

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**WYSTERKIMBO SILVA RODRIGUES**

**CÂNCER DA VESÍCULA BILIAR: ARTIGO DE REVISÃO**

**São Luís  
2018**

**WYSTERKIMBO SILVA RODRIGUES**

**CÂNCER DE VESÍCULA BILIAR: ARTIGO DE REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Josiel Paiva Vieira

**São Luís**

**2018**

Rodrigues, Wysterkimbo Silva.

Câncer da Vesícula Biliar: artigo de revisão / Wysterkimbo Silva Rodrigues. – São Luís, 2018.

39 f.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Josiel Paiva Vieira.

Artigo (Graduação) - Universidade Federal do Maranhão, Curso de Medicina, 2018.

1. Câncer da Vesícula Biliar. 2. Neoplasia da Vesícula Biliar.  
3. Tumor da Vesícula Biliar. I. Vieira, Josiel Paiva. II. Título.

CDU: 616-006.6:616.366

**WYSTERKIMBO SILVA RODRIGUES**

**CÂNCER DA VESÍCULA BILIAR: ARTIGO DE REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão para  
obtenção do grau de Médico.

Aprovado em    /    /

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Josiel Paiva Vieira (Orientador)**  
**Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof. Dr. Orlando José dos Santos (Examinador I)**  
**Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof. Me. Artur Serra Neto (Examinador II)**  
**Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof<sup>a</sup>. Ma. Adriana Lima dos Reis Costa (Examinador III)**  
**Universidade Federal do Maranhão**

*Ao meu amado e inesquecível avô,  
Paulino Ramos*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar e sempre a Deus, pois ele é o fundamento de tudo e por sua graça que me alcança todos os dias. Agradeço a minha família, por acreditar e me incentivar sempre.

Agradeço aos meus pais, Roberval Costa Rodrigues e Maria Raimunda Silva Rodrigues, pois de poucos recursos que tinham construíram junto comigo esse sonho. Ao meu tio Teotônio Rodrigues *in memoriam*, por me incentivar e criar em mim o sentimento que tudo na vida é possível.

Agradeço aos meus irmãos, por toda ajuda dispensada e pelos conselhos de sempre persistir. Agradeço aos meus sogros, Carlos Augusto Rabelo e Maria Perpetuo Socorro pelo apoio.

Agradeço a minha noiva Valeria Leitão, por estar ao meu lado, tornar meus dias melhores e acreditar que juntos podemos mais.

Agradeço a todos os professores por compartilhar dos seus conhecimentos e em especial ao Professor Doutor Josiel Paiva Vieira e a Professora Ma. Adriana Lima dos Reis Costa.

Agradeço a todos os pacientes, enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais funcionários de todos os hospitais por onde passei.

Agradeço aos amigos de infância e os amigos do CINDACTA I e DTCEA-SL e os amigos do curso de medicina e em especial os da Turma 96- UFMA.

Agradeço a bibliotecária do ILA (UFMA), pela disponibilidade e auxílio na busca da literatura e a Poliana Beckman pela ajuda dispensada.

***“Consagre ao Senhor tudo o que faz, e os seus planos serão bem sucedidos”***

**(Salomão - Provérbios 16:3)**

# **CÂNCER DA VESÍCULA BILIAR: ARTIGO DE REVISÃO**

GALLBLADDER CANCER: REVIEW ARTICLE

**WYSTERKIMBO SILVA RODRIGUES<sup>1</sup>**

**JOSIEL PAIVA VIEIRA<sup>2</sup>**

---

<sup>1</sup>Wysterkimbo Silva Rodrigues. Acadêmico do 12º período do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Email: [wysterkimbo@gmail.com](mailto:wysterkimbo@gmail.com). Telefone para contato (98)9818007992.

<sup>2</sup> Doutor em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestre em Ciência da Saúde (UFMA). Professor Adjunto III da Universidade Federal do Maranhão. Chefe do Departamento de Medicina II. Coordenador do Internato em Clínica Cirúrgica. Email: [Josiel.pv@ufma.br](mailto:Josiel.pv@ufma.br).

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer da vesícula biliar, dentre as neoplasias do trato gastrointestinal é a quinta mais comum e é responsável por 80-95% dos cânceres do trato biliar. É uma doença altamente letal e silenciosa, com uma sobrevida global em 5 anos inferior a 5% e sobrevida média de 6 meses. **OBJETIVO:** Este artigo de revisão enfoca e explora os fatores de risco, a epidemiologia, a etiologia, o tratamento e o diagnóstico para o carcinoma da vesícula biliar. **MÉTODOS:** Trata-se de um artigo de revisão sobre câncer da vesícula biliar. A busca de artigos incluiu pesquisa em base eletrônica - PUBMED e livros que fazem referência ao tema. Para a busca utilizou-se descritores em inglês e espanhol. O período de abrangência foi entre janeiro de 2012 a março de 2018: **REVISÃO DA LITERATURA:** A vesícula biliar é uma estrutura de aspecto piriforme, que se situa numa fossa na superfície inferior do fígado com comprimento entre 7 e 10 cm e capacidade média de 30 a 50 ml. É dividida em colo, infundíbulo ou bolsa de Hartmann, corpo e fundo. A epidemiologia nos mostra uma diferença entre grupos etários e maior prevalência em certas regiões do mundo e em mulheres. O principal fator etiológico é a colelitíase. Exames laboratoriais e de imagem ajudam no diagnóstico dos pacientes com queixas abdominais vagas. O único tratamento curativo é a cirurgia, mas pode-se lançar mão de quimiorradioterapia e terapia paliativa para aqueles pacientes em que o câncer não pode ser ressecado. **CONCLUSÃO:** Faz necessário o desenvolvimento de estratégias que busquem a prevenção primária e o diagnóstico precoce através de uma triagem para aqueles grupos de risco.

**Palavras-chave:** Câncer da Vesícula Biliar. Neoplasia da Vesícula Biliar. Tumor da Vesícula Biliar.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gallbladder cancer among neoplasms of the gastrointestinal tract is the fifth most common and responsible for 80-95% of cancers of the biliary tract. It is a highly lethal and silent disease with a 5-year overall survival of less than 5% and an average survival of 6 months. **OBJECTIVE:** This review focuses on and explores risk factors, epidemiology, etiology, treatment and diagnosis for primary gallbladder carcinoma. **METHODS:** This is a literature review article on gallbladder cancer. The search for articles included electronic base search \_ PUBMED and books that refer to the topic. For the search it was used descriptors in English and Spanish. The period of coverage was between January 2012 and March 2018: **LITERATURE REVIEW:** The gallbladder is a piriform aspect structure, located in a fossa on the lower surface of the liver with a length between 7 and 10 cm and an average capacity of 30 to 50 ml. It is divided into colon, infundibulum or Hartmann pouch, body and bottom. Epidemiology shows us a difference between age groups and greater prevalence in certain regions of the world and in women. The main etiologic factor that induces the appearance of gallbladder cancer is cholelithiasis. Laboratory and imaging tests help diagnose patients with vague abdominal complaints. The only treatment is surgery, but chemoradiotherapy and palliative therapy can be used for those patients in whom the cancer cannot be resected. **CONCLUSION:** It is necessary to develop strategies that seek primary prevention and early diagnosis through screening for those at risk groups.

**Keywords:** Gallbladder Cancer. Gallbladder Neoplasm. Gallbladder Tumor.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Anatomia</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>19</b>
<b>4.4</b>	<b>Patogênese</b>	<b>20</b>
<b>4.5</b>	<b>Apresentação Clínica</b>	<b>21</b>
<b>4.6</b>	<b>Estadiamento</b>	<b>21</b>
<b>4.7</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>23</b>
<b>4.8</b>	<b>Tratamento</b>	<b>24</b>
<b>4.9</b>	<b>Terapia Adjuvante</b>	<b>26</b>
<b>4.10</b>	<b>Prognóstico</b>	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>29</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>30</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer da vesícula biliar é o tumor maligno mais comum e mais agressivo do trato biliar, sendo responsável por 80% a 95% das neoplasias<sup>1</sup>. Foi descrito pela primeira vez por Maximillian de Stoll em 1777 e a primeira ressecção hepática por esta neoplasia coube a Keen. É pouco frequente nos países desenvolvidos, sendo mais comum em países em desenvolvimento. As populações da Europa Central e Norte, da Índia e Chile têm as maiores incidências quando comparadas com a dos EUA<sup>2</sup>.

Muitos pacientes são diagnosticados incidentalmente logo após colecistectomia videolaparoscópica ou através de avaliação anatopatológica.<sup>3</sup>A maioria das causas dos adenocarcinomas da vesícula biliar são decorrentes da inflamação da mucosa, podendo estar associada também, a fatores genéticos; ambientais; infecção crônica; exposição ambiental; substâncias químicas específicas; metais pesados e fatores dietéticos<sup>4</sup>.

O diagnóstico do câncer da vesícula biliar se confunde com a cólica biliar ou a coleliscistite crônica. Dor persistente e massa palpável no quadrante superior direito do abdome, icterícia, náusea e perda de peso, são os sinais e sintomas mais comuns. Exames de imagem auxiliam no diagnóstico e na localização de áreas de metástase à distância<sup>5,6</sup>.

O câncer da vesícula biliar por ser uma doença silenciosa e ter o seu diagnóstico tardio, tem um prognóstico ruim. Os fatores prognósticos tem grande importância, pois são preditores de sobrevida após a ressecção<sup>7</sup>. A ressecção cirúrgica radical é a única forma de tratamento, porém, menos de 10% dos pacientes são operados no estágio inicial da doença<sup>8</sup>.

O objetivo deste trabalho é revisar os aspectos atuais mais relevantes a respeito do diagnóstico, estadiamento, tratamento cirúrgico e terapia adjuvante do câncer da vesícula biliar.

Considerando o fato de existir um retardo no diagnóstico do câncer da vesícula biliar e conseqüentemente no tratamento cirúrgico, o que impacta desfavoravelmente no prognóstico, este trabalho se justifica, no sentido de trazer à

comunidade médica, um estudo de atualização e alertar para a importância do diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico radical.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de revisão sobre câncer da vesícula biliar, através de periódicos encontrados no PUBMED, uma das principais bases de dados na área da saúde, além livros-texto clássicos que tratam do tema. Para tanto, utilizou-se os descritores: “câncer da vesícula biliar”, “neoplasia da vesícula biliar” e “tumor da vesícula biliar”. O período de abrangência da pesquisa foi compreendido entre janeiro de 2012 a março de 2018. Para a busca dos artigos, foi utilizada a língua inglesa e espanhola.

Para refinar a busca, foram acrescentados os termos: classificação, epidemiologia, prevenção, etiologia e tratamento, sendo encontrados, inicialmente, 184 artigos. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados, sendo selecionados ao final, 38 artigos, os quais preencheram os critérios de inclusão.

Foram incluídos integralmente, artigos de revisão da literatura, estudos de caso, série de casos, caso-controle, coorte revisões sistemáticas, conforme os descritores e publicados nos últimos 5 anos, sendo excluídos aqueles que não atenderam aos objetivos da pesquisa.

### 3 RESULTADOS

Estudos de câncer da vesícula biliar selecionados na base de dados (PUBMED), de acordo com os descritores estabelecidos e publicados nos últimos 5 anos, conforme demonstrados na tabela abaixo.

<b>Artigo</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Revista</b>	<b>Desenho</b>	<b>Conclusão</b>
Exploring the diagnosis markers for gallbladder cancer based on clinical data	Khanna, Menka. 2013	Journal of clinical and diagnostic research	Revisão de literatura	Idade, TB, ALP e CA125 podem ser usados como fatores auxiliares de diagnóstico do GBC.
Acute cholecystitis as a rare presentation of metastatic breast carcinoma of the gallbladder: A case report and review of the literature	Abdelilah, 2014	Pan African medical journal	Revisão de Literatura	Os sintomas de colecistite aguda / crônica ou dor hipocondrial direita em um paciente com história de carcinoma de mama devem levantar a suspeita de doença metastática da vesícula biliar que deve ser tratada adequadamente, pois pressagia um mau prognóstico
Surgical Approaches to Advanced Gallbladder Cancer: A 40-Year Single-Institution Study of Prognostic Factors and Resectability	Higuchi, Ryota 2014	Annals of Surgical Oncology	Observacional	Nossa experiência em conjunto com estudos publicados sugere que a cirurgia radical e a quimioterapia adjuvante podem melhorar o prognóstico
Is Laparoscopy Contraindicated for Gallbladder Cancer? A 10-Year Prospective Cohort Study.	J. Wernberg, D 2014	Journal of the American College of Surgeons	Coorte	Os resultados oncológicos favoráveis a longo prazo demonstrados neste estudo confirmam a segurança oncológica da colecistectomia laparoscópica, incluindo linfadenectomia laparoscópica em pacientes selecionados com GBC
Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea	Lee, S E 2014	Ann Surg Oncol	Multicentro	Não houve superioridade da colecistectomia ampliada sobre colecistectomia simples no aspecto de sobrevida e recorrência, especialmente no câncer de vesícula biliar T1b. Além disso, a eficácia da linfadenectomia regional para fins terapêuticos permanece questionável. Portanto, a colecistectomia simples poderia ser recomendada como estratégia cirúrgica do câncer de vesícula biliar em T1.
Predictive factors for incidental gallbladder dysplasia and carcinoma	Solaini, Leonardo. 2014	Journal of Surgical Research	Observacional	IGBD e IGBC são achados histológicos incidentais bastante comuns após colecistectomia por doença dos cálculos

				<p>biliares. Ao considerar a colecistectomia, os dados demográficos dos pacientes, em particular idade e raça, devem sempre ser considerados, pois isso pode ajudar o cirurgião e o patologista a instituir o tratamento apropriado.</p>
Updates on Gallbladder Cancer Management	Kakaei, F. 2014	Updates in Surgery	Revisão de Literatura	<p>A gemcitabina-cisplatina é o tratamento padrão para doenças em estágio avançado. Pacientes com GBC incidentalmente diagnosticados devem ser re-resssecados para a doença T1b, T2 ou T3. A presença de doença residual está associada à diminuição da sobrevida. A laparoscopia diagnóstica deve ser usada em pacientes selecionados para evitar laparotomia desnecessária. A hepatectomia maior e a excisão do ducto biliar comum só devem ser realizadas em casos selecionados. O padrão atual de tratamento para terapia adjuvante inclui 6 meses de capecitabina oral. O câncer de vesícula biliar continua a levar altas taxas de mortalidade devido ao seu curso agressivo e disseminação precoce. Desenvolvimentos recentes na estratificação de risco pré-operatória, ressecção cirúrgica e quimioterapia moldaram grandemente o manejo dessa malignidade na era atual.</p>
Gallbladdercancer.	Wernberg, Jessica A. 2014	Surgical Clinics of North America	Revisão de Literatura	<p>Deve-se primeiramente criar estratégias focadas no diagnóstico precoce e no prognóstico para uma melhor estratégia do tratamento</p>
Surgical treatment of gallbladder carcinoma: a critical review	Kakaei, Farzad. 2015	Updates in Surgery	Revisão de literatura	<p>Mostra a importância do rastreio diagnóstico através do perfil de risco pessoal de acordo com fatores de risco genético e ambientais conhecidos</p>
Modifiable factors and genetic predisposition associated with gallbladder cancer. A concise review	Lieb, Roman. 2015	Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	Revisão de literatura	<p>Mostra os gatilhos genéticos e ambientais no desenvolvimento do câncer de vesícula biliar</p>
Gallbladder neuroendocrine carcinoma: Report of 10 cases and comparision of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma	Chen, Chen. 2015	International Journal of Clinical and Experimental Pathology	Observacional	<p>A combinação de ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia aumentam a sobrevida do paciente, mas não há, estudos adicionais com maior tamanho de amostra são necessários</p>

Clinical and pathological features of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract and gallbladder	Bennett, Sean. 2015	HPB	Revisão de Literatura	Na patologia, a maioria dos pacientes tem carcinoma invasivo, garantindo uma ressecção radical.
Carcinossarcoma of the Gallbladder: A Case Report and Review of the Literature	Yoon, Yoo-Seok. 2015	Journal of clinical and diagnostic research		Os autores recomendam que se faça um esforço para melhorar os resultados cirúrgicos.
Neuroendocrine Carcinoma of Gall Bladder: A Series of 19 Cases with Review of Literature	Kamboj, Meenakshi. 2015	Journal of Gastrointestinal	Revisão de Literatura	É necessário conceber modalidades de tratamento direcionadas mais eficazes, a fim de aumentar a sobrevida dos pacientes.
Evaluation of Adjuvant Radiation Therapy for Resected Gallbladder Carcinoma: A Multi-institutional Experience	Wang, Jingya. 2015	Annals of Surgical Oncology	Estudo multicentro	A radiação adjuvante oferece benefício se associado a uma terapêutica eficaz
Serum vascular endothelial growth factors C and D as forecast tools for patients with gallbladder carcinoma	Liu, Min-Chao. 2015	Tumor Biology	Observacional	O nível de SVEGF-C, VEGF-C e LVD estão relacionados ao LNM e ao mau prognóstico em pacientes com CCR. SVEGF-C pode ser um biomarcador para LNM em CRC
Clinical outcomes of small cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder	Yun, S P. 2015	World J Gastroenterol	Observacional	A estratégia para o tratamento de pacientes com GB-NEC-SCC deve ser semelhante à utilizada para o tratamento do GB-adenocarcinoma, incluindo colecistectomia radical e ressecção hepática.
Surgery for recurrent biliary tract cancer: A single-center experience with 74 consecutive resections	Takahashi, Yu. 2015	Annals of Surgery	Observacional	Ressecção cirúrgica para BTC recorrente pode ser realizada com segurança e oferece uma melhor chance de sobrevida a longo prazo em pacientes selecionados
Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location	Lee, Huisong. 2015	Annals of Surgical Oncology	Observacional	Em pacientes com câncer de vesícula biliar em T2, a ressecção hepática é recomendada quando há invasão tumoral do leito ou pescoço da vesícula biliar. No entanto, nem sempre é necessário em pacientes selecionados com câncer de vesícula biliar do lado peritoneal.
Promoter hypermethylation of SHOX2 and SEPT9 is a potential biomarker for minimally invasive diagnosis in adenocarcinomas of the biliary tract	Branchi, V; Yang, 2016	Clinical Epigenetics	Observacional	SHOX2 e SEPT9 servem como um biomarcador sinimamente invasivos no diagnóstico e terapia do câncer
Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gallbladder cancer: a multi-institution	Margonis, Georgio 2016	HPB	Observacional	2/3 dos pacientes com recidiva após re-ressecção e melhor a sobrevida com a terapia adjuvante.

analysis from the US Extra-hepatic Biliary Malignancy Consortium				
Can gallbladder polyps predict colorectal adenoma or even neoplasia? A systematic review	Stergios, Konstantinos 2016	international Journal of Surgery	Revisão de literatura	A presença de pólipos na vesícula biliar como fator de risco para neoplasia
Advances in biomarkers of biliary tract cancers	Hu Jun, 2016	Biomedicine and Pharmacotherapy	Revisão de literatura	Mostra a importância e os avanços dos biomarcadores no prognóstico e tratamento do câncer de vesícula biliar.
Expression and clinicopathological significance of estrogen and progesterone receptors in gallbladder cancer.	Gupta Vishal 2016	Gastrointestinal Cancer Research	Metanálise	Os hormônios sexuais femininos desempenham um papel importante na carcinogênese da vesícula biliar.
Tumoral versus flat intraepithelial neoplasia of pancreatobiliary tract, gallbladder, and ampulla of Vater	Jang, Kee-Taek 2016	Archives of Pathology and Laboratory Medicine	Revisão de literatura	Caso incomum da transformação de adenomioma em carcinoma.
An Unusual Case of Noninvasive Adenocarcinoma Arising in a Localized Adenomyoma of the Gallbladder and Review of Literature	Patel, Smita, 2016	International Journal of Surgical Pathology	Observacional	Colecistectomia ampliada é o tratamento para o câncer em T2 e a colecistectomia simples com dissecação linfonodal regional para tumores do lado da serosa.
Effects of surgical methods and tumor location on survival and recurrence patterns after curative resection in patients with T2 gallbladder cancer	Jung, woohyun, 2016	International Journal of Surgical Pathology	Observacional	Em conclusão, os achados deste estudo sugerem papel importante das variantes genéticas na suscetibilidade, prognóstico, e os resultados de sobrevivência.
Association of cancer stem cell markers genetic variants with gallbladder cancer susceptibility, prognosis, and survival	Yadav, Anu 2016	International Journal of Surgical Pathology	Caso controle	O artigo faz referências a abordagens diagnósticas e terapêuticas atuais para esse raro câncer gastrointestinal
Surgery for recurrent biliary carcinoma: Results for 27 recurrent cases	Noji, Takehiro	World Journal of Surgical Oncology	Observacional	A ressecção ofereceu melhor sobrevida aos pacientes
Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study	Surg, Ann.2016	Ann Surg	Estudo multicêntrico	Após a ressecção curativa do câncer de vesícula biliar em T2, a localização do tumor prediz o padrão de recorrência e sobrevida
Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic	Tian, Yuan Hu	World Journal of Surgery	Observacional	O diagnóstico precoce, a avaliação perioperatória metódica e a cirurgia precisa são fatores essenciais para obter bons

cholecystectomy				resultados no tratamento do IGBC
Prognostic Factors for Operated Gallbladder Cancer	Oven Ustaalioglu	Journal of Gastrointestinal Cancer	Observacional	Nossos resultados mostraram que o diagnóstico incidental ou cirurgia complementar não estava relacionado com DFS ou OS, mas o estágio foi apenas um fator prognóstico independente para OS e DFS em câncer de vesícula biliar ressecado.
Surgical treatment for gallbladder cancer – a systematic literature review	Eilard, MalinSternby. 2017	ScandinavianJournalofGastroenterology	Revisão de Literatura	Os dados indicam que o prognóstico pode ser melhorado se a ressecção hepática e a ressecção de linfonodos forem realizadas em pacientes com estágio tumoral T1b ou superior. Não há evidência que suporte a ressecção do ducto biliar ou dos órgãos adjacentes, se não for necessário, a fim de alcançar a radicalidade.
Surgical Management of Gallbladder Cancer	Kasumova, Gyulnara	AnnalsofSurgery	Observacional	A terapia adjuvante prolonga a sobrevida após a ressecção de tumores T2 / T3. A colecistectomia simples com terapia adjuvante parece ser superior à ressecção prolongada isolada em curto prazo e pode servir como uma alternativa potencial à re-ressecção em indivíduos selecionados de alto risco.
Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma	Shukla, SanjeevKumar 2017	AnnalsofSurgery	Revisão de literatura	O prognóstico geralmente é extremamente ruim e melhorias na ressecção cirúrgica dessa abordagem precisam ser reavaliadas, enquanto o papel da quimioterapia e radioterapia permanece controverso.
Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update	Sharma, Aarti. 2017	World JournalofGastroenterology	Revisão de literatura	A icterícia e dor são sintomas de prognóstico desanimador. Do ponto de vista cirúrgico, o câncer de vesícula biliar pode ser suspeitado no pré-operatório, identificado no intraoperatório ou descoberto incidentalmente na patologia cirúrgica final.
Survival of surgery for recurrent biliary tract cancer: A single-center experience and systematic review of literature	Miyazaki, Yoshihiro. 2018	Japanese Journal of Clinical Oncology	Revisão de Literatura	Cirurgia para câncer do trato biliar recorrente pode prolongar a sobrevida em pacientes com tempo de recorrência $\geq 1$ ano.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Anatomia

A vesícula biliar é uma estrutura de aspecto piriforme, está aderida à superfície inferior do fígado ao longo dos segmentos IV e V e é envolvida por ele em várias partes de sua circunferência. Seu comprimento está compreendido entre 7 e 10 cm e tem uma capacidade média de 30 a 50 mL que pode se distender em caso de obstrução até 300 ml. É dividida em colo, infundíbulo ou bolsa de Hartmann, corpo e fundo<sup>9,10</sup>.

A parede da vesícula biliar é composta de mucosa, uma camada muscular de tecido conjuntivo perimuscular e serosa na superfície peritoneal. Tipicamente o ducto cístico se une aos ductos biliares principais, definindo a junção dos ductos hepáticos e biliares comuns. A irrigação arterial predominantemente é feita pela artéria cística que é ramo da artéria hepática e ela se divide ao atingir o colo da vesícula em ramos anterior e posterior. A rede venosa é feita pela veia cística que desemboca diretamente na veia cava ou de pequenos vasos que drenam diretamente no fígado. É innervada pelo nervo vago e ramos simpáticos do plexo celíaco<sup>11,12</sup>.

### 4.2 Epidemiologia

O câncer de vesícula biliar é a quinta causa mais comum de neoplasias do trato gastrointestinal<sup>13</sup>, representando 80% a 95% dos cânceres das vias biliares em todo o mundo e a primeira causa de morte relacionada ao câncer em mulheres no Chile<sup>14</sup>. Apresenta uma distribuição e variação geográfica incomum em todo o mundo. A justificativa para essa variação provavelmente reside em diferenças na exposição ambiental e na predisposição genética intrínseca à carcinogênese e fatores sócio-econômicos que fazem com que haja um diagnóstico tardio<sup>15</sup>.

Tem uma incidência nitidamente mais alta em certos grupos e áreas demográficas, mais observada em países da América do Sul. Embora o câncer da vesícula biliar seja mais comum em mulheres, com uma taxa de três mulheres para cada homem, em alguns países como a Coreia, Islândia e Costa Rica, a maior taxa de mortalidade tem sido relatada em homens<sup>16</sup>. A grande maioria dos pacientes tem

mais de 40 anos de idade, sendo mais comum em caucasianos do que em negros e a incidência aumenta com a idade<sup>17,18</sup>.

No Brasil, não há estudos populacionais que analisem a incidência do câncer de vesícula biliar. Há, no entanto, alguns estudos de prevalência e de diagnóstico incidental, com resultados diferentes quando comparados entre si<sup>19,20</sup>. Desta forma, a real incidência do câncer de vesícula biliar permanece desconhecida<sup>21</sup>.

### 4.3 Fatores de Risco

Os fatores de risco para o câncer da vesícula biliar podem ser divididos em várias categorias, tais como: fatores demográficos, anormalidades da vesícula biliar, processos inflamatórios, exposição a substâncias tóxicas, infecções, causas genéticas e doenças autoimunes<sup>22</sup>.

Os fatores demográficos incluem idade avançada, sexo feminino, obesidade, populações sul-americanas, indiana, paquistanesa, japonesa, coreana, caucasianos, indígenas, mexicanos, americanos e predisposição genética<sup>23</sup>.

Em relação à exposição a substâncias tóxicas podem ser implicados metais pesados como o radônio, produtos ricos em radicais livres, alimentos contaminados com micotoxinas, o tabagismo, medicamentos como o metildopa, contraceptivos orais e a isoniazida e hormônios como o estrogênio<sup>24,25</sup>.

A inflamação crônica da mucosa associada à colelitíase é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento do câncer da vesícula biliar, pois provocam repetidas tentativas de proliferação tecidual, liberam citocinas e fatores de crescimento o que predispõe às células a displasia acarretando à transformação oncogênica<sup>26, 27</sup>.

Um padrão de calcificação da vesícula biliar em porcelana, restrita a mucosa ou intramural incompleta, pode estar associada ao câncer da vesícula biliar, devido à inflamação<sup>28</sup>, porém, estudos recentes demonstraram uma baixa associação<sup>29</sup>.

A colonização bacteriana crônica apresenta um risco de malignidade do trato biliar. Os organismos mais implicados são Salmonelas, por exemplo, *S. typhi* e *S. paratyphi* e Helicobacter, por exemplo, *H. bilis spp.* Eles liberam citotoxinas e

proteínas de superfície que estão envolvidas na patogênese do câncer da vesícula biliar<sup>30</sup>.

Há uma associação entre a presença de pólipos maiores que 10 mm, idade acima de 50 anos de idade e o risco de desenvolver câncer da vesícula biliar. Estudos demonstraram que lesões poliplóides maiores, são mais propensas, porém, há poucos relatos de pólipos benignos associados à neoplasia<sup>31</sup>.

A junção anômala do ducto pancreatobiliar, uma malformação congênita na qual há alteração no fluxo de drenagem das secreções pancreáticas, leva a alterações malignas da mucosa, acarretando um risco para desenvolvimento da neoplasia<sup>32</sup>.

Doenças auto-imunes, tais como, Crohn, Anemia Perniciosa, Doença Celíaca, Colite Ulcerosa e algumas doenças do tecido conjuntivo como Polimiosite e dermatomiosite são associadas a um risco maior para o câncer da vesícula biliar<sup>33</sup>.

A obesidade e a síndrome metabólica com níveis de glicemia elevados, têm sido associadas como fatores de risco aumentado para desenvolvimento de neoplasia da vesícula biliar, pois promovem a formação de cálculos, que conseqüentemente estão entre os fatores etiológicos e de risco<sup>34</sup>.

#### **4.4 Patogênese**

O desenvolvimento do câncer de vesícula biliar ocorre ao longo de um período de 5 a 15 anos, com alterações teciduais, incluindo metaplasia, displasia, carcinoma *in situ* e câncer invasivo<sup>35</sup>. A inflamação crônica é o principal fator na etiologia da carcinogênese, pois causa alterações genéticas, liberação de fatores de crescimento, citocinas e causam proliferação tecidual. A anatomia e a histologia da vesícula biliar favorecem a disseminação da doença devido à ausência de serosa na interface com o fígado, favorecendo a infiltração do câncer. O câncer pode surgir no fundo da vesícula biliar (60%), no corpo (30%) ou no colo (10%)<sup>29</sup>.

A disseminação do câncer da vesícula biliar ocorre por meio de quatro vias: invasão local do fígado ou outras estruturas próximas; disseminação linfática; disseminação peritoneal e disseminação hematogênica. A extensão direta, tipicamente envolve o fígado (segmentos IV e V), ducto biliar, duodeno, cólon, parietal e / ou vísceras abdominais. A metástase hepática é mais freqüentemente, resultado da invasão direta do fígado e do trato portal<sup>36</sup>.

A patogênese molecular resulta de uma acumulação de mutação, levando à malignidade. As informações atuais existentes sobre alterações genéticas e moleculares no câncer de vesícula biliar ainda são muito limitadas, mas estão nos oncogenes, genes supressores de tumor, na instabilidade de microssatélites e metilação de áreas promotoras de genes<sup>6, 31</sup>.

O gene supressor tumoral (TP53) tem vários mecanismos de função anticancerígena, desempenhando papel significativo na manutenção da integridade do genoma, apoptose, estabilidade genômica e inibição da angiogênese. A perda da função TP53 permite sobrevivência desregulada de células anormais geneticamente comprometidas, que podem levar à conversão neoplásica mais tarde<sup>37</sup>.

#### 4.5 Apresentação Clínica

A apresentação clínica do câncer da vesícula biliar é semelhante à cólica biliar ou colecistite crônica. Os sintomas mais comuns e queixas são: colangite, obstrução intestinal, mal-estar, dor persistente no quadrante superior direito, com ou sem irradiação, febre, icterícia, náusea, vômito, prurido, hematêmese, melena, massa abdominal palpável, ascite, e perda de peso. Em alguns pacientes sintomas abdominais vagos frequentemente mascaram uma forma mais avançada da doença, acarretando em atraso no diagnóstico, pior prognóstico e possível irrecuperabilidade da doença. Há também a presença de sintomas extra- abdominais, quando os pacientes apresentam metástases à distância<sup>36,38</sup>.

#### 4.6 Estadiamento

O estadiamento do câncer da vesícula biliar, baseado nas diretrizes do **American Joint Committee on Cancer (AJCC)**, **União Internacional para o Controle do Câncer (UICC)** e na classificação tumoral, linfonodo e metástase (TNM), enfoca a invasão tumoral, a extensão da disseminação da doença e determina as opções de tratamento<sup>39,40</sup>.

Segundo os critérios do **American Joint Committee on Cancer (AJCC)**, a fase I é quando o tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular. A fase II é marcada pela perfuração da serosa e / ou envolvimento de órgãos ou estruturas adjacentes. A invasão tumoral de T1 a T3 com qualquer envolvimento nodal é

automaticamente classificada como estágio II. Ambos os estágios I e II são potencialmente ressecáveis com intenção curativa. O estágio III geralmente indica doença local irresssecável, como consequência da invasão vascular ou do envolvimento de múltiplos órgãos adjacentes. O estágio IV representa a não ressecabilidade devido a metástases à distância<sup>7</sup>. Conforme ilustrado no quadro abaixo.

Sistema de estadiamento UICC / AJCC TNM de câncer da vesícula biliar (7ª ed.)

<b>A Categoria T refere-se ao tumor original (primário)</b>
<b>TX</b> – Tumor primário não avaliável
<b>T0</b> – Sem evidência de tumor primário
<b>Tis</b> - Carcinoma in situ (tumor inicial que ainda não disseminou para os tecidos adjacentes)
<b>T1</b> – Tumor invade a camada submucosa T1a – Invade a lâmina própria T1b – Invade a Camada Muscular
<b>T2</b> – Tumor invade a camada muscular própria
<b>T3</b> – Tumor que invade além da camada muscular própria, sem ultrapassar a subserosa
<b>T4</b> – Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
<b>A Categoria N traduz se o tumor já atingiu ou não os gânglios linfáticos na proximidade da lesão.</b>
<b>NX</b> – Gânglios linfáticos não avaliáveis.
<b>NO</b> – Sem envolvimento de gânglios linfáticos da região (cancro não encontrado nos gânglios linfáticos)
<b>N1</b> – Envolvimento de um gânglio linfático da região
<b>N2</b> – Envolvimento de 2 ou 3 gânglios linfáticos da região
<b>N3</b> - Envolvimento de 4 ou mais gânglios linfáticos da região
<b>A Categoria M traduz se há ou não metastatizaçãodistância (disseminação do cancro para outras regiões do corpo).</b>
<b>MO</b> – Sem metástases à distância (cancro não disseminado para outras regiões do corpo)
<b>M1</b> – Metástases à distância (cancro disseminado para outras regiões do corpo)

American Joint Committee on Cancer. Gallbladder. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2017: 303

## 4.7 Diagnóstico

O diagnóstico do câncer da vesícula biliar é feito, na maioria dos casos, em estágios avançados da doença, com doença metastática em 40-75% dos pacientes<sup>41</sup>. Quando os pacientes procuram o cirurgião, apresentam um dos três cenários clínicos: suspeita de malignidade antes de qualquer procedimento; tumor maligno encontrado no momento da colecistectomia por doença benigna presumida; exame anatomopatológico positivo para neoplasia diagnosticada incidentalmente após colecistectomia simples<sup>38</sup>.

Exames laboratoriais podem ser solicitados para avaliar a função hepática e os níveis de bilirrubina no sangue. Pode-se lançar mão também, de exames como albumina, fosfatase alcalina, Aspartato Transaminase (AST), Alanina Transaminase (ALT), Gama Glutamil transpaptidase (GGT), que alterados podem significar problemas na vesícula biliar e via biliar principal<sup>42,43</sup>.

Marcadores tumorais como o CEA e CA 19-9 são frequentemente, (mas nem sempre), encontrados em pacientes com câncer da vesícula biliar. Normalmente, os níveis séricos destes marcadores estão altos, apenas quando a doença se encontra em estágio avançado, porém, são úteis para o seguimento dos pacientes em tratamento<sup>44</sup>.

A tomografia helicoidal de fase dupla, realizada frequentemente no pré-operatório, determina a ressecabilidade da vesícula biliar com alta precisão, em até 93%<sup>45</sup>. A tomografia também é capaz de diagnosticar metástase hepática, linfonodal e à distância. Na vesícula biliar, a lesão pode ser vista como uma irregularidade, ruptura da parede e invasão em segmentos 4b /5 do fígado<sup>46</sup>.

A tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (FDG-PET) captura a captação de fluorodeoxiglicose pelas células tumorais. A PET é útil na diferenciação entre doença maligna e doença benigna<sup>6,47</sup>.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é atualmente, a modalidade de melhor acurácia para o estadiamento para o câncer da vesícula biliar. Permite imagens precisas e de alta resolução. Serve para o planejamento da cirurgia, se há invasão e se os linfonodos próximos estão infartados. O ultrassom endoscópico, também, pode ser usado para guiar biopsia linfonodal com agulha<sup>36</sup>.

A ressonância magnética (RM) fornece imagens detalhadas dos tecidos moles do corpo e usa contraste (gadólíneo) para melhor visualização dos detalhes,

importante para diagnóstico diferencial entre tumor benigno de um câncer da vesícula<sup>44</sup>.

A colangiografia é importante para identificar obstrução, estenose ou dilatação das vias biliares por algum tipo de tumor, sendo útil também, para o planejamento cirúrgico. Ela pode ser dividida em Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e colangiografiatrans-hepática percutânea (PTC). A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é uma técnica não invasiva e não requer uso de contraste. A desvantagem é que por meio dessa técnica não há a possibilidade de se colocar stents ou realizar biopsias. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é uma técnica endoscópica é feita com o paciente sedado e com injeção de contraste que ajuda a desenhar os ductos biliares e pancreático. As imagens são captadas por meio de raios X e podem mostrar estreitamento desses ductos, coletar amostras para biopsias e colocar stents. A colangiografiatrans-hepática percutânea (PTC) é uma técnica mais invasiva, utiliza sedação, analgesia, contraste e raio X para captação de imagem, punção por agulha fina no abdome a fim de alcançar um ducto biliar. Pode-se também coletar amostras para exames e colocação de *stent*<sup>44</sup>.

A angiografia é uma técnica que utiliza raio X, tomografia ou ressonância para tomada de imagens, necessita de analgesia, meio de contraste e serve para avaliar os vasossanguíneos quanto ao fluxo, crescimento do tumor pra dentro do vaso e planejamento da cirurgia<sup>48</sup>.

A laparoscopia é uma técnica invasiva que é realizada sob anestesia geral com pequenas incisões no abdome e introduzido um laparoscópio para investigação da vesícula biliar, fígado e outros órgãos; para retirada da vesícula biliar por cálculo ou inflamação; para recolher amostras para biopsia e planejamento de cirurgia. Pode-se determinar o estágio da doença, realizar biopsia e confirmar ou descartar a presença do câncer<sup>49,50</sup>.

#### **4.8 Tratamento**

A ressecção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativo para o câncer da vesícula biliar<sup>51</sup>. É dependente do estadiamento e tem impacto elevado no prognóstico<sup>52</sup>. Numa casuística com 73 pacientes, nos estágios T1, T2, T3 e T4

houve 100%, 78,3%, 16,7% e 25,0% casos de cura, respectivamente, após o procedimento cirúrgico<sup>47</sup>.

A extensão da ressecção não tem impacto significativo na sobrevida. Estágio T/N e diferenciação histológica, entretanto, mostraram-se preditores independentes de sobrevida, enfatizando a importância da biologia tumoral<sup>53</sup>.

Os tumores Tis e T1a não requerem manejo adicional após colecistectomia simples, com ou sem linfadenectomia.<sup>54,55,56</sup> Possuem margens negativas de ressecção<sup>57</sup> e a sobrevida de pacientes com esse tipo de lesão que é restrita à lâmina própria é particularmente boa, e a metástase linfonodal é extremamente rara em tais casos, com 85% a 100% de cura<sup>53</sup>.

Os tumores T1b não metastáticos ou maiores (tumor invade a camada muscular) ainda há controvérsia para o manejo ideal. Torna-se necessária uma ressecção mais extensa e radical com linfadenectomia para obter uma margem negativa, que abrangeria 3cm do segmento de parênquima hepático IVb e V, excisão do ducto biliar extra-hepático e ressecção de órgãos adjacentes, devido à incidência de metástase linfática oculta, incidência de doença residual em leito hepático e a frequência de linfonodos positivos<sup>58, 59</sup>.

A ressecção do ducto biliar não é indicada nem recomendada, pois só aumenta a morbidade pós-operatória, não aumenta o número de linfonodos removidos e não está associada à melhora da sobrevida global<sup>60</sup>. Muito importante ressaltar que a obtenção de uma margem negativa está associada à melhora da sobrevida em comparação com uma margem positiva microscópica<sup>61,62,63</sup>.

O tratamento dos tumores T3 é semelhante aos tumores T2 e inclui a ressecção radical da vesícula biliar com a linfadenectomia do nó portal<sup>51</sup>. Na doença T3, o tumor pode se estender para a serosa, fígado e/ou órgãos/estruturas adjacentes. Nestas circunstâncias, a ressecção torna-se mais radical, incluindo uma hepatectomia direita estendida com possível lobectomia caudada<sup>64</sup>, linfadenectomia regional e extirpação de outras estruturas afetadas<sup>7</sup>. Alguns centros defendem ainda, a duodenopancreatectomia para melhorar os desfechos<sup>64</sup>. Há 45-70% de incidência de disseminação para linfonodo com 36% de doença residual<sup>65</sup>.

Para tumores T4 (tumor que invade a veia portal principal ou dois ou mais órgãos extra-hepáticos ou outras estruturas), a quimioterapia ou tratamentos paliativos são mais adequados, devido ao prognóstico ruim e a impossibilidade de uma cirurgia curativa. Pode-se ainda considerar casos raros, onde a ressecção em

bloco de múltiplos órgãos seja tecnicamente possível, com possibilidade de revascularizar ou realizar drenagem biliar percutânea para alívio dos sintomas, bem como, o controle adequado da dor<sup>66,64,67</sup>.

#### 4.9 Terapia Adjuvante

Embora ainda não exista uma quimiorradioterapia adjuvante e neoadjuvante com efetiva resolutividade para o câncer da vesícula biliar, os pacientes que apresentam a doença em estágio avançado podem se beneficiar, pois esta é a única maneira de tratar os cânceres em estágio avançado<sup>45</sup>.

Devido à baixa incidência de câncer da vesícula biliar, há poucos estudos prospectivos acerca das terapias adjuvantes, a maioria dos estudos são retrospectivos. Os dados que apoiam o uso de quimiorradioterapia adjuvante ou neoadjuvante baseiam-se amplamente em ensaios de Fase II, sem evidências conclusivas favoráveis ao benefício<sup>7</sup>. Um estudo japonês mostrou que a sobrevivência global foi melhor no grupo que usou a terapia adjuvante em comparação ao grupo controle<sup>68</sup>.

Três classes de quimioterápicos podem ser usadas: gemcitabine, fluoropirimidina, compostos de platina ou a combinação deles. A monoterapia tem efeito limitado. O 5-fluorouracil, quando usado como agente único, demonstrou ter apenas uma taxa de resposta de 20%. A gemcitabina teve uma taxa de resposta limitada de 36%. A quimioterapia combinada com gemcitabina e cisplatina oferece uma vantagem significativa de sobrevivência para pacientes com doença avançada. A média de sobrevida livre de progressão em um estudo relatado por Valle e col<sup>69</sup>, foi maior em oito meses para pacientes tratados com cisplatina e gemcitabina, em comparação com cinco meses, para aqueles que receberam apenas gemcitabina, que tem efeito limitado<sup>6,65</sup>, especialmente ainda para aqueles pacientes com doença com os linfonodos acometidos ou recorrência após cirurgia<sup>70</sup>.

Agentes terapêuticos objetivando impedir o crescimento do tumor estão sendo testados *in vitro* e demonstraram um efeito antiproliferativo agindo contra o receptor do fator de crescimento epidêmico<sup>71</sup>.

#### 4.10 Prognóstico

Por ser uma doença silenciosa e com diagnóstico tardio, fatores prognósticos, tais como: estadiamento da lesão original; extensão do comprometimento linfonodal; metástases e icterícia (que pode significar invasão biliar e possível obstrução), são de grande importância no tratamento do câncer da vesícula biliar, pois são preditores de sobrevida após a ressecção<sup>7</sup>.

Um estudo recente de 2013 feito por D'Hondt et al, demonstrou que pacientes com câncer da vesícula biliar descoberto incidentalmente têm uma taxa de curabilidade significativamente melhor, em relação àqueles não descobertos deste modo<sup>72,73,74</sup>.

O estadiamento do câncer de vesícula biliar tem demonstrado uma melhora nas taxas gerais de sobrevida em 5 anos, o que é mérito da ressecção cirúrgica radical e bem-sucedida, além dos avanços no diagnóstico precoce<sup>67</sup>.

O **American Joint Committee on Cancer** (AJCC) avaliou 10.000 pacientes diagnosticados com câncer de vesícula biliar de 1989 a 1996. As taxas de sobrevida em 5 anos começam com 80% para o estágio 0, caindo progressivamente para 50% para o estágio I; 28% para o estágio II; 8% para o estágio IIIa; 7% para o estágio IIIb; 4% para o estágio IVa e finalmente, 2% para o estágio IVb<sup>40</sup>.

De acordo com o estudo de Jin, K. e col, houve uma melhora acentuada na sobrevida em 5 anos, nos doentes com linfonodos negativos (58-77%), em relação àqueles com linfonodos positivos (0 a 45%)<sup>75</sup>. Tem sido sugerido que o envolvimento dos linfonodos peripancreáticos é indicativo de pior desfecho. Em pacientes com linfonodos positivos, a dissecação linfonodal regional pode melhorar a sobrevida, desde que a ressecção R0 seja viável<sup>76</sup>. As taxas de sobrevida em cinco anos após a colecistectomia são de 5% e 13% com colecistectomia e ressecção hepática<sup>77</sup>.

Uma revisão de câncer da vesícula biliar feita por Grobmyer, S. R e col, ao longo do século 20, descobriram que a sobrevida global aumentou de 3,6 meses em 1915-1932 para 10 meses no início do século 21<sup>78</sup>. Melhorias contínuas nas técnicas cirúrgicas resultaram em um declínio tanto da morbidade quanto da mortalidade. Em pacientes submetidos à ressecção curativa a R0, a sobrevida em 5 anos, em contraste, é de 21 a 69%. No entanto, a Associação Francesa de Cirurgia

demonstrou que 85% dos tumores T3 / T4 têm uma sobrevida global de apenas 2 a 8 meses<sup>79</sup>.

A idade do paciente é um fator preditivo bem reconhecido. Numa análise multivariada, o tratamento em um diagnóstico precoce é preditivo de melhora da sobrevida específica da doença. No exame clínico, a icterícia é um achado preditivo negativo, pois comumente indica obstrução distal ao ducto hepático comum ou ducto biliar comum proximal, indicando, portanto, doença avançada. A presença de uma massa palpável, indicativa de doença avançada, também confere um pior prognóstico<sup>80</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

O câncer de vesícula biliar é uma neoplasia maligna com alta letalidade. É o quinto tipo de câncer mais comum envolvendo o trato gastrointestinal e o trato biliar. Correlaciona-se com a colelitíase, sendo mais comum em caucasianos do que em negros, com uma prevalência maior entre as mulheres. Tem uma sobrevida em torno de 5 anos e 6 meses.

Geralmente o tipo histopatológico é o adenocarcinoma, mas podem ser encontrados outros tipos histológicos.

O principal fator de risco é a inflamação causada pela colelitíase, mas sua etiologia também pode estar associada a outros fatores de risco, como infecções, alterações genéticas e moleculares, vesícula biliar em porcelana, pólipos da vesícula biliar, cistos biliares congênitos, junção anômala pancreatobiliar, tabagismo, entre outros.

O diagnóstico pode ser incidental, no momento da colecistectomia, por imagem ou quando a doença mostra-se sintomática ou em estágio avançado. Os exames de imagem são fundamentais para o diagnóstico, estadiamento e planejamento de ressecção, quando possível. Pode-se lançar mão da ultrassonografia, escaneamento por TC e procedimentos endoscópicos.

A cirurgia representa o único potencial de cura em 20% dos pacientes. Infelizmente, a maioria dos casos é diagnosticada numa fase tardia da doença, já com envolvimento linfonodal, levando a um pior prognóstico e recidiva da doença. A colecistectomia profilática em pacientes que apresentam fatores de risco e são assintomáticas gera um custo, mas impede o surgimento do tumor.

A terapia adjuvante e a quimioterapia, têm se mostrado pouco benéfica no tratamento, mas pode ser usada, aliada a outros cuidados de suporte. Hoje sabe-se que o estado avançado da doença juntamente com a falta de exames que possam detectar a doença precocemente prejudicam o manejo, a cura e a sobrevida dos pacientes portadores de câncer da vesícula biliar.

A busca sistemática da literatura em apenas uma base de dados, além da ausência de estudos randomizados e revisões sistemáticas relacionadas ao tema, representam uma limitação deste estudo. Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Baron, T. H., Grimm, I. S. & Swanstrom, L. L. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. *N. Engl. J. Med.* 373, 357–365 (2015).
2. Boutros C, Gary M, Baldwin K (2012) Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol* 21(4):e183–e191.
3. Hueman MT, Vollmer, CM, Jr., Pawlik TM. (2009) Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 16:2101–2115.
4. Pilgrim CH, Groeschl RT, Christians KK, Gamblin TC. Modern perspectives on factors predisposing to the development of gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 839-844 [PMID: 23458506 DOI: 10.1111/hpb.12046.
5. Roa I, de Aretxabala X, Morgan R, et al. Clinicopathological features of gallbladder polyps and adenomas. *Rev Med Chil* 2004;132:673-9. Spanish.
6. Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome? *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:642-53.
7. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:331-42.
8. Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist* 2010;15:168-181.
9. Townsend, C. M., Beauchamp, R. D., Evers, B. M. & Mattox, K. L. Sabiston tratado de cirurgia A base biológica da prática cirúrgica moderna.
10. Gray Anatomia. 37ª Ed. Vol.2. Guanabara Koogan. 1312-1315.
11. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ED. Mc Graw Hill Education. Chapter 32. 2015.
12. R., H., Hundal, R. & Shaffer, E. A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin. Epidemiol.* 6, 99–109 (2014).
13. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2009) Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 20:146–159.
14. Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio RC (2006) Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chil* 134:565–574.
15. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferreccio C, Wistuba II, Alonso de Ruiz P, Aristi Urista G, Nervi F. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-364 [PMID:

- 11760569 DOI: 10.3322/canjclin.5.
16. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-1602 [PMID: 16397865 DOI: 10.1002/ijc.21683].
  17. Medina E, Kaempffer AM. [Cancer mortality in Chile: epidemiological considerations]. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1195-1202 [PMID: 11775349 DOI: 10.4067/S0034-98872001001000014].
  18. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X, Burgos L. [Gallbladder cancer in the IX Region of Chile. Impact of the anatomopathological study of 474 cases]. *Rev Med Chil* 1994; 122: 1248-1256 [PMID: 7659894].
  19. Conci FM, Zanette M, Paviani MS, Tesch TP. Carcinoma de vesícula biliar: incidência em 10 anos. *Rev Cient AMECS*. 1993;2(2):133-6.
  20. Torres OJM, Caldas LRA, Azevedo RP, Palácio RL, Rodrigues MLS, Lopes JAC. Colelitíase e câncer de vesícula biliar. *Rev Col Bras Cir*. 2002;29(2):88-91.
  21. Original, A. Prevalência do câncer de vesícula biliar em pacientes submetidos à colecistectomia: experiência do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. 44, 252–256 (2017).
  22. C. H. E. Lai and W. Y. Lau, "Gallbladder cancer—a comprehensive review," *Surgeon*, vol.6, no. 2, pp.101–110, 2008.
  23. Hundal, R. & Shaffer, E. A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology* 6, 99–109 (2014).
  24. Rai R, Sharma KL, Misra S, Kumar A, Mittal B. PSCA gene variants (rs2294008 and rs2978974) confer increased susceptibility of gallbladder carcinoma in females. *Gene*. 2013;530(2):172–7.
  25. Maharaj R, Cave C, Sarran K, Bascombe N, Dan D, Greaves W, et al. A case report of the clear cell variant of gallbladder carcinoma. *Int J Surg Case Rep*. 2017;32:36–9.
  26. Venneman NG, Van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010;39(2):171–83.
  27. Rashid A, Ueki T, Gao YT, et al. K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite instability in biliary tract cancers: a population-based study in

- China. *Clin Cancer Res* 2002;8:3156-63.
28. Wernberg, J. A. & Lucarelli, D. D. Gallbladder cancer. *Surgical Clinics of North America* 94, 343–360 (2014).
  29. K. S.Lim, C. C.Peters,A.Kow, andC. H.Tan, “The varying faces of gall bladder carcinoma: pictorial essay,” *Acta Radiologica*,vol. 53,no. 5, pp.494–500,2012.
  30. Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM, Gunn JS. Chronic and acute infection of the gall bladder by Salmonella Typhi: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:9-14.
  31. Rashid A. Cellular and molecular biology of biliary tract cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 995-1009 [PMID: 12607585].
  32. Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, Nagakura S, Hatakeyama K. Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. *Gastrointestinal Endoscopy*. February 2002;55(2):204–208.
  33. Castro FA, Liu X, Forsti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K, et al. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(6):1038– 45.
  34. Lai HC, Chang SN, Lin CC, Chen CC, Chou JW, Peng CY, et al. Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol*. July 2013;48(7):856–865.
  35. G. Miller and W. R. Jarnagin, “Gallbladder carcinoma,” *European Journal of Surgical Oncology*,vol.34, no.3,pp. 306–312, 2008.
  36. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinic Epidemiol*. 2014;6:99–109.
  37. Pfeifer GP. Involvement of DNA damage and repair in mutational spectra. *Mutat Res* 2000; 450.
  38. Shukla, S. K., Singh, G., Shahi, K. S. & Pant, P. Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma. (2017).
  39. Sobin LH, Wittekind C. Digestive system: gallbladder. In: *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley- Liss; 2002. p. 84–6.
  40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* 2010 Springer.
  41. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg*

- Oncol. 2008;98(7):485–489.
42. Wannhoff, A. *et al.* Carcinoembryonic Antigen Level in Primary Sclerosing Cholangitis Is Not Influenced by Dominant Strictures or Bacterial Cholangitis. *Dig. Dis. Sci.*62, 510–516 (2017).
  43. Zhang D, Yu M, Xu T, Xiong B. Predictive value of serum CEA, CA19-9 and CA125 in diagnosis of colorectal liver metastasis in Chinese population. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1297-1301.
  44. Kakaei, F., Beheshtirouy, S., Nejatollahi, S. M., Zarrintan, S. & Mafi, M. R. Surgical treatment of gallbladder carcinoma: a critical review. *Updates Surg.*67, (2015).
  45. Rakić, M. *et al.* Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg. Nutr.*3, 221–6 (2014).
  46. Kumaran V, Gulati S, Paul B, *et al.* The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol* 2002;12:1993-9.
  47. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D’Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg.* 2008;206(1):57–65.
  48. Kamboj, M. *et al.* Neuroendocrine Carcinoma of Gall Bladder: A Series of 19 Cases with Review of Literature. *J. Gastrointest.*46, 356–364 (2015).
  49. Butte, J. M. *et al.* Gallbladder cancer: Differences in presentation, surgical treatment, and survival in patients treated at centers in three countries. *J. Am. Coll. Surg.*212, 50–61 (2011).
  50. Aloia, T. A. *et al.* Gallbladder Cancer: Expert consensus statement. *HPB*17, 681–690 (2015).
  51. Shukla VK, Shukla PK, Pandey M, Rao BR, Salil KR. Lipid per-oxidation product in bile from patients with carcinoma of the gall-bladder: a preliminary study. *J Surg Oncol.* 1994;56(4):258–62.
  52. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumors. 7th ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2009.
  53. D’Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, JarnaginWR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):806–16.
  54. Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the

- management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 903-907 [PMID:
55. Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gall- bladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-1193.
  56. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not war- rant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-678.
  57. NCCN-National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 1. 2013. Gallbladder cancer.
  58. Kasumova, G. G. *et al.* Surgical Management of Gallbladder Cancer. *Ann. Surg.*266, 625–631 (2017).
  59. Wernberg, J. A. & Lucarelli, D. D. Gallbladder cancer. *Surg. Clin. North Am.*94, 343–60 (2014).
  60. Gani F, Buettner S, MargonisGA, EthunCG, Poultsides G, Tran T, et al. Assessing the impact of common bile duct resection in the surgical management of gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2016;114(2):176–80.
  61. Principe A, Del Gaudio M, Ercolani G, Golfieri R, Cucchetti A, Pinna AD. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. *Hepato- Gastroenterology.* 2006;53(71):660–4.
  62. Pawlik TM,ChotiMA. Biology dictates prognosis following resec- tion of gallbladder carcinoma: sometimes less is more. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):787–8.
  63. 21. Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, et al.An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg.* 2005;241(3):385–94.
  64. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007;11:671- 81.
  65. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-86; discussion 1486-7.
  66. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15:337-4.

67. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331–342.
68. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary car.
69. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281.
70. Csendes A, Becerra M, Rojas J, et al. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:481-5.
71. Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:350-91.
72. M. D'Hondt, R. Lapointe, Z. Benamira et al., "Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience," *European Journal of Surgical Oncology*, vol.39, no.6, pp. 548–553, 2013.
73. L.M.Mazer, H. F. Losada, R.M. Chaudhry et al., "Tumour characteristics and survival analysis of incidental versus suspected gallbladder carcinoma," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 16, no. 7, pp.1311–1317, 2012.
74. K.-I. Okada, H. Kijima, T. Imaizumi et al., "Wall-invasion pattern correlates with survival of patients with gallbladder adenocarcinoma," *Anticancer Research*, vol.29, no.2, pp. 685– 692, 2009.
75. K. Jin, H. Lan, T. Zhu, K. He, and L. Teng, "Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it," *Clinical and Translational Oncology*, vol.13, no.1, pp. 25–33, 2011.
76. Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo et al., "Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 15, no. 6, pp. 1007–1016, 2011.
77. T. Rustagi and C.A. Dasanu, "Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates," *Journal of Gastrointestinal Cancer*, vol.43, no.2, pp. 137–147, 2012.
78. S. R. Grobmyer, M.D. Lieberman, and J.M. Daly, "Gallbladder cancer in the

- twentieth century: single institution's experience," *World Journal of Surgery*, vol.28, no.1, pp. 47–49, 2004.
79. ° A. Andrén-Sandberg and Y. Deng, "Aspects on gallbladder cancer in 2014," *Current Opinion in Gastroenterology*, vol.30, no. 3, pp. 326–331, 2014.
  80. D. M. Hari, J. H. Howard, A. M. Leung, C. G. Chui, M.-S. Sim, and A. J. Bilchik, "A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate?" *HPB*, vol.15, no. 1, pp. 40–48, 2013.

## ANEXOS

### Notas Redatoriais

A Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, órgão oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) é publicada quadrimestralmente, com o objetivo de promover e disseminar a produção de conhecimentos e a socialização de experiências acadêmicas na área de saúde, assim como possibilitar o intercâmbio científico com programas de Pós-Graduação e Instituições de pesquisas nacionais e internacionais.

**A Revista de Pesquisa em Saúde não cobra custos de processamento e nem de submissão de artigos.**

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos à Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*:

a. Os trabalhos deverão vir acompanhados de carta de apresentação assinada por seu(s) autor (es), autorizando publicação do artigo e transferindo os direitos autorais à Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*.

b. Na seleção de artigos para publicação, avaliar-se-á o mérito científico do trabalho, sua adequação às normas e à política editorial adotada pela revista. Nos trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser informado o nº do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o mesmo foi aprovado.

c. Os manuscritos, submetidos com vistas à publicação na Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação das normas. Em seguida, serão encaminhados no mínimo para 02 (dois) revisores (membro do Conselho Editorial ou consultor ad hoc) para avaliação e emissão de parecer fundamentado, os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para fundamentar a decisão final. Será assegurado o anonimato do(s) autor (es) nesse processo. O Conselho Editorial se reserva o direito de recusar o texto recebido e/ou sugerir modificações na estrutura e conteúdo a fim de adequar aos padrões da revista. Os autores dos manuscritos não aceitos para publicação serão notificados por carta e/ou e-mail. Somente após aprovação final, os trabalhos serão encaminhados para publicação.

d. A Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research* não remunera o(s) autor(es) que tenham seus artigos nela editados, porém lhes enviará 02 (dois) exemplares da edição onde seu(s) texto(s) for(em) publicado(s).

e. Não serão publicados artigos que atentem contra a ética profissional, que contenham termos ou idéias preconceituosas ou que expressem pontos de vista

incompatíveis com a filosofia de trabalho do Conselho Editorial e da política da revista.

f. Os conceitos, opiniões e demais informações contidos nos textos, e publicados na Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*, são de inteira responsabilidade do(s) autor (es).

## 1. Categorias das seções

Para fins de publicação, a Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, publica nas seguintes seções: editorial, artigos originais, artigos de revisão e atualização, relatos de caso, relatos de experiência, comunicações breves e relatórios técnicos elaborados por profissionais da área da saúde e afins, redigidos em português ou inglês. Em cada número, se aceitará a submissão de, no máximo, dois manuscritos por autor.

**1.1 Editorial:** de responsabilidade do corpo editorial da revista, que poderá convidar autoridade para redigi-lo.

**1.2 Artigos originais:** devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. Produção resultante de pesquisa de natureza empírica, experimental, documental ou conceitual com resultados que agreguem valores ao campo científico e prático das diversas áreas da saúde. Deve conter na estrutura: resumo, abstract, introdução, métodos, resultados, discussão e referências (máximo de 6.000 palavras e cinco ilustrações).

**1.3 Artigos de Revisão e Atualização:** destinados a apresentação de conhecimentos disponíveis baseados numa avaliação crítica, científica, sistemática e pertinente de um determinado tema (resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 5.000 palavras, cinco ilustrações), e não apenas revisão de literatura, e até três autores. Mesma formatação do artigo original.

**1.4 Relatos de Casos:** devem ser relatos breves de casos relevantes para divulgação científica com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras), até quinze referências. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, relato de caso, discussão e referências. Permitido-se máximo três autores.

**1.5 Comunicações Breves:** devem ser relatos sobre novos resultados, interessante dentro da área de abrangência da revista. Observação clínica original, ou descrição de inovações técnicas, apresentadas de maneira breve, não excedendo a 1.700 palavras. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Máximo três ilustrações e até quinze referências.

**1.6 Relato de Experiência:** descrição de experiências acadêmicas, assistenciais e de extensão. A relevância de um relato de experiência está na pertinência e importância dos problemas que nele se expõem, assim como o nível de generalização na aplicação de procedimentos ou de resultados da intervenção em

outras situações similares, ou seja, serve como uma colaboração à práxis metodológica. Formato de artigos originais.

**1.7 Relatórios Técnicos:** devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado no formato de um editorial.

## 2. Forma e Estilo

2.1. Os artigos devem ser concisos e redigidos em português ou Inglês. As abreviações devem ser limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização. Cada parte do artigo deve ser impressa em páginas separadas na seguinte ordem: 1) Página de Títulos; 2) Resumo e Descritores; 3) Abstract e Keywords; 4) Texto; 5) Referências; 6) Email, para a correspondência; 7) Ilustrações e legendas; 8) Tabelas; 9) Outras informações.

2.2 Os manuscritos devem ter as referências elaboradas de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), e do International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

2.3 O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de texto e deve ser impresso (fonte arial, tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelo menos três cm. Abreviações devem ser usadas com moderação.

## 3. Organização dos manuscritos

3.1 Página de Título: página não numerada, contendo o título do artigo em português (digitada em caixa alta e em negrito com no máximo 15 palavras), inglês (somente em caixa alta). Nome completo dos autores digitados em espaço duplo na margem direita da página indicando em nota de rodapé a titulação do(s) autor (es) e instituição(es) de vínculo(s) e endereço para correspondência: nome do autor responsável e e-mail.

3.2 Resumo: deve conter no máximo 250 palavras, em caso de Artigo Original e Atualização, e 100 para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Relato de Experiência. Devem ser estruturados, contendo introdução, objetivo(s), métodos, resultado(s) e conclusão (es).

3.3 As palavras-chave: e seus respectivos Keywords devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme (<http://decs.bvs.br>).

3.4 Introdução: deve indicar o objetivo do trabalho e a hipótese formulada. Informações que situem o problema na literatura e suscitem o interesse do leitor podem ser mencionadas. Devem-se evitar extensas revisões bibliográficas, histórico, bases anatômicas e excesso de nomes de autores.

3.5 Ética: toda pesquisa que envolve seres humanos e animais deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O artigo deve ser encaminhado juntamente com o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3.6 Métodos: o texto deve ser preciso, mas breve, evitando-se extensas descrições de procedimentos usuais. É necessário identificar precisamente todas as drogas, aparelhos, fios, substâncias químicas, métodos de dosagem, etc., mas não se deve utilizar nomes comerciais, nomes ou iniciais de pacientes, nem seus números de registro no Hospital. A descrição do método deve possibilitar a reprodução dos mesmos por outros autores. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

3.7 Resultados: devem ser apresentados em sequência lógica no texto, e exclusivamente neste item, de maneira concisa, fazendo, quando necessário, referências apropriadas a tabelas que sintetizem achados experimentais ou figuras que ilustrem pontos importantes. O relato da informação deve ser conciso e impessoal. Não fazer comentários nesta sessão, reservando-os para o capítulo Discussão.

3.8 Discussão: deve incluir os principais achados, a validade e o significado do trabalho, correlacionando-o com outras publicações sobre o assunto. Deve ser clara e sucinta evitando-se extensa revisão da literatura, bem como hipóteses e generalizações sem suporte nos dados obtidos no trabalho. Neste item devem ser incluída(s) a(s) conclusão(es) do trabalho.

3.9 Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al." Digitar a lista de referência com espaçamento duplo em folha separada. Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: inteligência 2, 3, 4,..). As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

- Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

- No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

#### **4. Fontes de financiamento**

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

#### **5. Conflito de interesses**

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

#### **6. Colaboradores**

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do Internacional Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

#### **7. Agradecimentos**

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

#### **8. Envio e submissão**

Os artigos deverão ser encaminhados por meio do e-mail: revista@huufma.br ou por via deste Portal.

#### **9. Exemplos de formas de referências:**

9.1 Em Revista: Autor. Título do artigo. Título da Revista (itálico). Ano; volume (número): páginas. Jordan PH, Thonrby J. Twenty years after parietal cell vagotomy and resection for treatment of duodenal ulcer. Ann Surg, 1994; 220(3): 283-296.

9.2 Em Livro: Autor. Título (itálico). Edição. Local de Publicação: Editora; ano da publicação. Bogossian L. Choque séptico: recentes avanços de fisiopatologia e do tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

9.3 Em Capítulo de Livro: Autor do capítulo. Título do capítulo (Itálico). In: Autor do livro. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora; ano de publicação; páginas. Barroso FL, Souza JAG. Perfurações pépticas gástricas e duodenais. In Barroso FL, Vieira OM, editores. Abdome agudo não traumático: Novas propostas. 2. Ed. Rio de Janeiro: Robe; 1995. p. 201-220.

9.4 Em Monografia/Dissertação/Tese. Autor. Título (Itálico)[Dissertação]. Local (Estado): Universidade; Ano; Páginas. Chinelli A. Colecistectomia laparoscópica: estudo de 35 casos. [Dissertação]. Niterói (RJ):Universidade Federal Fluminense; 1992. 71 p.

### 9.5 Em Material eletrônico:

I. Artigo: Autor. Título do artigo. Título do periódico [Tipo de material] Ano Mês [capturado ano mês dia]; volume (número); [número de telas] Disponível em: endereço eletrônico. Morse SS. Factors in the emergence of Infectious Diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan/mar [capturado 1996 jun 5]; 2 (2): [24 telas] Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

II. Arquivo de Computador: Título [tipo de arquivo]. Versão. Local (Estado) Editora; ano. Descrição Física da mídia. Hemodynamics III: The ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): ComputereidEducational Systems; 1993.

III. Monografia em formato eletrônico: Título [tipo de material], Responsável. Editor. Edição. Versão. Local: Editora; ano: CDI, Clinical dermatology illustrated [monographon CD-ROM]. Reeves JTR, Mailbach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1965. Notas: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressas em páginas separadas, espaço simples.

IV. CD-Rom, DVD: Autor(es). Título [tipo do material]. Cidade de publicação: produtora; ano. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

9.6 Em Anais de Congresso: Autor (es) do trabalho. Título do trabalho (itálico). Título do evento; data do evento; local e cidade do evento; editora; ano de publicação. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

9.7 Em Artigo de Jornal: Autor do artigo. Título do artigo (itálico). Nome do jornal. Data; Seção: página (coluna). Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12; Sect. A:2 (col. 4).

## **10 Tabelas**

Devem ser numeradas com algarismos arábicos encabeçadas por suas legendas e explicações dos símbolos no rodapé e digitadas separadamente, uma por página. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as Normas de Apresentação Tabular, estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatísticas (Rev. Bras. Est., 24: 42-60, 1963. As tabelas deverão ser elaboradas no programa Microsoft Word).

## **11 Ilustrações**

São fotografias (boa resolução mínimo de 300 dpi, no formato TIFF), mapas e ilustrações (devem ser vetorizadas ou seja desenhada utilizando os softwares CorelDraw ou Illustrator em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5x28,0cm) gráficos, desenhos, etc., que não devem ser escaneadas e de preferência em preto e branco, medindo 127mm x 178mm. As ilustrações, em branco e preto serão reproduzidas sem ônus para o(s) autor(es), mas lembramos que devido o seu alto custo para a Revista, devem ser limitadas a 5 (cinco) entre tabelas e figuras para artigos originais e 3(três) para relatos de casos, e utilizadas quando estritamente necessárias. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismo arábico. Cada figura deve ser acompanhada de uma legenda que a torne inteligível sem referência ao texto.

Deve ser identificada no verso, por meio de uma etiqueta, com o nome do autor e numeração para orientação. Os desenhos e gráficos podem ser feitos em papel vegetal com tinta nanquim, sendo as letras desenhadas com normógrafo ou sob forma de letra "set" montadas, ou ainda, utilizando impressora jato de tinta ou laser, com boa qualidade, e nunca manuscritas.

Obs: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressa em páginas separadas.