKIEWICZ et al., 2004; LAFEMINA & BRENNAN, 2012). Observou-se predomínio do gênero feminino, com uma relação de 3:1, também semelhante ao descrito na literatura (SBRAGIA et al., 2005; SASAKI et al., 2010; CORDEIRO, 2011; RIBEIRO et al., 2012; McCATEER et al., 2013; MONDAL et al., 2013; KERKHOFS et al., 2014; GULACK et al., 2016).

No Brasil, mais de 50% de crianças afetadas por tumores suprarrenais carregam uma linha germinativa de mutação TP53. A presença dessa mutação, identificada no Paraná e em São Paulo, explica a incidência aumentada dos tumores adrenais nessas regiões, onde a síndrome de Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like deve ser considerada no diagnóstico diferencial das crianças com câncer (GIACOMAZZI et al., 2015). No entanto, no presente estudo, não foi possível a realização da pesquisa dessa mutação, o que poderia contribuir para comparações com estudos envolvendo as populações de outros estados brasileiros e também com relatos internacionais (PINTO et al., 2011; RIBEIRO et al., 2012; GIACOMAZZI et al., 2015). Cumpre ressaltar que cinco pacientes (38,5%) tinham história familiar positiva de neoplasia. Ocorrência similar é descrita por Figueiredo et al. (2006), Lafemina e Brennan (2012), Custódio et al. (2012) e Giacomazzi et al. (2015).

6.2. Características clínicas e laboratoriais

As síndromes endocrinológicas de virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz, calvície temporal, acne, seborreia) (SBEM/SBD, 2010) e de puberdade precoce são as manifestações endocrinológicas mais comuns, relatadas em 80-100% dos casos de CSR (LUTON et al., 1990; SABAGGA et al., 1993; CIFTCI et al., 2001; WEISS et al., 2004; MICHALKIEWICZ et al., 2004; REDLICH et al., 2012). Todos os pacientes do presente estudo apresentavam avanço puberal ao diagnóstico e as dez meninas evoluíram com virilização. Embora o câncer seja uma condição rara na infância, constitui uma importante causa de puberdade precoce, o que faz com que seja crucial o reconhecimento e diagnóstico precoce dessa síndrome. O reconhecimento das variantes patológicas da

puberdade exige do médico conhecimento completo do espectro normal de desenvolvimento puberal (WENDT et al., 2014).

Neste estudo, a avaliação da idade óssea, realizada durante o acompanhamento dos pacientes, constatou avanço da mesma, em comparação com a idade cronológica, em 61,5% dos casos. O desenvolvimento ósseo é influenciado por vários fatores: nutricionais, genéticos e de secreção hormonal (DE SANCTIS et al., 2014). A maturidade esquelética é um dos índices mais comumente usados na avaliação da maturidade somática e sexual. (HOCHBERG, 2002; MARTIN et al., 2011a,b). A constatação de desvio padrão acima de 2, na análise da idade cronológica *versus* idade óssea, indica puberdade precoce (ZWIEBEL & MURRAY, 1995), e esta característica na infância, embora rara, pode ser indicativa de neoplasia, entre outras causas (WENDT et al., 2014).

As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com CSR estão relacionadas com disfunção hormonal, que ocorre em 60% a 80% dos casos (LUTON et al., 1990; WEISS et al., 2004; LAFEMINA & BRENNAN, 2012), sendo mais comum a hipersecreção de glicocorticoides e androgênios.

Segundo Stratakis (2012), a síndrome de Cushing nas crianças é insidiosa e manifesta-se, em sua maioria, como ganho de peso que não é acompanhado proporcionalmente pelo aumento da estatura. Outros sinais frequentemente relatados são a pletora facial, cefaleia, hipertensão arterial, hirsutismo, amenorreia e atraso do desenvolvimento sexual. Crianças na fase púbere podem cursar com virilização. Manifestações cutâneas comuns são acne, estrias violáceas, equimoses e *acantosis nigricans*. Diferentemente dos adultos, alteração do sono, fraqueza muscular e alterações da memória são menos comuns.

Nesta casuística, o ganho de peso foi relatado em apenas três pacientes e, destes, apenas um apresentava nível elevado de cortisol sérico. No entanto, embora o cortisol sérico, avaliado no momento pré-cirúrgico, estivesse normal em nove (75%) de 12 pacientes, todos os pacientes apresentavam sinais clínicos da síndrome de Cushing, apresentando aumento dos pelos terminais, virilização, presença de acne, hipertensão arterial ou *facies* cushingoide. Apenas dois pacientes tiveram dosagem do cortisol urinário e ambas apresentaram valor acima da referência do método. Uma provável explicação para a possibilidade de resultados “falso negativo” nos níveis de cortisol sérico pode ser o ritmo circadiano de secreção do cortisol e ACTH. Dosagens isoladas de cortisol sérico não são de grande utilidade para o diagnóstico de hipercortisolismo, sendo o exame ideal a dosagem do cortisol livre em urina de 24 horas ou o teste de supressão com dose baixa de dexametasona (STRATAKIS, 2012).

Os principais androgênios secretados pelo córtex suprarrenal são a androstenediona, a de-hidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de de-hidroepiandrosterona (S-DHEA) e a testosterona (McPHEE et al., 2006). Conforme Pereira et al. (2004), a elevação acentuada dos níveis de S-DHEA é um achado laboratorial sugestivo da presença de CSR. Na pubarca precoce idiopática, o S-DHEA pode estar em níveis normais altos ou discretamente aumentados. Em geral, no CSR, há também alteração dos níveis de testosterona, 17-OH-progesterona e androstenediona.

Na presente casuística, a testosterona foi avaliada em 11 pacientes e estava aumentada em nove casos (81,8%). A avaliação de 17-OH-progesterona foi realizada em 9/13 pacientes e apresentou-se aumentada em oito. A aldosterona foi avaliada em dois pacientes e ambos apresentaram valor aumentado. O S-DHEA foi avaliado em 12 pacientes e estava aumentado em dez casos (83,3%). A androstenediona foi avaliada em oito pacientes e encontrava-se aumentada em sete casos (87,5%). Esses percentuais são comparáveis aos observados por Kerkhofs et al. (2014) em estudo populacional realizado na Holanda.

As dosagens de cortisol plasmático, incluindo-se a avaliação do ritmo circadiano e o teste de supressão com dexametasona, do cortisol urinário livre, da aldosterona plasmática e atividade de renina do plasma são importantes para o diagnóstico e avaliação da funcionalidade do tumor (PEREIRA et al., 2004). Alguns autores (RIBEIRO et al., 2010; GIACOMAZZI et al., 2015) recomendam como rotina laboratorial, nos casos de suspeita de CSR, a dosagem de cortisol livre urinário e níveis plasmáticos de cortisol, S-DHEA, testosterona, androstenediona, 17-OH-progesterona, aldosterona, atividade de renina e outros precursores 17-deoxiesteróide. Outros pesquisadores (KERKHOFES et al., 2014) recomendam os mesmos exames, mas ampliam com dosagem de estradiol e não indicam a dosagem dos níveis séricos de renina, androstenediona e 17-OH-progesterona. Todos esses exames são úteis também para o acompanhamento e detecção precoce de recidiva tumoral (MENÉNDEZ-CALDERÓN et al., 2006). O registro da avaliação da renina sérica pré-operatória não foi encontrado nos prontuários dos pacientes que compõem essa casuística, pois, à época do diagnóstico desses pacientes, o exame não era disponibilizado pelo laboratório do HC-UFMG. Deve-se destacar que nenhum dos pacientes apresentou, até o momento da análise dos dados, indícios de recidiva tumoral.

Apesar da importância da revisão laboratorial para o acompanhamento endocrinológico e detecção precoce de recidivas, não foi possível a análise de dados referentes ao seguimento laboratorial no pós-operatório imediato e em longo prazo, tendo em

vista a falta de padronização desse seguimento no HC-UFMG e as falhas dos registros desses dados nos prontuários.

6.3. Avaliação por métodos de imagem

A realização de TC ou RM de abdome tem sido preconizada para diagnóstico do tumor primário e avaliação de metástases abdominais (SANDRINI et al., 1997; PEREIRA et al., 2004). Nesta casuística, observou-se que a maioria dos pacientes (10/13) realizou TC de abdome e um paciente realizou RM como parte da avaliação ao diagnóstico. Apenas para um dos pacientes (#5) não foi identificado registro desses exames. A lateralidade direita do tumor representou 46% dos casos, achado que se aproxima daqueles descritos no estudo de Kerkhofs et al. (2014), equivalentes a 42%.

A TC de tórax é o exame de escolha para avaliação da presença de metástases pulmonares pelo CSR, pois a RM apresenta baixa sensibilidade para detecção dessas metástases. De um modo geral, dá-se preferência às TC de abdome e tórax, realizadas em um só momento para otimização do tempo despendido no procedimento diagnóstico, que nas crianças menores pode requerer sedação (SANDRINI et al., 1997; PEREIRA et al., 2004). Apesar de sua importância, não foi encontrado registro de resultado de TC de tórax para cinco pacientes. No entanto, não é possível afirmar que o exame não foi realizado nesses casos.

Também um número significativo de pacientes não teve registro de realização de cintilografia óssea (10/13). O fato de não haver registro não representa certeza da não realização do exame. Uma das hipóteses para esse achado é que, na época de admissão desses pacientes no serviço, este exame não era realizado no HC-UFMG. Quando a cintilografia óssea era indicada, o paciente era encaminhado para fazê-la em outra instituição, o que poderia ocasionar ausência da anotação do resultado no prontuário.

A presença de trombo venoso é descrita como fator de mau prognóstico (SANDRINI et al., 1997; PEREIRA et al., 2004). Os exames utilizados para avaliação da presença de trombos venosos são o eco *doppler* cardiograma e o ultrassom abdominal com *doppler*. Neste estudo, foi considerado que nenhum dos pacientes apresentava trombo na veia cava, pois não havia relato desse achado nos prontuários. No entanto, essa avaliação deve ser vista com cautela, pois o ecocardiograma não foi realizado na totalidade dos casos e não há certeza da utilização do *doppler* nas ultrassonografias registradas.

6.4. Percurso entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e o tratamento

A mediana de tempo entre a primeira consulta médica e a confirmação do diagnóstico foi de 7,5 meses. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico foi de 9,5 meses. Este intervalo foi superior ao relatado por Pereira et al. (2004), que encontraram, em estudo realizado com 125 crianças no estado do Paraná, mediana de 6 meses na avaliação do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, com média de 11,13 meses.

Em estudo envolvendo 43 pacientes com CSR, Sabagga (1987) demonstrou diminuição nas taxas de sobrevida proporcional ao atraso na definição do diagnóstico e consecutivo tratamento. Nesse estudo, a taxa de sobrevida foi menor no grupo de pacientes em que o tempo decorrido até o diagnóstico foi superior a 6 meses. Esses resultados devem ser avaliados com cuidado, pois não foram realizadas análises com métodos que possibilitassem o cálculo da probabilidade estimada de sobrevida, como o método de Kaplan Meier, utilizado no presente estudo. No entanto, reforçam a importância do diagnóstico e tratamento precoces.

Considerando a ressecção tumoral como o tratamento de primeira escolha, a mediana do intervalo após a primeira consulta e a realização deste procedimento cirúrgico, no presente estudo, foi de seis meses. Depois que os pacientes foram admitidos no serviço de oncologia do HC-UFMG, a confirmação do diagnóstico e o início do tratamento ocorreram dentro dos prazos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, pois o tempo máximo foi de quatro semanas para realização da ressecção tumoral e de nove semanas para confirmação do diagnóstico por meio do resultado do exame anatomopatológico. A Lei nº 12.732/2012 (em vigor desde 23/05/2013) estabelece que o tratamento oncológico no Serviço Único de Saúde (SUS) deve ser iniciado no prazo máximo de 60 dias, a partir da assinatura do laudo patológico, ou em prazo menor, conforme necessidade terapêutica do caso registrada no prontuário do paciente.

De acordo com Pereira et al. (2004), o tratamento do CSR deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar que inclua, entre outros profissionais, o endocrinologista pediátrico, o cirurgião pediátrico oncológico, o oncologista pediátrico e o intensivista. No presente estudo, o número de médicos que avaliaram os pacientes, antes do diagnóstico, variou de três a cinco, considerando as diferentes especialidades. A maioria dos pacientes (12/13) teve sua primeira consulta com o pediatra, o que reforça a importância da capacitação desse profissional para a identificação precoce de sinais de alerta para o diagnóstico de neoplasia na população

pediátrica, os quais muitas vezes são semelhantes a manifestações clínicas comuns a outras doenças mais prevalentes nesta faixa etária (RODRIGUES & DE CAMARGO, 2003).

Pereira et al. (2004) também ressaltam a importância de um protocolo para acompanhamento desses pacientes pelo endocrinologista pediátrico devido a alterações clínicas decorrentes do tumor ou do próprio tratamento, como puberdade precoce, alterações do crescimento e insuficiência adrenal. A maioria dos pacientes, incluídos no presente estudo, foi avaliada por endocrinologista pediátrico (79,2%). No entanto, dois pacientes não foram avaliados por endocrinologistas no período que antecedeu a cirurgia.

Todas as ressecções tumorais foram realizadas por cirurgião pediátrico com experiência em oncologia. A agilidade para o início do tratamento e o atendimento por uma equipe multidisciplinar treinada podem ter influenciado na maior sobrevida do grupo analisado.

6.5. Estudo anatomopatológico

Embora na população adulta os tumores adrenocorticais possam ser adequadamente classificados com base nos escores de Weiss ou Van Slooten, ainda não há consenso sobre critérios para definição de características histológicas de malignidade quando esses tumores acometem pacientes da faixa etária pediátrica (GOMES et al., 2013; VOLANTE et al., 2008; KERKHOFs et al., 2014).

O sistema de Weiss (WEISS, 1984) fornece diretrizes específicas para diferenciar o adenoma suprarrenal do carcinoma suprarrenal e é considerado o padrão para a determinação de malignidade em tumores do córtex suprarrenal. Em 1989, o sistema foi modificado e definiu-se que a presença de três ou mais dos nove critérios histopatológicos que compõem o score estava significativamente associada a um comportamento clínico maligno (WEISS; MEDEIROS & VICKERY JR., 1989). Outro sistema é o índice de Van Slooten et al. (1985), que analisa sete parâmetros, também pontuando cada um deles. Em recente estudo, esses dois escores demonstraram validade similar e ambos apresentaram valor prognóstico semelhante para o CSR metastático em adultos (VANT-SANT et al., 2007). Em estudo envolvendo 12 crianças com CSR, Kerkhofs et al. (2014) não observaram correlação entre alta pontuação no escore de Weiss (> 6) e evolução clínica desfavorável, como relatado em adultos.

Neste estudo, foram utilizados os critérios de Weiss, que são adotados pelo serviço de anatomia patológica do HC-UFMG. Cumpre ressaltar que as lâminas utilizadas para o diagnóstico anatomopatológico foram revisadas pela mesma patologista para os fins desta

pesquisa, corroborando os laudos iniciais. Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico anatomopatológico de CSR (mediana – 6 critérios). Os critérios mais importantes e citados pela maioria dos autores são o índice mitótico e a presença de mitoses atípicas, revelando-se não só como importantes critérios para o diagnóstico de malignidade, mas também como preditores de sobrevida (ASSIÉ et al., 2007; VOLANTE et al., 2008). Na presente casuística, todos os pacientes apresentavam mitoses atípicas e oito (61,5%) tinham índice mitótico >5/50 campos de grande aumento.

O tamanho do tumor e a invasão local possuem importância prognóstica na medida em que tumores de grande volume, envolvendo estruturas e órgãos importantes, podem ser irrissecáveis ou dificultar a ressecção completa (SABAGGA, 1987; GULACK et al., 2016). Michalkiewicz et al. (2004) demonstraram que pacientes com tumor pesando até 200 gramas e que tenha sido completamente ressecado apresentam melhor prognóstico. No presente estudo não foi possível obter dados referentes ao tamanho do tumor, mas os laudos dos exames anatomopatológicos indicavam o peso tumoral. Alguns autores sugerem que o peso tumoral seria mais um fator determinante de malignidade (JAIN et al., 2010; MONDAL et al., 2013). Nesta pesquisa, o peso do tumor variou de 5 e 1040 gramas, com mediana de 25 gramas. Os três pacientes com maior peso tumoral foram classificados nos estádios II, III e IV.

6.6. Estudo imuno-histoquímico

Apesar de a imuno-histoquímica poder ser útil na diferenciação entre neoplasias adrenais e outros tumores, sua importância como indicador de prognóstico no CRS ainda é controversa (WIENEKE et al., 2003).

Nesta pesquisa, o estudo imuno-histoquímico foi realizado em oito dos 13 casos, utilizando os marcadores Ki-67, PTEN, PAN-AKT e P53, que foram escolhidos de acordo com a importância relatada na literatura. Dentre eles merecem destaque o Ki-67 e o P53 (SBRAGIA et al., 2005) e a disponibilidade no serviço de anatomia patológica da instituição.

A positividade do Ki-67 variou de 0% a 60%, com mediana de 15%, sendo que os casos com estadió avançado, estadió IV (#7) e III (#9), apresentavam Ki-67 com positividade de 50 e 60%, respectivamente. Vários estudos têm demonstrado o valor diagnóstico e indicativo de mau prognóstico da elevada expressão do Ki-67, ou seja, quando superior a 10% (ALLOLIO & FASSNACHT, 2006; KERKHOFS et al., 2014).

A coloração imuno-histoquímica para o P53 é considerada um indicador útil nas análises mutacionais do gene TP53 em vários tipos de neoplasia. Desta forma, imunexpressão forte e difusa do P53 é geralmente interpretada como provável indicador da presença da mutação do gene TP53. No entanto, não é possível estabelecer uma perfeita correlação entre a presença da mutação do p53 e a expressão imuno-histoquímica. Em estudo realizado com pacientes com diagnóstico de carcinoma de ovário, pesquisadores americanos concluíram que a imuno-histoquímica pode ser utilizada como um substituto para as análises mutacionais, se tumores difusamente positivos ($\geq 60\%$ das células) e aqueles completamente negativos forem interpretados como indicativos de presença de mutação (YEMELYANOVA et al., 2011). Esses achados ainda não podem ser extrapolados para outros tipos de tumor e, nesta casuística, os resultados da coloração pela imuno-histoquímica foram expressos como positivos ou negativos, impossibilitando a quantificação da porcentagem de células marcadas.

6.7. Estadiamento

O estadiamento adotado neste estudo foi o proposto por Pereira et al. (2004), da Universidade Federal do Paraná (UFPR). A casuística descrita teve um predomínio de estádios localizados (I e II) e apenas um dos dois casos avançados (III e IV), que era o paciente com metástases, teve o óbito como desfecho final. Foi identificada metástase apenas neste paciente (fígado). Os achados do presente estudo também estão de acordo com o relato de McAteer et al. (2013), que apontam que crianças mais velhas são portadoras de tumores similares aos de adultos, com 50% delas apresentando doença metastática e com sobrevida de apenas 30-40% em 5 anos.

Kerkhofs et al. (2014) relataram resultados semelhantes aos do presente estudo, quando avaliaram o grupo de pacientes com idade inferior ou igual a quatro anos, faixa etária predominante na casuística do HC-UFGM. Esse grupo de pacientes apresentou melhor evolução clínica, em concordância com estadiamento menos avançado ao diagnóstico, apesar da presença de características histológicas adversas na maior parte dos casos estudados.

No entanto, em decorrência de resultados observados em estudos recentes, tem sido apontada a necessidade de revisão do sistema de estadiamento proposto inicialmente por Sandrini et al. (1997) e modificado, posteriormente, por Pereira et al. (2004), que tem sido utilizado ao longo dos anos por diversos pesquisadores. Autores americanos, em estudo que utilizou a ampla base dados do *National Cancer Data Base*, sugeriram modificações continuadas nesse sistema, de forma a incluir e dar mais ênfase a fatores relacionados a

prognóstico desfavorável, como idade superior ou igual a quatro anos, extensão da doença primária para estruturas adjacentes e presença de metástases. Esses autores consideram que o desenvolvimento e a validação de sistemas de estadiamento mais robustos auxiliariam na identificação daqueles pacientes com poderiam beneficiar-se de tratamentos mais intensivos (GULACK et al., 2016).

6.8. Tratamento

A literatura (WAJCHENBERG et al., 2000; MICHALKIEWICZ et al., 2004) demonstra que a ressecção completa do tumor, sem ruptura da cápsula tumoral, principalmente nos pacientes com estadios I e II, é a terapêutica com maior índice de cura, o que também foi confirmado nesta pesquisa. Todos os pacientes tiveram ressecção tumoral completa por laparotomia, procedimento preconizado no serviço onde foi realizado este estudo, pois a videolaparoscopia não é rotina em pacientes oncológicos pediátricos nesta instituição. A remoção deste tipo de tumor por via endoscópica não é recomendada, pois aumenta o risco de ruptura da cápsula, recidiva local e disseminação do tumor (PEREIRA et al., 2005; GULACK et al., 2016).

Para Sabagga (1987), a possibilidade de ressecção radical do tumor tem relação com o intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico. De acordo com os resultados de seu estudo, em todas as 26 crianças que apresentavam este intervalo inferior a seis meses, a ressecção completa do tumor foi possível. Em contrapartida, das 17 crianças que apresentavam intervalo maior que seis meses somente quatro tiveram ressecção total, o que reforça a importância do diagnóstico precoce do CSR. No presente estudo, no único caso que sofreu ruptura intraoperatória (#9), o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de oito meses.

Kerkhofs et al. (2014) apontam a falta de evidência da eficácia do mitotano e da quimioterapia citotóxica em pacientes pediátricos. Já outros autores defendem que o mitotano parece ser o único agente farmacológico que tanto inibe a esteroidogênese quanto destrói as células adrenocorticais (MILLER & CRAPO, 1993; WAJCHENBERG et al., 2000). Apesar da ausência de consenso sobre seu benefício, essas modalidades terapêuticas têm sido indicadas nos casos em que a ressecção tumoral não é possível e nos tumores metastáticos (PEREIRA et al., 2005; REDLICH et al., 2012). Estudos retrospectivos conduzidos em pacientes adultos sugerem que o tratamento adjuvante com mitotano pode beneficiar pacientes com índice Ki-67 superior a 10% (KERKHOFES et al., 2014).

Nesta casuística, apenas os pacientes com doença avançada (#7 – estadio IV e #9 – estadio III) receberam quimioterapia associada ao agente adrenolítico mitotano. Ambos apresentavam índice de Ki-67 superior a 10%.

6.9. Fatores prognósticos e evolução dos pacientes

Devido à raridade do CSR e seu comportamento heterogêneo, torna-se um desafio estabelecer fatores prognósticos para essa doença.

Segundo Michalkiewicz (2004), McAteer et al. (2013) e Gulack et al. (2016), a sobrevida de pacientes pediátricos com CSR parece ser fortemente correlacionada com a idade. Os índices de sobrevida acima de 80% são relatados em subgrupos com idade ao diagnóstico inferior a 4 anos. De acordo com a literatura, a evolução clínica é sensivelmente melhor em pacientes com idade igual ou menor a quatro anos, o que geralmente ocorre devido ao encontro de estadios menos avançados da doença nessa faixa etária (McATEER et al., 2013), além de a presença de características histológicas adversas ser mais frequente em pacientes mais velhos (KERKHOF et al., 2014). No presente estudo, o único caso cujo desfecho foi o óbito estava no grupo de pacientes com idade ao diagnóstico superior a quatro anos, o qual foi relacionado à progressão da neoplasia.

Para Rodriguez-Galindo et al. (2005), pacientes com CSR têm um prognóstico ruim e a ressecção completa do tumor deve ser vista como único tratamento curativo. Em crianças, a ressecção completa é associada com taxas de sobrevida de 80%. Deve ser ressaltado que as perspectivas para doença irressecável são muito pobres. Gulack et al. (2016) demonstraram que presença de “margens positivas” após a ressecção cirúrgica está significativamente relacionada a pior prognóstico. A ruptura da cápsula tumoral e consequente extravasamento de células neoplásicas no leito cirúrgico ou na cavidade abdominal podem ocorrer antes ou durante a cirurgia e aumenta o risco de recidiva, diminuindo significativamente a sobrevida (PEREIRA et al., 2004, 2006). Conforme descrito anteriormente, no presente estudo apenas um paciente teve ruptura da cápsula tumoral durante o procedimento cirúrgico.

A importância prognóstica da histologia é controversa, principalmente para pacientes pediátricos (SANDRINI, RIBEIRO & DELACERDA, 1997). Avaliando 33 crianças, Sbragia et al. (2005) concluíram que os parâmetros clínicos e cirúrgicos são os principais fatores prognósticos no CSR, enquanto que os marcadores imuno-histoquímicos não são bons preditores da sua evolução. As manifestações clínicas, o perfil hormonal, o tratamento

cirúrgico e o estadiamento do tumor mostram associação com a sobrevida, o que não é observado em relação à histopatologia do CSR (PEREIRA et al., 2006).

No presente estudo, a probabilidade estimada de sobrevida global para todo o grupo foi $92,3 \pm 7,4\%$ aos cinco anos de acompanhamento. Conforme Gulack et al. (2016), embora o CSR seja historicamente associado a resultados desfavoráveis, especialmente em pacientes adultos, há uma variação substancial na sobrevida de longo prazo entre crianças diagnosticadas com a neoplasia. Nestes pacientes, idade, tamanho do tumor, extensão do tumor, doença metastática e *status* marginal cirúrgico são significativamente associados à sobrevida em longo prazo. Dados do *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* (IPATR), numa avaliação de 254 pacientes (43,4% procedentes de instituição do estado do Paraná), mostraram que o tamanho do tumor, síndrome de virilização isolada e idade menor do que quatro anos estiveram associados à maior probabilidade de remissão (MICHALKIEWICZ et al., 2004).

O número relativamente pequeno de pacientes incluídos no presente estudo não permitiu a realização de análises de sobrevida categorizadas de acordo com idade, estadiamento, tamanho do tumor e outras características apontadas na literatura como fatores prognóstico no CSR. No entanto, a probabilidade estimada de sobrevida global para todo o grupo foi superior à encontrada em diversos estudos nacionais e internacionais (SABAGGA et al., 1987; KERKHOFS et al., 2014; GULACK et al., 2016). Uma das explicações possíveis para esse achado é que a maioria dos pacientes avaliados tinha idade inferior a quatro anos no momento do diagnóstico, o que pode estar relacionado com melhores índices de sobrevida (CUSTÓDIO et al., 2012; McATEER et al., 2013; KERKHOFS et al., 2014). Também merece destaque o predomínio de casos com doença localizada (estádios I e II) e que todos os pacientes foram submetidos à ressecção tumoral completa com apenas um caso de ruptura de cápsula tumoral. Todos esses fatores podem ter contribuído para a boa evolução da maioria dos pacientes desta casuística.

6.10. Considerações finais

As análises de sobrevida de pacientes com câncer pediátrico, geralmente, levam em consideração fatores referentes ao paciente (como por exemplo: sexo, idade, localização, extensão e tipo do tumor). Porém, fatores inerentes à organização dos serviços de saúde ofertados a essa população também são importantes e podem ser determinantes para o

diagnóstico preciso e encaminhamento rápido para um centro de referência para início do tratamento.

A organização dos centros de referência em oncologia pediátrica pode contribuir para o desenvolvimento de práticas que, estudadas e revisadas rotineiramente, possam melhorar a qualidade do serviço prestado.

Considerando os dados da literatura, a raridade do CSR, os resultados obtidos neste estudo e as limitações para sua execução, parecem oportunas algumas propostas:

1. Estabelecer um protocolo para diagnóstico e manejo dos pacientes com CSR, incluindo um *check-list* de avaliação clínica, laboratorial e radiológica ao diagnóstico e durante o seguimento em longo prazo. A padronização desse instrumento, além dos possíveis benefícios para o manejo e seguimento dos pacientes com CSR, poderia contribuir para a realização de estudos futuros reduzindo as perdas de dados nessas pesquisas, ainda que sejam retrospectivas e com casuísticas reduzidas.
2. Implementar o estudo molecular para identificação da mutação do gene p53 e incluir o aconselhamento genético na rotina de avaliação desses pacientes.
3. Sistematizar a atuação dos profissionais envolvidos no diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com CSR de forma que a atenção seja, idealmente, multi e interdisciplinar com maior interação entre as equipes.

Apesar de não ser objetivo específico do estudo, as análises relativas ao percurso dos pacientes entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e o tratamento da doença mostraram a importância da capacitação dos profissionais de saúde, em especial dos pediatras, para o reconhecimento dos sinais de alerta e diagnóstico precoce do CSR. Demonstraram também que, mesmo não havendo um protocolo padronizado, após a admissão dos pacientes no serviço de oncologia do HC, houve agilidade na confirmação do diagnóstico e instituição do tratamento.

Portanto, os resultados deste estudo e as ações propostas poderão contribuir para melhorar o conhecimento sobre a qualidade do serviço prestado na instituição, para a indicação de intervenções e melhorias na abordagem diagnóstica e terapêutica com possíveis repercussões na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

7. Conclusões

- (1) As características clínicas e laboratoriais desta casuística foram semelhantes às de outros estudos realizados em centros nacionais e internacionais de referência para o tratamento do CSR. Quanto às manifestações clínicas predominantes, hirsutismo foi identificado na maioria dos casos como sinal inicial, que motivou a primeira consulta médica, seguido por virilização. Em relação às síndromes endocrinológicas, virilização foi observada nas dez pacientes que integraram a casuística e manifestações de hipercortisolismo foram identificadas em todos os casos.
- (2) A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 9,5 meses, intervalo superior ao recomendado na literatura. No entanto, após admissão no serviço de oncologia do HC-UFMG, não houve atraso para confirmação do diagnóstico e instituição do tratamento, de acordo com os prazos estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- (3) Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico de CSR. Assim como em outras pesquisas, o estudo imuno-histoquímico, realizado em oito pacientes, reforçou o diagnóstico anatomopatológico de CSR, mas não permitiu conclusões sobre sua importância como indicador de prognóstico.
- (4) A maioria dos pacientes apresentou doença localizada (estadio I e II). Os dois pacientes com estadiamento avançado (III e IV) apresentavam idade ao diagnóstico superior a quatro anos e peso tumoral elevado, que são, de acordo com a literatura, fatores associados a prognóstico desfavorável.
- (5) Todos os pacientes foram submetidos à ressecção tumoral completa, que é a modalidade terapêutica com maior índice de cura. Dois pacientes, com doença em estadio III e IV, receberam, também, quimioterapia associada a mitotano, conforme indicado na maioria dos estudos.
- (6) A evolução favorável dos pacientes desta casuística é possivelmente explicada pela baixa idade ao diagnóstico da maioria da população do estudo, pelo predomínio de casos com doença localizada (estadio I) e pelo fato de todos os pacientes terem sido submetidos à ressecção tumoral completa com apenas um caso de ruptura de cápsula tumoral, fatores associados na literatura a um melhor prognóstico.

Referências

- Albertson DG et al. Chromosome aberrations in solid tumors. *Nat Genet*; 2003;34(4):369-376.
- Alexandria, TP. Adrenal cortical carcinoma-Review of current knowledge and treatment practices. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:489-507.
- Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun; 91(6):2027-37.
- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:273-87.
- Arai H, Rino Y, Yamanaka S, Yukawa N, Wada N, Kato H, Yanagimachi M et al. Successful treatment of adrenocortical carcinoma with pulmonary metastasis in a child: report of a case. *SurgToday*; 2008;(38):965-969.
- Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 148 –154.
- Barzon L, Chilosi M, Fallo F, Martignoni G, Montagna L, Palu G, et al. Molecular analysis of CDKN1C and TP53 in sporadic adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* 2001;145 (2):207-12.
- Benchimol, S., P. Lamb, L. V. Crawford, D. Sheer, T. B. Shows, G. A. P. Bruns, and J. Peacock. 1985. Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17. *Somat. Cell. Mol. Genet.* 11:505-509.
- Berne RM, Levy MN. *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
- Bertonha FB. Caracterização da região 22q13.31 e sua associação com genes supressores de tumor em carcinomas de cabeça e pescoço. Tese [Doutorado em Ciências, Oncologia] - Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2012.
- Biglieri EG, Kater CE, Mantero F. Adrenocortical forms of human hypertension. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd Ed. New York. Raven Press;1995:2145-62.
- Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Usadel H, et al. Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland. *Cell Tissue Res* 1991;265:1-9.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State of the art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539-53
- Brown-Séguard CE. Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *Arch Gen Med* 1856;2:385.

Chen QL, Su Z, Li YH, Ma HM, Chen HS, Du ML. Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2011;24(7-8):535-41.

Chulick RD, Brenna M. Adrenocortical carcinoma: Renal and adrenal tumors: Biology and management, UK Oxford University Press;2005.

Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC and Büyükpamukçu N: Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001;36: 549-554.

Cordeiro AMB. Frequência alélica dos genes HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 em crianças com tumor do córtex adrenal portadoras da mutação R337H no gene TP53. Dissertação [Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente] - Universidade Federal do Paraná; 2011.

Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996;119:161-70

Custódio G, Komechen H, Figueiredo FRO, Fachin ND, Pianovski MAD, Figueiredo BC. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Molecular Cell Endocrinol* 2012;(351): 44–51. www.elsevier.com/locate/mce.

Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZS, Pianovski MAD et al. Impact of Neonatal Screening and Surveillance for the TP53 R337H Mutation on Early Detection of Childhood Adrenocortical Tumors. *J Clin Oncol*; 2013; 31:1-9. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.46.3711>.

Custódio G., Taques, GR, Figueiredo BC, Gugelmin ES, Figueiredo MMO, Watanabe F, Pontarolo R, Lalli E., Torres LF, 2011. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline TP53 R337H mutation in southern Brazil. *PLoS One* 6, e18015.

De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metabolism*. 2014; 18 (Suppl 1): S63-S71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266871/>.

DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, Zhang W, Bothner B, Ribeiro RC, et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat Struct Biol* 2002;9(1):12-6.

Ditzhuijsen CIM, Weijer R, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Netherlands J Medicine*; 2007; 65;(2):55-59.

Falcon-de-Legal E, Ascurra M, Custódio G, Ayala HL, Monteiro M, Vega C, Fernández-Nestosa MJ, Vega S, Sade ER, Coelho IMM, et al. Prevalence of an inherited cancer predisposition syndrome associated with the germ line TP53 R337H mutation in Paraguay. *Cancer Epidemiol*, 2015;39(2):166-9. [http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(15\)00021-1/pdf](http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(15)00021-1/pdf).

Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551-4564.

Fenaux P. The clinical significance of the p53 suppressor gene in haematological malignancies. *Br J Haematol* 1997;98:502-11.

Figueiredo B, Ribeiro R, Ellen M, et al. Multiple childhood adrenocortical tumors in six families from Southern Brazil without Li-Fraumeni syndrome. *Horm Res* 2000;53 (suppl.2):15.

Figueiredo B, Ribeiro RC. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2004; 40:1117-26.

Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W et al. Penetrance of adrenocortical tumors associated with the germline TP53 R337H mutation. *J. Med. Genet.* 2006;43, 91-96.

Freitas, ACT. Carcinoma da glândula supra-renal. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007; 20;(3):195-200.

Giacomazzi CR, Giacomazzi J, Netto CBO, Santos-Silva P, Selistre SG, Maia AL, et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(3):282-289.

Gomes SM, Amaral CM, Albuquerque GC, Silva FF, Ibiapina GR. Carcinomas adrenocorticais: divergências entre critérios prognósticos. *Rev Ciênc Saúde Nova Esperança; Dez.* 2013;11(3):72-8.

González-Hernández JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Geschwend JE, Adler G, Scherbaum WA. Macrophages within the human adrenal gland. *Cell Tissue Res*; 1994a;278:201-205.

Gonzalez-Hernández JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Spath Schwalbe E, Jirikowsky G, Scherbaum WA. Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994b;79:1492–1497.

González-Hernández JA. et al. Human adrenal cells express tumor necrosis factor- α messenger ribonucleic acid: Evidence for paracrine control of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:807–13.

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.

Gulack BC, Rialon KL, Englund BR, Kim J, Talbot LJ, Odibe OO; et al; Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatric Surg*; 2016;51(1): 172 -7.

Guo L. et al. Ionizing radiation induces a dramatic persistence of p53 protein accumulation and DNA damage signaling in mutant p53 zebrafish. *Oncogene* 2013; 32: 4009–16.

Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Reid H, Harris M, Blair V. Adrenal cortical tumors: epidemiological and familial aspects. *Arch Dis Child* 1987; 62: 683–9.

Hochberg Z. Endocrine control of skeletal maturation. Basel: Karger; 2002.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991 Jul 5;253(5015):49-53.

Houldsworth J, Chaganti RSK. Comparative Genomic Hybridization: An Overview. *Am J Pathol*, 1994;145;(6):1253-60.

Hubbard MM, Kulaylat MM, Amabumrad NN. Adrenocorticoids: physiology, regulation, function, and metabolism. *Surgery of the Adrenal Glands*, Philadelphia: JB Lippincott;1990.

Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001;25:891-7.

Jaffe RB, Mesiano S, Smith R, et al. The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy. *Endocr Res* 1998;24:919-26.

Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: A validation study. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:222-6.

Joerger AC, Fersht AR. The tumor suppressor p53: from structures to drug discovery. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a000919.

Kempna P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 77–93.

Kerkhofs TMA, Ettaieb MHT, Verhoeven RHA, Kaspers GJL, Tissing WJE et al. Adrenocortical carcinoma in children: First population-based clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncology Reports* 2014;32: 2836-2844.

Kleihues P, Schäuble B, zurHausen A, Estève J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 1–13.

Knudson AG. Two genetics hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*, 2001; 1;(2):157-62.

Komechen H. Análise em alta resolução (aCGH) de alterações genômicas em tumores de córtex adrenal em crianças. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Federal do Paraná, Curitiba; 2010.

Lafemina J, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol* 2012, 5:586–594.

Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278, 261–3.

Latronico AC et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10): 4970-3.

Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum. Pathol.* 2009;40:757–68.

Lee JE, Berger DH, El-Naggar A, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, Burgess MA, Evans DB. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* 1995;118:1090–8.

Lerario AM, Mendonça BB, Lin CJ. Avanços Recentes no Conhecimento dos Mecanismos Moleculares Envolvidos na Tumorigênese Adrenocortical. *Arq Bras Endocrinol* 2005; 49(5): 753-68.

Lerario AM. Perfis de expressão de genes relacionados a metástases em uma coorte de pacientes adultos e pediátricos portadores de neoplasias do córtex da suprarrenal. Tese [Doutorado em Endocrinologia] - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde-24112008-171634/>.

Lindzey J, Korach KS. Steroid hormones in endocrinology: Basic and clinical principles. *Endocrinology: Basic and clinical principles*, Totowa, NJ: Humana Press; 1997:47-62.

Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol. Clin. North Am.* 2000;27, 403–21.

Liu Z, Siragy MM, Carey RM: Diagnostic tests of adrenal cortical and medullary function. *Renal and Adrenal Tumors. Biology and Management*, New York: Oxford University Press;2003.

Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathology* (2011) 24, S58–S65

Loncarevic IF et al. Number of Genomic Imbalances Correlates With the Overall Survival for Adrenocortical Cancer in Childhood. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 51:356–62.

Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1195-201.

MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty five cases. *Ann. R. Coll. Surg.*, 1958; 21(1) :155-65.

Maddocks OD et al. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature* 2013; 493: 542–46.

Manger WM, Gifford Jr. RW: Pheochromocytoma. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, New York. Raven Press; 1990.

Marigo C, Muller H, Davies JN. et al. Survey of cancer in children admitted to a Brazilian charity hospital. *J Natl Cancer Inst*, 1969;43;(6):1231-40.

Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Sävendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Horm Res Paediatr.* 2011a;76:1–9.

Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice – Part 2. *Horm Res Paediatr*. 2011b;76:10–16.

Martins ACP, Cologna AJ, TucciJúnior S, Suaid HJ, Falconi RAR. Clinical features and immunoexpression of P53, MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen in adrenal neoplasms. *J Urol*; 2005;173:2138-42.

Mc Donnell, CM, Zacharin, MR. Adrenal cortical tumors: 25 years' experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J. Paediatr Child Health*; 2003;(39):682–5.

McAteer JP, Huaco JA and Gow KW: Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 48: 1025-1031, 2013.

McPhee SJ Hammer GD. *Pathophysiology of Disease, an Introduction to Clinical Medicine*. 5th ed. New York; Lange; 2006.

Mendonça BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* 1995; 154:2004-9.

Menéndez-Calderón MJ, Casal F, Prieto J, Cacho L, Tusón C. Carcinoma suprarrenal. Análisis retrospectivo de cinco casos. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 533-536.

Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997 Jun;18(3):378-403.

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al: Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*; 2004; 22:838-45.

Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 1993 Aug;14(4):443-58.

Mondal SK, Dasgupta S, Jain P, Mandal PK, Sinha SK. Histopathological study of adrenocortical carcinoma with special reference to the Weiss system and TNM staging and the role of immunohistochemistry to differentiate it from renal cell carcinoma. *J Cancer Res Therapeutics*; 2013;9;(3):436-41.

Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Básica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 2–8.

New MI. Congenital adrenal hyperplasia: 21-Hydroxylase deficiency and 11b-hydroxylase deficiency in renal and adrenal tumors. *Renal and Adrenal Tumors. Biology and Management*. New York: Oxford University Press;2003.

Nig L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5-11.

Ohgaki H, Kleihues P, Heitz PU. p53 mutations in sporadic adrenocortical tumors. *Int J Cancer* 1993;54(3):408-10.

Pereira RM, DeLacerda L, Lacerda HM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Sandrini R. Childhood adrenocortical tumors: a review. *Hered Cancer Clin Practice*; 2006;4;(2):81-89, 2006.

Pereira RM, Michalkiewicz EP, Albonei M, França SN, Boguszewski MCS; et al. Tratamento do tumor do córtex adrenal na infância. *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 2005; 49(5), 747-752.

Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, França SN, Boguszewski MCS, Costa O, Cat I, Lacerda Filho L, Sandrini R.. Tumores do córtex adrenal na infância. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2004; 48(5), 651-8.

Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, et al: Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:56-60.

Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(5):647-50.

Pinto EM, Ribeiro RC, Figueiredo BC, Zambetti GP. TP53-Associated Pediatric Malignancies. *Genes & Cancer*; 2011; 2(4) 485–490.

Redlich A, Boxberger N, Strugala D, et al: Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr* 2012; 224: 366-71.

Reincke M, Karl M, Travis WH, Mastorakos G, Allolio B, Linehan HM, et al. p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):790-4.

Ribeiro RC, Michalkiewicz E, Figueiredo BC, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Biol Med Res* 2000;33:1225-34.

Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP. Familial predisposition to adrenocortical tumors: Clinical and biological features and management strategies. *Endocrinol Metabolism*: 2010;(24):477–90. www.elsevier.com/locate/beem.

Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*, 2001; 98:9330-5.

Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA & Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: A study of 40 cases. *Journal of Clinical Oncology*, 1990; 8:67-74.

Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.

Rodrigues KE, de Camargo B. Early diagnosis of childhood cancer: a team responsibility. *Rev Assoc Med Bras.* 2003 Jan-Mar;49(1):29-34.

Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):265-73.

Sabagga CC. Estadiamento do carcinoma da supra-renal na infância. Dissertação [Mestrado em Clínica Cirúrgica] – Universidade Federal do Paraná; 1987.

Sabagga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC and Blucher D: Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 841-3.

Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab;* 1997;82:2027-31.

Sasaki K, Desimone M, Rao HR, Huang GJ, Seethala RR. Adrenocortical carcinosarcoma: a case report and review of the literature. *Diagnostic Pathology.* 2010;5:51.

SBEM/SBD. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Dermatologia. Hirsutismo: diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras, São Paulo;* 2010;56;(1):6-8.

SBEM/SBD. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Tumores Adrenocorticais. Junho 2006. http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/39-Tumores.pdf.

Sbragia L, Oliveira-Filho AG, Vassallo J, Pinto GA, Guerra-Junior G, Bustorff-Silva J. Adrenocortical Tumors in Brazilian Children: Immunohistochemical Markers and Prognostic Factors. *Campinas: Arch Pathol Lab Med;* 2005; 129:1127-31.

Seidinger AL, Mastellaro MJ, Fortes FP, Assumpção JG, Cardinalli IA et al. Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in Southeast Brazil. *Cancer;* 2011; 117: 2228–35.

Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;(87):3467–74.

Silva RLA. Oncogenes e genes supressores de tumor. In: Ferreira CG, Rocha JC. *Oncologia Molecular.* São Paulo: Atheneu, 2004: 29-42.

Slee EA, Lu X. Requirement for phosphorylation of P53 at Ser312 in suppression of chemical carcinogenesis. *Sci Rep.* 2013; 3:3105.

Spencer SJ, Rabinovici J, Mesiano S, Goldsmith PC, Jaffe RB. Activin and inhibin in the human adrenal gland. Regulation and differential effects in fetal and adult cells. *J Clin Invest,* 1992;90;(1):142-9.

Standring S. *Gray's Anatomia.* São Paulo, Elsevier; 2010. 1584p.

Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DHY, Dudas ME, Nissan A, Cordon-Cardo C, Ghossein RA. Adrenocortical Adenoma and Carcinoma: Histopathological and Molecular Comparative Analysis. *Mod Pathol* 2003;16(8):742–751.

Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Dec;41(4):793-803.

Sucheston ME, Cannon MS. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J. Morphol.*, 1968; 126: 477–91.

Sullivan JG, Gohul M, Kinder B. Ectopic adrenocortical tissue found at groin exploration in children: Incidence in relation to diagnosis, age and sex. *BJU Int* 2005;95:407-10.

Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978; 120:660-5.

Van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D et al. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 1985; 55: 766-773.

Van't Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer H J, Hop WC J, Feelders R A, De Herder WW, De Krijger RR. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology*, 2007; 51: 239–245.

Varley JM et al. A previously undescribed mutation within the tetramerisation domain of TP53 in a family with Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* 1996; 12: 2437–42.

Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001;92:11124.

Vilchis-Cárdenas MA, López-Verdugo JF, Aragón-Tovar AR, Torres-Medina E, Saldaña-Guajardo MJ, et al. Carcinoma de cortezasuprarrenal, informe de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Mexrol* 2011;71(1):47-56.

Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011; 2045, 70119-X.

Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Demystified: pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: an update. *J Clin Pathol* 2008;61:7 787-793.

Wajchenberg BL, Pereira MAA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Alves VAF, Zerbini MCN, Liberman B, Gomes GC, Kirschner MA. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88;(4):711-36.

Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, Malkin D. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2015 Feb 20;33(6):602-9.

Watanabe Y, Jacob CO. Regulation of MHC class II antigen expression. Opposing effects of tumor necrosis factor-alpha on IFN-gamma-induced HLA-DR and Ia expression depends on the maturation and differentiation stage of the cell. *J Immunol*. 1991 Feb 1;146(3):899-905.

Weiss LM, Bertagna X, Chrousos GP, Kawashima A, Kleihues P, Koch CA, Giordano TJ, Medeiros LJ, Merino MJ, Ordonez NG, Sasano H: Adrenal Cortical Carcinoma. In: De Lellis RS, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Lyon: IARC; 2004:139-142.

Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AJ Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-6.

Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163-9.

Wendt S, Shelso J, Wright K, Furman W. Neoplastic Causes of Abnormal Puberty. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 April; 61(4): 664–71.

Wieneke JA, Thompson LD., Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 867–81.

Wolkersdörfer GW, Bornstein SR. Tissue remodelling in the adrenal gland. *Biochem Pharmacol*. 1998 Jul 15;56(2):163-71.

Xu J et al. RhoGAPs attenuate cell proliferation by direct interaction with p53 tetramerization domain. *Cell Rep* 2013; 3, 1526–38.

Yang Y, Wang C, Zhang P, et al. Polycomb Group Protein PHF1 Regulates p53-dependent Cell Growth Arrest and Apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(1):529-539.

Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar R., Lu D, Mark MA, Shih IM, Kurman MJ. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide. sequencing analysis. *Modern Pathology* 2011;24:1248–53.

Zwiebel WJ, Murray KA. Imaging assessment of pubertal disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995; 16:296–303.

Anexo 1 – Pareceres

CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA FACULDADE DE MEDICINA / UFMG

Parecer: 69/2013

Projeto: Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG.

Interessados:

Profa. Karla Emília de Sá Rodrigues
Profa. Benigna Maria de Oliveira (Orientadora)
Nonato Mendonça Lott Monteiro
Profa. Paula Vieira Teixeira Vidigal

Objetivos: Analisar as características clínicas e laboratoriais, achados anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos dos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG com diagnóstico de Carcinoma de Suprarrenal, no período de 2004 a 2015. Comparar o estágio de apresentação da doença com os dados clínicos, laboratoriais e imuno-histoquímicos.

Método: Será realizado um estudo longitudinal. Serão avaliados os pacientes com idade até 17 anos, com diagnóstico de carcinoma de suprarenal (CSR) atendidos no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG. Serão incluídos todos os pacientes atendidos pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG que receberam diagnóstico de carcinoma de suprarenal, no período de junho de 2004 a dezembro de 2018. Trata-se de estudo que envolve o levantamento de dados exclusivamente a partir de prontuários médicos, laudos de biópsias e de imuno-histoquímica. Não serão realizados novos procedimentos, clínicos ou laboratoriais. Esses dados serão analisados de forma estritamente confidencial. Até o momento a maior concentração de dados na literatura sobre o CSR é proveniente de estudos brasileiros que se concentraram nos estados do Paraná e São Paulo. O serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) teve início em 2004 e é uma referência para diagnóstico e tratamento em toda Minas Gerais. Até o momento não houve nenhum estudo da sua casuística. Este será, portanto, o primeiro estudo realizado no serviço.

O formulário livre e esclarecido está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum indivíduo será abordado pessoalmente, recrutado ou sofrerá algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa, pois trata-se de uma pesquisa que será realizada com base na coleta de dados em os prontuários médicos, laudos de biópsia e de imuno-histoquímica.

Conclusão:

O estudo é de relevância, segue os preceitos éticos. Somos pela sua aprovação.

APROVADO EM REUNIÃO DE
CÂMARA DEPARTAMENTAL
01/12/2013



Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Subchefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Unidade Funcional Hematologia/Oncologia

UFMG

Belo Horizonte, 05 de Maio de 2014.

Vimos, por meio deste documento, fornecer parecer sobre o projeto de pesquisa “**Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG**” de interesse da Dra. Karla Emília de Sá Rodrigues e Prof. Dra. Benigna Maria de Oliveira, profissionais atuantes nesta Unidade Funcional.

Resumo do assunto:

O carcinoma de suprarenal (CSR) representa cerca de 0,2% das neoplasias malignas da infância e adolescência. A maior incidência do CSR nos primeiros três anos de vida e a associação com síndromes de câncer hereditário sugerem o papel de anormalidades genéticas constitucionais o que pode justificar a importância do aconselhamento genético e da triagem neonatal. O diagnóstico do CSR é baseado nos achados clínicos, nas dosagens hormonais e nos exames de imagem. Dentre os fatores prognósticos estão a idade avançada ao diagnóstico, tumores com volume maior que 200mL, com peso maior que 100g, invasão de vasos, ruptura da cápsula, ressecção parcial, disseminação intraoperatória e metástases são associados com menor sobrevida. O tratamento cirúrgico é a única modalidade terapêutica que, inequivocamente, tem um impacto positivo na sobrevida. Caso a ressecção cirúrgica não seja possível, outras opções terapêuticas incluem o agente adrenolítico mitotano, quimioterapia e radioterapia. Estas não parecem afetar a sobrevida de forma significativa.

*** Desenho do estudo:**

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, sem intervenção.

*** Objetivo primário:**

Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG com diagnóstico de CSR, no período de 2004 a 2015.

*** Objetivos secundários:**

- Descrever as características clínicas e laboratoriais do CSR nos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG.
- Descrever os achados anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos nestes pacientes.

*** Riscos:**

Trata-se de estudo que envolve o levantamento de dados exclusivamente a partir de prontuários médicos, laudos de biópsias e de imuno-histoquímica. Não serão realizados novos procedimentos, clínicos ou laboratoriais. Os dados serão publicados de forma agregada.


*** Benefícios:**

Até o momento a maior concentração de dados na literatura sobre o CSR é proveniente de estudos brasileiros que se concentraram nos estados do Paraná e São Paulo. O serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) teve início em 2004 e é uma referência para diagnóstico e tratamento em Minas Gerais. Até o momento não houve nenhum estudo da sua casuística, sendo, este,

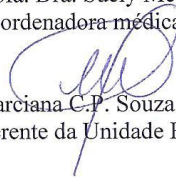
portanto, o primeiro estudo a ser realizado no serviço. Ainda, este projeto contribuirá para com o conhecimento do comportamento desse tumor, tendo em vista a sua raridade nos países desenvolvidos.

* **Parecer:**

O parecer é de que o projeto de pesquisa é **relevante** e factível de ser realizado na Unidade Funcional de Hematologia/Oncologia. O projeto propiciará um melhor conhecimento sobre a doença e sua casuística em nosso meio. Após os esclarecimentos e mudanças realizadas na metodologia, o estudo está **aprovado pela unidade funcional Hematologia/Oncologia**.


 Profa. Dra. Suely Meireles Rezende
 Coordenadora médica do Serviço de Hematologia

Suely Meireles Rezende
 Coord. Médica Serviço de
 Hematologia
 Insc. 180066 - RCO/UFMG


 Marciana C.P. Souza
 Gerente da Unidade Funcional de Hematologia

Marciana C.P. Souza
 Gerente UF Onco/Hema
 COREN-MG 79.986 - EP
 INSC. UFGM 173711



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIDADE FUNCIONAL PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL

PARECER

Referente: Projeto de pesquisa “Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG” da Profa. Benigna Maria de Oliveira.

Estamos cientes e de acordo com a realização do referido projeto de pesquisa no Serviço de Anatomia Patológica da Unidade Funcional Patologia e Medicina Laboratorial do Hospital das Clínicas da UFMG, sabendo que o mesmo não necessitará de recursos adicionais para a sua execução.

Belo Horizonte, 20 de agosto de 2015.

Rosângela F. Di Lorenzo Pires
Dra. Rosângela Fátima Di Lorenzo Pires
Gerente da Unidade Funcional Patologia e
Medicina Laboratorial

Dra. Rosângela Fátima Di L. Pires
Insc:002054
Gerente UFPML - HC/UFMG
Médica Patologia Clínica

Marcelo Antônio Pascoal Xavier
Coordenador Médico de Serviço de
Anatomia Patológica
HC/UFMG
Prof. Marcelo Antônio Pascoal Xavier
Coordenador do Serviço de Anatomia
Patológica



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 32898514.2.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Karla Emília de Sá Rodrigues**
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 11 de setembro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG"** bem como os documentos:

- o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Telma Campos Medeiros Lorentz', is written over a horizontal line.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG.

Pesquisador: KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32898514.2.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 787.256

Data da Relatoria: 09/09/2014

Apresentação do Projeto:

O carcinoma de suprarenal (CSR) representa cerca de 0,2% das neoplasias malignas da infância e adolescência. O tratamento cirúrgico é a única modalidade terapêutica que, inequivocamente, tem um impacto positivo na sobrevida. Caso a ressecção cirúrgica não seja possível, outras opções terapêuticas incluem o agente adrenolítico mitotano, quimioterapia e radioterapia. Estas não parecem afetar a sobrevida de forma significativa. Devido à escassez de dados sobre o tema na literatura nacional, o estudo tem como objetivo principal analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG com diagnóstico de CSR, no período de 2004 a 2015. Será realizado um estudo longitudinal baseado na coleta de dados em prontuários médicos, laudos de biópsia e de imunohistoquímica. Estima-se se que a população estudada consistirá em 20 pacientes. A estatística descritiva será obtida pela avaliação das frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão. Para a comparação entre o estágio da doença ao diagnóstico e as características clínicas, laboratoriais e imunohistoquímicas será utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. A comparação entre o estágio da doença ao diagnóstico e as características clínicas, laboratoriais e imunohistoquímicas será realizada por meio dos testes não-paramétricos de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis para comparar, respectivamente, duas ou mais categorias. Será

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 787.256

considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$. Os dados coletados serão utilizados para os propósitos desta pesquisa e serão apresentados em eventos científicos e na forma de artigos em periódicos especializados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG com diagnóstico de CSR, no período de 2004 a 2015.

Objetivos Secundários: 1) Descrever as características clínicas e laboratoriais do CSR nos pacientes tratados pelo serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG. 2) Descrever os achados anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos nestes pacientes. 3) Comparar o estágio de apresentação da doença com os dados clínicos, laboratoriais e imuno-histoquímicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, uma vez que o trabalho envolverá a pesquisa em dados secundários. Como benefícios, a análise do perfil dos pacientes com diagnóstico de CSR atendidos no serviço contribuirá com o conhecimento do comportamento desse tumor em nosso meio e para a literatura mundial, em vista da sua raridade nos países desenvolvidos. O melhor entendimento do comportamento clínico desse tumor poderá também contribuir com uma melhoria do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto tem mérito e relevância e poderá contribuir para o conhecimento da doença. Importante para a Oncologia Pediátrica.

As solicitações do COEP foram plenamente atendidas: foi elaborado o termo de assentimento para as crianças (TALE), conforme a resolução 466/12, com excelência de descrição da pesquisa e de utilização de linguagem apropriada para a criança. Acrescentou-se os riscos de desconforto ou constrangimento pela entrevista para obtenção do consentimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de Pesquisa Plataforma Brasil, projeto de pesquisa original, folha de rosto (devidamente preenchida e assinada pela coordenadora da pesquisa e pelo diretor da Faculdade de Medicina da UFMG), pareceres consubstanciados com aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da FMUFG, da Coordenadora Médica do Serviço de Hematologia e pela Gerente da Unidade Funcional de Hematologia (anuência do serviço onde será feita a pesquisa), registro na Depe/HC, TCLE para representantes legais com até 17 anos e 11 meses, TALE.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: coep@prpq.ufmg.br
 Telefone: (31)3409-4592

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 787.256

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo longitudinal no Hospital das Clínicas da UFMG" da Pesquisadora Profa. Dra. KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 11 de Setembro de 2014

Assinado por:

Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SJ 2005



Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 2 – Ata da defesa da dissertação do aluno

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE	
---	--	---

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO NONATO MENDONÇA LOTT MONTEIRO

Realizou-se, no dia 25 de fevereiro de 2016, às 10:00 horas, na sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada “ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO CARCINOMA DE SUPRARRENAL NA CRIANÇA: ESTUDO LONGITUDINAL NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.”, apresentada por NONATO MENDONÇA LOTT MONTEIRO, número de registro 2014652800, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Benigna Maria de Oliveira - Orientadora (UFMG), Karla Emilia de Sá Rodrigues - Coorientadora (UFMG), Ivani Novato Silva (UFMG), e Joaquim Antônio César Mota (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2016.

[Handwritten signature] 25/02/2016
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

[Handwritten signature]
Prof.^a Benigna Maria de Oliveira (Doutora)

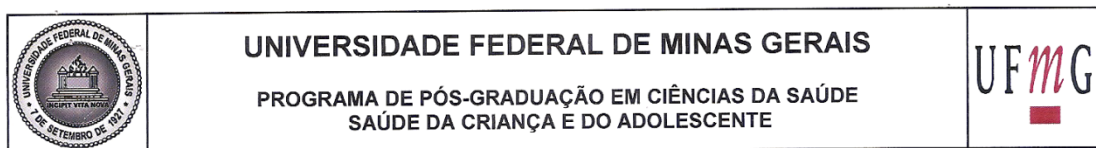
[Handwritten signature]
Prof.^a Karla Emilia de Sá Rodrigues (Doutora)

[Handwritten signature]
Prof.^a Ivani Novato Silva (Doutora)

[Handwritten signature]
Prof. Joaquim Antônio César Mota (Doutor)

Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG
 Prof. Afrânio Balthazar, 100 - 6º andar
 EP - 30130-100 - Funcionários - BH/MG

Anexo 3 – Folha de aprovação




FOLHA DE APROVAÇÃO


“ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO CARCINOMA DE SUPRARRENAL NA CRIANÇA: ESTUDO LONGITUDINAL NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.”

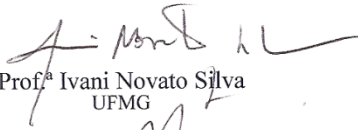
NONATO MENDONÇA LOTT MONTEIRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2016, pela banca constituída pelos membros:


 Prof.^a Benigna Maria de Oliveira - Orientadora
 UFMG


 Prof.^a Karla Emília de Sá Rodrigues - Coorientadora
 UFMG


 Prof.^a Ivani Novato Silva
 UFMG


 Prof. Joaquim Antônio César Mota
 UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2016.

Nonato Mendonça Lott Monteiro

Apêndice 1 – Levantamento - Pacientes com diagnóstico de Carcinoma de Suprarrenal – HC/UFMG

PRONTUÁRIO	
------------	--

GÊNERO	
Masculino	Feminino

DATA DE NASCIMENTO

DATA DE ADMISSÃO NO SERVIÇO

DATA DO DIAGNÓSTICO (Data da Biópsia)

NÚMERO DE REGISTRO DA BIÓPSIA NO SERVIÇO DE ANAT. PATOLÓGICA

TEMPO ENTRE A ADMISSÃO NO SERVIÇO E O DIAGNÓSTICO (SEMANAS)

IDADE AO DIAGNÓSTICO (EM ANOS)

TEMPO ENTRE A ADMISSÃO NO SERVIÇO E O INÍCIO DO TRATAMENTO (SEMANAS)

PROCEDÊNCIA

TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E A 1ª CONSULTA MÉDICA					
Até 1 Semana	2 a 4 Semanas	Entre 1 e 2 meses	Entre 2 a 4 meses	Mais de 4 meses	NI

TEMPO ENTRE A 1ª CONSULTA MÉDICA E O DIAGNÓSTICO					
Até 1 mês	1 a 2 meses	2 a 3 meses	3 a 6 meses	Mais de 6 meses	NI

TEMPO DE ESPERA POR CONSULTA ESPECIALIZADA APÓS APARECIMENTO DOS SINTOMAS					
Até 1 mês	1 a 2 meses	2 a 3 meses	3 a 6 meses	Mais de 6 meses	NI

TEMPO ENTRE A 1ª CONSULTA MÉDICA E O INÍCIO DO TRATAMENTO					
Até 1 mês	1 a 2 meses	2 a 3 meses	3 a 6 meses	Mais de 6 meses	NI

HISTÓRIA DE CÂNCER NA FAMÍLIA ATÉ PARENTES DE 2º GRAU		
SIM	NÃO	NI

EM RELAÇÃO À DOENÇA, QUAL FOI O PRIMEIRO SINTOMA

NÚMERO DE MÉDICOS CONSULTADOS ATÉ O DIAGNÓSTICO
1)
2)
3)
4)
5 ou mais)

ESPECIALIDADES DOS MÉDICOS CONSULTADOS	SIM	NÃO
Clínico		
Pediatra		
Endocrinologista		
Endocrinologista Pediátrico		
Cancerologista		
Cancerologista Pediátrico		
Cirurgião		
Outro(s)		
Qual/Quais		

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SIM	NÃO	NI
Alteração de voz			
Aumento de clitóris			
Fácie Cushingoide			
Alteração de pelos			
Acne			
Aumento de peso			
Hipertensão Arterial			
Hipertrofia Muscular			
Avanço Puberal			
Outro(s)			
Qual/Quais			

ESTADIAMENTO			
I	II	III	IV

PRESENÇA DE METÁSTASES		
SIM	NÃO	NI

LOCAIS DE METÁSTASES
1)
2)
3)
4)

PRESENÇA DE TROMBO EM VEIA CAVA		
SIM	NÃO	NI

REALIZADA IMUNOHISTOQUÍMICA AO DIAGNÓSTICO		
SIM	NÃO	NI

NUMERO DE REGISTRO DA IH NO SERVIÇO DE ANAT. PATOLÓGICA

	GRAU DE MARCAÇÃO DOS IMUNORREAGENTES			
	I	II	III	IV
Ki 67				
p 53				

EXAMES LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO	
Cortisol sérico	
Cortisol urinário	
Sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) sérico	
Testosterona sérica	
Androsterona sérica	
17-OH-progesterona sérica	
Aldosterona sérica	
Renina sérica	

EXAMES LABORATORIAIS APÓS A CIRURGIA	
Cortisol sérico	
Cortisol urinário	
Sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) sérico	
Testosterona sérica	
Androstenediona sérica	
17-OH-progesterona sérica	
Aldosterona sérica	
Renina sérica	

PESO EM GRAMAS	VOLUME EM CM ³

TRATAMENTO REALIZADO		
	SIM	NÃO
Cirurgia		
Biópsia		
Ressecção Parcial		
Ressecção Total		
Ruptura de cápsula		
Quimioterapia		
Esquema / Protocolo		
Mitotano		
Radioterapia		

FOLLOW UP - NO MOMENTO DA PESQUISA O PACIENTE ENCONTRA-SE					
Vivo sem doença	Vivo em tratamento	Vivo em cuidados paliativos	Óbito pela doença	Óbito por outro motivo	Perdido de seguimento

DATA DA ÚLTIMA CONSULTA	DATA DO ÓBITO

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os representantes legais de pacientes com até 17 anos e 11 meses

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS REPRESENTANTES LEGAIS DE PACIENTES COM ATÉ 17 ANOS E 11 MESES

Título da pesquisa: "Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG".

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidar o(a) seu(sua) filho(a) a participar da pesquisa "Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG", que será realizado neste ambulatório .

O objetivo da pesquisa é "procurar um melhor entendimento sobre o carcinoma de suprarenal em crianças, analisando as manifestações clínicas, laboratoriais e tratamento que as crianças com esta patologia apresentaram".

A participação dele(a) é muito importante e ela se dará da seguinte forma: coletaríamos os dados clínicos, laboratoriais e do tratamento que seu(sua) filho(a) apresentou e analisaríamos conjuntamente com os outros dados de outras crianças que tiveram o mesmo diagnóstico e que foram acompanhadas aqui no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG.

Gostaríamos de esclarecer que a participação dele(a) é totalmente voluntária, podendo você: recusar a participação dele(a), ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo a ele(a). Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade de seu(sua) filho(a).

Os benefícios esperados são: traçar um perfil clínico e laboratorial dos pacientes que foram acompanhados aqui no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) pela participação do(a) seu(sua) filho(a).

Este estudo foi revisado pelo seguinte Comitê de Ética em Pesquisa, formado por um grupo que se reúne para avaliar os projetos e assegurar que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas. E recebeu parecer favorável em : ____ / ____ / ____ .

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos, pode nos contactar:

Pesquisadora responsável pelo estudo: Dr^a Karla Emília de Sá Rodrigues. Telefone: (31) 3409-9207. Endereço: Ambulatório Borges da Costa / Serviço de Oncologia Pediátrica. Avenida Prof. Alfredo Balena, nº190 - Santa Efigênia. Belo Horizonte, MG

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Endereço: Av. Antônio Carlos, nº 6627. Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brazil. CEP: 31270-901. Telefone: 2590-3842. Horário de Funcionamento: 2ª a 6ª feira de 9 às 16h

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue ao(a) senhor(a).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para os Representantes Legais dos Pacientes com idade até 17 anos e 11 meses.

Título do projeto: Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG.

Eu entendi que a pesquisa é sobre o carcinoma de suprarenal na criança.

• Nome da criança/adolescente : _____

• Nome dos pais/responsáveis legais: _____

Assinatura dos pais/responsáveis legais: _____

Data: ____ / ____ / ____

• Nome da pessoa que obteve o consentimento: _____

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / ____

• Nome da pesquisadora: Karla Emília de Sá Rodrigues

Assinatura do pesquisador: _____

OBS: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será emitido em duas vias, uma para o paciente e outra para o pesquisador. Todas as páginas devem ser rubricadas e numeradas.

Apêndice 3 – Termo de Assentimento para pacientes pediátricos menores de 18 anos

Página 1 de 2

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 18 ANOS

1 – Título do estudo: Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG.

2 – Convite:

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa "Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG". Antes de decidir se quer participar, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que ele envolverá. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Se você vai participar da pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não deseja fazer parte da pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem.

Você pode discutir qualquer coisa deste formulário com seus pais, amigos ou qualquer um com quem você sentir a vontade de conversar. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir imediatamente. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que pare a qualquer momento e eu explicarei. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não participar deste estudo.

Obrigado por ler este material. Assim, vou te explicar:

3 – O que será o estudo? O estudo será uma pesquisa realizada com os pacientes que tem ou tiveram o diagnóstico de carcinoma de suprarenal e tratam ou estão em acompanhamento no HC-UFMG com a equipe da oncologia pediátrica.

4 – Qual é o objetivo do estudo? Esta pesquisa tem como objetivo analisar as alterações provocadas por esta doença nos pacientes.

5 – Por que você foi escolhido(a)? Você foi escolhido porque foi diagnosticado com carcinoma de suprarenal, doença que será estudada nesta pesquisa.

6 – Você tem que participar? Você é quem decide se quer participar ou não deste estudo. Se decidir participar, você receberá esta folha de informações e após sua leitura deverá assiná-la concordando em participar. Você não é obrigado a participar desta pesquisa. Ninguém ficará desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer "sim" agora e mudar de ideia depois e tudo continuará bem. Isso não afetará os cuidados que você recebe.

7 – O que acontecerá com você se participar? Estudaremos o que você sentia, as alterações que esta doença provocou em você, analisaremos seus resultados de exames e como foi o seu diagnóstico e tratamento.

8 – O que é exigido nesse estudo além da prática de rotina? Não será exigido nada mais de você, além do comparecimento às consultas ambulatoriais e exames de rotina.

9 – O que você tem que fazer? Você não tem que fazer nada de diferente do que já faz. Só conversaremos com você e coletaremos dados do seu prontuário médico. Você continuará a ser atendido no Serviço mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento.

10 – Quais são os possíveis benefícios de participar? A sua participação é muito importante. Esperamos que os resultados desta pesquisa possam ajudar a melhorar o entendimento, o tratamento e as chances de cura de outros pacientes que venham a ter esse diagnóstico.

11 – E se novas informações ficarem disponíveis? Caso durante a pesquisa tenhamos acesso a novas informações sobre esta doença, conversaremos com você e com seus pais sobre elas.

12 – O que acontece quando o estudo termina? Após o término do estudo, analisaremos todas as informações obtidas dos pacientes que participaram da pesquisa.

13 – A sua participação neste estudo será mantida em sigilo? Sim. Sua participação será mantida em sigilo entre os pesquisadores desta pesquisa. Os dados coletados neste trabalho serão confidenciais, assim como as informações obtidas durante o preenchimento dos questionários. O seu nome jamais será divulgado.

14 – O que acontecerá com os resultados do estudo? Os resultados do estudo serão analisados e encaminhados para publicação em uma revista científica.

15 – Contato para informações adicionais? Se você precisar de informações adicionais sobre a participação no estudo, sobre os seus direitos ou sobre possíveis efeitos adversos (ou seja, efeitos não esperados), ligue para a médica Dra. Karla Emília de Sá Rodrigues, em: serviço de oncologia pediátrica no Ambulatório Borges da Costa/UFMG - nº de telefone: (31) 3409-9107.

16 – Remunerações financeiras? Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto pela sua participação neste estudo de pesquisa.

Obrigado por ler e ouvir estas informações. Se quiser participar deste estudo, assine este Termo e devolva-o ao Médico do Estudo. Você deve guardar uma cópia com você.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PACIENTES MENORES DE 18 ANOS

Título do projeto: Aspectos clínicos e laboratoriais do carcinoma de suprarenal na criança: estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da UFMG.

Eu entendi que a pesquisa é sobre o carcinoma de suprarenal na criança.

Assinatura do paciente: _____

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____ / ____ / ____

OBS: Este termo de assentimento será emitido em duas vias, uma para o paciente e outra para o pesquisador. Todas as páginas devem ser rubricadas e numeradas.