

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Patologia das Glândulas Salivares

RELATO DE CASO CLÍNICO E REVISÃO DE LITERATURA

Catarina Marli Feliciano Preciso

Orientador: Prof. Doutor Sérgio Matos

Co-orientador: Dr. Francisco Marques

Coimbra, 2023

Patologia das Glândulas Salivares

(Adenoma Pleomórfico)

Catarina M. F. Preciso ¹, Sérgio M. A. Matos², Francisco J. D. Marques^{3,4}

- ¹ Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- ² Instituto de Periodontologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
- ³ Instituto de Cirurgia e Medicina Oral, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
- ⁴ Assistente Graduado de Estomatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, Bloco de Celas
3000-075 Coimbra - Portugal
Tel.: +351 239 484 183

E-mail: catarina.preciso@gmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract	5
1. Introdução	7
2. Materiais e Métodos	10
3. Caso Clínico	11
4. Discussão	15
4.1 Prevalência	15
4.2 Etiologia	15
4.3 Clínica	15
4.4 Diagnóstico	16
4.5 Tratamento	18
4.6 Complicações Pós-Operatórias	20
4.7 Recorrência e Transformação maligna	22
4.8 <i>Follow-Up</i>	23
5. Conclusão	24
6. Agradecimentos	25
7. Bibliografia	26
8. Anexos	30

Resumo

Introdução: A patologia das glândulas salivares engloba uma variedade de doenças que inclui desde condições não neoplásicas até tumores benignos e malignos. Este último grupo representa um conjunto de neoplasias raras e heterogêneas com características histológicas que, por vezes, se sobrepõem tornando o diagnóstico e tratamento desafiantes. Os tumores benignos das glândulas salivares representam a sua maioria e as glândulas salivares *major*, especificamente, a parótida, são a localização mais frequente. O Adenoma Pleomórfico constitui cerca de 70% destes tumores, cujo diagnóstico associa achados clínicos, exames imagiológicos e histológicos. A parotidectomia superficial é considerada o gold standard para o tratamento destas lesões, contudo, novas opções menos invasivas têm surgido.

Objetivo: Descrição da abordagem a um tumor benigno das glândulas salivares, nomeadamente, a um caso de Adenoma Pleomórfico na parótida através de um relato de caso clínico e realização de uma revisão de literatura acerca da mesma patologia de forma a avaliar parâmetros de prevalência, etiologia, apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e *follow-up*.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos recorrendo à base de dados PubMed utilizando como palavras-chave, "Adenoma, Pleomorphic"[Mesh] e os seus sinónimos. Incluíram-se artigos publicados entre 2013 e 2023 com língua inglesa ou portuguesa e do tipo de revisões sistemáticas, revisões, meta-análise e relatos de caso. A seleção foi feita através da análise do título e resumo, excluindo artigos que se referissem a outro tipo de tumores que não adenomas pleomórficos das glândulas salivares. Foi também reportado um caso clínico de uma doente com diagnóstico de um Adenoma Pleomórfico na parótida, para este efeito, foi feito o deslocamento à Cirurgia Maxilo-Facial – CHUC, de forma a recolher os dados da história clínica da paciente e, posteriormente, no dia da intervenção, reportar a sua abordagem.

Caso Clínico: Doente, do sexo feminino com 65 anos de idade foi reencaminhada para o CHUC - Cirurgia Maxilo-Facial (CMF) por nódulo duro, indolor na zona pré-auricular. A citologia demonstrou lesão compatível com adenoma pleomórfico e na ressonância magnética observa-se “formação nodular bem definida com 20x16x30 mm na glândula parótida direita”. Na consulta externa de CMF- CHUC foi-lhe explicado que o tratamento preconizado passa pela excisão cirúrgica e os respetivos riscos associados e, sendo assim, foi realizada uma parotidectomia superficial direita sob anestesia geral com preservação do nervo facial. Pediu-se estudo anatomopatológico que confirmou o diagnóstico de Adenoma Pleomórfico. A

presença de sialocelo e paresia a nível do nervo facial foram as principais complicações pós-operatórias observadas, para as quais a doente fez tratamento.

Conclusão: O Adenoma pleomórfico é o tumor benigno das glândulas salivares mais prevalente. O seu diagnóstico e tratamento precoce, mesmo tratando-se quase sempre de lesões assintomáticas, são fundamentais para prevenir o crescimento progressivo e reduzir o risco de transformação maligna. Atualmente, existem várias opções cirúrgicas relatadas para tratamento de tumores benignos da parótida, todas com o objetivo de obter uma resseção completa do tumor com o mínimo risco de recorrência e complicações pós-operatórias. A disseção extracapsular e parotidectomia são as mais abordadas e a sua indicação depende da localização, dimensões e histologia do tumor. Conhecimento da anatomia desta zona aliada a uma boa avaliação imagiológica pré-operatória e experiência na seleção da técnica cirúrgica mais apropriada ao caso são pilares de uma boa abordagem a estes casos.

Palavras-Chave: Glândulas Salivares; Tumores Benignos; Adenoma Pleomórfico; Parótida; Parotidectomia.

Abstract

Introduction: Salivary gland pathology encompasses a variety of diseases ranging from non-neoplastic conditions to benign and malignant tumors. This last group represents a set of rare and heterogeneous neoplasms, with sometimes overlapping histological characteristics, making diagnosis and treatment challenging. Benign tumors of the salivary glands are the majority and the *major* salivary glands, specifically the parotid gland, are the most frequent location. Pleomorphic adenoma constitutes about 70% of these tumors, whose diagnosis depends on clinical findings, imaging and histological examinations. Superficial parotidectomy is considered the gold standard parotid gland surgery, however, new less invasive options have emerged.

Aim: Description of the approach to a benign tumor of the salivary glands, namely, a case of pleomorphic adenoma in the parotid gland through a clinical case report and to evaluate parameters of prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, therapy and *follow-up* through a literature review on the same pathology.

Materials and methods: A search of scientific articles was carried out using the PubMed database and the following keywords, "Adenoma, Pleomorphic"[Mesh] and their synonyms, were used. Articles published between 2013 and 2023 in English or Portuguese and of the systematic review, review, meta-analysis, and case report type were included. By means of the title and abstract analysis, the selection was made, excluding articles that referred to tumors other than pleomorphic adenoma of the salivary glands. A clinical case of a patient with a diagnosis of Pleomorphic Adenoma in the parotid was also reported, for this purpose, a trip was made to Maxillofacial Surgery - CHUC, in order to collect the data of the patient's clinical history and, later, in the day of the surgery, report its approach.

Case Report: A 65-year-old female patient was referred to CHUC - Maxillofacial Surgery (MFS) due to a hard, painless nodule in the pre-auricular area. The cytology showed a lesion compatible with a pleomorphic adenoma and the magnetic resonance showed a "well-defined, nodular lesion measuring 20x16x30 mm in the right parotid gland". In CMF-CHUC's outpatient consultation, it was explained that the recommended treatment involves surgical excision and the respective associated risks. Therefore, a superficial right parotidectomy was performed under general anesthesia with preservation of the facial nerve. An anatomopathological study was requested which confirmed the diagnosis of pleomorphic adenoma. The presence of sialoceles and paresis of the facial nerve were the main postoperative complications observed for which the patient is already being followed up.

Conclusion: Pleomorphic adenoma is the most prevalent benign tumor of the salivary glands. Its early diagnosis and treatment, even though these often present as asymptomatic lesions, are essential to prevent progressive growth and reduce the risk of malignant transformation. Currently, there are several reported surgical options for the treatment of benign parotid tumors, which aim achieving a complete tumor resection with minimal risk of recurrence and postoperative complications. Extracapsular dissection and parotidectomy are the most debated approaches and the indications depend on the location, dimensions and histology of the tumor. Knowledge of the anatomical concerns of this location combined with a good preoperative imaging evaluation and experience in selecting the most appropriate surgical technique for the case are the cornerstones of a successful approach to these cases.

Key-Words: Salivary Glands, Benign Tumors, Pleomorphic Adenoma, Parotid, Parotidectomy.

1. Introdução

As glândulas salivares são estruturas cruciais da cavidade oral, a sua funcionalidade tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes podendo encontrar-se afetada por uma variedade de doenças. (1) Estas estruturas são glândulas exócrinas responsáveis pela produção da saliva, um fluido complexo que, no ser humano, resulta, entre outros componentes, da junção de fluidos secretados por 3 pares de glândulas salivares *major* e inúmeras glândulas salivares *minor*. (2)

Uma visão global da anatomia das glândulas salivares é importante de forma a melhor compreender as patologias que lhes estão associadas. Assim, os três pares de glândulas salivares *major* incluem a glândula parótida (GP), a submandibular (GSm) e a sublingual (GSI) que, em termos de anatomia glandular, são muito semelhantes. (2,3)

A GP é a maior das três glândulas salivares *major*, localiza-se na fossa retromandibular, na região pré-auricular e, apesar de não ser um verdadeiro plano fascial, pode dividir-se anatomicamente em lobo superficial e lobo profundo pelo nervo facial. Encontra-se em relação com diversas estruturas nobres, para além do nervo facial (NF), nomeadamente, a carótida externa, a veia retromandibular, o nervo grande auricular e ramos auriculotemporais do nervo trigémeo. O canal de Stensen, é o principal canal excretor desta glândula, tendo a sua saída na mucosa bucal próxima do segundo molar maxilar. Aproximadamente 20% da população pode apresentar uma parótida acessória. (4,5)

A GSm e a GSI são glândulas mais pequenas, cujo principal canal excretor é, respetivamente, o canal de Wharton, que entra na cavidade oral abaixo da língua na zona do freio lingual e o canal de Bartholin, que conecta com o canal de Wharton podendo ser acompanhado de vários outros canais secundários, designados de Rivinus. (3)

As glândulas salivares *major*, em adultos saudáveis, são responsáveis pela produção de cerca de 90% da saliva. No que concerne as glândulas salivares *minor*, estas encontram-se distribuídas por toda a cavidade oral, na submucosa, são importantes produtoras de mucinas proporcionando a lubrificação das superfícies orais e são responsáveis por menos de 10% da produção de saliva. (2,6)

A patologia que afeta estas estruturas engloba um espectro alargado de entidades patológicas, que inclui desde doenças de uma glândula salivar específica até a manifestações de doenças sistémicas. (7) Este leque de condições pode variar desde condições não neoplásicas, como anomalias de desenvolvimento, patologia obstrutiva, inflamatória, infecciosa, autoimune até condições neoplásicas. Ambas as glândulas salivares *major* como *minor*, podem estar

afetadas. (8) Uma variedade de sintomas, tipicamente queixas de dor, edema, xerostomia, ocasionalmente parestesia, estão associados a estas condições que, apesar de raras, podem ser observadas pelo Médico Dentista ou até serem achados nas radiografias realizadas. (9)

A patologia não-neoplásica compreende uma variedade de condições das quais a sialoadenite e o mucocelo são as mais comuns, no entanto, poucos estudos têm investigado dados epidemiológicos deste grupo de doenças, que parecem ter uma predileção por indivíduos do sexo feminino com idades entre os 20 e 40 anos. (10,11) Outras condições inflamatórias podem desenvolver-se na ausência de infecção, sarcoidose, sialoadenite pós-irradiação, condições autoimunes como Síndrome de Sjogren e doença relacionada à IgG4 são exemplos de patologias não-neoplásicas que provocam inflamação crônica e fibrose das glândulas salivares. (4,9)

Um conjunto de neoplasias destacam-se dentro deste amplo espectro de patologia das glândulas salivares *major* e *minor*, encontrando-se descritas na atualização da 5ª Edição da Classificação da OMS de Tumores da Cabeça e do Pescoço e que classifica mais de 30 categorias de neoplasias com origem nas glândulas salivares, tendo características clinicopatológicas complexas e comportamento biológico distinto, o que torna o diagnóstico e tratamento desafiante. (12–14)

Neoplasias das glândulas salivares são um grupo raro e heterogêneo de tumores, que constituem cerca de 1 a 3% de todos os tumores da cabeça e do pescoço. (15) Tumores benignos representam a sua maioria, cerca de 65%, comparados com tumores malignos cuja prevalência baixa para 35%. (16) O Carcinoma Mucoepidermoide (25%) e o Carcinoma Adenoide Quístico (15%) são os tumores malignos das glândulas salivares mais reportados epidemiologicamente, sendo que, o risco de malignidade parece ser maior quando ocorre envolvimento da sublingual e das glândulas salivares *minor*. (10,16) Já a maioria das neoplasias benignas das glândulas salivares têm origem nas glândulas salivares *major*, a GP constitui a localização mais comum e o Adenoma Pleomórfico (AP) o tumor mais prevalente, representando cerca de 44% de todos os tumores e cerca de 70% dos tumores benignos seguido do Tumor de Warthin. (16,17)

O diagnóstico de tumores benignos das glândulas salivares é feito através de sinais clínicos, imagiologia e, eventualmente, biópsia por punção aspirativa, que tem sido demonstrado ser um exame eficaz na distinção de neoplasias benignas e malignas uma vez que, por vezes, a apresentação inicial da doença não permite esta distinção, caracterizando-se apenas pelo aparecimento de uma massa indolor. Para além disso, deve ser sempre feito diagnóstico diferencial com outras condições benignas não-neoplásicas, que muitas vezes mimetizam patologia neoplásica. Os exames imagiológicos, tipicamente tomografia computadorizada

(TC) e ressonância magnética (RMN), são de suprema importância para definir a extensão da lesão. (7,18)

No que respeita o tratamento destas lesões, a literatura atual realça a importância da remoção completa do tumor com uma margem de tecido adjacente normal sempre que possível. Este objetivo pode ser atingido através de diferentes técnicas cirúrgicas que devem ter em consideração as características histológicas do tumor e a complexidade anatômica, e cuja superioridade de uma em relação às outras ainda é motivo de dissenso. (17,19)

O AP representa 70% dos tumores benignos da GP. O seu nome advém das características pleomórficas e da complexidade morfológica do tumor, onde se observam elementos epiteliais e mioepiteliais modificados, interligados com tecido de aparência mucosa, mixoide ou condroide. Na maioria das vezes esta patologia localiza-se no lobo superficial da GP, mas pode invadir os tecidos mais profundos desta glândula e até o espaço parafaríngeo. A anatomia da GP e a estreita relação com o NF tornam a sua excisão cirúrgica, por vezes, desafiante. (20)

A disseção extracapsular e a parotidectomia são as duas grandes categorias de intervenções, para o tratamento de tumores benignos da parótida, mais debatidas na literatura, com diferentes autores a favorecer diferentes opiniões que divergem, essencialmente, na necessidade ou não de disseção do NF e na extensão da cirurgia. (21) O debate acerca da técnica cirúrgica mais adequada à localização e tamanho da lesão bem como associada ao menor número de comorbidades, é constante. (21) Dependendo destes fatores, podem ocorrer diversas complicações subseqüentes entre as quais se salientam a paresia do nervo facial, assimetrias no contorno facial, Síndrome de Frey e hipoestesia da pele inervada pelo nervo grande auricular o que, tendo em conta que a face é o centro da expressão humana, são disfunções facilmente perceptíveis e, como tal, vão afetar a qualidade de vida destes doentes. (22)

Apesar da quantidade de casos de recorrências após cirurgia ser muito baixa esta é uma característica inerente ao AP, que deve ser avaliada com *follow-up* de longo prazo face aos riscos acrescidos de uma re-intervenção, bem como à probabilidade aumentada de novas recorrências e, até, transformação maligna. (17)

O presente trabalho propõe-se a fazer uma descrição, através da apresentação de um relato de caso clínico, desde diagnóstico até ao tratamento, da abordagem a um tumor benigno das glândulas salivares, nomeadamente, de um caso de AP na GP de uma doente do sexo feminino com 65 anos e realizar uma revisão de literatura acerca da mesma patologia de forma a avaliar parâmetros de prevalência, etiologia, apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e *follow-up*.

2. Materiais e Métodos

Foi conduzida uma pesquisa de artigos científicos relevantes recorrendo à base de dados PubMed® utilizando como palavras-chave, "Adenoma, Pleomorphic"[Mesh] e os seus sinónimos, "Adenoma, Pleomorphic"; "Adenomas, Pleomorphic"; "Pleomorphic Adenoma"; "Pleomorphic Adenomas"; "Salivary Gland Tumor, Mixed"; "Syringoma, Chondroid"; "Chondroid Syringoma"; "Chondroid Syringomas"; "Syringomas, Chondroid"; "Mixed Salivary Gland Tumor" combinadas com o conetor booleano "OR". Foram incluídos artigos publicados entre 2013 e 2023, aplicando os filtros de língua inglesa ou portuguesa, de revisão sistemática, revisão, meta-análise e relatos de caso. A seleção foi feita através da análise do título e resumo, excluindo artigos que se referissem a outro tipo de tumores que não AP das glândulas salivares.

Foi também reportado um caso clínico de uma doente, do sexo feminino com 65 anos e diagnóstico de tumor benigno das glândulas salivares, especificamente, um AP na GP que estava a ser seguida na Cirurgia Maxilo-Facial – CHUC. Para este efeito, foi feito o deslocamento à Cirurgia Maxilo-Facial – CHUC, de forma a recolher os dados da história clínica da paciente e, posteriormente, no dia da intervenção, reportar a abordagem a este caso, desde diagnóstico até ao tratamento.

3. Caso Clínico

Doente (D.C.A.) do sexo feminino, com 65 anos de idade, reformada. A nível de patologias sistémicas, refere hipertensão arterial e dislipidémia para as quais se encontra medicada com Perindopril + Amlodipina e Pravastatina. Não refere alergias, hábitos tabágicos ou alcoólicos, nem antecedentes familiares e intervenções cirúrgicas prévias relevantes.

A doente recorreu a uma consulta de Medicina Geral Familiar há cerca de meio ano, após palpar uma massa indolor na região auricular. A ecografia solicitada relatava “nódulo misto com componente quístico interno, predominantemente sólido com 26x21x19 mm e com vascularização periférica”. Assim, foi reencaminhada para o CHUC - Cirurgia Maxilo-Facial por nódulo na glândula parótida direita.

Em janeiro de 2023, ao exame clínico notava-se uma tumefação ligeira infra-auricular, indolor tendo características compatíveis com AP, pelo que se justificou o pedido de citologia aspirativa e RMN. A doente começou a referir sintomatologia dolorosa, pelo que a consulta foi antecipada. Nesta altura, à palpação, sentia-se nódulo duro na zona pré-auricular. Os movimentos da mímica facial estavam preservados.

A citologia demonstrou lesão compatível com adenoma pleomórfico e na RMN observa-se “formação nodular bem definida com 20x16x30 mm na glândula parótida direita, englobando lobo superficial e o lobo profundo, que apresenta hipersinal heterogéneo em T2, com conteúdo misto, áreas sólidas com realce e áreas líquidas, sem evidência de realce após contraste. Não evidencia adenomegalias laterocervicais e apresenta preenchimento líquido do seio maxilar direito, traduzindo sinusite” (Figura 1A, B). Para além disso, não se detetam outras alterações referenciáveis.

Na consulta externa de CMF-CHUC foi-lhe explicado que o tratamento preconizado seria a excisão cirúrgica e foram descritos os respetivos riscos relevantes associados. Após proposta cirúrgica de parotidectomia e assinatura do consentimento informado foi realizada uma parotidectomia superficial direita sob anestesia geral.

Iniciou-se com uma infiltração de anestesia local com lidocaína e adrenalina, de forma a ajudar a controlar a hemorragia (Figura 2B) e a zona foi desinfetada com uma solução antisséptica de iodopovidona (solução dermatológica). Fez – se uma incisão de Blair modificada começando na zona pré-auricular e, posteriormente, à volta do lóbulo estendendo-se na região inferior, para a prega cutânea cervical com bisturi elétrico (Figura 2C). Posteriormente, levantou-se um retalho cutâneo (Figura 2D). Os ramos posteriores do nervo grande auricular foram identificados e preservados (Figura 2D, E), procedeu-se à identificação do bordo

anterior do esternocleidomastóideo e do músculo digástrico (Figura 2F) e realizou-se a disseção da cartilagem do canal auditivo externo (Figura 2G). O tronco do nervo facial foi identificado e fez-se a disseção anterógrada dos seus ramos (Figura 2H, I). Procedeu-se à remoção do tumor, que se verificou estar localizado apenas no lobo superficial, juntamente com o lobo superficial da parótida com preservação do nervo facial (Figura 2I, J e K). Este nódulo tumoral sólido, macroscopicamente, ao exame anatomopatológico, é bem delimitado, com 35x28x18 mm constituído por tecido branco com áreas translúcidas, hemorrágicas e de consistência fibroelástica (Figura 2J).

Antes de terminar, a integridade e função deste nervo foi verificada com um neuroestimulador (Figura 2L). Após revisão meticulosa da hemostase com o bisturi bipolar, foi inserido um dreno aspirativo nº 12 fixado em dois pontos, na região pré-auricular e cervical, com fio de sutura de seda 3/0 (Figura 2M e N). Por fim, procedeu-se ao encerramento com fio de sutura de vicryl 3/0 dos planos profundos e tecido subcutâneo e prolene 5/0 para a sutura contínua a nível cervical e pré-auricular (Figura 2O).

Fez-se pedido para estudo anatomopatológico da lesão excisada. Microscopicamente, a lesão nodular foi descrita como “delimitada por cápsula fibrosa de espessura variável, por vezes muito atenuada, e com focal interseção da margem cirúrgica circunferencial pela neoplasia. Esta é composta por um abundante componente mixoide/condromixoide e não se identifica invasão linfovascular, nem evidência de infiltração perineural.” Os aspetos morfológicos da lesão excisada descritos são enquadrados com adenoma pleomórfico da parótida.

Posteriormente, foram realizadas consultas subseqüentes à cirurgia. Dez dias após a cirurgia, a doente apresentava-se parética, com dores locais e alguma tumefação pré-auricular bastante dolorosa ao toque, pelo que foi medicada com Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Ibuprofeno e Paracetamol. Voltou dentro de 1 semana e, nesta consulta, apresentava sinais de estar a fazer um ligeiro sialocelo. Fez-se aspiração e penso compressivo e a doente regressou 1 semana depois, já com sinais de resolução do sialocelo. Na última consulta realizada, verificou-se a ausência de sinais inflamatórios ou de sialocelo. Apresentava-se, no entanto, parética a nível do nervo facial principalmente nos ramos superiores, temporofaciais já se encontrando a fazer fisioterapia.

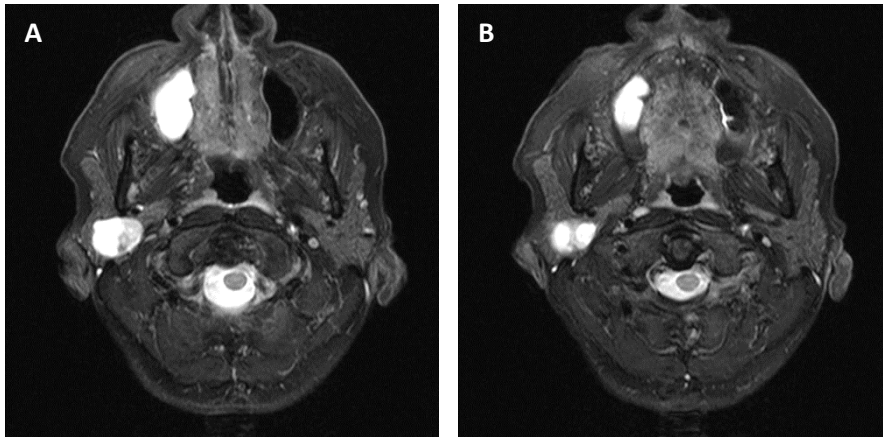


Figura 1- A, B) Corte axial da RM demonstrando uma formação nodular bem definida com 20x16x30 mm na glândula parótida direita e com hipersinal heterogêneo em T2. Não evidencia adenomegalias laterocervicais e apresenta preenchimento líquido do seio maxilar direito, traduzindo sinusite.

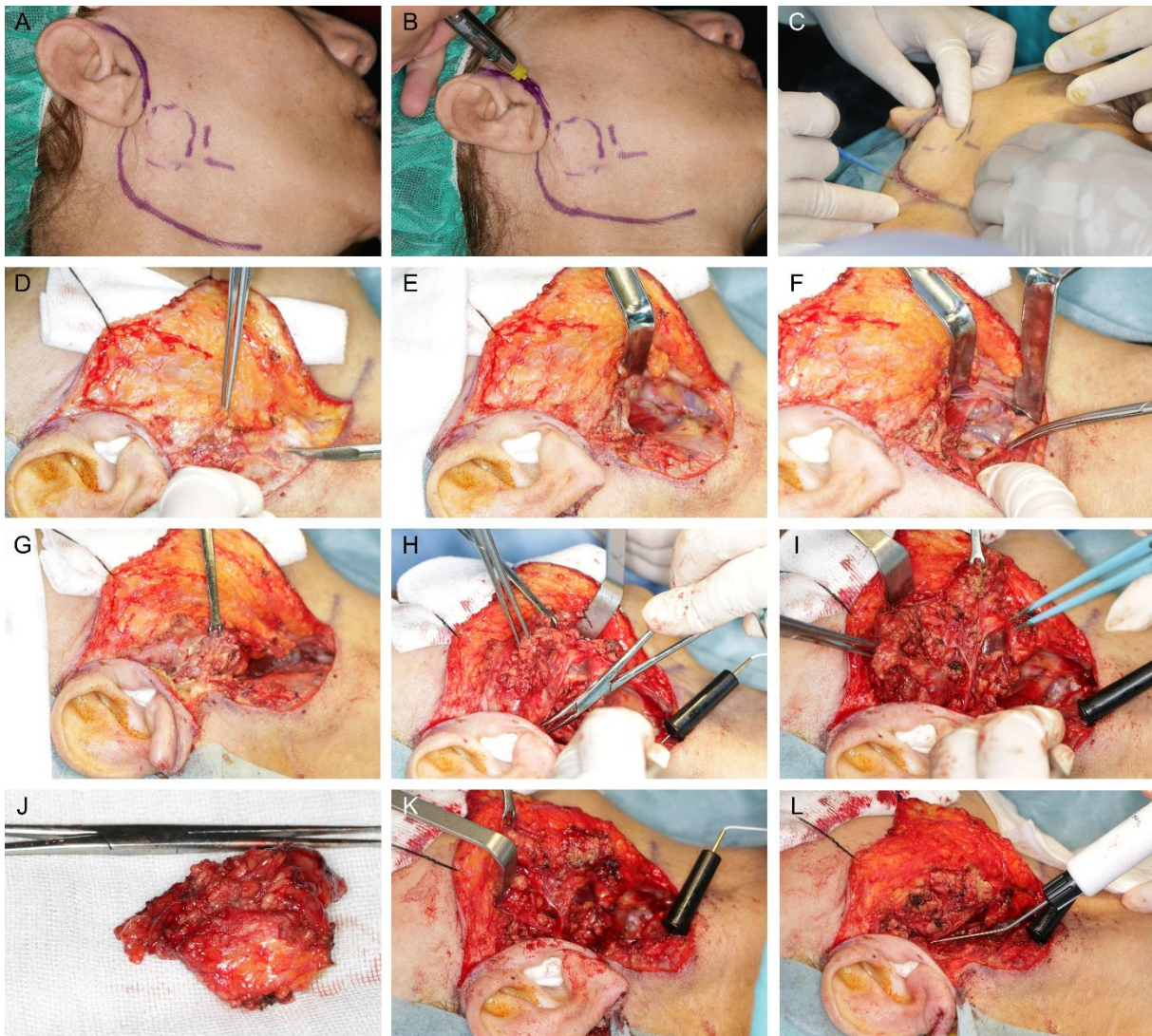




Figura 2- **A)** Imagem pré-operatória da localização pré-auricular do nódulo parotídeo direito com delineamento da região da incisão de Blair modificada. **B)** Infiltração de anestesia local com lidocaína e adrenalina no traçado da incisão, de forma a ajudar a controlar a hemorragia. **C)** Incisão de Blair modificada com bisturi elétrico começando na zona pré-auricular, posteriormente, à volta do lóbulo e estendendo-se, na região inferior, para a prega cutânea cervical. **D)** Levantamento de retalho cutâneo e identificação dos ramos posteriores do nervo grande auricular. **E)** Preservação dos ramos posteriores do nervo grande auricular. **F)** Identificação do bordo anterior do esternocleidomastóideo e do músculo digástrico. **G)** Dissecção da cartilagem do canal auditivo externo. **H)** Identificação do tronco do NF e início da dissecção dos seus ramos e resseção do tumor juntamente com o lobo superficial da parótida. **I)** Resseção do tumor juntamente com o lobo superficial da parótida com preservação do VII par craniano. **J)** Lesão tumoral excisada juntamente com o lobo superficial da parótida. **K)** Campo intraoperatório após excisão do lobo superficial da parótida e do nódulo tumoral com preservação do NF e dos seus ramos. **L)** Verificação da integridade e função do NF e das suas divisões com um neuroestimulador. **M)** Imagem intraoperatória final após revisão meticulosa da hemostase com o bisturi bipolar. **N)** Inserção de um dreno aspirativo nº 12 fixado em dois pontos, na região pré-auricular e cervical com fio de sutura de seda 3/0. **O)** Encerramento com fio de sutura de vicryl 3/0 dos planos profundos e tecido subcutâneo e prolene 5/0 para a sutura contínua a nível cervical e pré-auricular.

4. Discussão

4.1 Prevalência

Tumores benignos correspondem à maioria das neoplasias encontrada nas GS. O AP é o tumor mais comum, tanto em adultos como crianças, com prevalências consistentes na literatura, representando cerca de 44% de todas as neoplasias das glândulas salivares. Ocorre maioritariamente na parótida ($\approx 67\%$), especialmente no lobo superficial, seguido das glândulas salivares *minor* ($\approx 25\%$), localizando-se principalmente no palato, no lábio superior e na mucosa vestibular, e da glândula submandibular ($\approx 8\%$). (16,20,23–25) Adultos, com idades entre os 30 e 60 anos e do sexo feminino são o grupo mais afetado por esta patologia. Não existe nenhuma prevalência racial reportada. (26)

A maioria dos estudos está em consonância com estes dados, que também se verificam no caso clínico enunciado, em que a paciente, do sexo feminino, apresenta 65 anos de idade e o diagnóstico de AP do lobo superficial da parótida, localização em que esta neoplasia é mais reportada.

4.2 Etiologia

Apesar de alguns estudos sugerirem uma associação desta neoplasia com o *vírus símio 40*, a etiologia exata do AP não é totalmente conhecida. A sua incidência parece aumentar após exposição a radiação e fatores como o tabaco, exposição a químicos e predisposição genética parecem ter influência na etiologia da doença. (20,27) O AP é, citogeneticamente, a neoplasia epitelial benigna mais bem estudada, translocações com alvo principal no gene fator de transcrição, *PLAG1*, localizado no cromossoma 8q12 são detetadas em mais de 50% de todos os AP e no gene *HMGA2*, localizado no cromossoma 12q14-15, foram identificadas em 10-20% dos AP. Estas mutações caracterizam genomicamente o AP estando também presentes, no carcinoma ex adenoma pleomórfico. A distinção entre as duas entidades é imperativa, visto que, esta última, é mais agressiva e está associada a pior prognóstico. (24,28–30)

A doente do caso clínico reportado não relatou histórico de associação a qualquer um dos potenciais fatores etiológicos enunciados nem antecedentes familiares relevantes, contudo, não foi realizado estudo genético.

4.3 Clínica

Em casos de AP da GP, lesões originárias superficialmente ao NF são as mais frequentes, mas, ocasionalmente, invadem tecidos mais profundos da glândula e até o espaço

parafaríngeo sendo, por norma, unilaterais e localizadas na região pré-auricular. Em caso de envolvimento do lobo profundo uma massa retrotonsilar oral ou um tumor no espaço parafaríngeo pode emergir. (20,23)

As manifestações clínicas do AP são descritas uniformemente como a presença de uma massa nodular, assintomática, solitária, sólida e de consistência firme com margens bem definidas. (31,32) À palpação é indolor, de morfologia irregular e crescimento lento podendo variar entre 2 e 6 cm de diâmetro, sendo que a maioria dos AP superficiais da parótida têm menos de 3 cm, mas os que se estendem para o lobo profundo e espaço parafaríngeo podem ter, em média, 5 cm. (24,31) Afetação do NF é incomum em tumores benignos da parótida apesar de poder ser observado em tumores de grandes dimensões cujo tratamento foi negligenciado. (33)

A presença de dor, paralisia facial, crescimento rápido, margens mal definidas e infiltração para os tecidos adjacentes são características sugestivas de malignidade. (32)

Palpação de uma massa na topografia da parótida foi a principal manifestação no exame físico do caso clínico descrito, que se apresentava como uma massa nodular e indolor na parótida direita localizada na zona pré-auricular. Os movimentos da mímica facial estavam normais, o que sugere que as funções do NF se encontravam intactas. Em termos de dimensões este apresentava na RMN 20x16x30 mm e, intraoperatoriamente, verificou-se que estava localizado no lobo superficial. As características clínicas do caso presente são consistentes com a literatura previamente publicada.

4.4 Diagnóstico

De forma a realizar um diagnóstico, a avaliação clínica de um nódulo na GP, deve sempre iniciar-se com a história clínica completa do doente e o exame físico para caracterização da lesão, possibilitando já a recolha de variada informação de interesse diagnóstico. O exame intraoral não deve ser esquecido. (23)

A confirmação da presença do tumor é feita através de exames imagiológicos complementares, TC, RMN e ecografia são exames frequentemente requisitados. Vários estudos relatam a RMN como primeira opção principalmente quando há suspeita de envolvimento do lobo profundo da GP, na presença de sintomatologia, citologia indicativa de malignidade ou quando a ecografia demonstra uma relação íntima da neoplasia com o tronco do NF. (17) Este exame permite um melhor delineamento dos tecidos moles, uma descrição detalhada das margens do tumor e da relação do mesmo com as estruturas adjacentes. (20,27,33) A ecografia ajuda na diferenciação de lesões quísticas e massas sólidas da GP e

na caracterização da anatomia de tumores superficiais, contudo, apresenta algumas limitações na visualização do lobo profundo e do nervo facial. (23,33)

No entanto, as manifestações radiográficas do AP não são específicas, não permitindo a realização de um diagnóstico conclusivo. Estes exames são particularmente benéficos no planejamento do tratamento e cirurgia. O diagnóstico final é estabelecido através do exame histopatológico da lesão excisada. (34,35)

Lesões das glândulas salivares continuam a ser uma das entidades mais desafiantes da citopatologia, em grande parte devido à diversidade de subtipos histológicos e à sobreposição de características morfológicas destas patologias. De forma a diferenciar lesões benignas de malignas, a biópsia por punção aspirativa é, muitas vezes, o método de escolha uma vez que é preciso, fácil e a sua sensibilidade no diagnóstico de tumores benignos é considerada excelente. (17,23,32) A biópsia incisional está contraindicada devido ao risco de disseminação do tumor que poderia contribuir para recorrência do AP ou, até, para a sua transformação maligna. (26)

Na patologia das glândulas salivares, tumores benignos são tipicamente encapsulados ou bem delimitados, contudo, quase metade dos AP são marcados pela presença de infiltração focal ou uma descontinuidade da cápsula designada por pseudópodes, tendo implicações relacionadas com a recorrência destes tumores. (24,36) Microscopicamente, o AP é caracterizado por uma diversidade morfológica com uma mistura de componentes epiteliais e mesenquimais, alguns autores subdividem o AP com base na proporção de cada um destes elementos presentes. (17)

Vários marcadores moleculares estão a ser estudados de forma a auxiliar o diagnóstico de tumores da GP benignos e malignos, em particular, a *beta-Catenina* e a *Ciclina A* parecem ter potencial para diferenciar entre AP e CA ex-AP, 80% dos AP não marcam positivamente para a *beta-Catenina* ao contrário do CA ex-AP. Ainda assim, a expressão de apenas um marcador não é suficiente para fazer o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos. A combinação de vários marcadores, de forma a criar um algoritmo de diagnóstico é uma área em estudo que aumentaria a probabilidade de fazer esta distinção. (37)

O diagnóstico diferencial com outras patologias como o mioepitelioma, o carcinoma adenoide quístico, o carcinoma mucoepidermoide e o adenoma de células basais é crucial visto que, a variável apresentação histopatológica do AP pode levar a eventuais confusões com estas patologias. (27,33)

Relativamente à metodologia de diagnóstico, neste caso clínico, inicialmente, para além do exame clínico, foi realizada uma ecografia que relatava “nódulo misto na glândula parótida

direita com componente quístico interno, predominantemente sólido e com vascularização periférica”. Tendo características compatíveis com adenoma pleomórfico e, de forma a ultrapassar as limitações deste exame, justificou-se o pedido de RMN e citologia aspirativa. A citologia revelou-se compatível com adenoma pleomórfico e a RMN demonstrou formação nodular com 20x16x30 mm na glândula parótida direita, que apresenta hipersinal heterogêneo em T2, englobando o lobo superficial e o lobo profundo, mas, intraoperatoriamente revelou ser localizado apenas superficial ao NF.

4.5 Tratamento

A primeira escolha de tratamento de tumores benignos das GS é a excisão do tumor, a cirurgia de neoplasias benignas da GP tem um objetivo claro, a remoção completa do tumor com morbidade mínima. Apesar de existir consenso acerca da excisão cirúrgica destas lesões o tipo de técnica a usar é alvo de debate. (26)

Como em outros campos da cirurgia, o tratamento cirúrgico tem evoluído no sentido de tornar os procedimentos minimamente invasivos de forma a reduzir o tamanho da incisão e a disseção cirúrgica, diminuindo, potencialmente, as complicações pós-operatórias. (38) A enucleação ou disseção intracapsular foi das primeiras técnicas a surgir, contudo, apresentava elevadas taxas de recorrência e, atualmente, não é utilizada. De forma a ultrapassar estas limitações novas abordagens ao AP foram desenvolvidas. (26,39)

Diferentes autores propuseram classificações para a cirurgia à GP e definiram-se, classicamente, 6 tipos de resseção, a disseção extracapsular (DE), parotidectomia superficial (PS), parotidectomia superficial parcial (PSP), parotidectomia seletiva do lobo profundo (PSLP), parotidectomia total (PT) e parotidectomia radical (PR). Mais recentemente, a Sociedade Europeia da Glândula Salivar (SEGS) recomendou seguir um sistema de classificação que utiliza níveis para definir a parótida, utilizando uma linha imaginária que liga o tronco do NF e o canal de Stensen, para a dividir na sua porção cranial e caudal e tendo em consideração marcos anatómicos, como o NF para distinguir os seus lobos. Dividindo-a, assim, em 5 níveis: I (lateral superior), II (lateral inferior), III (profundo inferior), IV (profundo superior), V (acessório). Dentro dos níveis superficiais surgiu, ainda, a subdivisão em IA e IB, consoante a localização seja superior ou inferior à divisão temporofacial do NF e IIA e IIB que pressupõe a mesma divisão, mas em relação à divisão cervicofacial do NF. Para além disto, propõem o uso de apenas dois termos para a cirurgia à GP, DE e parotidectomia sendo a sua extensão definida pelos níveis removidos. (40,41)

A disseção extracapsular também pode ser designada de parotidectomia parcial sem disseção do NF, ou seja, faz-se a resseção do tumor com margens livres, sempre que possível, mas

sem expor o ramo principal do NF. Alguns ramos desta estrutura acabam quase sempre por ser identificados. Segundo a SEGS, o termo DE deve ser usado sempre que uma das seguintes condições está presente, não ter ocorrido disseção do NF ou menos de um nível da GP ter sido removido. (39–41)

Esta técnica é indicada, idealmente, para tumores pequenos, superficiais, na periferia da glândula, facilmente palpáveis e móveis, sendo que as indicações variam entre tumores de dimensões inferiores a 2 e 3.5 cm, especialmente, tumores da parte caudal da glândula sem contacto com a divisão cervicofacial do NF. (26,39,42)

A grande diferença que distingue esta técnica da parotidectomia é a disseção do nervo facial, que é realizada nesta última abordagem. De acordo com a SEGS, nesta técnica tem de ocorrer disseção do NF, pelo menos do ramo principal e de uma das suas divisões major, e haver resseção de pelo menos um nível da GP. (40) A PS (SEGS I e II) implica a remoção do lobo superficial da GP com disseção do NF e é considerada por muitos o gold-standard de tratamento para tumores superficiais da parótida. (26) A PSP foi desenvolvida como uma alternativa menos invasiva à PS com o objetivo de diminuir as taxas de complicações pós-operatórias sem piorar as taxas de recorrência, nesta modalidade é removido apenas um dos níveis superficiais da GP (SEGS I, IA, IB ou II, IIA, IIB). (39–41)

As principais indicações para estas técnicas são tumores de tamanho médio a grande (3-4cm) e, dependendo da sua localização, tamanho, mobilidade, proximidade da veia retromandibular, do NF e do canal de Stensen deve fazer-se a escolha entre PS e PSP. Tumores com menos de 3 cm, mas cuja localização seja mais profunda ou longe da periferia da GP podem ter indicação para PSP. (42) Segundo Psychogios et al. tumores de tamanho médio em contacto com ambas as divisões major do NF, tumores grandes na parte craniana da GP em contacto com o ramo principal e a divisão temporofacial do NF e grandes tumores em contacto com vários ramos do NF, sem extensão para o lobo profundo são situações nas quais o uso da PS deve ser equacionado. (39)

Alguns autores consideram uma mensuração de 3 cm como o valor de corte para a escolha do procedimento a utilizar na abordagem ao AP, uma vez que, tendo em conta as dimensões anatómicas da GP, um tumor com mais de 3 cm tende a afetar mais do que um dos níveis definidos pela SEGS. (42)

A obtenção de uma margem de tecido parotídeo normal após remoção do tumor é outro objetivo tido em conta, no entanto, os tumores da GP estão, frequentemente, em contacto íntimo com o NF e, nesse sítio específico, uma resseção do tipo R0, com margem livre e mais de 1 cm de tecido normal é impossível sem sacrificar o nervo. (17) Nestas situações, se a função do nervo estiver mantida todos os esforços devem ser feitos para preservar a

integridade anatómica e funcional do nervo. (43) Assim, é importante distinguir uma ressecção adequada do AP, com a exceção da porção em contacto com o NF e uma ressecção inadequada com exposição da cápsula do tumor independentemente de estar em contacto com o NF. (17)

As restantes modalidades de parotidectomia estão reservadas para tumores a envolver o lobo profundo da GP, tumores múltiplos e tumores malignos, que não serão tão exploradas, uma vez que, neste caso clínico, o AP localizava-se no lobo superficial.

Apesar destas recomendações, é preciso ter em conta fatores como a experiência do operador e a necessidade de mudança de abordagem mediante achados intraoperatórios inesperados. (26) O desenvolvimento da neuromonitorização intraoperatória proporcionou várias vantagens, diminuiu o tempo operatório, aumentou a segurança destas intervenções possibilitando o controlo da região à volta do tumor e a identificação e proteção dos ramos do NF. (39) Porém, a sua eficácia na diminuição da ocorrência e severidade de disfunção transitória e permanente do NF permanece controversa, com estudos a reportar diferentes resultados com e sem o seu uso em favor da sua utilização e outros a concluir que não existem diferenças significativas. (44,45) Para além disso, também a coagulação com bisturi bipolar e magnificação visual foram preponderantes na obtenção destes objetivos. (39)

Por outro lado, tem sido demonstrado o impacto positivo em complicações infecciosas e inflamação pós-operatória da realização de tratamentos dentários previamente a cirurgias, nomeadamente, o controlo da inflamação local e carga bacteriana gerada por condições periodontais e de outros focos de infeção. (46) Assim, seria importante o desenvolvimento de estudos neste campo de forma a obter indicadores de saúde oral pré-operatórios relativamente à cirurgia maxilo-facial.

No caso clínico reportado, o AP tinha na sua maior mensuração cerca de 3.5 cm e estava localizado no lobo superficial da GP sobre o tronco principal do nervo facial e em contacto com a bifurcação do mesmo, tornando-se necessária a disseção de ambos os ramos principais do nervo. Seguindo a literatura discutida e tratando-se de um tumor de dimensões médias que se encontra em contacto com ambas as divisões major do NF, numa localização mais distante da periferia da GP na abordagem a este caso, deve ser equacionada o uso da PS. Assim, foi realizada uma PS direita em que se recorreu ao uso do neuroestimulador para avaliar a integridade do NF.

4.6 Complicações Pós-Operatórias

A literatura atual coloca em confronto a DE e PS com alguns autores a defender que, o facto de não se fazer disseção do NF diminui os riscos e complicações pós-operatórias, por

oposição aos que defendem a realização de disseção do NF por aumentar a segurança para o mesmo e diminuir a taxa de recorrência a longo prazo. (38)

Alguns dos aspetos analisados a nível de complicações pós-operatórias passam pelo risco de dano ao NF, que está dependente do tamanho da lesão, relação tumor-NF, extensão da disseção e duração da cirurgia. (44) A disfunção transitória do nervo facial é a complicação mais comum após PS afetando cerca de 10-67% dos doentes, enquanto a disfunção permanente do nervo facial é menos comum podendo ocorrer em até 7% das cirurgias. (44,47) Recuperação da função do NF pode demorar desde dias até vários meses e a disfunção permanente, usualmente, persiste por mais de 6 meses. (44)

Adicionalmente, também a síndrome de Frey, alteração da sensibilidade do lóbulo da orelha, formação de sialocelo e síndrome da Primeira Mordida estão reportadas como sendo algumas das principais complicações pós-operatórias com impacto na qualidade de vida dos doentes. (22,39,48)

Vários estudos demonstraram que a DE tem melhores resultados em relação à paralisia temporária pós-operatória do NF. (39,48) A incidência de síndrome de Frey foi reportada também ser inferior na DE comparada com PS e PT. (48,49). Relativamente à taxa de recorrência existe alguma controvérsia, com estudos a reportar não haver diferenças entre as duas técnicas e outros a demonstrar a superioridade da PS. (38,48–50) Dano ao nervo grande auricular, sialocelo e hematoma parecem ser mais comumente observadas em parotidectomias comparada à DE. (49) Contudo, os resultados na literatura não são consensuais provavelmente devido a um viés de seleção de casos, que depende do tamanho e localização da lesão e da técnica cirúrgica implementada. (42)

Um efeito colateral da resseção parcial ou total das glândulas salivares que, frequentemente, passa despercebido e não é muito estudado é a redução do fluxo salivar e possível xerostomia. Tendo em conta que a GP, sob estimulação, é responsável pela produção de cerca de 50% do volume total da saliva e que, o lobo superficial da parótida corresponde a cerca de 80% do volume total da glândula, não é surpreendente que haja uma redução significativa no fluxo salivar pós-operatório. (51) Apesar destas intervenções serem maioritariamente unilaterais e de estar reportado por alguns estudos um efeito compensatório na produção salivar da glândula contralateral, esta complicação não deve ser subestimada já que tem enorme influência na saúde oral e qualidade de vida dos doentes refletindo-se em infeções orais recorrentes, desenvolvimento de lesões de cárie, disfagia e no uso da prótese. (52)

Todos estes fatores devem ser tidos em consideração para a escolha da abordagem terapêutica mais adequada e personalizada a cada caso clínico. Em termos de complicações

pós-operatórias, a doente apresentou a formação de um sialocelo, para o qual se fez aspiração e penso compressivo, e já se encontra resolvido. Apresentou ainda, aquela que está reportada ser a complicação mais comum, nomeadamente, disfunção a nível do NF, neste caso, principalmente nos ramos superiores, temporofaciais encontrando-se a fazer fisioterapia. Nenhuma outra complicação foi relatada.

4.7 Recorrência e Transformação maligna

O AP tratado cirurgicamente com o procedimento standard, a parotidectomia, apresenta baixas taxas de recorrência (2-3%). Contudo, casos de Adenoma Pleomórfico Recorrente (APR) existem e estão descritos na literatura, a apresentação inicial ocorre em idades mais novas e tende a recidivar 7 a 10 anos após a cirurgia inicial. (53,54) As causas exatas para isto não são completamente conhecidas, algumas das hipóteses apontadas agrupam esta causalidade em fatores relacionados com a patologia em si como espessura/inexistência da cápsula, pseudópodes, nódulos satélite e apresentação multinodular e associada com a cirurgia, nomeadamente, rutura da cápsula do tumor e difusão de células tumorais, margens de resseção insuficientes devido aos ramos do NF ou ao tipo de cirurgia escolhida. (50) Casos de APR são, frequentemente, multinodulares e associados a uma taxa acrescida de complicações pós-operatórias, especialmente paralisia do NF, risco de sucessivas recorrências e de transformação maligna (3.3%). (55)

O tratamento do APR é desafiante tendo em conta que se deve manter um equilíbrio entre uma resseção completa daquilo que, muitas vezes, é uma lesão multinodular e a qualidade de vida do paciente com a preservação do NF. (53) Existe falta de estudos acerca da indicação para radioterapia adjuvante nestes casos, no entanto, alguns autores sugerem a sua utilização em casos de APR em que não é possível a excisão completa do tumor, casos em que, de outra forma, seria necessário a excisão radical do NF e após recorrências múltiplas e multinodulares. (53) Não obstante, a possibilidade de indução de um tumor maligno na restante GP ou noutras estruturas da cabeça e pescoço provoca alguma relutância à sua utilização. (55)

Adicionalmente, AP que não são cirurgicamente removidos têm o potencial de sofrer transformação maligna. Existem três formas de tumor malignos das glândulas salivares secundárias ao AP, a forma mais comum é o carcinoma ex adenoma pleomórfico, existe ainda o carcinosarcoma e o AP metastizante, particularmente para os pulmões, ossos e gânglios linfáticos regionais frequentemente após já ter ocorrido recidiva local. (20,23,56)

Tendo em conta que este se trata de um caso recente, não é possível inferir acerca de eventuais recorrências ou transformações malignas. A idade tardia de apresentação inicial do

AP na doente não estaria em consonância com a literatura, que reporta idades mais novas para a sua apresentação inicial. Contudo, deve manter-se um *follow-up* prolongado no tempo de modo a avaliar todas estas componentes.

4.8 Follow-Up

Mesmo após excisão cirúrgica do tumor, um *follow-up* a longo prazo é mandatário principalmente para controlar possíveis recidivas e eventuais metástases, bem como avaliar a evolução de complicações pós-operatórias. (20,26) Lombardi et al. reporta um período de *follow-up*, no primeiro ano, clinicamente ao segundo e décimo segundo mês, com a realização de uma ecografia ao décimo segundo mês. Posteriormente, do segundo ao décimo ano após a intervenção, fazer exame clínico e ecografia anualmente. (17)

A periodicidade das consultas de *follow-up* neste caso estão programadas realizar-se dentro de 2 meses e depois de 6 em 6 meses, pelo menos durante 5 anos.

5. Conclusão

Tumores benignos das glândulas salivares representam a maior parte das neoplasias das glândulas salivares e o adenoma pleomórfico o tumor que ocorre mais frequentemente, localizando-se principalmente no lobo superficial de parótida. Ao exame clínico é caracterizado por um nódulo sólido, bem delimitado e indolor e, associado a imagiologia sugestiva de adenoma pleomórfico, justifica-se a realização de uma biópsia por punção aspirativa para confirmar, ou excluir, esta hipótese e distinguir a possibilidade de malignidade. Subsequentemente, uma RMN deve ser realizada de modo a estudar, pré-operatoriamente, a extensão da lesão e a relação com estruturas adjacentes. Estas considerações são essenciais para a decisão da estratégia terapêutica mais adequada a cada caso de forma a ser eficaz na remoção do tumor. A disseção extracapsular e a parotidectomia são as modalidades mais debatidas para abordar um AP na GP e a sua indicação está, essencialmente, dependente da dimensão e localização da lesão, bem como da experiência do cirurgião. Apesar de um planeamento pré-operatório cuidadoso e de uma escolha cirúrgica acertada, complicações pós-operatórias como paresia transitória do nervo facial, a mais comum, estão descritas. Mesmo após excisão o *follow-up* a longo prazo é necessário para avaliar possíveis recorrências.

Este caso clínico ilustra bem todo o processo por detrás da abordagem a um AP na GP, que não é linear, analisando vários aspetos e comparando-os ao reportado na literatura. Uma boa avaliação pré-operatória do caso, associada à experiência e capacidade de mudança de abordagem mediante achados intraoperatórios inesperados, são características cruciais para um desfecho positivo destes casos.

6. Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Sérgio Matos e ao meu co-orientador, Dr. Francisco Marques agradeço por toda a ajuda, incentivo e ensinamentos transmitidos não só ao longo deste trabalho, mas destes 5 anos de formação académica.

À Dra. Leonor Barroso, por toda a disponibilidade, interesse e auxílio, na realização do caso clínico.

Aos meus pais, por estarem sempre presentes neste percurso e por serem conforto e segurança, apoio e carinho. Por me transmitirem valores de trabalho, humildade, honestidade e perseverança, que levarei sempre comigo.

À minha irmã, pela paciência, pelas palavras calmas e incentivadoras nas horas de maior dúvida e por acreditar sempre em mim.

Aos meus amigos, que me acompanharam nesta aventura e que fizeram dela a viagem das viagens. Trini, Mari, Laura, Sara, Raqs, Luísa, Patrícia e Carlota obrigada pela caminhada mais bonita.

A Coimbra, é em ti que fico.

7. Bibliografia

1. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands. *Cells*. 2019 Sep 1;8(9).
2. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. Vol. 45, *Journal of Oral Rehabilitation*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 730–46.
3. Holmberg K V., Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. Vol. 24, *Monographs in Oral Science*. S. Karger AG; 2014. p. 1–13.
4. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. *J Clin Imaging Sci*. 2018 Nov 15;8:47.
5. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. Vol. 49, *Otolaryngologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 273–84.
6. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. Vol. 70, *Periodontology 2000*. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 11–25.
7. Thomas BL, Brown JE, Mcgurk M. Salivary Gland Disease. Vol. 14, *Front Oral Biol*. Basel, Karger. 2010.
8. Wilson KF, Meier JD, Daniel Ward P. Salivary Gland Disorders [Internet]. Vol. 89. 2014. Available from: www.aafp.org/afp.
9. Brown J. Salivary Gland Diseases: Presentation and Investigation. *Prim Dent J*. 2018 Mar 1;7(1):48–57.
10. Mckenzie J, Lockyer J, Singh T, Nguyen E. Salivary gland tumours: an epidemiological review of non-neoplastic and neoplastic pathology. Vol. 61, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone; 2023. p. 12–8.
11. Mohan H, Tahlan A, Mundi I, Punia RPS, Dass A. Non-neoplastic salivary gland lesions: A 15-year study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011 Aug;268(8):1187–90.
12. Barnes L, UniversitätsSpital Zürich. Departement Pathologie., International Academy of Pathology., World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press; 2005. 430 p.
13. Skálová A, Hyrcza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar 1;16(1):40–53.
14. Carlson ER, Schlieve T. Salivary Gland Malignancies. Vol. 31, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 125–44.
15. Yanes-Diaz J, Riestra-Ayora J, Rodriguez-Rivero A, Yebra-Gonzalez L, Chaure-Cordero M, Vaduva C, et al. Trend changes in the incidence of benign parotid tumours in the last 30 years in a Spanish population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023 Feb 1;280(2):855–60.
16. Alsanie I, Rajab S, Cottom H, Adegun O, Agarwal R, Jay A, et al. Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. *Head Neck Pathol*. 2022 Dec 1;16(4):1043–54.

17. Lombardi D, Tomasoni M, Nicolai A, Paderno A, Grammatica A, Arcuri M, et al. Parotid pleomorphic and non-pleomorphic adenomas: a mono-institutional series of 512 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022 May 1;279(5):2543–51.
18. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. Vol. 74, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010. p. 134–48.
19. Park YM, Koh YW. Current Issues in Treatment of Parotid Gland Cancer and Advanced Surgical Technique of Robotic Parotidectomy. Vol. 24, *Current Oncology Reports*. Springer; 2022. p. 203–8.
20. Almeslet AS. Pleomorphic adenoma: A systematic review. Vol. 13, *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2020. p. 284–7.
21. Quer M, Vander Poorten V, Takes RP, Silver CE, Boedeker CC, de Bree R, et al. Surgical options in benign parotid tumors: a proposal for classification. Vol. 274, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Verlag; 2017. p. 3825–36.
22. Fiacchini G, Cerchiai N, Tricò D, Sellari-Franceschini S, Casani A Pietro, Dallan I, et al. Frey Syndrome, First Bite Syndrome, great auricular nerve morbidity, and quality of life following parotidectomy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018 Jul 1;275(7):1893–902.
23. Zhan KY, Khaja SF, Flack AB, Day TA. Benign Parotid Tumors. Vol. 49, *Otolaryngologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 327–42.
24. Seethala RR. Salivary Gland Tumors: Current Concepts and Controversies. Vol. 10, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2017. p. 155–76.
25. Galluzzi F, Garavello W. Surgical treatment of pleomorphic adenoma of parotid gland in children: a systematic review. Vol. 49, *Auris Nasus Larynx*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. p. 547–53.
26. Zoccali F, Cialente F, Colizza A, Ralli M, Greco A, de Vincentiis M. Clinico-histopathological review of 255 patients who underwent parotidectomy for pleomorphic adenoma: a 10-year retrospective study—a proposal for an optimal diagnostic and therapeutic algorithm for patients with recurrent pleomorphic adenoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
27. Matsumiya-Matsumoto Y, Morita Y, Uzawa N. Pleomorphic Adenoma of the Salivary Glands and Epithelial–Mesenchymal Transition. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
28. Stenman G, Fehr A, Skálová A, Vander Poorten V, Hellquist H, Mikkelsen LH, et al. Chromosome Translocations, Gene Fusions, and Their Molecular Consequences in Pleomorphic Salivary Gland Adenomas †. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
29. Wang H, Fundakowski C, Khurana JS, Jhala N. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2015. p. 1491–7.
30. Kaur K, Mehta S, Vanik S, Trivedi P, Banerjee N, Dhar H, et al. The evolving role of molecular pathology in the diagnosis of salivary gland tumours with potential pitfalls. Vol. 279, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 3769–83.

31. Tarsitano A, Pizzigallo A, Giorgini F, Marchetti C. Case series and reports Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland: an unusual case presentation and literature review Adenoma pleomorfo gigante della ghiandola parotide: caso clinico e revisione della letteratura. Vol. 35, ACTA oTORhinolAryngologiCA iTAlICA. 2015.
32. Maahs GS, Oppermann P de O, Maahs LGP, Machado Filho G, Ronchi AD. Parotid gland tumors: A retrospective study of 154 patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015 May 1;81(3):301–6.
33. Jain S, Hasan S, Vyas N, Shah N, Dalal S. Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: Report of a Case With Review of Literature. *Ethiop J Health Sci.* 2015 Apr 1;25(2):189–94.
34. Li Y, Xiao N, Dai Y, Guo S, Zhang Y, Wang D, et al. Comprehensive characterization of pleomorphic adenoma at intraoral unusual sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022 Jan 1;133(1):21–7.
35. Khanal P. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland: A case report. *Journal of the Nepal Medical Association.* 2019 Jan 1;57(215):53–5.
36. Hernandez-Prera JC, Skálová A, Franchi A, Rinaldo A, Vander Poorten V, Zbären P, et al. Pleomorphic adenoma: the great mimicker of malignancy. Vol. 79, *Histopathology.* John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 279–90.
37. Schneider S, Kloimstein P, Pammer J, Brannath W, Grasl MC, Erovic BM. New diagnostic markers in salivary gland tumors. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;271(7):1999–2007.
38. Larian B. Parotidectomy for Benign Parotid Tumors. Vol. 49, *Otolaryngologic Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2016. p. 395–413.
39. Psychogios G, Bohr C, Constantinidis J, Canis M, Vander Poorten V, Plzak J, et al. Review of surgical techniques and guide for decision making in the treatment of benign parotid tumors. Vol. 278, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 15–29.
40. Quer M, Guntinas-Lichius O, Marchal F, Vander Poorten V, Chevalier D, León X, et al. Classification of parotidectomies: a proposal of the European Salivary Gland Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2016 Oct 1;273(10):3307–12.
41. Wong WK, Shetty S. Classification of parotidectomy: a proposed modification to the European Salivary Gland Society classification system. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017 Aug 1;274(8):3175–81.
42. Quer M, Vander Poorten V, Takes RP, Silver CE, Boedeker CC, de Bree R, et al. Surgical options in benign parotid tumors: a proposal for classification. Vol. 274, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* Springer Verlag; 2017. p. 3825–36.
43. Park YM, Koh YW. Current Issues in Treatment of Parotid Gland Cancer and Advanced Surgical Technique of Robotic Parotidectomy. Vol. 24, *Current Oncology Reports.* Springer; 2022. p. 203–8.
44. Ruas JJ, Rodrigues J, Ribeiro M, Pinto Moura C. Facial nerve dysfunction following parotidectomy: role of intraoperative facial nerve monitoring. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2023 Mar 1;280(3):1479–84.

45. Chiesa-Estomba CM, Larruscain-Sarasola E, Lechien JR, Mouawad F, Calvo-Henriquez C, Diom ES, et al. Facial nerve monitoring during parotid gland surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 278, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 933–43.
46. Suenaga H, Aida J, Kumasaka A, Shibamoto A, Sato S, Shinohara Y, et al. Impact of Dental Referral Prior to Elective Surgery on Postoperative Outcomes. *J Am Med Dir Assoc*. 2022 Apr 1;23(4):638-645.e2.
47. Graciano AJ, Fischer CA, Coelho G V., Steck JH, Paschoal JR, Chone CT. Facial nerve dysfunction after superficial parotidectomy with or without continuous intraoperative electromyographic neuromonitoring: a prospective randomized pilot study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018 Nov 1;275(11):2861–8.
48. Loke WL, Rahimi S, Brennan PA. An update on extracapsular dissection for the management of parotid gland pleomorphic adenoma. Vol. 51, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 219–22.
49. Bonavolontà P, Dell’Aversana Orabona G, Maglitto F, Abbate V, Committeri U, Salzano G, et al. Postoperative complications after removal of pleomorphic adenoma from the parotid gland: A long-term follow up of 297 patients from 2002 to 2016 and a review of publications. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019 Dec 1;57(10):998–1002.
50. Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why Do Parotid Pleomorphic Adenomas Recur? A Systematic Review of Pathological and Surgical Variables. Vol. 4, *Frontiers in Surgery*. Frontiers Media S.A.; 2017.
51. Burghartz M, Hackenberg S, Sittel C, Hagen R. Surgery of the major salivary glands and its impact on salivary flow—A review. Vol. 129, *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 2053–8.
52. Brodie KD, Zebolsky AL, Ochoa E, Ha PK, Heaton CM, El-Sayed IH, et al. A prospective study of patient-reported xerostomia-related outcomes after parotidectomy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Aug 1;6(4):683–9.
53. Witt RL, Nicolai P. Recurrent Benign Salivary Gland Neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:63–70.
54. Witt RL, Eisele DW, Morton RP, Nicolai P, Poorten V Vander, Zbären P. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. Vol. 125, *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 888–93.
55. Kanatas A, Ho MWS, Mücke T. Current thinking about the management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid: a structured review. Vol. 56, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone; 2018. p. 243–8.
56. Tarsitano A, Foschini MP, Farneti P, Pasquini E, Marchetti C. Metastasizing “benign” pleomorphic salivary adenoma: A dramatic case-report and literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014 Dec 1;42(8):1562–5.

8. Anexos

Anexo I – Consentimento Informado



DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Caro(a) senhor(a)

No âmbito do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, a realizar na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, estou a realizar uma dissertação de mestrado com o tema "Patologia das Glândulas Salivares", cujo objetivo principal é reportar casos clínicos dentro desta temática.

Será garantido o respeito pelo direito do participante à sua privacidade e à proteção dos seus dados pessoais; devendo ainda ser assegurado que será cumprido o dever de sigilo e de confidencialidade a que se encontra vinculado, conforme disposto no artigo 29.º da Lei n.º 58/2019, de 08/08.

Assim:

- Declaro que todos os procedimentos relativos à investigação em curso foram claros e responderam de forma satisfatória a todas as minhas questões.
- Dou permissão para a utilização dos registos clínicos efetuados, para fins de publicação científica e investigação, que devem preservar o anonimato.
- Declaro que, para tal, não obtive qualquer tipo de remuneração ou gratificação.
- Compreendo que tenho o direito de colocar, agora e no desenvolvimento do estudo, qualquer questão sobre o estudo e os métodos a utilizar.
- Percebo as condições e procedimentos, vantagens e riscos em participar neste estudo.
- Asseguraram-me que os processos que dizem respeito ao estudo serão guardados de forma confidencial e que nenhuma informação será publicada ou comunicada, colocando em causa a minha privacidade e identidade.
- Compreendo que sou livre de abandonar o estudo a qualquer momento.

Depois de devidamente informado(a) autorizo a participação neste estudo.

Data: 04/05/2023

Assinatura do Participante

Silvia Costa Antunes

Nome do investigador:

Catarina Pires

Assinatura:

Catarina Pires