

## MANEJO DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NEOPLASIA SUBJACENTE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Isamara Aparecida Silva Domingos<sup>1</sup>  
Gabriela Carvalho Dias da Fonseca<sup>2</sup>  
Deyliane Aparecida de Almeida Pereira<sup>3</sup>  
Vanessa Loures Rossinol<sup>4</sup>  
Joice Meire Rodrigues<sup>5</sup>  
[deyliane.univertix@gmail.com](mailto:deyliane.univertix@gmail.com)

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:** Ciências da Saúde

### RESUMO

As síndromes paraneoplásicas (SP) são sinais e sintomas que não são comuns aos tumores, mas que podem indicar o possível aparecimento futuro ou diagnóstico de neoplasia no indivíduo sendo, portanto, úteis para auxiliar no diagnóstico precoce das neoplasias, sobretudo as de caráter maligno. O objetivo deste estudo é identificar as principais manifestações clínicas das síndromes paraneoplásicas neurológicas e dermatológicas, como diagnóstico precoce de neoplasias subjacentes, descritos na literatura científica. Trata-se de uma revisão da literatura, de natureza pura e abordagem qualitativa, onde foram consultados artigos científicos, publicados no período de 2015- 2022 nas bases de pesquisa Google Acadêmico, Pubmed, SciELO e Biblioteca Virtual da Saúde, por meio dos descritores “síndromes paraneoplásicas”, “síndromes paraneoplásicas do sistema nervoso” e “dermatopatias”, combinadas pelo operador booleano “and”, nos idiomas português, inglês e espanhol, na qual obteve-se 15 produções elegíveis para análise qualitativa temática. Os resultados encontrados demonstraram a importância de reconhecer as manifestações mais frequentes, sobretudo das síndromes paraneoplásicas neurológicas e dermatológicas. As manifestações clínicas identificadas foram: Neuropatia Subaguda, Encefalite Límbica, Síndrome de Lambert-Eaton, Síndrome de opsoclonia-mioclonia, Síndrome de Guillain-Barré, Vasculites, Acantose Nigricans, Pênfigo Paraneoplásico e Síndrome de Sweet. Portanto, apesar de raras, as SP devem ser objeto de atenção e estudo dos profissionais da saúde, uma vez que sua identificação pode ocasionar em um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, tratamento no estágio inicial da neoplasia, aumentando assim as chances de cura.

<sup>1</sup> Acadêmica do 6º período do Curso de Medicina, Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó-MG;

<sup>2</sup> Acadêmica do 6º período do Curso de Medicina, Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó-MG;

<sup>3</sup> Licenciatura e Bacharel em Educação Física – UFV. Mestre em Educação Física – UFV. Doutora em Ciências da Nutrição UFV. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa e Estudos: Educação e Saúde – NUPES.

<sup>4</sup> Médica. Mestre em Ciências Naturais e da Saúde UNEC. Especialista em Anatomia Humana e Biomecânica UCB- RJ. Graduada em Fisioterapia UNEC. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó/MG.

<sup>5</sup> Médica e licenciada em História pelo Centro Universitário de Caratinga (UNEC). Pós-graduada em Medicina do Trabalho. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó

**PALAVRAS-CHAVES:** Síndromes Paraneoplásicas; Síndromes Paraneoplásicas do Sistema Nervoso; Dermatopatias; Oncologia.

## INTRODUÇÃO

As Síndromes Paraneoplásicas (SP) são sinais e sintomas que não são comuns aos tumores, mas que podem indicar o possível aparecimento futuro ou diagnóstico de neoplasia em indivíduos, uma vez que o surgimento desta síndrome está relacionado aos mecanismos imunológicos desencadeados em respostas aos agentes tumorais ou por fatores hormonais. Assim, as manifestações clínicas podem atingir os mais diversos sistemas, entretanto as queixas mais comuns são as dermatológicas e as neurológicas (GONÇALVES *et al.*, 2018).

Na maioria dos casos o tratamento da neoplasia resolve definitivamente a SP, contudo, caso o tumor tenha uma recidiva é provável que a síndrome paraneoplásica manifestada anteriormente por esse paciente também ressurgirá com os mesmos sintomas. Há também a possibilidade de se resolver a SP sem tratar a neoplasia primária, principalmente, em quadros em que o tratamento é apenas paliativo. Os principais tumores relacionados a SP são o de pulmão, mama, ovário e retroperitônio (MARTINS *et al.*, 2020).

Apesar de serem consideradas raras por diversos estudos, há estimativas que na verdade as SP são subnotificadas, devido a dificuldade de diagnóstico por parte das profissionais da saúde, seja por desconhecimento da sintomatologia, seja pela dificuldade de pedir exames complementares, os quais são muito específicos (GRAUS *et al.*, 2021).

As síndromes paraneoplásicas podem auxiliar no diagnóstico precoce das neoplasias, em destaque para as malignas, as quais estão mais associadas com esse tipo de manifestação. Dessa forma, é imprescindível a experiência e o conhecimento do clínico sobre esses casos, relacionando o aparecimento da SP com um possível tumor, permitindo um tratamento precoce e aumentando a expectativa de vida do paciente (MARTINS *et al.*, 2020), fato que justifica a realização de investigações científicas com esta temática.

Assim, observa-se que as informações sobre as síndromes paraneoplásicas encontram-se dispersas na literatura, conforme área de interesse, dificultando as buscas direcionadas. Dessa forma, este estudo se propõe a realizar um compilado

relacionando as principais manifestações clínicas com os prováveis tipos de neoplasias.

O objetivo deste estudo é identificar as principais manifestações clínicas das síndromes paraneoplásicas neurológicas e dermatológicas, como diagnóstico precoce de neoplasias subjacentes, descritos na literatura científica.

Logo, descrevendo os principais sintomas das síndromes paraneoplásicas e sua relevância, é possível atentar os profissionais da saúde sobre esses sinais clínicos e aplicarem esses conhecimentos na sua prática cotidiana, o que vai permitir uma melhora tanto a qualidade de vida, quanto no prognóstico de uma doença que é socialmente temida e que pode deixar sequelas físicas e psíquicas com o tratamento tardio. Além disso, pode proporcionar também uma maior discussão sobre tal assunto que é banalizado pela comunidade científica.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo baseia-se em uma revisão de literatura narrativa, no qual Marconi e Lakatos (2010) afirmam que o processo de desenvolvimento consiste na identificação, localização, compilação, análise e interpretação do conhecimento de fontes diversas como livros, artigos, relatórios, dissertações e teses onde os diferentes argumentos obtidos são apresentados pelo pesquisador em uma estrutura narrativa. Ademais, trata-se de um estudo de natureza pura, com abordagem qualitativa, definida por observar, analisar e correlacionar fatos ou fenômenos.

Os artigos foram selecionados nas bases de pesquisa Google Acadêmico, Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (SciElo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de julho de 2022. O PubMed foi escolhido devido ao conteúdo fidedigno e à exclusividade de assuntos relacionados à saúde e à medicina. O SciELO e BVS foram selecionados por sua grande criteriosidade, variedade de trabalhos e por ser uma plataforma de fácil acesso no âmbito da saúde, especialmente.

A busca foi realizada com ênfase nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “síndromes paraneoplásicas”, “síndromes paraneoplásicas do sistema nervoso” e “dermatopatias”. Adotou-se como critérios de inclusão a relação com o

tema proposto e que respondesse à questão norteadora, publicados na língua portuguesa, espanhola ou inglesa. E, critérios de exclusão foi considerado artigos que estivessem repetidos. Como recorte temporal, foram adotadas produções científicas publicadas no período de 2015-2022.

Foram encontrados com base nos dados, 118 artigos correlacionados, sendo então selecionados 15 artigos para análise, conforme exposto na figura 1.

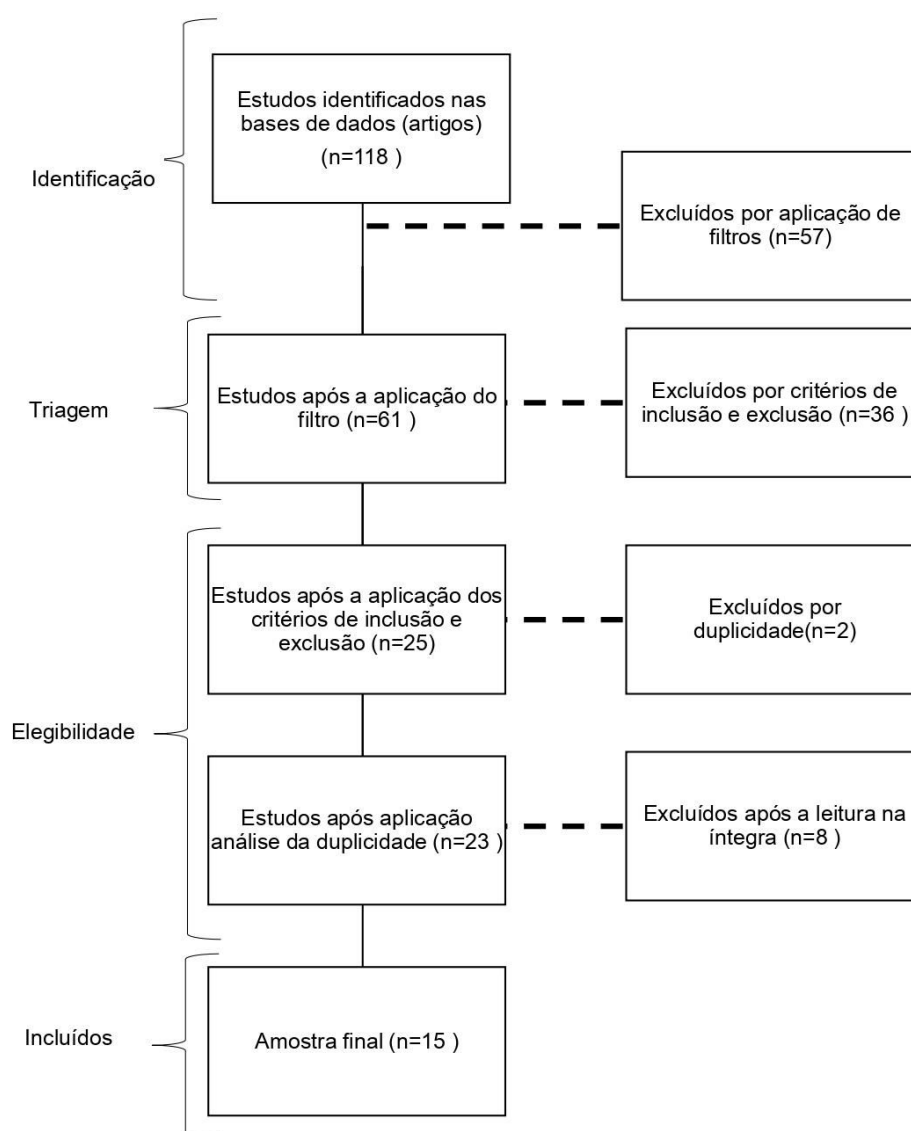


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise qualitativa temática que, segundo Souza (2019), possui algumas etapas, são elas em sequência: leituras repetidas dos dados de forma ativa; análise dos dados para organização das ideias e desenvolvimento dos argumentos; construção do tema abrangente e seus subtemas; refinamento do tema; definir e nomear o tema escolhido; e, por fim, produção do relatório por meio da análise final e escrita. Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo os assuntos convergentes e divergentes em relação a temática investigada.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

As síndromes neurológicas paraneoplásicas (SNP) são manifestações clínicas que podem atingir o sistema nervoso, devido a uma neoplasia sistêmica não relacionada ao sistema nervoso e nem infiltração metastática, mas sim a uma resposta imunológica ao desenvolvimento do tumor. Dessa forma, as SNP's são consideradas como uma urgência diagnóstica, pois além de possibilitar a descoberta precoce da neoplasia e agilizar seu manejo, o não tratamento dessas síndromes podem gerar sequelas irreversíveis (LAMBERT *et al.*, 2021).

O quadro 1, apresenta as principais manifestações das SNP e os possíveis diagnósticos de neoplasias subjacentes.

Quadro 1: Manifestações clínicas das síndromes paraneoplásicas neurológicas e dermatológicas, e diagnóstico precoce de neoplasias subjacentes, descritos na literatura científica.

Síndromes Paraneoplásicas	Manifestações Clínicas	Diagnóstico Precoce de Neoplasias Subjacentes
Neurológicas	Neuropatia Subaguda	Câncer de Pulmão
	Encefalite Límbica	Câncer de Mama
	Síndrome de Lambert-Eaton	Câncer de Pulmão
	Síndrome de opsoclonia-mioclonia	Neuroblastomas
	Síndrome de Guillain-Barré	Carcinoma
Dermatológicas	Vasculites	Carcinoma
	Acantose Nigricans, Pênfigo Paraneoplásico e Síndrome de Sweet.	Quase 84% de todos os PNP são encontrados em associação com neoplasias ou distúrbios hematológicos.

Fonte: Elaborado pelos autores, de acordo com a literatura científica

Qualquer região do sistema nervoso, tanto o central, quanto o periférico pode ser atingido pelos anticorpos, durante uma síndrome paraneoplásica. Portanto, qualquer aparecimento súbito e sem explicação aparente de neuropatologias, principalmente, em pacientes jovens devem ser investigadas e a SP deve ser considerada como uma possibilidade diagnóstica (LAMBERT *et al.*, 2021).

Das SNP's as mais comuns estão relacionadas a neuropatia periférica, dentre elas a que possui maior ocorrência é a neuropatia sensitiva subaguda, na qual os anticorpos atacam os nervos sensoriais nos gânglios da raiz dorsal, o que ocorre de forma aguda e pode ocasionar perda sensorial multifocal e assimétrica, atingindo predominantemente, os membros superiores, mas também pode gerar essas mesmas perdas na face e no tórax. Em alguns casos as células do sistema imune podem lesar também outros nervos, causando dores e ataxia. Esses sintomas, geralmente, estão relacionados com câncer de mama ou de pulmão (ANTOINE *et al.*, 2017).

Dentre os fenótipos de alto risco, a síndrome cerebelar rapidamente progressiva, juntamente com o anticorpo Yo é sugestivo de SPN, assim a principal manifestação clínica é a ataxia de marcha, que ocorre de forma aguda e sem atrofia aparente da massa cerebelar. Outro fenótipo é a encefalite límbica que se apresenta com perda de memória, convulsões e manifestações psiquiátricas em menos de 3 meses, sendo possível estar relacionada a algum tipo de neoplasia, principalmente se possuir anticorpos específicos (GRAUS *et al.*, 2021).

A Síndrome de Lambert-Eaton é paraneoplásica em 60% dos casos, desta patologia, os anticorpos atacam os canais de cálcio que são responsáveis pela contração muscular, ocasionando em astenia, principalmente nos membros inferiores e inicia se com um distúrbio de marcha. Assim, como a Síndrome de opsoclonia-mioclonia relacionada com câncer de mama, pulmão e neuroblastomas em crianças, dentre o quadro clínico destaca-se ataxia e mioclonia errática (LAMBERT *et al.*, 2021).

Além disso, tem se notado também a presença de neuropatias com a presença de carcinoma e sem anticorpos específicos, é o caso, por exemplo, da síndrome de Guillain-Barré, vasculites e plexopatia. Dessa forma, ao tratar o tumor, tais síndromes adjacentes também são tratadas de forma definitiva. No entanto, é

importante destacar que quando os sintomas das SNP's causam incômodo e prejudicam a qualidade de vida do paciente, é necessário medicações, a fim de aliviar e melhorar o quadro clínico. Com relação ao tratamento da dor pode-se utilizar antidepressivos tricíclicos e opióides, os demais sintomas podem ser reduzidos com a utilização de imunomoduladores e imunossuppressores, uma vez que tal síndrome é desencadeada devido a resposta imune a neoplasia (ANTOINE *et al.*, 2017).

As síndromes cutâneas paraneoplásicas, também chamadas de dermatoses paraneoplásicas (PND) são doenças heterogêneas, raras, adquiridas, caracterizadas pela presença de uma neoplasia subjacente. Em 1868, von Hebra foi pioneiro ao propor a ideia que alterações súbitas da pigmentação cutânea poderiam estar relacionadas à presença de uma neoplasia oculta. Dessa forma, sintomas cutâneos são de grande importância por serem possíveis sinais de alerta de doenças ocultas de órgãos internos (KHOSCHBIN *et al.*, 2019). Além disso, são condições dermatológicas de difícil reconhecimento, que podem passar despercebidas, pois se exteriorizam como problemas menores e pouco incômodos que fazem com que o paciente dê pouca atenção a elas (MONESTIER *et al.*, 2018).

Nesse sentido, as PND aparecem como o primeiro sinal de alerta de uma neoplasia maligna oculta, podendo até ser úteis como marcadores prognósticos de sua evolução; sendo assim, permitem o alerta precoce do câncer ao qual estão associados, e cujas manifestações próprias podem aparecer em meses ou anos posteriores, contribuindo para seu possível diagnóstico precoce (CALLE *et al.*, 2018). A PND geralmente se desenvolve simultaneamente com o câncer subjacente, mas também pode ocorrer antes ou após o desenvolvimento da neoplasia. Raramente, duas PND podem aparecer no mesmo paciente (MIYASHIRO *et al.*, 2016).

Em 1976, Curth propôs seis critérios para identificar uma PND, são eles: a) o início da dermatose deve ser próximo ao início da neoplasia; b) ambas as condições seguem cursos paralelos; c) a dermatose não deve fazer parte de nenhuma síndrome genética; d) uma dermatose específica acompanha um tumor específico; e) a doença cutânea é rara na população geral; e f) existe um alto grau de

associação com a neoplasia. Sendo que, atualmente, apenas os dois primeiros são suficientes para declarar uma dermatose como paraneoplásica. (UH *et al.*, 2018)

Segundo Darnell *et al.* (2011), as dermatoses paraneoplásicas dividem-se em grupos distintos: a) dermatoses paraneoplásicas obrigatórias, sistematicamente relacionadas com uma neoplasia maligna; b) dermatoses não constantemente paraneoplásicas, subdivididas em b1) dermatoses com frequente relação com uma neoplasia, sendo que, após ser identificada, se deve pesquisar uma neoplasia, e em b2) dermatoses com fraca relação com uma neoplasia, o qual após exclusão de outras etiologias que podem justificar a presença da dermatose é recomendado a pesquisa de uma neoplasia, ou na condição de não remissão da dermatose após tratamento apropriado; c) dermatoses excepcionalmente paraneoplásicas.

Conforme Khoschbin *et al.* (2019), ainda não são claros os mecanismos patogênicos da PND. Foram relatados alguns elementos como fatores centrais para o seu desenvolvimento, são eles: hormônios, por exemplo o glucagon no eritema migratório necrolítico; fatores de crescimento, por exemplo, espirogulina na acantose nigricans maligna; citocinas, por exemplo, na Síndrome de Sweet; e anticorpos. Também é padrão não encontrar células neoplásicas na lesão cutânea nas síndromes paraneoplásicas dermatológicas, com exceção na síndrome de Sweet que está associada a uma neoplasia hemopoiética, na qual células mieloides são frequentemente detectadas pela biópsia cutânea. (COHEN *et al.*, 2003).

Uma das manifestações mais frequentes e facilmente detectadas é a acantose nigricans, caracterizada por placas hiperpigmentadas com textura aveludada e aparência em áreas de atrito. Sua associação com câncer é de cerca de 50% dos casos em pessoas na quinta década de vida e geralmente aparece antes da detecção do câncer (KUMAR *et al.*, 2015)

O Pênfigo Paraneoplásico (PNP), doença bolhosa autoimune rara das membranas mucosas da pele, é uma PND obrigatória geralmente associada a linfomas de células B e malignidades hematológicas. Quase 84% de todos os PNP são encontrados em associação com neoplasias ou distúrbios hematológicos. Normalmente, a neoplasia é detectada antes do início da PNP, mas em cerca de 30% dos casos, as manifestações cutâneas levam à detecção de uma neoplasia oculta (PAOLINO *et al.*, 2017).

Outra manifestação da PND é a Síndrome de Sweet (SS), que de acordo com Pipkin *et al.* (2008) diz respeito à uma dermatose caracterizada pelo aparecimento súbito de placas eritematosas dolorosas, pápulas e nódulos na face, tronco e extremidades superiores, que podem desenvolver vesículas, pústulas ou bolhas, bem como febre e neutrofilia. As manifestações clínicas podem preceder, seguir ou surgir simultaneamente ao diagnóstico da neoplasia. A SS paraneoplásica é responsável por aproximadamente 21% do total de casos de SS; 85% das SS paraneoplásicas estão associadas a distúrbios hematológicos (KHOSCHBIN *et al.*, 2019).

Portanto, a identificação de uma síndrome paraneoplásica, seja neurológica, seja dermatológica, permite um raciocínio clínico acerca de uma possível neoplasia, possibilitando tanto um diagnóstico, quanto um tratamento precoce, aumentando as chances de cura e qualidade de vida do paciente, uma vez que nos cânceres, iniciar o manejo de forma tardia pode ocasionar em maior desenvolvimento da doença e chances de metástases, piorando o prognóstico desse.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante das informações expostas é necessário inferir que as síndromes paraneoplásicas são, na maioria dos casos, uma forma de diagnosticar e tratar neoplasia de forma precoce, sendo que é importante a exclusão de diagnósticos diferenciais, e também o conhecimento clínico do médico para identificar esses sinais e sintomas.

Dentre as síndromes neurológicas paraneoplásicas, além de ser interessante relacionar as características clínicas com o tipo de neoplasia mais comuns nesses casos (pulmão e mama), também é de suma importância pesquisar sobre anticorpos específicos, uma vez que são marcadores tumorais e podem ratificar o diagnóstico de câncer. Já no que diz respeito às dermatoses paraneoplásicas, se caracterizam por ser doenças heterogêneas, raras e adquiridas. Ademais, além de terem sido estabelecidos critérios específicos para sua identificação e de dividirem-se em grupos distintos, sabe-se que as manifestações clínicas associadas podem preceder, seguir ou surgir simultaneamente ao diagnóstico da neoplasia.

Devido a dificuldade de identificação de uma síndrome paraneoplásica e, conseqüentemente, pouca notificação, tem se ainda poucos dados concretos sobre o assunto, ou muitas informações em artigos que ainda estão desatualizadas e dispersas. Dessa forma, seria interessante pesquisas mais atuais, com relação a síndromes paraneoplásicas, com o intuito de disseminar ainda mais informações sobre algo tão pouco aprofundado, não apenas focando em estudos de caso isolados, como é o que mais se tem em abundância na literatura, mas também ensaios clínicos randomizados, obtendo se dados mais concretos.

## REFERÊNCIAS

- ANTOINE, J-C. *et al.* Paraneoplastic neuropathies. **Curr Opin Neurol.** v. 30, n. 1, p. 1-8, 2017.
- CALLE, A. *et al.* Dermatoses paraneoplásicas y metástasis cutáneas. **Manual de dermatología.** España: Grupo Aula Médica; v.2, n.1, p. 1334-1353, 2018.
- CARRERA, F. *et al.* Síndrome de bazex: acroqueratosis paraneoplásica secundária a câncer de próstata. **Med. interna (Caracas)**, v. 34, n. 1, p. 53-56, 2018.
- COHEN, P. R. *et al.* Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. **International journal of dermatology**, v. 42, n. 10, p. 761-778, 2003.
- DARNELL, R. *et al.* Paraneoplastic Syndromes. **Oxford University Press**; v.1, n.1, p. 3-5, 2011.
- GONÇALVES, L. *et al.* Síndromes Paraneoplásicas Reumatológicas. **Acta Médica.** v. 39, n. 2, p. 455-466, 2018.
- GRAUS, F. *et al.* Uptodate Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndrome. **Neurology: Neuroimmunology e Neuroinflammation**, v. 8, n. 4, p. 1014-1025, 2021.
- KHOSCHBIN, T. *et al.* Paraneoplastic skin diseases. **Der Internist.** v. 60, n.1, p. 775-782, 2019.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. **Elsevier health sciences.** 7<sup>a</sup> ed, 2014.
- LAMBERT, N. *et al.* Les Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques. **Rev Med Liege.** v. 76, n. 5, p. 413-418, 2021.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa**: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados. 7ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, D. *et al.* Adialys. Comportamiento de las dermatosis paraneoplásicas en pacientes oncológicos. Cienfuegos, 2016-2017. **MediSur**, v. 20, n. 1, p. 74-80, 2022.

MARTINS, E. *et al.* Mielite transversa como síndrome paraneoplásica em neoplasia pulmonar. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v. 64, n. 3, p. 499-502, 2020.

MIYASHIRO, D. *et al.* Paraneoplastic skin disorders: a review. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia**, v. 151, n. 1, p. 55-76, 2016.

MONESTIER, S. *et al.* Dermatosis paraneoplásicas. **EMC-Dermatología**, v. 52, n. 2, p. 1-17, 2018.

PAOLINO, G. *et al.* Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, p. 2532, 2017.

PIPKIN, C. *et al.* Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. **Dermatologic clinics**, v. 26, n. 1, p. 1-15, 2008.

SOUZA, L.K. Pesquisa com análise qualitativa de dados: conhecendo a Análise Temática. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v.71, n.2, p.51-67, 2019.

UH-SÁNCHEZ, I. *et al.* Eritroderma associated to gastric adenocarcinoma. **Dermatología Revista Mexicana**, v. 62, n. 3, p. 242-246, 2018.