



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PEDRO HENRIQUE PEREIRA DE CARVALHO

**ANÁLISE DOS INTERNAMENTOS POR CÂNCER DE LARINGE NO ESTADO DE
SERGIPE NO PERÍODO DE 2008 A 2016**

ARACAJU
2018

PEDRO HENRIQUE PEREIRA DE CARVALHO

**ANÁLISE DOS INTERNAMENTOS POR CÂNCER DE LARINGE NO ESTADO DE
SERGIPE NO PERÍODO DE 2008 A 2016**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Maria Prado Barreto

Coorientador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes

ARACAJU
2018

PEDRO HENRIQUE PEREIRA DE CARVALHO

**ANÁLISE DOS INTERNAMENTOS POR CÂNCER DE LARINGE NO ESTADO DE
SERGIPE NO PERÍODO DE 2008 A 2016**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: Pedro Henrique Pereira de Carvalho

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Maria Prado Barreto

PEDRO HENRIQUE PEREIRA DE CARVALHO

**ANÁLISE DOS INTERNAMENTOS POR CÂNCER DE LARINGE NO ESTADO DE
SERGIPE NO PERÍODO DE 2008 A 2016**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Hunald e Lourdes, por toda a dedicação ao longo de minha vida e por serem a base da minha formação. Ao meu amor, Marcella, pelo carinho e pela capacidade de me trazer paz. Aos meus irmãos, Danilo e Marina, pela união e companheirismo, e a todos os amigos e familiares que alegram os meus dias.

À minha orientadora, Dr^a Valéria Barreto, agradeço pelo incentivo e pela paciência em guiar os passos para a conclusão desta etapa de minha formação.

À Universidade Federal de Sergipe, agradeço pelos ensinamentos e experiências que levarei comigo pelo resto de minha vida.

E por fim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma me incentivam a dar o melhor de mim.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

- Tabela 1.** Características dos internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.....71
- Tabela 2.** Procedimentos realizados durante os internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.....72
- Tabela 3.** Diagnóstico dos internamentos realizados por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.....73
- Tabela 4.** Diagnóstico dos óbitos ocorridos durante os internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.....74
- Tabela 5.** Evolução temporal dos internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.....75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
APC	Annual Percent Change
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CHEP	Cricohioidoepiglótopenia
CHP	Cricohioidopexia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
HPV	Human Papillomavirus
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PET/CT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1	Considerações anatômicas	10
1.2	Epidemiologia	10
1.3	Fatores de risco e de proteção	11
1.4	Aspectos clínico-patológicos	14
1.5	Sinais e sintomas	16
1.6	Diagnóstico	17
1.7	Estadiamento	18
1.7.1	T - tumor primário	18
1.7.1.1	Supraglote	18
1.7.1.2	Glote	19
1.7.1.3	Infraglote	19
1.7.2	N - linfonodos regionais	20
1.7.3	M - metástase à distância	20
1.7.4	Agrupamento	21
1.8	Tratamento	21
1.8.1	Tratamento clínico	21
1.8.1.1	Radioterapia	21
1.8.1.2	Quimioterapia	22
1.8.2	Tratamento cirúrgico	24
1.8.2.1	Laringectomia parcial	24
1.8.2.2	Laringectomia total	27
1.8.2.3	Esvaziamento cervical	28
1.9	Seguimento	29
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
2	NORMAS DE PUBLICAÇÃO	34
3	ARTIGO ORIGINAL	51
	RESUMO	53
	ABSTRACT	54
	RESUMEN	55
	INTRODUÇÃO	56

MÉTODOS.....	58
RESULTADOS.....	60
DISCUSSÃO.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Considerações anatômicas

A laringe é um órgão localizado entre os sistemas digestivo e respiratório, apresentando funções na respiração, deglutição, proteção das vias aéreas contra agentes ingeridos e na produção da voz. É composta por uma rede de cartilagens, ligamentos, músculos extrínsecos e intrínsecos, sendo dividida em três partes de relevância clínica (TAMAKI et al., 2018):

- A supraglote, que engloba a epiglote, pregas aritenóideas, aritenóide e pregas vestibulares;
- A glote, composta pelas cordas vocais verdadeiras, comissuras anterior e posterior, região interaritenóidea e estendendo-se até 1 cm abaixo das cordas vocais verdadeiras;
- A subglote, que estende-se da região 1 cm abaixo das cordas vocais verdadeiras até a borda inferior da cartilagem cricoide.

A estrutura cartilaginosa da laringe permite a formação de três espaços intrínsecos à laringe: o espaço pré-epiglótico, compreendendo a região posterior à epiglote e anterior à cartilagem tireoide e à membrana tiro-hioidea; e o espaço paraglótico, situado lateralmente às cordas vocais verdadeiras e entre a cartilagem tireoide (STEUER et al., 2017).

O padrão de disseminação linfonodal do câncer de laringe pode ser explicado pela embriologia deste órgão. A supraglote deriva do primórdio bucofaríngeo, e seus vasos linfáticos drenam para os linfonodos cervicais dos níveis II e III bilateralmente antes de se disseminarem inferiormente para os linfonodos do nível IV. Também esta região é rica em vasos linfáticos, explicando a tendência de seus tumores de apresentarem metástases linfonodais bilateralmente. Já a glote e a subglote derivam de 2 sulcos do primórdio traqueobronquial que se fundem na linha mediana, tendo como consequência uma drenagem linfática unilateral, direcionada para os linfonodos pré-laríngeos e pré-traqueais do nível VI. Além disso, os vasos linfáticos são esparsos nessas regiões, dificultando a disseminação metastática (STEUER et al., 2017).

1.2 Epidemiologia

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), para o ano de 2012 foram estimados 156.877 casos de câncer de laringe no mundo, com uma incidência de 2,1 casos por

100 mil habitantes e que representaram 1,1% dos novos casos de câncer no planeta, sendo a maior parte desses casos estimados para o Caribe, Europa Meridional e América do Sul. No mesmo período foram estimados 83.376 óbitos relacionados a esta doença mundialmente, com uma incidência de 1,1 óbitos para cada 100 mil habitantes e representando 1,0% dos óbitos por neoplasias no período (OMS, 2012).

No Brasil, o câncer de laringe representa 2% de todos os tumores malignos e 25% dos tumores da região da cabeça e pescoço (INCA, 2018). São estimadas no país a ocorrência de 7.670 novos casos por ano desta neoplasia no período 2018-2019. Destes, 6.390 serão registrados entre os homens (83,3%), sendo a oitava neoplasia mais comum esperada na população masculina brasileira, e apenas a décima sexta entre as mulheres.

Já nos Estados Unidos, a American Cancer Society (ACS) estima a ocorrência de 13.150 novos casos no ano de 2018, sendo que 79,8% destes acometerão homens; além de 3.710 mortes relacionadas a essa neoplasia. Entre 2010 e 2014 foi estimada a ocorrência de 3,5 novos casos para cada 100 mil habitantes, sendo que a maior incidência nesse período foi encontrada em homens negros, com 4,6 casos para cada 100 mil habitantes. A sobrevivência em 5 anos encontrada no período de 2010 a 2014 foi de 60,9% (ACS, 2017).

1.3 Fatores de risco e de proteção

O principal fator de risco implicado na gênese do câncer de laringe é o tabagismo, sendo conhecidas mais de 60 substâncias carcinogênicas associadas ao tabaco. Estas substâncias são responsáveis por causar danos às estruturas das moléculas de DNA que, se replicadas, erroneamente, podem causar mutações em oncogenes, elevando assim o risco de neoplasias; risco este aumentado tanto em tecidos diretamente expostos como mesmo em regiões sem contato direto com a fumaça do tabaco (ALEXANDROV et al., 2016).

Calcula-se que o risco de um fumante adquirir câncer de laringe é 10 vezes maior que entre a população não-fumante, sendo esse aumento inclusive consideravelmente maior que o risco de câncer na cavidade oral e na faringe (HASHIBE et al., 2007). Este risco aumenta em uma relação dose-dependente com o tempo e o modo de exposição. A cessação do tabagismo está associada a uma redução do risco de câncer de laringe de 60% em um período de 10-15 anos (BOSETTI et al., 2006). Ainda assim, o nível de risco da população ex-fumante não retorna aos patamares encontrados na população não fumante.

O alcoolismo também é um importante fator de risco para a ocorrência do câncer de laringe (ISLAMI et al., 2010; LA VECCHIA; ZHANG; ALTIERI, 2008). O acetaldeído, primeiro metabólito do etanol, está amplamente associado a efeitos mutagênicos e genotóxicos, em modelos animais. A maior parte da metabolização do álcool em acetaldeído no corpo humano é realizada pelo fígado e pelo intestino. No entanto, bactérias localizadas na cavidade oral realizam a metabolização do álcool, nesta região, colocando toda a área do trato aerodigestivo em contato com esta substância. Além disso, o consumo excessivo de álcool também causa lesões diretas ao tecido epitelial da região, facilitando o contato com outros agentes carcinogênicos.

Em uma metanálise acerca da quantidade de álcool ingerida e o aumento do risco de câncer de laringe, foi encontrado que o consumo de até 1 dose por dia não está associado a aumento da incidência desta neoplasia. No entanto, o consumo entre 1 a 4 doses por dia está associado a um aumento de aproximadamente 1,5 vezes do risco de câncer de laringe, enquanto que o consumo de mais de 4 doses diárias está associado a um risco aumentado de aproximadamente 2,5 vezes (ISLAMI et al., 2010).

Existem controvérsias entre alguns estudos quanto ao local mais comum de ocorrência de câncer na laringe associado ao consumo de álcool, com alguns autores afirmando que a região supraglótica seria a mais acometida, já que é a área da laringe que entra em contato mais íntimo com os materiais ingeridos. Em uma revisão de literatura, 8 estudos de caso-controle e 1 estudo multicêntrico apontaram uma maior susceptibilidade nesta região, em conflito com outros 3 estudos que não encontraram essa diferença (LA VECCHIA; ZHANG; ALTIERI, 2008).

Diferentes estudos divergem quanto à associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o câncer de laringe. Nesse sentido, uma metanálise de Zhou et al. (2016) encontrou um risco aumentado de 2,87 vezes entre indivíduos contaminados por esta bactéria. No entanto, os autores relatam que não foi excluída a influência dos fatores tabagismo e álcool em sua pesquisa, não podendo afirmar se a presença da *H. pylori* possui relação com eles. A patogenia pelo *H. pylori* estaria ligada ao seu potencial de danificar estruturas epiteliais e mucosas, causando inflamação e consequente proliferação tecidual do epitélio da laringe.

A infecção pelo HPV (*Human papillomavirus*) é um fator de risco que ganhou importância em publicações dos últimos 30 anos. O HPV é um vírus intracelular obrigatório que infecta células mitoticamente ativas dos epitélios. Quando o vírus contamina estas células, esse processo pode resultar em uma infecção latente com replicação viral ligada ao ciclo celular. A replicação é acompanhada por uma série de alterações celulares e teciduais como coilocitose,

multinucleação, atipias celulares, acantose e espessamento epitelial. Na laringe, a proliferação celular induzida pelo HPV geralmente resulta na formação de epitélio escamoso com múltiplas camadas, a partir do qual pode se desenvolver o papiloma (TORRENTE et al., 2011).

As oncoproteínas virais E6 e E7 do HPV mediam atividades oncogênicas que levam à instabilidades no DNA. A proteína E6 liga-se e degrada proteína supressora de tumor p53; enquanto que a proteína E7 liga-se à proteína Rb, molécula que atua como reguladora do ciclo de replicação celular. As proteínas E6 e E7 de tipos de HPV de baixo risco, como o 6 e o 11, são menos competentes nessas ligações, como as proteínas dos tipos 16 e 18 (de alto risco). Ainda assim, uma metanálise recente não conseguiu definir o papel exato do HPV na formação do câncer de laringe, evidenciando a necessidade de novos estudos (TORRENTE et al., 2011).

O consumo de carotenoides naturais age como um fator de proteção contra o câncer de laringe. Especificamente, um alto consumo de beta-caroteno associou-se a uma redução do risco de 57%, enquanto que o licopeno e a beta-criptoxantina também apresentam redução nessa incidência (LEONCINI et al., 2015). Vários mecanismos podem explicar o efeito positivo dos carotenoides na prevenção do câncer de laringe: carotenoides agem como precursores da vitamina A, tendo efeito na diferenciação e proliferação celular. Essa vitamina age como antioxidante, removendo radicais livres, reduzindo o dano por espécies reativas de oxigênio e inibindo a peroxidação de lipídeos. No entanto, o consumo de carotenoides sintéticos foi associado a uma maior ocorrência de câncer de pulmão em pacientes com alto risco para esta neoplasia, como fumantes.

Apesar da conhecida associação entre a exposição ao asbesto e a ocorrência de mesotelioma pleural e câncer de pulmão, uma revisão sistemática do ano de 2017 avaliou 15 estudos entre os anos de 2000 a 2016, revelando que em 10 destes não houve relação entre a exposição ao asbesto e o câncer de laringe, enquanto que dos 4 artigos restantes, apenas 1 levou em consideração a exposição ao tabaco e ao álcool (FERSTER et al., 2017). Ainda assim, o mesmo estudo ressalta que há a necessidade de estudos quanto à esse possível fator de risco que levem em consideração a exposição aos outros fatores de risco.

A associação do câncer de laringe com o refluxo gastroesofágico foi avaliada por uma metanálise do ano de 2018, que demonstrou um modesta correlação (OR = 1,65) (ANIS et al., 2018). No entanto, o estudo alerta para o fato de não ter havido a distinção desta entidade com o refluxo laringofaríngeo, por este não estar caracterizado no CID-10. Os efeitos nocivos à mucosa laríngea são causados pelo conteúdo gástrico contendo ácido clorídrico e pepsina, que causam danos ao epitélio da região.

Por fim, em uma revisão de literatura do ano de 2012 foi constatada a influência da exposição a diversos agentes ocupacionais para o risco de câncer de laringe: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, presentes na produção de alumínio, pavimentação, destilação de carvão e limpeza de chaminés, dentre outros; exposição a vapores da combustão de gasolina e diesel; poeira da indústria têxtil; materiais da produção da borracha; solventes orgânicos e fluidos metalúrgicos (PAGET-BAILLY; CYR; LUCE, 2012).

1.4 Aspectos clínico-patológicos

A história natural do câncer de laringe é baseada em um espectro morfológico de anormalidades e lesões proliferativas, englobando lesões intraepiteliais de sua mucosa. As alterações pré-cancerígenas laríngeas podem apresentar-se inicialmente como uma laringite crônica, acompanhada de edema difuso ou circunscrito. O epitélio da mucosa pode passar por um processo de espessamento e queratose, que em conjunto com o edema produzem um aspecto hipertrófico da laringe. Essas lesões possuem expressões clínicas variáveis, podendo ser isoladas ou associadas, acometendo uma ou ambas as pregas vocais, sendo ainda contínuas ou separadas (ANGHELINA et al, 2006; PINTO et al., 2012).

Clinicamente, as lesões pré-malignas podem ser representadas por leucoplasia, eritroplasia e eritroqueratose. A leucoplasia é representada por placas esbranquiçadas provenientes da queratinização do epitélio laríngeo. Já a eritroplasia é caracterizada por áreas avermelhadas na mucosa laríngea, sem relação com um evento inflamatório. A eritroqueratose é marcada pela presença de lesões nas quais se observam características leucoplásicas e eritroplásicas ao mesmo tempo (PINTO et al., 2012).

A displasia é uma lesão pré-maligna que acredita-se estar contida na camada basal do epitélio, e suas alterações progridem até atingir a superfície, enquanto se expande nas outras direções pela camada epitelial. Faz parte da classificação mais utilizada para categorizar as lesões pré-malignas, da Organização Mundial de Saúde, que divide-as da seguinte forma (SADRI et al., 2006):

- Hiperplasia escamosa celular: caracterizada por um número aumentado de células no epitélio escamoso da laringe. A arquitetura mostra estratificação regular e ausência de atipias celulares.
- Displasia leve: definida como a presença de irregularidades na arquitetura limitada ao terço basal do epitélio com atipias celulares.

- Displasia moderada: as irregularidades arquiteturais do epitélio e atipias celulares estendem-se até dois terços de sua espessura, anormalidades nucleares são mais importantes e o nucléolo tende a ser proeminente. Pode haver associação com queratose.
- Displasia grave: irregularidades arquiteturais em mais de dois terços do epitélio, com atipias celulares, epitélio com anormalidades nucleares marcantes e perda de maturação. As mitoses estão aumentadas e as mitoses atípicas podem ser encontradas. A lesão é frequentemente associada à queratose.
- Carcinoma *in situ*: baseia-se no conceito de que a transformação maligna já ocorreu, mas não houve invasão. Apresenta anormalidades arquiteturais em toda ou quase toda a espessura do epitélio, com atipias celulares, figuras mitóticas atípicas e mitoses superficiais anormais.

Tanto a displasia como o carcinoma *in situ* podem evoluir para uma neoplasia invasiva. No entanto, tumores laríngeos podem se desenvolver diretamente como neoplasias invasivas, sem a necessidade de passar por esses estágios. Há uma distinção importante entre lesões pré-invasivas (displasia e carcinoma *in situ*) e a neoplasia inicial invasiva: ao contrário das lesões pré-invasivas, a neoplasia inicial invasiva atinge a lâmina própria, havendo então um risco de metástase (DEVANEY et al., 2004).

Os carcinomas de células escamosas (CCE) representam a grande maioria das neoplasias da laringe (95%), variando de acordo com o grau de diferenciação entre carcinomas bem, moderadamente e mal diferenciados (MASTRONIKOLIS et al., 2009). Os tumores bem diferenciados apresentam epitélio escamoso semelhante ao normal; já os tumores moderadamente diferenciados apresentam pleomorfismos nucleares e atividade mitótica evidentes, incluindo mitoses anormais; e os tumores mal diferenciados apresentam predomínio de células imaturas, com numerosas mitoses típicas e atípicas. Tumores glóticos são geralmente bem diferenciados e possuem um caráter menos agressivo que os tumores das outras regiões da laringe.

Algumas apresentações mais raras do carcinoma de células escamosas são (CECHAIR et al., 2014):

- CCE verrucoso: apresenta-se como uma massa fungiforme com transição brusca entre o tumor e a área saudável, com raras mitoses, queratinização abundante e que raramente metastatiza para linfonodos;

- CCE exofítico: de aspecto variando entre polipoide, exofítico, papilar ou fungiforme, com morfologia citomorfológica bem evidente de malignidade, queratinização superficial e coilocitose;
- CCE sarcomatoide: massa polipoide ou endofítica de morfologia bifásica, com uma superfície com alterações epiteliais (de displasia a carcinoma invasivo) e uma camada profunda com crescimento de células fusiformes ou pleomorfismo;
- CCE basaloide: massa endurecida com área central de necrose, possuindo uma divisão em lóbulos e ninhos, alta proporção núcleo-citoplasma, cromatina hipercromática, diferenciação escamosa abrupta e material hialino;
- CCE Adenoescamoso: massa submucosa endurecida, com características de adenocarcinoma, com células de padrão glandular, e de carcinoma de células escamosas, com células pouco diferenciadas.

Outras variedades raras de tumores laríngeos são os adenocarcinomas, sarcomas, linfomas, carcinomas adenoides císticos, melanomas, tumores de glândulas salivares e condrossarcomas.

1.5 Sinais e sintomas

O câncer de laringe pode apresentar um quadro clínico variado, de acordo com a localização do tumor, seu tamanho e seu grau de invasão. O principal sintoma é a rouquidão, com uma evolução crescente, podendo estar presente em todos os tumores, mas com maior associação com tumores glóticos e subglóticos, mesmo nos iniciais. Em tumores supraglóticos, a rouquidão pode estar presente também em momentos iniciais, ou ainda associada à disseminação para as cordas vocais (RAITIOLA; PUKANDER, 2000). A progressão da doença também pode acarretar em aumento do volume cervical e adenomegalia metastática, enquanto que a necrose do tumor e a saliva são responsáveis pela ocorrência de uma halitose característica.

Tumores supraglóticos geralmente apresentam uma maior ocorrência de desconforto persistente na garganta, disfagia, odinofagia, globus laríngeo, sensação de corpo estranho e otalgia reflexa (por comprometimento do ramo interno do nervo laríngeo superior). Estes casos também podem apresentar hemoptise e aspiração laringotraqueal. Já tosse e dispneia podem ser os principais achados em tumores da região subglótica (PILTCHER; MAAHS; KUHL, 2015).

Todos os sintomas relatados podem ser encontrados em tumores de todas as localizações, e também nos tumores transglóticos (PILTCHER; MAAHS; KUHL, 2015).

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de laringe é realizado a partir de uma anamnese direcionada à procura dos sintomas e dos fatores de risco, além de um exame físico no qual devem ser avaliadas a região cervical e as regiões supraclaviculares, em busca de adenopatias ou de aumento de volume, e a cartilagem tireóidea, que deve ser palpada em busca da ausência de crepitação, indicando neoplasia maligna (PILTCHER; MAAHS; KUHL, 2015). Rouquidão com duração de mais de 3 semanas ou odinofagia ou disfagia com duração de mais de 6 semanas devem ser investigados por um otorrinolaringologista.

O exame considerado padrão-ouro para avaliar a laringe é a videolaringoscopia, permitindo a visualização da laringe, realizar estadiamento e visualizar a sua mobilidade. A laringoscopia pode classificar-se em exame indireto (por espelho, fibra óptica flexível ou laringoscópio rígido) ou direto (por laringoscopia de suspensão). A confirmação diagnóstica de uma lesão suspeita deve ser sempre realizada por biópsia e exame histopatológico (PILTCHER; MAAHS; KUHL, 2015).

O uso de laringoscopia indireta é suficiente para a avaliação diagnóstica de câncer, desde que haja confirmação histopatológica, já as alterações da onda mucosa à videoestroboscopia não são achados fidedignos de presença de câncer na laringe (DEDIVITIS et al., 2011).

A tomografia computadorizada é o método preferido para o estadiamento do câncer de laringe, fornecendo uma ótima diferenciação do tecido adiposo com outras estruturas e uma imagem mais clara que a da ressonância magnética para estruturas ósseas e calcificações. A utilização de meio contrastado ajuda a auxiliar na diferenciação dos tumores e nódulos metastáticos das estruturas adjacentes, além de estimar sua localização, tamanho, limites e extensão (ZINREICH, 2002; KUNO et al., 2014).

Já a ressonância magnética pode ser útil para certos pacientes, especialmente naqueles com diagnóstico já confirmado por biópsia (ZINREICH, 2002). Os parâmetros de imagem para um exame padrão incluem a obtenção de cortes de 3 mm de espessura, com a possibilidade de ser utilizado contraste de gadolínio para obtenção de sinais hiperintensos nas imagens ponderadas em T1 (KUNO et al., 2014). A ressonância magnética é considerada superior à tomografia computadorizada na avaliação de invasões cartilaginosas, com alto valor preditivo

negativo, mas com dificuldades de diferenciação dos achados positivos com processos inflamatórios da cartilagem. Tem como desvantagens o alto custo, maior tempo de duração do exame que o da tomografia computadorizada e a possibilidade de formação de artefatos de imagem com a movimentação do paciente.

Para o diagnóstico de metástases linfonodais, um estudo avaliou o emprego de quatro métodos de imagem: tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia e PET/CT, encontrando sensibilidade, especificidade e acurácia para a US de 78,4%, 98,5% e 94,5%; para a TC e a RM de 77%, 99,4% e 95,3%; e de 81,1%, 98,2% e 95% para o PET-CT. Dessa forma, concluiu-se que qualquer um dos métodos podem ser utilizados para a avaliação de metástases linfonodais (YOON et al., 2009).

O rastreamento do câncer de laringe não é uma estratégia adequada, por conta da baixa incidência desta neoplasia, mesmo na população de alto risco. Também há de se notar que a detecção precoce do câncer de laringe melhorou consideravelmente nas últimas décadas, mas nos últimos anos não vêm apresentando aumento (RAITIOLA; PUKANDER, 2000).

1.7 Estadiamento

O estadiamento do câncer de laringe é realizado segundo a classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer[13]. Sua classificação varia de acordo com a sua localização na supraglote, glote ou subglote.

1.7.1 T - tumor primário

TX: O tumor primário não pode ser avaliado;

T0: Não há evidência de tumor primário;

Tis: Carcinoma in situ.

1.7.1.1 Supraglote

T1: Tumor limitado a uma sublocalização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da prega vocal;

T2: Tumor que invade a mucosa de mais de uma sublocalização anatômica adjacente da supraglote ou a glote ou região externa à supraglote (por exemplo, a mucosa da base da língua, a valécula, a parede medial do recesso piriforme), sem fixação da laringe;

T3: Tumor limitado à laringe com fixação da prega vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós-cricoidea, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoidea (por exemplo, córtex interna);

T4a: Tumor que invade toda a cartilagem tireoide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireoide e esôfago;

T4b: Tumor que invade o espaço prévertebral, estruturas mediastinais ou adjacente à artéria carótida.

1.7.1.2 Glote

T1: Tumor limitado à(s) corda(s) vocal (ais) (pode envolver a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal da(s) prega(s).

T1a: Tumor limitado a uma prega vocal.

T1b: Tumor que envolve ambas as pregas vocais.

T2: Tumor que se estende à supraglote e/ou infraglote e/ou com mobilidade diminuída da prega vocal.

T3: Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal e/ou que invade o espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoide (por exemplo, córtex interna).

T4a: Tumor que invade completamente a cartilagem tireoidea ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireoide e esôfago.

T4b: Tumor que invade o espaço prévertebral, estruturas mediastinais ou adjacente à artéria carótida.

1.7.1.3 Infraglote

T1: Tumor limitado à infraglotte.

T2: Tumor que se estende à(s) prega(s) vocal (ais), com mobilidade normal ou reduzida.

T3: Tumor limitado à laringe, com fixação da prega vocal.

T4a: Tumor que invade a cartilagem cricoidea ou tireoidea e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), tireoide e esôfago.

T4b: Tumor que invade o espaço prévertebral, estruturas mediastinais ou adjacente à artéria carótida.

1.7.2 N - linfonodos regionais

NX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0: Ausência de metástase em linfonodos regionais.

N1: Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão.

N2: Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2a: Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão.

N2b: Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2c: Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N3: Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

1.7.3 M - metástase à distância

MX: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0: Ausência de metástase à distância.

M1: Metástase à distância.

1.7.4 Agrupamento

Estágio 0: Tis N0 M0.

Estágio I: T1 N0 M0.

Estágio II: T2 N0 M0.

Estágio III: T3 N0 M0 ou T1-3 N1 M0.

Estágio IVA: T4A N0-1 M0 ou T1-4A N2 M0.

Estágio IVB: T4B N0-3 M0 ou T1-4A N3 M0.

Estágio IVC: T1-4B N0 M1.

1.8 Tratamento

Quando o câncer de laringe encontra-se restrito à região cervical, mesmo na presença de doença locorregionalmente avançada (estágio III e IV), pode ser tratado por cirurgia de intenção curativa ou por intervenção radioterápica. Já neoplasias com metástases à distância ou recorrências tumorais irrissecáveis são geralmente consideradas incuráveis.

1.8.1 Tratamento clínico

1.8.1.1 Radioterapia

O tratamento dos tumores iniciais, especialmente dos glóticos, é realizado principalmente com o emprego da radioterapia, com o intuito de preservar a laringe. A eficácia da radioterapia está associada a diversos fatores biológicos, incluindo a radiosensibilidade intrínseca do tumor, sua proliferação durante o tratamento e a irradiação aplicada em campos maiores. Outro fator importante no tratamento é a quantidade de energia aplicada por sessão, com doses maiores apresentando melhor controle local, enquanto que doses menores apresentam menos efeitos tóxicos (YAMAZAKI et al., 2017).

O primeiro estudo a comparar o tratamento radioterápico associado a quimioterapia de indução e o tratamento cirúrgico foi o realizado pelo *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*, que concluiu que a sobrevida em 2 anos entre os grupos foi semelhante (68%), com menos metástases à distância no grupo tratado com o esquema radioterápico, mas com maiores índices de recorrência local (WOLF et al., 1991). A partir deste estudo, a radioterapia passou a ser um tratamento indicado para tumores laríngeos iniciais, com a vantagem de preservar a anatomia deste órgão.

A utilização da radioterapia convencional ou da radioterapia com intensidade modulada em tumores de laringe ainda é tema de discussões (SAMUELS et al., 2016). A radioterapia convencional tem como efeitos negativos o fato de que diversas estruturas da região cervical acabam recebendo radiação desnecessária, como a tireoide, podendo gerar insuficiência tireoideana (apesar de ser incomum e facilmente tratada), as artérias carótidas comuns e as porções iniciais das artérias carótidas internas, que podem apresentar alterações como espessamento da camada íntima e estenose, facilitando a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos. Já a radioterapia com intensidade modulada é criticada pela possibilidade da dose ser administrada de forma pouco homogênea, deixando áreas não tratadas, e o fato desta modalidade de tratamento ser aplicada em uma área significativamente menor, podendo não atingir devidamente o tumor. Assim, cabe ao médico optar pelo tratamento que julgar mais adequado.

1.8.1.2 Quimioterapia

Inicialmente, a quimioterapia era empregada no câncer de laringe apenas como paliativo, mas seu uso evoluiu para fins curativos. A quimioterapia pode ser útil para citorredução da doença sistêmica e/ou para aumentar a radiosensibilidade locorregional (HAIGENTZ et al., 2010).

A quimioterapia neoadjuvante ou de indução, realizada anteriormente à cirurgia ou radioterapia, possui como vantagens a possível erradicação de micrometástases sistêmicas, a manutenção do suprimento sanguíneo a ser utilizado para terapia e possíveis alterações cinéticas do tumor que facilitem a radioterapia.

A quimioterapia concomitante a uma sessão de radioterapia é baseada no conceito de radiosensibilidade das células tumorais, que permanece teórico. Uma hipótese é que a quimioterapia sincroniza as células tumorais na fase G2 do ciclo celular, promovendo

radiossensibilidade celular. Outra teoria é a de que a quimioterapia danifica os mecanismos de reparação do DNA após o dano causado pela radioterapia. Também a quimioterapia poderia possuir efeito antiangiogênico. Por fim, esse procedimento combateria a repopulação das células tumorais associadas à resistência a radiação.

Em 2003, o estudo randomizado RTOG 91 – 11 avaliou três tratamentos diferentes: quimioterapia de indução com Cisplatina e Fluorouracil seguida de radioterapia; radioterapia com quimioterapia concomitante com Cisplatina e radioterapia isolada. Este estudo encontrou que o índice de pacientes que tiveram a laringe preservada no período do estudo foi de 88% no grupo tratado com quimioterapia concomitante, 75% no tratado com quimioterapia de indução e de 70% no tratado apenas com radioterapia; enquanto que o controle locorregional foi de 78% com quimioterapia concomitante, 61% com quimioterapia de indução e de 56% apenas com radioterapia. Apesar da ocorrência de efeitos tóxicos graves ter sido mais intensa nos grupos tratados com quimioterapia, o estudo concluiu que o tratamento com quimioterapia concomitante é superior às outras duas modalidades (FORASTIERE et al., 2003).

A quimioterapia sequencial, na qual os medicamentos são administrados tanto em sessões anteriores como durante a radioterapia, foi avaliada em um estudo por Posner et al. (2007), no qual pacientes tratados com Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil administrados sequencialmente apresentaram sobrevida média de 71 meses e uma estimativa de sobrevida em 2 anos de 67% e em 3 anos de 62%; enquanto que pacientes que realizaram o mesmo tratamento, mas sem o Docetaxel, apresentaram uma sobrevida média de 30 meses e uma estimativa de sobrevida em 2 anos de 55% e em 3 anos de 48%. Todos os pacientes foram tratados após a quimioterapia sequencial com quimioradioterapia, recebendo carboplatina semanalmente (7 semanas) e radioterapia em 5 dias por semana.

O uso do Cetuximabe, um anticorpo monoclonal que inibe o receptor epidérmico do fator de crescimento (EGFR), foi avaliado por Vermorken et al. (2008) em pacientes que apresentavam tumores metastáticos ou recidivados incuráveis. Os pacientes deste estudo foram tratados com Cisplatina ou Carboplatina, sendo que um grupo recebeu tratamento adicional com o Cetuximabe. Foi concluído que o grupo tratado adicionalmente com o Cetuximabe apresentou sobrevida média de 10,1 meses, contra uma sobrevida média de 7,4 meses no grupo não tratado com esta droga. Além disso, o Cetuximabe aumentou a sobrevida livre de progressão da doença de 3,3 para 5,6 meses.

Em outro estudo, realizado por Koutcher et al. (2011), as conclusões foram menos animadoras quanto ao Cetuximabe. Neste, pacientes tratados por radioterapia de intensidade modulada (IMRT) foram divididos em dois grupos, no qual um recebeu tratamento

neoadjuvante com Cetuximabe, enquanto que o outro realizou o tratamento neoadjuvante com Cisplatina. Esses autores encontraram em um período de 2 anos uma sobrevida de 92,8%, sobrevida livre de doença de 87,4% e recidiva locorregional de 5,7% em pacientes no grupo tratado com Cisplatina, enquanto que o grupo tratado com Cetuximabe apresentou em 2 anos sobrevida de 66,6%, sobrevida livre de doença de 44,5% e recidiva locorregional de 39,9% em seus pacientes. No entanto, o artigo faz a ressalva de que os pacientes do grupo tratado com Cetuximabe eram de idade mais avançada, apresentavam maior incidência de tumores T4 e *clearance* de creatinina pior.

1.8.2 Tratamento cirúrgico

1.8.2.1 Laringectomia parcial

A laringectomia parcial é a remoção cirúrgica de apenas uma parte da laringe, tendo como vantagem a preservação das funções deste órgão, como a produção da voz. Nesse sentido, diversas são as técnicas cirúrgicas existentes, com indicações que variam principalmente de acordo com a localização e a progressão do tumor.

1.8.2.1.1 Laringectomia supraglótica

A laringectomia supraglótica consiste na remoção de toda a epiglote, pregas vestibulares, pregas ariepiglóticas, espaço pré-epiglótico, metade superior da cartilagem tireoide e, em alguns casos, o osso hioide. É indicada em tumores supraglóticos T1 e T2, em tumores supraglóticos T3 com envolvimento do espaço préepiglótico e em tumores supraglóticos T2 e T3 com extensão limitada à parte superior da parede medial do seio piriforme e/ou à mucosa da base da língua (TUFANO, 2003).

Suas contraindicações ocorrem quando há envolvimento das cartilagens cricoide ou tireoide, acometimento das cordas vocais verdadeiras, limitação do movimento da base da língua, invasão das duas aritenoides ou quando há envolvimento das comissuras anterior e posterior (BRON et al., 2005).

1.8.2.1.2 Laringectomia supracricoide

A laringectomia supracricoide envolve a retirada das cordas vocais verdadeiras, além da cartilagem tireoide, do terço inferior da epiglote e, quando indicada, de uma das unidades cricoaritenoides. Existem duas modalidades desta cirurgia: na versão com cricohioideoepiglotopectomia (CHEP) é realizada uma fixação entre a epiglote, a cartilagem cricoide e o osso hioide; enquanto que na cricohioideopexia (CHP) ocorre a fixação da cartilagem cricoide com o osso hioide, havendo a remoção de toda a epiglote (SPERRY et al., 2013; WEINSTEIN; LACCOURREYE; EL-SAWY, 1998).

A cirurgia com CHEP é indicada em lesões com envolvimento das cordas vocais bilateralmente com ou sem acometimento da comissura anterior, em carcinomas glóticos unilaterais com envolvimento da comissura anterior, em lesões com mobilidade das cordas vocais verdadeiras limitada, tumores glóticos T3 com fixação da corda vocal e tumores glóticos T4 com invasão limitada da cartilagem tireoide. Suas contraindicações são lesões centradas no ventrículo ou na comissura anterior, fixação da cartilagem aritenóide ipsilateral, invasão subglótica ao nível da cartilagem cricoide e na presença de dificuldade respiratória severa (SPERRY et al., 2013).

Já a cirurgia com CHP é indicada em lesões supraglóticas inadequadas à laringectomia supraglótica por invasão ventricular, extensão a uma corda vocal ou mobilidade da corda vocal prejudicada; tumores supraglóticos e transglóticos T3 com fixação das cordas vocais e/ou invasão do espaço pré-epiglótico ou em tumores T4 com invasão limitada da cartilagem tireoide. É contraindicada em lesões com invasão importante do espaço pré-epiglótico, em lesões com envolvimento da faringe ou da área interaritenóide, lesões que alcançam a cartilagem cricoide, nas lesões com fixação da cartilagem aritenóide e na presença de dificuldade respiratória severa (SPERRY et al., 2013).

1.8.2.1.3 Laringectomia supratraqueal

A laringectomia supratraqueal é realizada com a remoção das regiões glótica e subglótica da laringe e da cartilagem tireoide, poupando as duas ou pelo menos uma das unidades cricoaritenoides. Inferiormente, o limite de ressecção é a cartilagem cricoide, poupando-se o primeiro anel traqueal (SUCCO; FANTINI; RIZZOTTO, 2017).

Esta cirurgia é indicada para o tratamento de tumores glóticos T2 com extensão para a região subglótica, de tumores glóticos e subglóticos T3 que invadem o espaço paraglótico, de

tumores transglóticos que ocupam o espaço paraglótico superior ou que se estendem para a região subglótica e de tumores T4a com extensão extralaríngea limitada. Já em tumores supraglóticos T4a que chegam à base da língua ou ao osso hioide, tumores glóticos e subglóticos T3 com invasão alcançando o seio piriforme ou o músculo cricoaritenóide, tumores glóticos e subglóticos T4a com invasão da cartilagem cricoide ou do primeiro anel traqueal, ou ainda na presença de metástases N3 essa cirurgia é contraindicada (SUCCO; FANTINI; RIZZOTTO, 2017).

1.8.2.1.4 Laringectomia quase total

A laringectomia quase total é uma opção para aqueles pacientes que teriam como alternativa restante apenas a laringectomia total. Consiste na remoção da cartilagem tireoide ipsilateral ao tumor, segmentos ipsilaterais da cartilagem cricoide, anéis traqueais superiores e espaços pré e paraglótico. Esse procedimento, no entanto, exige a realização de traqueostomia permanente (D'CRUZ; SHARMA; PAI, 2012).

Essa cirurgia é recomendada em tumores laríngeos e do seio piriforme T3 e T4 com recomendação de laringectomia total, desde que haja uma aritenóide contralateral móvel e metade posterior da corda vocal não envolvidos, além das regiões interaritenóide e pós-cricóide livres. É contraindicada na invasão das regiões citadas anteriormente, e também na presença de tumores subglóticos extensos, por impedir a utilização de mucosa suficiente para o *shunt* vocal (D'CRUZ; SHARMA; PAI, 2012).

1.8.2.1.5 Microcirurgia transoral à laser

Uma opção cirúrgica minimamente invasiva é a microcirurgia transoral à laser, realizada com microscópio cirúrgico, instrumentos microcirúrgicos e laser cirúrgico de CO₂, sendo o tumor seccionado e removido através de um laringoscópio. Essa modalidade cirúrgica perturba menos a anatomia da laringe, resultando em uma melhor função, além de permitir uma maior preservação de tecido saudável.

A microcirurgia transoral à laser já é a opção em muitas instituições para o tratamento de tumores glóticos iniciais e de tumores supraglóticos em geral, sendo responsável por uma menor necessidade de traqueostomias, menor tempo de internamento e de uso de sonda

nasogástrica que em pacientes tratados por outros métodos de laringectomia parcial (SUAREZ; RODRIGO, 2013).

1.8.2.2 Laringectomia total

Com a evolução dos procedimentos cirúrgicos que permitem a preservação da laringe, como a hemilaringectomia, laringectomia supraglótica, laringectomia supracricoide e outras variações, e o desenvolvimento de tratamentos radioterápicos e quimioterápicos, a laringectomia passou a ser indicada em um menor número de situações (MOHEBATI; SHAH, 2010).

A cirurgia de laringectomia total ainda é o procedimento recomendado quando o tumor ocupa toda a laringe; em tumores bilaterais ou que se estendem a mais de uma das regiões laríngeas e que não são adequados para a laringectomia parcial, ou ainda com extensão para órgãos adjacentes (tireoide, esôfago, faringe); em cirurgias iniciadas como laringectomias parciais, mas nas quais achados intra-operatórios exigem a conversão para a laringectomia total; recorrência após radioterapia ou laringectomia parcial; tipos histológicos resistentes à radioterapia, como carcinoma de células escamosas, tumores neuroendócrinos, adenocarcinomas, melanomas e tumores de células salivares; trauma laríngeo que impossibilita a reconstrução do órgão; estenose laríngea inadequada a outros tipos de intervenção cirúrgica; doenças oncológicas que predisponham o paciente à aspiração de alimentos; doença inflamatória crônica acompanhada de necrose e papilomatose laringeal recorrente com risco elevado de invasão traqueal (CEACHIR et al., 2014).

As contraindicações à laringectomia total são a presença de metástases à distância; doenças sistêmicas severas ou condição geral precária; tumores que invadem as partes profundas da língua; que passam da fáscia pré-vertebral e/ou em contato íntimo com a artéria carótida comum ou carótida interna.

A complicação mais comum após a laringectomia total é a fístula faringocutânea, que é definida como uma deiscência do fechamento da mucosa faríngea, resultando em passagem de saliva para a pele. Essa complicação tem como fatores de risco tratamentos prévios com quimiorradioterapia ou com radioterapia isolada, níveis séricos de albumina pré e pós-cirúrgicos abaixo de 3,7g/L, hemoglobina pré e pós-cirurgia abaixo de 12,5g/dL, transfusão sanguínea durante a cirurgia, longa duração do procedimento e pouca experiência do cirurgião.

É geralmente autolimitada, mas pode exigir nova abordagem cirúrgica para sua correção (CECATTO et al., 2014).

A principal consequência negativa da laringectomia total é a perda da voz, responsável por um grande impacto na qualidade de vida do laringectomizado. Dessa forma, diversos métodos são aplicados para a sua restauração (TANG et al., 2015):

- Voz esofágica, produzida pela insuflação do ar para o esôfago, sendo então este ar liberado de forma controlada pelo esôfago permitindo a vibração da mucosa da neofaringe;
- Eletrolaringe, pelo qual a voz é restaurada pela produção de vibrações na cavidade oral ou na mucosa faríngea com um aparato vibratório externo;
- Punção traqueoesofágica, considerado o padrão-ouro para a reabilitação vocal após a laringectomia total. Essa técnica permite que o ar chegue da parte posterior da traqueia ao esôfago através de uma punção, sendo este ar então liberado pela faringe e boca. Dessa forma, a pressão do ar gerada nos pulmões passa pelo esôfago, onde a mucosa deste órgão age como um aparato vibratório e pela cavidade oral, onde pode ser modulado por mecanismos articulatorios.

1.8.2.3 Esvaziamento cervical

Para a realização de esvaziamento cervical eletivo, considera-se que esta opção é justificada quando há um risco superior a 15% de metástase para os linfonodos desta região. Tradicionalmente, o esvaziamento dos linfonodos ipsilaterais é recomendado para neoplasias N0 com tumores supraglóticos T1 a T4, tumores glóticos e subglóticos T3 a T4 e em tumores glóticos avançados tratados inicialmente com radioterapia, mas que necessitaram de laringectomia de resgate. Já a dissecação dos linfonodos contralaterais em tumores supraglóticos N0 é tradicionalmente recomendada em todos os casos, mas novas evidências apontam que esse procedimento deveria ser realizado apenas na presença de tumores centralizados ou localizados bilateralmente (FERLITO et al., 2008).

Os linfonodos abordados nesse tratamento são tema de debate. Recomenda-se atualmente a dissecação seletiva dos linfonodos dos níveis II a IV (dissecação lateral cervical), sendo esta abordagem a adotada em diversas instituições. Na presença de metástases linfonodais, o procedimento recomendado é a dissecação dos linfonodos nesses mesmos níveis, quando não há evidência de outra metástases linfonodais. Estudos ainda afirmam que mesmo a

dissecação dos níveis IIa e IV não seria justificável, por serem raras as metástases nesses locais (FERLITO et al., 2008).

1.9 Seguimento

Para o seguimento do tratamento do câncer de laringe, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço brasileiras recomendam a realização periódica de nasofibrosopia, laringoscopia e radiografia de tórax após cirurgia ou radioquimioterapia, com frequência mínima trimestral nos primeiros dois anos e semestral no 3º, 4º e 5º anos (BRASIL, 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDROV, Ludmil B; JU, Young Seok; HAASE, Kerstin; *et al.* Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. **Science**, v. 354, n. 6312, p. 618-622, 2016.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Statistics Center. **Larynx**. Atlanta, 2017. Disponível em < <https://cancerstatisticscenter.cancer.org#!/cancer-site/Larynx>>. Acesso em: 04 ago 2018.
- ANGHELINA, Florin; IONIȚĂ, Elena; POPESCU, Carmen-Florina; *et al.* Clinical, morphological and immunohistochemical aspects in laryngeal premalignant lesions. **Rom J Morphol Embryol**, v. 47, n. 2, p. 169-74, 2006.
- ANIS, Mursalin M.; RAZAVI, Mir-Muhammad; XIAO, Xiao; *et al.* Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, 2018. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095881117300185>>. Acesso em: 21 ago. 2018.
- BOSETTI, Cristina; GARAVELLO, Werner; GALLUS, Silvano; *et al.* Effects of smoking cessation on the risk of laryngeal cancer: An overview of published studies. **Oral Oncology**, v. 42, n. 9, p. 866–872, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jun. 2015. p. 61.
- BRON, L. P.; SOLDATI, D.; MONOD, M.-L.; *et al.* Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 262, n. 4, p. 302–306, 2005.
- CEACHIR, Octavian; HAINARO, Razvan; ZAINEA, Viorel; *et al.* Total Laryngectomy – Past, Present, Future. **MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 210-216, 2014.
- CECATTO, Suzana Boltes; SOARES, Matilde Monteiro; HENRIQUES, Teresa; *et al.* Predictive factors for the postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula development: systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 80, n. 2, p. 167–177, 2014.
- D'CRUZ, A. K.; SHARMA, S.; PAI, P. S. Current status of near-total laryngectomy: review. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 126, n. 06, p. 556–562, 2012.
- DEDIVITIS, R. A.; TINCANI, A. J.; CHONE, C. T.; *et al.* **Projeto Diretrizes: Câncer de Laringe: Diagnóstico**. São Paulo, Associação Médica Brasileira (AMB), 2011.
- DEVANEY, Kenneth O.; RINALDO, Alessandra; ZEITELS, Steven M.; *et al.* Laryngeal Dysplasia and Other Epithelial Changes on Endoscopic Biopsy: What Does It All Mean to the Individual Patient? **ORL**, v. 66, n. 1, p. 1–4, 2004.

- FERLITO, Alfio; RINALDO, Alessandra; SILVER, Carl E.; *et al.* Neck Dissection for Laryngeal Cancer. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 207, n. 4, p. 587–593, 2008.
- FERSTER, Ashley P. O’Connell; SCHUBART, Jane; KIM, Yesul; *et al.* Association Between Laryngeal Cancer and Asbestos Exposure: A Systematic Review. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 143, n. 4, p. 409, 2017.
- FORASTIERE, Arlene A.; GOEPFERT, Helmuth; MAOR, Moshe; *et al.* Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 22, p. 2091–2098, 2003.
- HAIGENTZ, M. J.; SILVER, C. E.; HARTL, D. M.; *et al.* Chemotherapy Regimens And Treatment Protocols For Laryngeal Cancer. **Expert Opin Pharmacother**, v. 11, n. 8, p. 1305–1316, 2010.
- HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; BENHAMOU, S.; *et al.* Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 10, p. 777–789, 2007.
- ISLAMI, Farhad; TRAMACERE, Irene; ROTA, Matteo; *et al.* Alcohol drinking and laryngeal cancer: Overall and dose–risk relation – A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 46, n. 11, p. 802–810, 2010.
- KOUTCHER, Lawrence; SHERMAN, Eric; FURY, Matthew; *et al.* Concurrent Cisplatin and Radiation Versus Cetuximab and Radiation for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics**, v. 81, n. 4, p. 915–922, 2011.
- KUNO, Hirofumi; ONAYA, Hiroaki; FUJII, Satoshi; *et al.* Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. **European Journal of Radiology**, v. 83, n. 1, p. e23–e35, 2014.
- LA VECCHIA, Carlo; ZHANG, Zuo Feng; ALTIERI, Andrea. Alcohol and laryngeal cancer: an update. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 2, p. 116–124, 2008.
- LEONCINI, E.; NEDOVIC, D.; PANIC, N.; *et al.* Carotenoid Intake from Natural Sources and Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 7, p. 1003–1011, 2015.
- MASTRONIKOLIS, Nikolaos S; PAPADAS, Theodoros A; GOUMAS, Panos D; *et al.* Head and neck: Laryngeal tumors: an overview. **Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol**. v. 13, n. 11, p. 888–893, 2009.
- MOHEBATI, Arash; SHAH, Jatin P. Total Laryngectomy. **Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal**, v. 3, n. 2, p. 207–214, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer. **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Lyon: OMS, 2012.

PAGET-BAILLY, Sophie; CYR, Diane; LUCE, Danièle. Occupational Exposures and Cancer of the Larynx—Systematic Review and Meta-analysis: **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 54, n. 1, p. 71–84, 2012.

PILTCHER, O. B.; MAAHS, G. S.; KUHL, G. **Rotinas em otorrinolaringologia**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

PINTO, Jose Antônio; WAMBIER, Henrique; SONEGO, Thiago Branco; *et al.* Premalignant lesions of the larynx: literature review. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 1, p. 42–47, 2012.

POSNER, Marshall R.; HERSHOCK, Diane M.; BLAJMAN, Cesar R.; *et al.* Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 17, p. 1705–1715, 2007.

RAITIOLA, Hannu; PUKANDER, Juhani. Symptoms of Laryngeal Carcinoma and their Prognostic Significance. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 2, p. 213–216, 2000.

SADRI, Maziar; MCMAHON, Jeremy; PARKER, Andrew. Management of laryngeal dysplasia: a review. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 263, n. 9, p. 843–852, 2006.

SAMUELS, Michael A; FREEDMAN, Laura M; ELSAYYAD, Nagy. Intensity-modulated radiotherapy for early glottic cancer: transition to a new standard of care? **Future Oncology**, v. 12, n. 22, p. 2615–2630, 2016.

SPERRY, Steven M.; RASSEKH, Christopher H.; LACCOURREYE, Ollivier; *et al.* Supracricoid Partial Laryngectomy for Primary and Recurrent Laryngeal Cancer. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 139, n. 11, p. 1226, 2013.

STEUER, Conor E.; EL-DEIRY, Mark; PARKS, Jason R.; *et al.* An update on larynx cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 1, p. 31–50, 2017.

SUÁREZ, Carlos; RODRIGO, Juan P. Transoral Microsurgery for Treatment of Laryngeal and Pharyngeal Cancers. **Current Oncology Reports**, v. 15, n. 2, p. 134–141, 2013.

SUCCO, Giovanni; FANTINI, Marco; RIZZOTTO, Giuseppe. Supratracheal partial laryngectomy: indications, oncologic and functional results. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 25, n. 2, p. 127–132, 2017.

TAMAKI, Akina; MILES, Brett A.; LANGO, Miriam; *et al.* AHNS Series: Do you know your guidelines? Review of current knowledge on laryngeal cancer. **Head & Neck**, v. 40, n. 1, p. 170–181, 2018.

TANG, Christopher G.; SINCLAIR, Catherine F. Voice Restoration After Total Laryngectomy. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 48, n. 4, p. 687–702, 2015.

TORRENTE, Mariela C.; RODRIGO, Juan P.; HAIGENTZ, Missak; *et al.* Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. **Head & Neck**, v. 33, n. 4, p. 581–586, 2011.

TUFANO, Ralph P. Open Supraglottic Laryngectomy. **Operative Techniques in Otolaryngology**, v. 14, n. 1, p. 22-26, 2003.

VERMORKEN, Jan B.; MESIA, Ricard; RIVERA, Fernando; *et al.* Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 11, p. 1116–1127, 2008.

WEINSTEIN, Gregory S.; LACCOURREYE, Olliverre; EL-SAWY, Mohamed. Supracricoid partial laryngectomy. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 6, n. 2, p. 134-138, 1998.

WOLF, G. T.; FISHER, S. G.; HONG, W. K.; *et al.* Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. **N Engl J Med**, v. 324, n. 24, p. 1685-1690, 1991.

YAMAZAKI, Hideya; SUZUKI, Gen; NAKAMURA, Satoaki; *et al.* Radiotherapy for laryngeal cancer—technical aspects and alternate fractionation. **Journal of Radiation Research**, v. 58, n. 4, p. 495–508, 2017.

YOON, Dae Young; HWANG, Hee Sung; CHANG, Suk Ki; *et al.* CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. **European Radiology**, v. 19, n. 3, p. 634–642, 2009.

ZHOU, Jian; ZHANG, Duo; YANG, Yue; *et al.* Association between helicobacter pylori infection and carcinoma of the larynx or pharynx: Association Between Helicobacter Pylori Infection and Carcinoma. **Head & Neck**, v. 38, n. S1, p. 2291–2296, 2016.

ZINREICH, James S. Imaging in laryngeal cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. **Otolaryngol Clin N Am**, v. 35, n. 1, p. 971-991, 2002.

2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS EM SAÚDE

Escopo e política

A *Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil* (RESS) é um periódico científico com periodicidade trimestral e de acesso livre, nos formatos eletrônico e impresso, editado pela Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, do Departamento de Gestão da Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGDEP/DGVES/SVS/MS). Sua principal missão é difundir o conhecimento epidemiológico aplicável às ações de vigilância, de prevenção e de controle de doenças e agravos de interesse da saúde pública, visando ao aprimoramento dos serviços oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A RESS segue as orientações do documento *Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos*, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), disponível em <http://www.icmje.org/> (inglês) e <http://www.goo.gl/nCN373> (português) – conhecido como Normas de Vancouver – e os princípios da ética na publicação contidos no código de conduta do Committee on Publication Ethics (COPE), disponível em [http://publicationethics.org/files/Code of Conduct_2.pdf](http://publicationethics.org/files/Code_of_Conduct_2.pdf).

A RESS possui uma *Declaração sobre Ética na Publicação*, disponível em <http://ress.iec.gov.br/ress/home/carregarPagina?lang=pt&p=eticaPublicacao>, que expressa o compromisso ético da revista – assim como de todas as partes envolvidas na publicação de artigos na RESS, incluindo autores, revisores externos, editora geral e demais editoras e editores, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) e a Editora do Ministério da Saúde – com a adoção de melhores práticas na publicação científica.

Forma e preparação de manuscritos

O Núcleo Editorial da revista acolhe manuscritos nas seguintes modalidades:

a) Artigo original – produto inédito de pesquisa inserido em uma ou mais das diversas áreas temáticas da vigilância, prevenção e controle das doenças e agravos de interesse da saúde pública, como doenças transmissíveis, agravos e doenças crônicas não transmissíveis, análise de situação de saúde, promoção da saúde, vigilância em saúde do trabalhador, vigilância em

saúde ambiental, respostas às emergências em saúde pública, políticas e gestão em vigilância em saúde e desenvolvimento da epidemiologia nos serviços de saúde (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras).

b) Artigo de revisão

b.1) Artigo de revisão sistemática – apresentação de uma síntese de resultados de diferentes estudos originais com o objetivo de responder a uma pergunta específica; deve descrever, em detalhes, o processo de busca dos estudos originais e os critérios para sua inclusão na revisão; pode ou não apresentar procedimento de síntese quantitativa dos resultados, no formato de metanálise (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras)

b.2) Artigo de revisão narrativa – análise crítica de material publicado, discussão aprofundada sobre tema relevante para a saúde pública ou atualização sobre tema controverso ou emergente; deve ser elaborado por especialista na área em questão, a convite dos editores (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras)

c) Nota de pesquisa – relato conciso de resultados finais ou parciais (nota prévia) de pesquisa original, pertinente ao escopo da revista (limite: 1.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até três tabelas e/ou figuras).

d) Relato de experiência – descrição de experiência em epidemiologia, vigilância, prevenção e controle de doenças e agravos de interesse para a saúde pública; deve ser elaborado a convite dos editores (limite: 2.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até quatro tabelas e/ou figuras).

e) Artigo de opinião – comentário sucinto sobre temas específicos, expressando a opinião qualificada dos autores; deve ser elaborado por especialista na área em questão, a convite dos editores (limite: 1.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até duas tabelas e/ou figuras).

f) Debate – artigo teórico elaborado por especialista, a convite dos editores, que receberá comentários e/ou críticas por meio de réplicas assinadas por especialistas, também convidados (limite: 3.500 palavras para o artigo, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; 1.500 palavras para cada réplica ou tréplica, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

A RESS acolhe cartas (limite: 400 palavras) que contenham comentários e/ou críticas breves, geralmente vinculados a artigo publicado na última edição da revista. As cartas poderão ser publicadas, por decisão dos editores, e poderão ser acompanhadas por carta de resposta dos autores do artigo comentado.

A critério dos editores, podem ser publicados outros formatos de artigos, a exemplo de Entrevista com personalidades ou autoridades (limite: 800 palavras), Resenha de obra contemporânea (limite: 800 palavras) e Artigos de séries temáticas.

Responsabilidade dos autores

Os autores são os responsáveis pela veracidade e pelo ineditismo do trabalho. O manuscrito deve ser submetido acompanhado de uma Declaração de Responsabilidade, assinada por todos os autores, na qual afirmam que o estudo não foi publicado anteriormente, parcial ou integralmente, em meio impresso ou eletrônico, tampouco encaminhado para publicação em outros periódicos, e que todos os autores participaram na elaboração intelectual de seu conteúdo.

Declaração de Responsabilidade

Este documento deve ser encaminhado juntamente com o manuscrito, de acordo com o modelo a seguir.

Os autores do manuscrito intitulado (título do manuscrito), submetido à *Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, declaram que:

a) Este manuscrito representa um trabalho original cujo conteúdo integral ou parcial ou substancialmente semelhante não foi publicado ou submetido a outro periódico ou outra forma de publicação, seja no formato impresso ou eletrônico.

b) Houve participação efetiva de todos os autores relacionados no trabalho, tornando pública sua responsabilidade pelo conteúdo apresentado.

c) A versão final do manuscrito foi aprovada por todos os autores.

d) Não há qualquer conflito de interesse dos autores em relação a este manuscrito (ou existem conflitos de interesses dos autores em relação a este manuscrito (no caso de haver, deve-se descrever nesta passagem, o conflito ou conflitos de interesse existentes).

(Registrar local, data e nome; a Declaração de Responsabilidade deve ser assinada por todos os autores do manuscrito).

Os itens da Declaração de Responsabilidade estão incorporados no Passo 1 da submissão de manuscritos pelo sistema eletrônico. Adicionalmente, o documento assinado por todos os autores deverá ser digitalizado e anexado no Passo 4 – Transferência de documentos suplementares.

Cr terios de autoria

Os cr terios de autoria devem se basear nas delibera es do ICMJE/Normas de Vancouver. O reconhecimento da autoria est  fundamentado em contribui o substancial, relacionada aos seguintes aspectos: (i) concep o e delineamento do estudo, an lise e interpreta o dos dados; (ii) reda o ou revis o cr tica relevante do conte do intelectual do manuscrito; (iii) aprova o final da vers o a ser publicada; e (iv) responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precis o e integridade. Todos aqueles designados como autores devem atender aos quatro cr terios de autoria, e todos aqueles que preencherem os quatro cr terios devem ser identificados como autores.

Os autores, ao assinarem a Declara o de Responsabilidade, afirmam a participa o de todos na elabora o do manuscrito e assumem, publicamente, que s o respons veis por seu conte do. Ao final do texto do manuscrito, deve ser inclu do um par grafo com a informa o sobre a contribui o de cada autor para sua elabora o.

Agradecimentos

Quando desej vel e pertinente, recomenda-se a nomea o, ao final do manuscrito, das pessoas que colaboraram com o estudo, embora n o tenham preenchido os cr terios de autoria adotados por esta publica o. Os autores s o os respons veis pela obten o da autoriza o dessas pessoas antes de nome -las em seus agradecimentos, dada a possibilidade de os leitores inferirem que elas subscrevem os dados e conclus es do estudo. Tamb m podem constar agradecimentos a institui es, pelo apoio financeiro ou log stico   realiza o do estudo. Devem-se evitar os agradecimentos impessoais – por exemplo: “a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realiza o deste trabalho”.

Fontes de financiamento

Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte – institucional ou privado – para a realiza o do estudo e citar o n mero dos respectivos processos. Fornecedores de materiais, equipamentos, insumos ou medicamentos, gratuitos ou com descontos, tamb m devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo-se cidade,

estado e país de origem desses fornecedores. Essas informações devem constar da Declaração de Responsabilidade e da folha de rosto do artigo.

Conflito de interesses

Conflitos de interesses, por parte dos autores, são situações em que estes possuem interesses – aparentes ou não – capazes de influir no processo de elaboração dos manuscritos. São conflitos de natureza diversa – pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira – a que qualquer um pode estar sujeito, razão por que os autores devem reconhecê-los e revelá-los, quando presentes, na Declaração de Responsabilidade assinada, ao submeterem seu manuscrito para publicação.

Ética na pesquisa envolvendo seres humanos

A observância dos preceitos éticos referentes à condução, bem como ao relato da pesquisa, é de inteira responsabilidade dos autores, respeitando-se as recomendações éticas contidas na Declaração de Helsinque (disponível em <http://www.wma.net>). Para pesquisas realizadas com seres humanos no Brasil, os autores devem observar, integralmente, as normas constantes nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (disponível em <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>); e nº 510, de 7 de abril de 2016 (disponível em <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>), e em resoluções complementares, para situações especiais. Os procedimentos éticos adotados na pesquisa devem ser descritos no último parágrafo da seção de métodos. Sempre que pertinente, deve ser informado o número do protocolo e data da aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa. No caso de ensaio clínico, será necessária a indicação do número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo ICMJE. No caso de revisão sistemática, é desejável a indicação do número de registro do protocolo na base de registros PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews).

Considerações sobre equidade de sexo e gênero

Considerando a necessidade de atenção ao uso das categorias de sexo e/ou gênero na pesquisa e na comunicação científica, e que as diferenças de sexo e/ou gênero são

frequentemente negligenciadas no desenho, na condução e no relato dos estudos, a RESS orienta para a observação dos princípios da Diretriz SAGER (Sex and Gender Equity in Research), disponível em <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/sager-guidelines/> (inglês) e <https://goo.gl/zwTZqy> (português), segundo a qual:

Os autores devem usar os termos sexo e gênero com cuidado, para se evitar confusão em seu uso.

Quando os sujeitos da pesquisa compreendem organismos capazes de diferenciação por sexo, a pesquisa deve ser delineada e conduzida de modo que possa revelar diferenças relacionadas ao sexo nos resultados, mesmo que estas não sejam inicialmente esperadas.

Quando os sujeitos também puderem ser diferenciados por gênero (conformados por circunstâncias sociais e culturais), a pesquisa deve ser conduzida de modo similar, considerando-se adicionalmente categorias de gênero.

Compartilhamento de dados

Relatos de ensaios randomizados controlados e de qualquer outro tipo de estudo de intervenção somente serão considerados para publicação se os autores se comprometerem a disponibilizar os dados relevantes dos participantes (sem identificação individual), em acesso aberto ou de forma individualizada, em atendimento a pedido.

Para todos os artigos de pesquisa com dados primários ou secundários, a RESS incentiva os autores a compartilharem os dados abertamente ou vincularem seus artigos aos dados brutos dos estudos. A RESS também incentiva o compartilhamento das rotinas de programação dos softwares estatísticos para a realização das análises, por meio de arquivos suplementares que podem ser publicados na versão eletrônica da revista.

Direito de reprodução

O conteúdo publicado na RESS encontra-se sob uma Licença Creative Commons do tipo BY-NC. Sua reprodução – total ou parcial – por outros periódicos, tradução para outro idioma ou criação de vínculos eletrônicos é permitida mediante atendimento aos requisitos deste tipo de licença, que incluem a possibilidade de se compartilhar e adaptar o material, desde que atribuído o crédito apropriado, e para uso não comercial.

Os autores devem estar de acordo com os seguintes termos:

a) Autores mantêm os direitos autorais e concedem ao periódico o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons Attribution que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial neste periódico.

b) Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição nãoexclusiva da versão do trabalho publicada neste periódico (por exemplo: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial neste periódico.

c) Autores têm permissão para (e são estimulados a) publicar e distribuir seu trabalho online (por exemplo: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) uma vez que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado. Solicita-se que a divulgação seja feita somente após a aprovação do artigo para publicação, de modo a se garantir o cegamento da identificação dos autores durante o processo editorial.

Preparo dos manuscritos para submissão

Para o preparo dos manuscritos, os autores devem orientar-se pelo documento *Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos*, do ICMJE.

A versão original deste documento – em inglês – encontra-se disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>. A versão traduzida para o português das recomendações do ICMJE/Normas de Vancouver foi publicada na RESS v. 24, n. 3, 2015, disponível em: <https://goo.gl/HFaUz7>.

Recomenda-se que a estrutura do manuscrito esteja em conformidade com as orientações constantes nos guias de redação científica, de acordo com o seu delineamento. Abaixo são relacionados os principais guias pertinentes ao escopo da RESS. A relação completa encontra-se no *website* da Rede EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research), disponível em: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines>

A seguir são relacionados os principais guias.

- Estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal): STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), disponível em: <http://www.strobe-statement.org/>

- Ensaaios clínicos: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), disponível em: <http://www.consort-statement.org/>
- Revisões sistemáticas: PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), disponível em: <http://www.prisma-statement.org/> (inglês) e <https://goo.gl/NfUawv> (português).
- Estimativas em saúde: GATHER (Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting), disponível em: <http://gather-statement.org/> (inglês) e <https://goo.gl/VXLMhW> (português).
- Relato de sexo e gênero: SAGER (Sex and Gender Equity in Research), disponível em: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/sager-guidelines/> (inglês) e <https://goo.gl/zwTZqy> (português).

Formato dos manuscritos

Serão acolhidos manuscritos redigidos em língua portuguesa. O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, utilizando fonte Times New Roman 12, no formato RTF (Rich Text Format) ou DOC (Documento do Word), em folha de tamanho A4, com margens de 3cm. Não são aceitas notas de rodapé. Cada manuscrito, obrigatoriamente, deverá conter:

Folha de rosto

- a) modalidade do manuscrito;
- b) título do manuscrito, em português, inglês e espanhol;
- c) título resumido em português, para referência no cabeçalho das página
- d) nome, instituição de afiliação, unidade ou departamento (até três níveis, com somente uma instituição por autor), cidade, estado, país, ORCID iD e *e-mail* de cada um dos autores;
- e) nome do autor correspondente, endereço completo, *e-mail* e telefone;
- f) paginação e número máximo de palavras nos resumos e no texto;
- g) informação sobre trabalho acadêmico (trabalho de conclusão de curso, monografia, dissertação ou tese) que originou o manuscrito, nomeando o autor, tipo e título do trabalho ano de defesa e instituição, se pertinente; e
- h) créditos a órgãos financiadores da pesquisa, incluindo número do processo), se pertinente.

Resumo

Deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, estruturado com as seguintes seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Para a modalidade relato de

experiência, o resumo deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, não necessariamente em formato estruturado.

Palavras-chave

Deverão ser selecionadas quatro a seis, impreterivelmente a partir da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), vocabulário estruturado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo nome original de Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos (disponíveis em: <http://decs.bvs.br>).

Abstract

Versão fidedigna do Resumo, redigida em inglês, contendo as seguintes seções: *Objective, Methods, Results e Conclusion*.

Keywords

Versão em inglês das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Resumen

Versão em espanhol do Resumo, contendo as seguintes seções: *Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusión*.

Palabras-clave

Versão em espanhol das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Texto completo

O texto de manuscritos nas modalidades de artigo original e nota de pesquisa deverão apresentar, impreterivelmente, as seguintes seções, nesta ordem: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Contribuição dos Autores e Referências. Tabelas e figuras deverão ser referidas nos Resultados e apresentadas ao final do artigo, quando possível, ou em arquivo separado (em formato editável).

Definições e conteúdos das seções:

Introdução – deverá apresentar o problema gerador da questão de pesquisa, a justificativa e o objetivo do estudo, nesta ordem.

Métodos – deverá conter a descrição do desenho do estudo, da população estudada, dos métodos empregados, incluindo, quando pertinente, o cálculo do tamanho da amostra, a amostragem, os procedimentos de coleta dos dados, as variáveis estudadas com suas respectivas categorias, os procedimentos de processamento e análise dos dados; quando se tratar de estudo envolvendo seres humanos ou animais, devem estar contempladas as considerações éticas pertinentes (ver seção Ética na pesquisa envolvendo seres humanos).

Resultados –síntese dos resultados encontrados: é desejável incluir tabelas e figuras autoexplicativas (ver o item Tabelas e figuras destas Instruções).

Discussão –comentários sobre os resultados, suas implicações e limitações; confrontação do estudo com outras publicações e literatura científica de relevância para o tema. O último parágrafo da seção deverá conter as conclusões e implicações dos resultados para os serviços ou políticas de saúde.

Agradecimentos –vêm após a discussão; devem ser nominais e limitar-se ao mínimo indispensável.

Contribuição dos autores – parágrafo descritivo da contribuição específica de cada um dos autores.

Referências –para a citação das referências no texto, deve-se utilizar o sistema numérico; os números devem ser grafados em sobrescrito, sem parênteses, imediatamente após a passagem do texto em que é feita a citação, separados entre si por vírgulas; em caso de números sequenciais de referências, separá-los por um hífen, enumerando apenas a primeira e a última referência do intervalo sequencial de citação (exemplo: 7,10-16. As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto, após a seção Contribuição dos autores. Em cada referência, deve-se listar até os seis primeiros autores, seguidos da expressão “et al.” para os demais; os títulos de periódicos deverão ser grafados de forma abreviada; títulos de livros e nomes de editoras deverão constar por extenso; as citações são limitadas a 30; para artigos de revisão sistemática e metanálise, não há limite de citações, e o manuscrito fica condicionado ao limite de palavras definidas nestas Instruções; o formato das Referências deverá seguir as *Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos*, do ICMJE (disponíveis em: <http://www.icmje.org/>), com adaptações definidas pelos editores, conforme os exemplos a seguir:

Artigos de periódicos

1. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta, DC, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. *Epidemiol Serv Saude*. 2015 abr-jun; 24(2):197-206.

- Volume com suplemento

2. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009 Nov;43 Suppl 2:74-82.

- Número com suplemento

3. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Moraes Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2008 mai 11(2 Supl 1):159-67.

- Em fase de impressão

4. Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e diabetes associado à hipertensão arterial no Brasil: análise das pesquisas nacionais por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol Serv Saude*. No prelo 2012.

Livros

5. Pereira MG. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

- Autoria institucional

6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

7. Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral (Mato Grosso). Informativo populacional e econômico de Mato Grosso: 2008. Cuiabá: Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral; 2008.

- Capítulos de livros

Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro:

8. Hill AVS. Genetics and infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 49-57.

Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo:

9. Löwy I. Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. Capítulo 5, Estilos de controle: mosquitos, vírus e humanos; p. 249-315.

Anais de congresso

- Publicados em livros

10. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças; 2011 31 out - 3 nov; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

11. Oliveira DMC, Montoni V. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado de Alagoas – 2002. In: 19ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas;

7ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses. 2003 out 24-26; Uberaba. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2003. p. 21-2. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 36, supl. 2).

Portarias e leis

12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações sobre óbitos e nascidos vivos para os Sistemas de Informações em Saúde sob gestão da Secretaria de Vigilância em Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

13. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

Documentos eletrônicos

14. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

15. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2011 dez [citado 2012 fev 6]; 20(4):93-107. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>

Teses e dissertações

16. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

17. Daufenbach LZ. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2008.

No caso de ter sido usado algum *software* para gerenciamento das referências (por exemplo, Zotero, Endnote, Reference Manager ou outro), as referências deverão ser convertidas para o texto. A exatidão das referências constantes na listagem e a correta citação no texto são de exclusiva responsabilidade dos autores.

Tabelas e figuras

Artigos originais e de revisão deverão conter até cinco tabelas e/ou figuras, no total. Para notas de pesquisa, o limite é de três tabelas e/ou figuras; e para relatos de experiência, quatro tabelas e/ou figuras.

As figuras e as tabelas devem ser colocadas ao final do manuscrito (quando possível) ou em arquivos separados, por ordem de citação no texto, sempre em formato editável. Os títulos das tabelas e das figuras devem ser concisos e evitar o uso de abreviaturas ou siglas; estas, quando indispensáveis, deverão ser descritas por extenso em legendas ao pé da própria tabela ou figura. Tabelas e figuras devem ser elaboradas em branco e preto ou escala de cinza.

Tabelas e quadros (estes, classificados e intitulados como figuras) devem ser apresentados em arquivo de texto. São aceitos arquivos dos tipos: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text).

Organogramas e fluxogramas devem ser apresentados em arquivo de texto ou em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

Mapas devem ser apresentados em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Mapas originalmente produzidos em formato de imagem e posteriormente salvos em formato vetorial não serão aceitos.

Gráficos devem ser apresentados em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Imagens de satélite e fotografias devem ser apresentadas em arquivos dos tipos: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura e limite de tamanho do arquivo de 10Mb.

Uso de siglas

Recomenda-se evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito. Exemplos de siglas consagradas: ONU, HIV, aids.

Siglas ou acrônimos de até três letras devem ser escritos com letras maiúsculas (exemplos: DOU; USP; OIT). Na primeira citação no texto, os acrônimos desconhecidos devem ser escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas

compostas apenas por consoantes devem ser escritas em letras maiúsculas. Siglas com quatro letras ou mais devem ser escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (exemplos: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra (siglema), ou seja, que incluam vogais e consoantes, devem ser escritas apenas com a inicial maiúscula (exemplos: Funasa; Datasus; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente devem ser escritas como foram criadas (exemplos: CNPq; UnB). Para as siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se universalmente aceita; ou seu uso na forma original, se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla (exemplo: Unesco = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido nominal: é o caso de AIDS (em inglês), a síndrome da imunodeficiência adquirida. Quanto a esta sigla, a Comissão Nacional de Aids do Ministério da Saúde (que se faz representar pela sigla CNAIDS) decidiu recomendar que todos os documentos e publicações do ministério nomeiem por sua forma original em inglês – aids –, em letras minúsculas (Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde*. Brasília: Funasa, 2004. 272p.).

Análise e aceitação dos manuscritos

Serão acolhidos apenas os manuscritos formatados de acordo com estas Instruções e cuja temática se enquadre no escopo da revista. Uma análise preliminar verificará o potencial para publicação e seu interesse para os leitores da revista, o atendimento aos requisitos éticos e o relatório do sistema de detecção de plágio. Trabalhos que não atenderem a essas exigências serão recusados. A revista adota os sistemas Turnitin-Ephorus e Ithenticate para identificação de plágio.

Os manuscritos considerados potencialmente publicáveis na RESS seguem no processo editorial, composto pelas seguintes etapas:

1) Revisão técnica – realizada pelo Núcleo Editorial. Consiste fundamentalmente da revisão de aspectos de forma e redação científica, para que o manuscrito atenda a todos os itens detalhados nas instruções aos autores da revista e esteja apto a ingressar no processo de revisão externa por pares.

2) Revisão externa por pares – realizada por pelo menos dois revisores externos ao corpo editorial da RESS (revisores *ad hoc*), que apresentem sólido conhecimento na área temática do

manuscrito. Nessa etapa, espera-se que os revisores *ad hoc* avaliem o mérito científico e o conteúdo dos manuscritos, fazendo críticas construtivas para seu aprimoramento. A RESS adota o modelo de revisão por pares duplo-cego, no qual os revisores *ad hoc* não conhecem a identidade dos autores e não são identificados na revisão enviada aos autores. Os revisores *ad hoc* devem seguir os requisitos éticos para revisores recomendados pelo COPE, disponíveis em: http://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf

3) Revisão pelo Núcleo Editorial – após a submissão da versão reformulada do manuscrito, de acordo com a revisão externa por pares, o Núcleo Editorial avalia novamente o manuscrito, verificando o atendimento ou a justificativa às sugestões dos revisores *ad hoc*, bem como, quando pertinente, indica aspectos passíveis de aprimoramento na apresentação do relato do estudo, assim como questões afeitas à observação de padrões de apresentação adotados para publicação na RESS. Nessa etapa, também é verificado novamente o atendimento às instruções aos autores da revista.

4) Revisão final pelo Comitê Editorial – após o manuscrito ser considerado pré-aprovado para publicação pelo Núcleo Editorial, é avaliado por um membro do Comitê Editorial, com conhecimento na área temática do estudo. Nessa etapa, o manuscrito pode ser considerado aprovado e pronto para publicação, aprovado para publicação com necessidade de ajustes ou não aprovado para publicação.

Ressalta-se que, em todas as etapas, poderá ser necessária mais de uma rodada de revisão.

As considerações serão enviadas aos autores com prazo definido para a devolução da versão reformulada do manuscrito. Recomenda-se aos autores atenção às comunicações que serão enviadas ao endereço de *e-mail* informado na submissão, assim como para a observação dos prazos para resposta. A não observação dos prazos para resposta, especialmente quando não justificada, poderá ser motivo para descontinuação do processo editorial do manuscrito.

Se o manuscrito for aprovado para publicação, mas ainda se identificar a necessidade de pequenas correções e ajustes no texto, os editores da revista reservam-se o direito de fazê-lo, sendo os autores informados a respeito.

Prova de prelo

Após a aprovação do manuscrito, a prova de prelo será encaminhada ao autor principal por *e-mail*, em formato PDF. Feita a revisão da prova, o autor deverá encaminhar à Secretaria

Executiva da revista sua autorização para publicação do manuscrito, no prazo determinado pelo Núcleo Editorial.

Em caso de dúvidas sobre quaisquer aspectos relativos a estas Instruções, os autores devem entrar em contato com a Secretaria da RESS por meio do endereço eletrônico: ress.svs@gmail.com ou revista.svs@saude.gov.br

Endereço para correspondência

Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviço/SVS/MS
Epidemiologia e Serviços de Saúde
SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO700 - 7º andar, Asa Norte,
Brasília-DF, Brasil. CEP: 70.719-040
Telefones: (61) 3315-3464 / 3315-3714

Envio de manuscritos

A RESS não efetua cobrança de taxas de submissão, avaliação ou publicação de artigos. A submissão dos manuscritos deverá ser feita via Sistema SciELO de Publicação. Caso os autores não recebam *e-mail* com a confirmação da submissão, deverão entrar em contato por meio do endereço eletrônico alternativo: ress.svs@gmail.com.

Como arquivo suplementar, os autores devem anexar a Declaração de Responsabilidade, assinada por todos eles, digitalizada em formato PDF.

No momento da submissão, os autores poderão indicar até três possíveis revisores, também especialistas no assunto abordado em seu manuscrito. Eles ainda poderão indicar, opcionalmente, até três revisores especialistas aos quais não gostariam que seu manuscrito fosse submetido. Caberá aos editores da revista a decisão de acatar ou não as sugestões dos autores.

Lista de itens de verificação prévia à submissão

1. Formatação: fonte Times New Roman 12, tamanho de folha A4, margens de 3cm, espaço duplo.
2. Folha de rosto:
 - a. Modalidade do manuscrito;
 - b. Título do manuscrito, em português, inglês e espanhol;

- c. Título resumido, em português;
 - d. Nome, instituição de afiliação, unidade ou departamento (até três níveis, com somente uma instituição de afiliação por autor), cidade, estado, país, ORCID iD e e-mail de cada um dos autores;
 - e. Nome do autor correspondente, endereço completo, *e-mail* e telefone;
 - f. Paginação e número máximo de palavras nos resumos e no texto;
 - g. Nomes das agências financiadoras e números dos processos, quando pertinente; e
 - h. No caso de manuscrito redigido com base em monografia, dissertação ou tese acadêmica, indicação do autor e título do trabalho, nome da instituição de ensino e ano de defesa.
3. Resumo e palavras-chave: em português, inglês e espanhol, para artigos originais, de revisão e notas de pesquisa, em formato estruturado: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Palavras-chave/ *Keywords*/Palabras clave, selecionadas entre os Descritores em Ciências da Saúde (disponível em:
4. Corpo do manuscrito: artigos originais, de revisão e notas de pesquisa devem conter as seguintes seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. Observar o limite de palavras de cada modalidade.
 5. Informação sobre o número e a data de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa; número de registro do ensaio clínico ou da revisão sistemática; e outras considerações éticas, no último parágrafo da seção de Métodos.
 6. Parágrafo contendo a contribuição dos autores.
 7. Agradecimentos somente com anuência das pessoas nomeadas.
 8. Referências normalizadas segundo o padrão ICMJE (Normas de Vancouver), ordenadas e numeradas na sequência em que aparecem no texto; verificar se todas estão citadas no texto e se sua ordem-número de citação corresponde à ordem-número em que aparecem na lista das Referências ao final do manuscrito.
 9. Tabelas e figuras – para artigos originais e de revisão, somadas, não devem exceder o número de cinco; para notas de pesquisa, não devem exceder o total de três; e para relatos de experiência, não devem exceder o total de quatro.
 10. Declaração de Responsabilidade, assinada por todos os autores.
- Versão atualizada em setembro de 2017.

3 ARTIGO ORIGINAL

ANÁLISE DOS INTERNAMENTOS POR CÂNCER DE LARINGE NO ESTADO DE SERGIPE NO PERÍODO DE 2008 A 2016

ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS FOR LARYNGEAL CANCER IN THE
STATE OF SERGIPE IN THE PERIOD 2008 TO 2016

ANÁLISIS DE LAS INTERNACIONES POR CÁNCER DE LARINGE EN EL
ESTADO DE SERGIPE EN EL PERÍODO DE 2008 A 2016

**Pedro Henrique Pereira de Carvalho¹, Valéria Maria Prado Barreto², Marco
Antônio Prado Nunes³**

¹ Acadêmico, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

pedrohenrique_pc@yahoo.com.br

² Doutora, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

valeriabarreto11@gmail.com

³ Doutor, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

nunes.ma@outlook.com

Correspondência para:

Pedro Henrique Pereira de Carvalho

Av. Adélia Franco, 3720, Ed. Elba, Apto. 502

49048-010 – Aracaju, SE, Brasil

pedrohenrique_pc@yahoo.com.br

(79) 99105-0814

Título resumido: Internamentos por câncer de laringe em Sergipe.

Fonte de financiamento: O presente estudo não teve fonte de financiamento.

Número de palavras: 3273

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a frequência e as condições associadas aos internamentos por câncer de laringe em Sergipe de 2008 a 2016.

MÉTODOS: Foram incluídos casos de internamento hospitalar em Sergipe registrados no Sistema de Informação Hospitalar descentralizado de 2008 a 2016 com o diagnóstico de câncer de laringe. A análise descritiva foi realizada através de frequências absolutas e relativas no caso das variáveis categóricas e através de medidas de tendência central e variabilidade no caso das variáveis numéricas.

RESULTADOS: Foram avaliados 357 internamentos, com idade média de 58,7 anos dos pacientes. Internamentos masculinos representaram 85,4% do total. Tratamentos clínicos de pacientes oncológicos foram notificados em 40,9% dos internamentos. Outros procedimentos importantes foram laringectomia total (14,8%), traqueostomia (11,8%) e gastrostomia (8,4%).

CONCLUSÃO: Pode-se afirmar que o câncer de laringe causa um grande impacto na saúde sergipana, necessitando-se de políticas que visem o seu combate.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Laríngeas; Laringe; Oncologia; Laringectomia; Traqueostomia.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the frequency and conditions associated with hospitalizations for laryngeal cancer in Sergipe from 2008 to 2016.

METHODS: Cases of hospitalization in Sergipe registered in the decentralized Hospital Information System from 2008 to 2016 with the diagnosis of laryngeal cancer were included. The descriptive analysis was performed through absolute and relative frequencies in the case of categorical variables and through measures of central tendency and variability in case of numerical variables.

RESULTS: A total of 357 hospitalizations were evaluated, with patients presenting mean age of 58.7 years. Male hospitalizations accounted for 85.4% of the total. Clinical treatments of cancer patients were reported in 40.9% of hospitalizations. Other important procedures were total laryngectomy (14.8%), tracheostomy (11.8%) and gastrostomy (8.4%).

CONCLUSION: It can be stated that laryngeal cancer causes a great impact on Sergipe's health, necessitating policies aimed at combating it.

KEYWORDS: Laryngeal Neoplasms; Larynx; Medical Oncology; Laryngectomy; Tracheostomy

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la frecuencia y las condiciones asociadas a las internaciones por cáncer de laringe en Sergipe de 2008 a 2016.

MÉTODOS: Se incluyeron casos de internamiento hospitalario en Sergipe registrados en el Sistema de Información Hospitalario Descentralizado de 2008 a 2016 con diagnóstico de cáncer de laringe. El análisis descriptivo se realizó a través de frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables categóricas ya través de medidas de tendencia central y variabilidad en el caso de las variables numéricas.

RESULTADOS: Se evaluaron 357 internamientos, con edad media de 58,7 años de los pacientes. Internamientos masculinos representaron 85,4% del total. Tratamientos clínicos de pacientes oncológicos fueron notificados en 40,9% de las internaciones. Otros procedimientos importantes fueron laringectomía total (14.8%), traqueostomía (11.8%) y gastrostomía (8.4%).

CONCLUSIÓN: Se puede afirmar que el cáncer de laringe causa un gran impacto en la salud sergipana, necesitando políticas que apunte a su combate.

PALABRAS-CLAVE: Neoplasias Laríngeas; Laringe; Oncología Médica; Laringectomía; Traqueostomía.

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer foi responsável pela morte de mais de 8,8 milhões de pessoas em todo o mundo no ano de 2015, sendo que 70% destes óbitos concentraram-se em países de baixa e média renda¹. Já no Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer por ano no biênio 2018-2019, em uma taxa de incidência aproximada de 280 casos para cada 100 mil habitantes².

Dentro deste contexto, o câncer de laringe assume uma posição de destaque, representando 2% de todos os tumores malignos e 25% dos tumores da região da cabeça e pescoço no país². São estimadas no Brasil a ocorrência de 7.670 novos casos por ano desta neoplasia no período 2018-2019. Destes, 6.390 serão registrados entre os homens (83,3%), sendo a oitava neoplasia mais comum esperada na população masculina brasileira, refletindo uma maior exposição aos fatores de risco por este gênero.

O tabagismo é o principal fator de risco associado ao câncer de laringe, estando presente em mais de 85% dos casos no Brasil, sendo o etilismo outro fator de grande importância³. A quantidade consumida e o tempo de exposição a estes dois fatores exibem, comumente, gradiente crescente de risco para essa neoplasia.

O diagnóstico precoce e a rápida instituição do tratamento são cruciais para se alcançar o melhor prognóstico. Disfonia progressiva com duração de semanas a meses em indivíduos expostos aos fatores de risco é geralmente um forte indicativo de neoplasia na região glótica, já a sensação de corpo estranho aparece comumente em tumores da região supraglótica; e a dispneia está mais associada aos tumores subglóticos. No entanto, esses sintomas podem se manifestar nas diferentes localizações, em conjunto ainda com

vários outros, como tosse, disfagia, adenopatia cervical e otalgia reflexa, principalmente com a progressão da doença.

Apesar dos sintomas precoces, o câncer de laringe ainda é frequentemente diagnosticado em estágio avançado. As razões para o atraso no diagnóstico e no tratamento incluem a negligência tanto do paciente quanto dos profissionais de saúde frente à sintomatologia; além da própria demora para se conseguir o acesso aos serviços de saúde em nosso país, como foi evidenciado em Amar et al. (2010)⁴. Estes pesquisadores encontraram uma mediana de 6 meses entre o início dos sintomas e a primeira consulta em um hospital de referência no estado de São Paulo, seguida de uma mediana de 49 dias entre a primeira consulta e o início do tratamento.

Por muitos anos, a opção considerada como padrão-ouro para a maioria dos casos era a laringectomia total, seguida por radioterapia. No entanto, pacientes tratados por esse método sofrem com a perda total da voz e ocasionalmente com dificuldades de deglutição. Esses sintomas comumente levam a desnutrição, dificuldades no âmbito social e na higiene pessoal. Dessa forma, estudos comprovaram que a associação de radioterapia com quimioterapia pode apresentar índices de sobrevida similares ao tratamento anterior, evitando que o paciente sofra com as consequências da perda da laringe. Além disso, foram desenvolvidas diferentes técnicas de laringectomias parciais, visando uma maior preservação da anatomia laríngea, com remoção apenas das estruturas acometidas. Cabe assim ao médico avaliar a opção de tratamento caso a caso.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar um panorama das condições que envolveram os casos de internamento por câncer de laringe no estado de Sergipe no período entre 2008 e 2016, de acordo com as informações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, descrevendo e discutindo os aspectos

relacionados às terapêuticas empregadas. Os objetivos específicos são determinar os padrões epidemiológicos associados aos pacientes internados por câncer de laringe no estado de Sergipe, avaliar as terapêuticas empregadas durante esses internamentos e verificar a variação no número de internamentos ao longo do período estudado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, observacional, de corte transversal, no qual foram incluídos os casos de internamento hospitalar no estado de Sergipe registrados no Sistema de Informação Hospitalar descentralizado de janeiro de 2008 a dezembro de 2016 e que tiveram como diagnóstico o câncer de laringe.

Os CIDs 10 usados como filtro para a seleção dos dados foram: C32 (Neoplasia maligna da laringe), C32.0 (Neoplasia maligna da glote), C32.1 (Neoplasia maligna da região supraglótica), C32.2 (Neoplasia maligna da região subglótica), C32.3 (Neoplasia maligna das cartilagens da laringe), C32.8 (Neoplasia maligna da laringe com lesão invasiva) e C32.9 (Neoplasia maligna da laringe, não especificada).

A análise descritiva foi realizada pelas frequências absolutas e relativas no caso das variáveis categóricas e medidas de tendência central e variabilidade no caso das variáveis numéricas. Foram calculadas as taxas brutas e taxas padronizadas por idade, ajustadas pela População Mundial^{5,6}.

Cálculo das taxas padronizadas por idade:

- Para cada condição foi determinada a frequência de todos os pacientes, do sexo masculino e do feminino para os grupos etários: menor que 49; 50-59, 60-69 e maior que 70 anos.

- Foram determinadas as estimativas da população para as faixas etárias acima para todos os pacientes e entre os do sexo masculino e feminino.
- Em seguida foi calculada a taxa para cada faixa etária e sexo, como se segue:
 - Taxa específica por grupos de idade/sexo = (Número de internamentos por condição / População) X 100.000
- Foi calculada a taxa padronizada por faixa etária (homens, mulheres e totais), multiplicando cada taxa específica por idade pelo peso apropriado na população padrão, como segue:
 - Taxa padronizada por grupos de idade/sexo = (Taxa específica para a idade por 100.000 habitantes X Peso na população padrão)
- Foram somados os produtos em todas as faixas etárias para obter a taxa geral padronizada por idade.

As Tendências temporais para a série consecutiva de 9 anos foram calculadas utilizando as taxas ajustadas e padronizadas segundo a população mundial como variáveis dependentes, o ano como a variável independente. O erro padrão foi calculado pela fórmula $SE = R / \sqrt{N}$, onde R foi a taxa anual e N o número de casos por ano.

Foi usado o Programa de Regressão Joinpoint Regression Program, Versão 4.5.0.1⁷ para calcular as tendências temporais das taxas com um modelo baseado na suposição de um número mínimo de pontos (Joinpoint) no qual ocorreriam mudanças estatisticamente significativas nas tendências temporais. Para isso, foi realizado um modelo linear logarítmico que foi adicionando Joinpoints e calculou-se a diferença de até um valor estatisticamente significativo, usando o teste de permutação de Monte Carlo⁸.

Foi calculado o Incremento Percentual Anual (Annual Percent Change - APC), além das tendências temporais nas taxas de internações.

Utilizou-se o programa R versão 3.4.3 (R Core Team, 2017) para a análise descritiva e para a extração dos dados dos bancos do DATASUS⁹. Nesse último processo foi utilizado o programa R versão 3.4.3 (R Core Team, 2017) juntamente com o pacote read.dbc¹⁰. O nível de significância foi de 0.05.

RESULTADOS

No total foram realizados 357 internamentos por câncer de laringe no estado de Sergipe de janeiro de 2008 a dezembro de 2016, com os pacientes apresentando idade média de 58,7 anos e tempo de permanência médio durante a internação de 8,87 dias.

A tabela 1 expõe informações referentes a esses internamentos. Com base nesses dados, observa-se que a maior parte dos pacientes internados era do sexo masculino, com 302 internamentos (85,4%), enquanto que 52 pacientes (14,6%) eram do sexo feminino. Em relação à faixa etária, 63 pacientes (17,6%) tinham até 49 anos de idade, 122 (34,2%) tinham entre 50 a 59 anos, 107 (30,0%) tinham entre 60 a 69 anos e 65 (18,2%) tinham 70 anos ou mais. 344 pacientes (96,4%) eram residentes no estado de Sergipe. 61 destes internamentos (17,1%) tiveram como desfecho o óbito do paciente.

A tabela 2 relata os procedimentos realizados durante os internamentos registrados. Os dois procedimentos mais registrados foram o tratamento clínico de paciente oncológico, com 96 procedimentos (26,9%), e o tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico, com 53 procedimentos (14,8%), sendo estes procedimentos definidos como o tratamento das complicações agudas ou crônicas relacionadas à progressão da doença ou ao seu tratamento.

Dentre os procedimentos cirúrgicos, as traqueostomias foram responsáveis por 44 internamentos (12,4%), incluindo 2 transtumorais (0,6% do total de internamentos); gastrostomias foram realizadas em 30 internamentos (9,8%); laringectomias totais em 53 internamentos (14,8%), sendo que em 25 destes (7,0% do total) foram também realizados esvaziamentos cervicais; e laringectomias parciais foram realizadas em 12 internamentos (3,4%). As laringectomias totais superaram as parciais em uma razão aproximada de 4,4 para 1.

Os diagnósticos dos internamentos são apresentados na tabela 3, com seus respectivos códigos no CID-10. Neoplasia maligna de laringe não especificada foi o diagnóstico mais comum, com 123 ocorrências (34,5%). Neoplasias com lesão invasiva, geralmente mais avançadas, configuraram 121 dos diagnósticos (33,9%). Dentre as neoplasias restritas a uma das divisões anatômicas da laringe, as neoplasias glóticas foram o diagnóstico de 70 pacientes (19,6%), supraglóticas de 19 pacientes (5,3%) e subglóticas de 11 pacientes (3,1%). Outros diagnósticos em pacientes com câncer laríngeo foram a razão de 4 internamentos (1,2%).

Quanto aos óbitos ocorridos durante os internamentos, 17 deles (27,9%) foram notificados em pacientes cuja lesão não foi especificada, 9 (14,8%) ocorreram em pacientes diagnosticados com lesão invasiva, e 7 (11,5%) em pacientes com neoplasia glótica. Outras comorbidades foram a causa de 28 óbitos (45,9%).

Por fim, a tabela 5 apresenta a evolução temporal dos internamentos no período, com as taxas brutas e ajustadas. Observa-se que, no total, houve um aumento de 7,3% na taxa bruta de internamentos totais (IC: -2,0 a 17,5), e de 4,9% na taxa ajustada (IC de -4,2 a 15,0). Os internamentos de pacientes do sexo masculino foram os principais responsáveis pelo aumento dos internamentos no período, registrando um aumento de

8,7% na taxa bruta (IC: -0,9 a 19,3) e de 5,9% na ajustada (IC: -3,7 a 16,4). Internamentos de pacientes femininos praticamente não apresentaram crescimento, com aumento de apenas 0,6% (IC: -10,5 a 13,0) na taxa bruta e um decréscimo de 1,6% na taxa ajustada (IC: -13,0 a 11,2).

DISCUSSÃO

Uma das condições mais associadas aos internamentos avaliados é o sexo, com o masculino superando o feminino em uma proporção de 6:1, padrão este corroborado por diversos estudos na literatura^{3,11-15}. Os determinantes para a maioria masculina incluem o fato deste gênero ser o mais propenso à exposição aos fatores de risco, principalmente o tabagismo e o etilismo. Freitas, Coelho e Menezes (2013) afirmam também que modelos hegemônicos de masculinidade dificultam a adoção de hábitos mais saudáveis por parte do sexo masculino, que acabam por apresentar um maior desprezo pelo autocuidado¹⁶. Ainda assim, nas últimas décadas também houve um aumento do tabagismo e do etilismo pelo sexo feminino, impulsionado pelas mudanças ocorridas na sociedade em favor de uma maior liberdade feminina.

Dentro deste contexto de exposição a fatores de risco, pelos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, o estado de Sergipe possui uma proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade usuárias atuais de produtos derivados do tabaco de 12,0%, sendo esta a segunda menor proporção encontrada dentre as unidades federativas do país¹⁷. Para os homens essa proporção é de 16,9%, enquanto que para as mulheres é de 7,5%. Já quanto ao etilismo em Sergipe, o PNS 2013 relata uma proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade com consumo abusivo de álcool nos últimos 30 dias anteriores à pesquisa de 15,1%, número esse que supera a média nacional, que é de 13,7%. Em

Sergipe, entre os homens esse índice foi de 24,3%, e entre as mulheres de 6,6%. Esses dados evidenciam a necessidade de políticas de combate a esses fatores de risco no estado.

A faixa etária mais comum encontrada nos internamentos foi entre 50 e 69 anos, representando 64% dos pacientes tratados. Esta faixa etária encontrada está de acordo com diversos estudos da literatura^{3,12-15}, sendo fruto da exposição prolongada aos fatores de risco associados ao câncer de laringe, como os já citados tabagismo e etilismo.

Quanto aos tratamentos realizados durante os internamentos, os códigos responsáveis pelos tratamentos clínicos de pacientes oncológicos somados corresponderam a 146 ocorrências (40,9%). Os pacientes oncológicos, em geral, são propensos a sintomas gerais, como emagrecimento, anorexia, astenia e febre, que explicam a necessidade de internamentos para seu tratamento. Em pacientes com câncer de laringe, a presença de caquexia é estimada em mais de 30% para pacientes com neoplasias supraglóticas, mais de 20% em neoplasias subglóticas e transglóticas e mais de 10% em neoplasias glóticas, aumentando sua incidência com o estágio da doença. A caquexia é um sinal de prognóstico ruim nesses pacientes, sendo responsável por um impacto negativo na qualidade de vida e na mortalidade, exigindo muitas vezes opções como sondas nasoenterais ou mesmo gastrostomias¹⁸.

Uma complicação incomum do tratamento do câncer de laringe, mas especialmente preocupante e que exige abordagem imediata é a ruptura da artéria carótida. Considerada uma complicação iatrogênica, apresenta fatores predisponentes a quantidade de radiação recebida na região cervical, a presença de infecções locais, corpos estranhos e principalmente a abordagem cirúrgica do tumor. Diversos tratamentos foram propostos para esta complicação, com as técnicas endovasculares ganhando destaque devido à facilidade de abordagem e menores taxas de morbimortalidade. Ainda assim,

está associada a uma mortalidade de que varia de 3% a 50% na literatura, além do surgimento de complicações cerebrais, que varia de 16% até 50%¹⁹.

As laringectomias totais foram realizadas em 53 pacientes (14,8%), sendo que em 25 destes (7,0%) também foi realizado esvaziamento cervical no mesmo momento e em 2 pacientes (0,6%) em internamento posterior. As laringectomias totais são a forma de tratamento indicada para a grande maioria dos tumores em estágios III e IV, podendo indicar-se também quimioterapia de forma neoadjuvante.

A laringectomia total é responsável por gerar um grande custo social pela perda do aparelho fonador do paciente²⁰. A perda da voz é relatada pelos laringectomizados em diversos estudos como a principal consequência negativa deste procedimento cirúrgico, por causar dificuldades de comunicação com outras pessoas, sendo familiares, amigos ou desconhecidos, além de gerar um importante impacto negativo em sua auto-imagem. É necessário então que esses pacientes recebam um suporte por parte de toda uma equipe multiprofissional, e especialmente da fonoaudiologia para realizar a reabilitação vocal, tendo como opções a eletrolaringe, a voz esofágica ou a voz traqueoesofágica.

Além dessas consequências, a laringectomia total também possui possíveis complicações. Em uma revisão de literatura por Hasan et al. (2016), a mais encontrada foi a fístula faringocutânea, relatada em 859 pacientes de um total de 3292 laringectomizados (28,9%)²¹. Essa complicação está associada a maior mortalidade, maior tempo de internamento hospitalar, adiamento da alimentação oral e uma possível necessidade de nova intervenção cirúrgica. Outras complicações encontradas foram hematoma, obstrução respiratória, edema, infecção da ferida cirúrgica, deiscência de sutura, hemorragia, distúrbio da deglutição e estenose da traqueostomia.

Laringectomias parciais foram realizadas em 12 internamentos (3,4%). Essas cirurgias são propostas em alguns tumores variando entre os estágios II a IV, ou ainda na falha terapêutica de tratamentos realizados com radioterapia e/ou quimioterapia. Na laringectomia parcial, o traqueostoma é fechado após um curto período de tempo, e o paciente preserva a voz laríngea, embora a mesma permaneça rouca. A cirurgia de laringectomia parcial é menos invasiva que a total, podendo ser vertical, horizontal, supraglótica ou subtotal, sendo que o procedimento é escolhido de acordo com cada caso.

Ganly et al. (2008) relatam que as laringectomias parciais apresentam apenas 20% de incidência de efeitos adversos, incluindo disfagia, fístula traqueocutânea e dispneia²². Ainda assim, chama a atenção o fato de que as laringectomias totais realizadas em Sergipe no período estudado superaram as parciais em mais de 4 vezes. Diversas explicações para esse fato podem ser cogitadas, como uma maior demora dos pacientes em procurar os serviços de saúde, ou ainda uma demora do próprio sistema de saúde em encaminhá-los para o devido tratamento, permitindo ao tumor que se desenvolva e torne-se mais grave.

As traqueostomias foram realizadas em 44 dos internamentos notificados (12,2%), incluindo 2 transtumorais (0,6%). Esta forma de tratamento pode ser empregada quando há dificuldade na passagem do ar por conta do tamanho do tumor, podendo ser temporária ou definitiva; quando o paciente é submetido a laringectomia total ou *near-total*, sendo então empregada de forma definitiva ou ainda após a realização de diferentes modalidades cirúrgicas de laringectomia parcial, de forma temporária para facilitar a cicatrização da região operada. Vale ressaltar que as traqueostomias notificadas nos procedimentos não estão associadas às laringectomias totais, pois estas já possuem a traqueostomia como parte de seu procedimento.

Gomes e Chaves (2011) afirmam que a traqueostomia está associada a obstrução das vias aéreas respiratórias (por sedação excessiva ou edema após injeção de anestésico local em situações limítrofes, tais como grandes tumores ou processo inflamatório); a presença de falso trajeto da cânula de traqueostomia e a presença de sangramentos significativos, por lesão das veias jugulares anteriores ou veias tireóideas. Esses sintomas estiveram presentes em 25% dos pacientes estudados em até 3 meses após o procedimento²³. Já Pedrolo e Zago (2000) analisaram o impacto da traqueostomia na vida dos pacientes, encontrando um grande impacto na autoimagem dos traqueostomizados, com consequências principalmente em suas interações sociais dentro da família, com amigos e no mercado de trabalho. Os pacientes no geral apresentam um discurso de aceitação da traqueostomia, principalmente com o passar do tempo, ainda que o uso do traqueóstomo seja acompanhado de estigmas sociais por parte das pessoas ao redor²⁴.

Por fim, gastrostomias foram realizadas em 30 dos internamentos estudados (8,4%). Esta cirurgia é empregada de forma profilática para evitar a desnutrição do paciente durante o curso de sua doença, levando-se em conta para sua recomendação a quantidade de radioterapia a ser empregada, comorbidades prévias, o local do tumor e o estado geral do paciente. Poucos estudos avaliaram as condições relacionadas a gastrostomias em pacientes com câncer de laringe, ou mesmo dos tumores de cabeça e pescoço em geral. Ahmed et al. (2005) e Mekhail et al. (2001) não encontraram diferenças na incidência de mucosite ou náusea em pacientes com gastrectomia ou não^{25,26}. No entanto, Paleri e Patterson (2010) afirmam em sua revisão de literatura que as consequências na qualidade de vida desses pacientes são inúmeras, apresentando-se em suas tarefas diárias, seus relacionamentos e atividades recreativas. Estes autores também citam a enorme variedade de tempo da utilização da gastrostomia, com duração média de

180 a 243 dias; e os custos associados a essa forma de nutrição, sendo até 10 vezes mais custosos que a sonda nasogástrica²⁷.

Em conclusão, o presente estudo encontra-se em consonância com outros diversos estudos quanto à epidemiologia dos pacientes acometidos, principalmente homens em idades entre 50 e 69 anos. É uma informação preocupante o fato de que os internamentos masculinos apresentaram um tendência temporal de crescimento bruta de 8,7%; enquanto que uma tendência ajustada de 5,9%, tendo como provável causa desse crescimento o tabagismo e ao etilismo, ainda bastante presentes na população deste estado. Quanto aos tratamentos realizados, é digno de nota a realização de laringectomias totais em 53 pacientes (14,8% do total de procedimentos), sendo um indicativo de que o câncer de laringe no estado de Sergipe ainda é diagnosticado de forma tardia em muitos dos casos. Por fim, acredita-se que este trabalho serve como uma importante ferramenta para a compreensão da dimensão do câncer de laringe em Sergipe, sendo uma inestimável fonte de informações para a aplicação de políticas públicas que visem o combate dessa grave doença neste estado, e mesmo em todo o país, dada a escassez de estudos desta natureza publicados nacionalmente.

Contribuição dos autores: Os autores Carvalho PHP, Barreto VMP e Nunes MAP participaram da concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito, aprovaram sua versão final e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde. Cancer. [internet]. Lyon; 2018. Disponível em <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
3. Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF. Head and neck cancer epidemiology in Brazil: populational based cross-sectional study. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*. 2012 out-dez;41(4):186-91.
4. Amar A, Chedid HM, Franzi SA, Rapoport A. Retardo diagnóstico e terapêutico em pacientes com câncer da laringe em hospital público de referência. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. dezembro de 2010;76(6):700–3.
5. Segi M: Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine; 1960.
6. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH (Eds): Cancer incidence in five continents. Vol I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1960.
7. Joinpoint Regression Program, Version 4.5.0.1 - June 2017; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
8. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
9. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. "Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates" *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351: (correction: 2001;20:655).
10. Petruzalek D. read.dbc: Read Data Stored in DBC (Compressed DBF) Files. R package version 1.0.5. <https://CRAN.R-project.org/package=read.dbc>
11. Silva EGF da, Dornelas R, Freitas MCR de, Ferreira LP. Pacientes com câncer de laringe no Nordeste: intervenção cirúrgica e reabilitação fonoaudiológica. *Revista CEFAC*. fevereiro de 2016;18(1):151–7.
12. Mourad, M., Jetmore, T., Jategaonkar, A. A., Moubayed, S., Moshier, E., & Urken, M. L. (2017). Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(12), 2562–2572.
13. Neves CNP de B, Raposo APG, Bezerra PC. Perfil dos Pacientes com Diagnóstico de Câncer de Cabeça e Pescoço atendidos em Hospital Especializado de Recife – PE, no ano de 2014. Id on Line *REVISTA DE PSICOLOGIA*. 30 de setembro de 2017;11(37):685–98.

14. Wünsch V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004;122(5):188–94.
15. Wierzbicka M, Winiarski P, Osuch-Wójcikiewicz E. The incidence of laryngeal cancer in Europe with special regard to Poland in last 2 decades. *Otolaryngol Pol*. 2016 Jun 30;70(4):16-21.
16. Freitas A, Coelho M, Menezes M. MALE HEALTH, MASCULINITIES, AND THE RELATION TO LARYNGEAL CANCER: IMPLICATIONS FOR NURSING. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online* [Internet]. 2013 Feb 19; [Citado em 2018 Sep 1]; 5(1): 3493-3503.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, organizador. Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2014. 180 p.
18. Couch ME, Dittus K, Toth MJ, Willis MS, Guttridge DC, George JR, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features: Head and Neck Cancer Cachexia. Eisele DW, organizador. *Head & Neck*. abril de 2015;37(4):594–604.
19. Estomba CMC, Reinoso FAB, Velasquez AO, Macia OC, Cortés MJG, Nores JA. Carotid blowout syndrome in patients treated by larynx cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2017;83:653–8.
20. Perry A, Casey E, Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 19 de fevereiro de 2015;50(4):467–75.
21. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1º de janeiro de 2017;43(1):42–51.
22. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle J, et al. Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy. *Head & Neck*. março de 2009;31(3):338–45.
23. Gomes TABF, Chaves KRJ. Alterações da mecânica respiratória na traqueostomia: uma revisão bibliográfica. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. Julho / agosto / setembro 2011;40(3):161-165.
24. Pedrolo FT, Zago MMF. The Altered Body Image of the Laryngectomized: Resignation with the Condition. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2000, 46(4): 407-15.

25. Ahmed KA, Samant S, Vieira F. Gastrostomy Tubes in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*. janeiro de 2005;115(1):44–7.

26. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: Is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*. 1º de maio de 2001;91(9):1785–90.

27. Paleri V, Patterson J. Use of gastrostomy in head and neck cancer: a systematic review to identify areas for future research: Systematic review of gastrostomy use in head and neck cancer. *Clinical Otolaryngology*. 19 de abril de 2010;35(3):177–89.

TABELAS**Tabela 1.** Características dos internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.

Variável	Categoria	Número	%
Sexo	Masculino	305	85,4%
	Feminino	52	14,6%
Idade	Até 49 anos	63	17,6%
	50 a 59 anos	122	34,2%
	60 a 69 anos	107	30,0%
	70 anos ou mais	65	18,2%
Sergipe	Sim	344	96,4%
	Não	13	3,6%
Óbito	Sim	61	17,1%
	Não	296	82,9%
Especialidade	Cirúrgica	191	53,5%
	Clínica	162	45,4%
	Pediatria	4	1,1%
UTI	Sim	14	3,9%
	Não	343	96,1%

Tabela 2. Procedimentos realizados durante os internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.

Procedimento	N	%
Tratamento clínico de paciente oncológico	96	26,9%
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	53	14,8%
Traqueostomia	42	11,8%
Tratamento odontológico para pacientes com necessidades especiais	35	9,8%
Gastrostomia	30	8,4%
Laringectomia total	28	7,8%
Laringectomia total c/ esvaziamento cervical	25	7,0%
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	12	3,4%
Laringectomia parcial	12	3,4%
Exérese de papiloma em laringe	6	1,7%
Procedimentos sequenciais em oncologia	4	1,1%
Tratamento c/ cirurgias múltiplas	3	0,8%
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica	2	0,6%
Traqueostomia transtumoral	2	0,6%
Linfadenectomia radical cervical bilateral	2	0,6%
Tratamento de desnutrição	1	0,3%
Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo	1	0,3%
Tratamento de estreptococcias	1	0,3%
Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório	1	0,3%
Linfadenectomia radical cervical unilateral	1	0,3%

Tabela 3. Diagnóstico dos internamentos realizados por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.

CID 10	Diagnóstico	N	%
C329	Neoplasia maligna da laringe, não especificada	123	34,5%
C328	Neoplasia maligna da laringe com lesão invasiva	121	33,9%
C320	Neoplasia maligna da glote	70	19,6%
C321	Neoplasia maligna da região supra glótica	19	5,3%
C322	Neoplasia maligna da região subglótica	11	3,1%
C323	Neoplasia maligna das cartilagens da laringe	9	2,5%
B955	Estreptococo não especificado	1	0,3%
E43	Desnutrição protéico-calórica grave, não especificada	1	0,3%
K920	Hematêmese	1	0,3%
R64	Caquexia	1	0,3%

Tabela 4. Diagnóstico dos óbitos ocorridos durante os internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.

CID 10	Diagnóstico	N	%
C32.9	Neoplasia maligna da laringe, não especificada	17	27,9%
C32.8	Neoplasia maligna da laringe com lesão invasiva	9	14,8%
C32.0	Neoplasia maligna da glote	7	11,5%
J96.0	Insuficiência respiratória aguda	5	8,2%
A41.9	Septicemia não especificada	3	4,9%
I46.9	Parada cardíaca não especificada	2	3,3%
R68.8	Outros sintomas e sinais gerais especificados	2	3,3%
C00.1	Neoplasia maligna do lábio superior externo	1	1,7%
C13.8	Neoplasia maligna da faringe com lesão invasiva	1	1,7%
D50.9	Anemia por deficiência de ferro não especificada	1	1,7%
J18.8	Outras pneumonias devidas a microorganismos não especificados	1	1,7%
J96.9	Insuficiência respiratória não especificada	1	1,7%
R39.2	Uremia extra-renal	1	1,7%
R57.1	Choque hipovolêmico	1	1,7%
R96.0	Morte instantânea	1	1,7%

Tabela 5. Evolução temporal dos internamentos por câncer de laringe em Sergipe, no período de 2008 a 2016.

	Segmento	Taxa Bruta		Taxa Ajustada		
		APC	IC 95%	APC	IC 95%	
	Todos	2008 a 2016	7.3	-2.0 a 17.5	4.9	-4.2 a 15.0
	Masculino	2008 a 2016	8.7	-0.9 a 19.3	5.9	-3.7 a 16.4
	Feminino	2008 a 2016	0.6	-10.5 a 13.0	-1.6	-13.0 a 11.2