

ERN GENTURS - Protocolo de vigilância para rastreio/identificação de tumores em pacientes com neurofibromatose tipo 1

Resumo

Antecedentes

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética multissistémica que predispõe para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos. Em virtude do seu potencial oncogénico, a vigilância a longo prazo assume grande importância nos doentes com NF1. Foram desenvolvidas propostas para o tratamento da NF1 e das suas manifestações específicas, que ainda carecem de integração ao nível dos cuidados de rotina. Estas directrizes têm por objectivo integrar as informações disponíveis sobre os tumores associados à NF1 (com base em evidências e/ou na opinião de peritos) no sentido de ajudar os profissionais de saúde a efectuar a vigilância dos tumores em pacientes com NF1.

Métodos

Através de uma revisão exaustiva da literatura, realizada em 18 de Março de 2020, foram elaboradas directrizes por um grupo de peritos em NF1 e por representantes dos doentes, familiarizados com os cuidados clínicos do amplo espectro da NF1. Utilizámos um procedimento *Delphi* modificado para ultrapassar questões de variabilidade nas recomendações para contextos de cuidados de saúde específicos (nacionais) e para contemplar recomendações baseadas em provas indirectas (escassas).

Conclusões

Definimos propostas para a gestão personalizada e direccionada do tumor no quadro da NF1, assegurando cuidados adequados a quem deles necessita e reduzindo as intervenções desnecessárias. Também incorporámos o impacto psicossocial e a qualidade de vida relacionados com o tumor nesse mesmo quadro.

Interpretação

As directrizes reflectem os cuidados actualmente prestados a pacientes com NF1, na Europa. Não se destinam a ser prescritivas e podem ser ajustadas aos recursos locais disponíveis no centro de tratamento, tanto dentro como fora dos países da UE.

Financiamento

Estas directrizes foram apoiadas pela Rede Europeia de Referência sobre Síndromes de Risco Genético de Tumores (ERN GENTURIS). A ERN GENTURIS é financiada pela União Europeia. DGE tem o apoio do Centro de Investigação Biomédica National Institute for Health and Care Research (NIHR) de Manchester (IS-BRC-1215-20007).

Evidências anteriores a este estudo

Dado o potencial de desenvolvimento de tumores, a vigilância a longo prazo é da maior importância, tanto em crianças como em adultos com NF1. Foram desenvolvidas novas propostas para o tratamento de pacientes com NF1, uma vez que existem vários aspectos específicos da doença que requerem uma abordagem diferente da abordagem geral adoptada para tumores esporádicos, mas que devem ser integradas nos cuidados de rotina. Os doentes com NF1 não têm acesso ao mesmo nível de cuidados em todos os países e o tratamento varia consoante as instituições.

Valor acrescentado deste estudo

Definimos recomendações para a gestão de tumores na NF1 numa abordagem personalizada e direccionada. Procurou-se um equilíbrio entre os cuidados adequados para os doentes com NF1 que deles necessitam e a minimização de tratamentos desnecessários para os doentes sem complicações da NF1. Também incorporámos aspectos psicossociais e de qualidade de vida relacionados com o tumor.

Implicações de todas as evidências disponíveis

Com base em todas as evidências disponíveis, definimos recomendações para a gestão do tumor na NF1, procurando um equilíbrio entre os cuidados adequados para os doentes que deles necessitam e tratamentos desnecessários para os doentes sem complicações, incorporando aspectos psicossociais e de qualidade de vida relacionados com o tumor. Dada a baixa prevalência da doença, as suas muitas manifestações potenciais e efeitos raros, as decisões relacionadas com o tratamento devem ser sempre discutidas com as equipas multidisciplinares locais,

incluindo um especialista em NF1. As directrizes não pretendem ser prescritivas e podem ser ajustadas de acordo com o sistema de saúde local.

Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença hereditária autossómica dominante com uma incidência estimada de um em cada 2000-2500 pessoas.¹ Aproximadamente metade dos doentes com NF1 herdou a doença dos pais, enquanto a outra metade é portadora de uma variante patogénica *de novo* no gene NF1. A NF1 pode ser diagnosticada utilizando os critérios de diagnóstico revistos, que incluem a presença de dois dos seguintes elementos: \geq seis manchas *café-au-lait*, efélides (sardas) nas dobras cutâneas – podem ser axilares e inguinais, neurofibromas, glioma da via óptica, nódulos de Lisch ou anomalias da coróide, displasia óssea, presença de uma variante patogénica heterozigótica da NF1 e presença de um progenitor com NF1.² A NF1 predispõe para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos, tais como tumores da bainha dos nervos periféricos, tumores cerebrais, feocromocitomas, paragangliomas, tumores do estroma gastrointestinal, cancro da mama, tumores glómicos dos dedos e um tipo específico de leucemia.^{3 4} Uma manifestação adicional comum associada à NF1 é o comprometimento neurocognitivo, nomeadamente dificuldades de aprendizagem, perturbação de hiperactividade com défice de atenção, perturbação do espectro do autismo, problemas comportamentais e dificuldades de aprendizagem específicas.^{5 6 7 8 9} Além disso, os doentes com NF1 podem apresentar outras manifestações específicas nos órgãos, nomeadamente alterações vasculares (entre outras, a vasculopatia do tipo moyamoya^{10 11}) e várias deformações esqueléticas^{12 13 14}. Por conseguinte, trata-se de uma doença com manifestações transversais a várias disciplinas e que afecta consideravelmente a qualidade de vida^{1 15}.

A NF1 afecta o indivíduo desde o nascimento, predispondo-o a complicações tumorais multissistémicas a partir de uma idade muito jovem. O risco de cancro ao longo da vida em doentes com NF1 foi estimado em 59,6%, em comparação com 30,8% na população em geral.¹⁶ A idade mediana do diagnóstico de cancro em doentes com NF1 é de 39 anos. No entanto, a taxa de incidência padronizada de cancro em crianças e mulheres com NF1 <30 anos é especialmente elevada.¹⁶ A esperança de vida dos doentes com NF1 é geralmente reduzida em 8-15 anos, principalmente devido a doenças malignas.^{17 18 19}

Dado o potencial de desenvolvimento de tumores, a vigilância a longo prazo é da maior importância, tanto em crianças como em adultos, e deve ser efectuada por médicos que conheçam a doença e possam prestar cuidados ao longo da vida. Foram desenvolvidas novas propostas para o tratamento de indivíduos com NF1, uma vez que existem várias questões específicas da doença que diferem da

abordagem geral dos tumores esporádicos, mas que devem ser integradas nos cuidados de rotina. É importante não retardar a avaliação dos doentes em risco de complicações graves; a monitorização, a vigilância e o acompanhamento dos indivíduos com NF1 requerem uma abordagem multidisciplinar e orientações específicas adaptadas aos riscos específicos e ao histórico natural da doença.

Os doentes com NF1 não têm acesso ao mesmo nível de cuidados em todos os países e o tratamento varia consoante as instituições. Estas directrizes têm como objectivo melhorar a qualidade dos cuidados de saúde, apresentando informações para ajudar os profissionais de saúde na vigilância dos tumores e no acompanhamento dos indivíduos com NF1, numa tentativa de proporcionar equidade nos cuidados de saúde a todos os doentes com NF1.

As directrizes visam especificamente integrar as informações disponíveis baseadas em evidências e/ou opiniões de peritos para ajudar os profissionais de saúde no que diz respeito à vigilância tumoral de indivíduos com um diagnóstico confirmado de NF1. Estas directrizes foram redigidas por membros da Rede Europeia de Referência (ERN) para as Síndromes Genéticas de Risco Tumoral (GENTURIS), dirigida aos Estados-Membros da União Europeia, mas reflectem provavelmente uma abordagem que pode ser aplicada a uma escala mais alargada. As recomendações não são prescritivas e podem ser adaptadas ao sistema de saúde local.

Esta directriz aborda a vigilância dos tipos de tumores associados à NF1, ^{16 20} e oferece orientações sobre as modalidades de imagiologia para a vigilância, a idade de início e o intervalo entre as avaliações. Além disso, reconhecendo que existem potenciais défices neurocognitivos associados e necessidades psicossociais, incluímos abordagens/orientações específicas necessárias para esta doença complexa.

Dada a baixa prevalência da doença e as suas muitas manifestações e complicações potenciais, as decisões sobre o acompanhamento devem ser discutidas por equipas multidisciplinares que incluam um especialista em NF1.

Métodos

O ERN GENTURIS *Guideline Group for Neurofibromatosis Type 1 (NF1 Tumour Management Guideline Group)* - Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1) foi criado por peritos em NF1 de 11 países (n = 32), abrangendo os cuidados clínicos do espectro da doença em crianças e adultos, bem como por representantes dos doentes (n = 6). O *NF1 Tumour Management Guideline Group* foi apoiado por um *Core Working Group* – Grupo de Trabalho Central (n = 14) que incluía membros de prestadores de cuidados de saúde da ERN GENTURIS de

diferentes Estados-Membros e outros peritos reconhecidos e especializados na prática clínica e/ou no diagnóstico e tratamento do tumor na NF1.

A fim de recrutar membros para o Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1 e para o Grupo de Trabalho Central, foi feito um pedido de voluntários dispostos a participar na ERN GENTURIS. Membros da ERN GENTURIS com conhecimentos especializados em NF1 e outros peritos europeus em NF1 não pertencentes à ERN GENTURIS foram seleccionados para o Grupo de Trabalho Central (requisito de ter pelo menos 2 prestadores de cuidados de saúde da ERN GENTURIS de pelo menos 2 Estados-Membros com conhecimentos especializados no ERN GENTURIS *thematic group 1* Neurofibromatosis). Posteriormente, o Grupo de Trabalho Central sugeriu peritos europeus (colegas) para o Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1. Os peritos externos/participantes no *Delphi* foram todos sugeridos por membros do Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1. Quando a representação de determinados países europeus era reduzida, os coordenadores nacionais da ERN GENTURIS do respectivo país eram contactados e incentivados a sugerir peritos locais. Durante a selecção do grupo final de peritos, tivemos em conta a cobertura de todos os especialistas e de todos os países europeus. No entanto, foi a cobertura de especialidades que presidiu à selecção. Os representantes dos doentes também foram recrutados numa primeira instância no âmbito da ERN GENTURIS e, por sua vez, sugeriram outros representantes.

Para todas as manifestações, discutimos (i) qual o rastreio clínico adequado para a detecção de tumores, (ii) qual o rastreio imagiológico útil para a detecção de tumores e de que forma este difere na NF1 em relação à população em geral, (iii) qual o método e o intervalo de monitorização utilizados se for diagnosticado um tumor (se aplicável); (iv) qual a indicação para o tratamento e se o tipo de tratamento na NF1 é diferente do da população em geral. Além disso, discutimos e aconselhamos sobre o papel das técnicas de imagiologia no acompanhamento da NF1, como a tomografia de coerência óptica e a ressonância magnética de corpo inteiro, que estão a tornar-se mais disponíveis. Por último, é abordado o apoio psicossocial de que as pessoas com NF1 necessitam durante a vigilância, monitorização e/ou tratamento de um tumor específico associado à NF1. Os debates foram realizados em reuniões mensais por videoconferência com os membros do Grupo de Trabalho Central. Dependendo da carga e do nível de evidência de cada manifestação, foram abordadas recomendações para uma ou mais manifestações por reunião. Também as (revisões de) recomendações para uma manifestação podiam ser abordadas em várias reuniões.

Esta directriz é uma revisão exaustiva da literatura baseada numa revisão da literatura já existente de Bergqvist et al.²¹ Dado que esta revisão continha

literatura até 2013, foram efectuadas pesquisas adicionais para cada secção destas directrizes utilizando os seguintes termos na PubMed: (Neurofibromatose tipo 1 [título/abstracto] ou NF1 [título/abstracto]) e glioma da via óptica [título/abstracto] ou glioma não-óptico [título/abstracto] ou tumor maligno da bainha dos nervos periféricos [título/abstracto] ou neurofibroma plexiforme orbitário [título/abstracto] ou neurofibroma plexiforme peri-orbitário [título/abstracto] ou neurofibroma plexiforme [título/abstracto] ou neurofibroma cutâneo [título/abstracto] ou tumores do estroma gastrointestinal [título/abstracto] ou feocromocitoma [título/abstracto] ou cancro da mama [título/abstracto] ou tumores glómicos dos dedos [título/abstracto] ou mielomonocítico juvenil [título/abstracto]. A pesquisa bibliográfica na PubMed foi efectuada em 18 de Março de 2020. Numa segunda fase desta pesquisa sistémica da literatura, os autores identificaram registos adicionais para o "resumo das evidências" (n = 150) com base nos seus próprios conhecimentos ou na análise das listas de referências das publicações. Foram acrescentadas novas referências importantes até à conclusão do documento de orientação. Após a recolha de referências adicionais, foi identificado um total de 474 registos (**Fig. 1**). Foram removidos 17 duplicados e excluídos 68 artigos por não serem relevantes para a vigilância, acompanhamento e gestão de tumores em pessoas com NF1. Um total de 389 artigos publicados foram incluídos na elaboração das directrizes (quer fornecendo informações de base e epidemiológicas, quer abordando especificamente as recomendações). Para o presente manuscrito, apenas as referências subjacentes às recomendações (n = 119) foram incluídas na lista de referências. Como é típico em muitas doenças raras, o volume de provas revistas por pares disponíveis para ter em consideração nestas directrizes era reduzido e provinha de um número limitado de publicações científicas, que frequentemente relatavam pequenas séries de doentes.

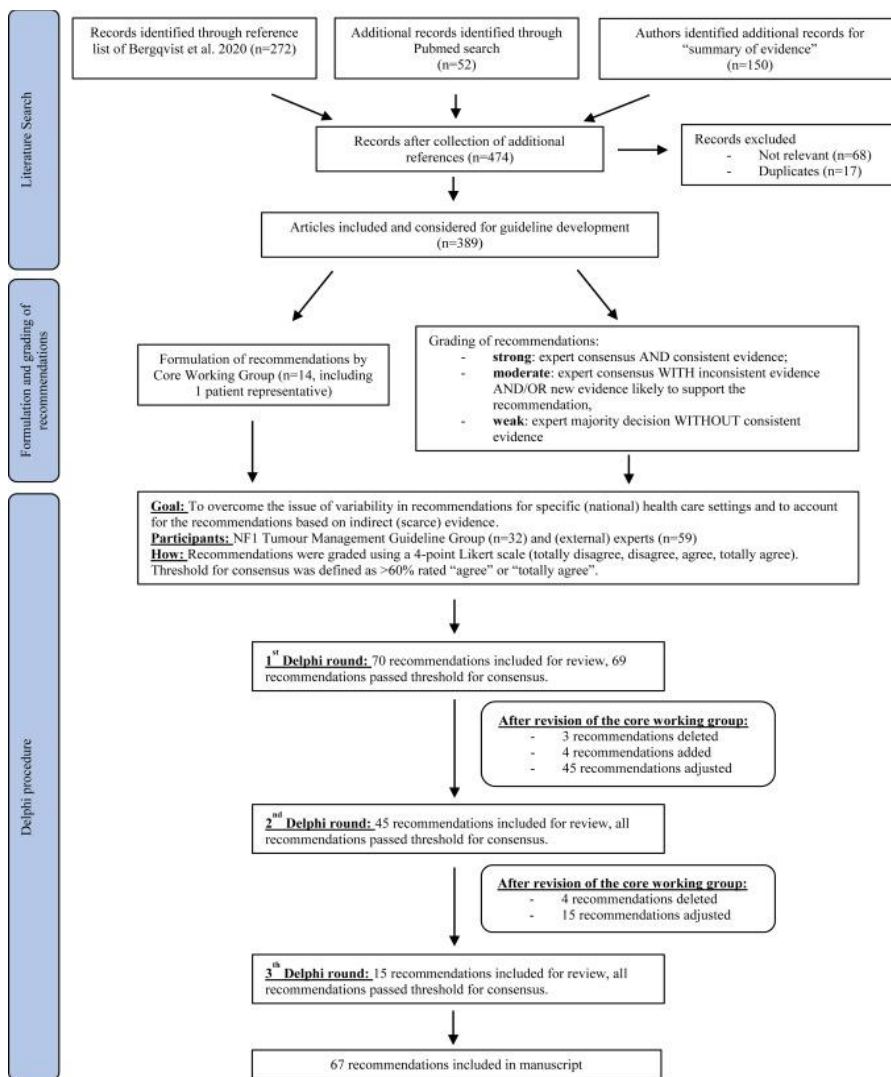


Figura 1. Fluxograma dos resultados da pesquisa, formulação e classificação das recomendações e procedimento *Delphi*

Para equilibrar o peso das evidências publicadas e quantificar a riqueza da experiência e dos conhecimentos dos peritos, a ERN GENTURIS utiliza a seguinte escala para classificar a recomendação: (i) forte: consenso de peritos E provas consistentes; (ii) moderada: consenso de peritos COM provas inconsistentes E/OU novas provas susceptíveis de apoiar a recomendação, e (iii) fraca: decisão maioritária de peritos SEM provas consistentes (**Fig. 1**).

Para ultrapassar a variabilidade das recomendações para contextos de cuidados de saúde específicos (nacionais) e para ter em conta as recomendações baseadas em provas indirectas (escassas), aplicámos um procedimento *Delphi* modificado. Os peritos neste exercício incluíram os membros do Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1, bem como mais 59 peritos (externos) identificados pelo Grupo de Orientação. Em cada ronda *Delphi*, o limiar de consenso foi definido por uma maioria dos participantes no inquérito que concordaram com a recomendação (>60% classificaram "concordo" ou "concordo totalmente").

As recomendações foram classificadas utilizando uma escala de *Likert* de 4 pontos (discordo totalmente, discordo, concordo, concordo totalmente) e uma justificação para a classificação atribuída era opcional num formato de texto livre. A classificação e a justificação foram dadas de forma independente em cada ronda *Delphi*, para evitar enviesamentos dos participantes ou enviesamentos de respostas entre participantes. Mesmo que se chegasse a um consenso, as recomendações eram modificadas se se considerasse possível obter um consenso mais elevado após a análise das respostas escritas.

Um conjunto inicial de 70 recomendações desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho Central foi seleccionado para fazer parte do procedimento *Delphi* (**Fig. 1**). O facilitador do inquérito *Delphi* providenciou um resumo anónimo das decisões dos peritos, bem como as razões que estes apresentaram para as suas respostas. Após cada ronda *Delphi*, os resultados anónimos (estatísticas de consenso) foram distribuídos pelos participantes. O Grupo de Trabalho Central discutiu o resumo anónimo dos comentários feitos a todas as recomendações em cada ronda e decidiu eliminar, acrescentar ou ajustar as recomendações em conformidade. Estes novos conjuntos de recomendações foram então submetidos, de forma iterativa, a rondas subsequentes do inquérito *Delphi*. Após três rondas *Delphi*, foram incluídas 67 recomendações na directriz final. Todas as recomendações ultrapassaram o limiar de consenso e atingiram uma percentagem de concordância semelhante ou superior.

Papel do financiamento

Estas directrizes foram apoiadas pela Rede Europeia de Referência sobre Síndromes Genéticas de Risco Tumoral (ERN GENTURIS). A ERN GENTURIS é financiada pela União Europeia. DGE tem o apoio do Centro de Investigação Biomédica NIHR de Manchester (IS-BRC-1215-20007).

Resultados

As recomendações desta directriz abordam a vigilância, o acompanhamento e a gestão dos tumores associados à NF1. Durante o inquérito *Delphi*, verificámos que a definição de vigilância nem sempre é clara, uma vez que pode significar a identificação de tumores em doentes de alto risco, bem como o acompanhamento de doentes nos quais foi detectado um tumor. Por conseguinte, decidimos utilizar o termo "avaliação clínica" ou "rastreamento imagiológico" em todo o documento. A avaliação clínica faz parte da vigilância a longo prazo e inclui a recolha do historial e o exame físico por um médico qualificado e experiente. O rastreamento imagiológico implica uma avaliação baseada em imagens para potenciais tumores cuja existência não é ainda uma evidência. A monitorização é utilizada para o acompanhamento de tumores que se sabe

estarem presentes, mas que não necessitam de tratamento imediato e podem ter uma evolução variável.

Resumo das directrizes e abordagem geral

Todas as recomendações estão resumidas na **Tabela 1**

Tabela 1 – Resumo do protocolo de vigilância de tumores em indivíduos com neurofibromatose tipo 1

TUMOR	VIGILÂNCIA	INTERVALO	A PARTIR DE (ANOS)	FORÇA DA RECOMENDAÇÃO ^a	REFERÊNCIA A TABELA NO ARTIGO
Glioma da via óptica	Avaliação clínica: 1. Avaliação visual 2. Fundoscopia 3. Campos visuais 4. Tomografia de coerência óptica	1-3: Pelo menos anualmente 4: Quando viável	0-8	1. Forte 2. Forte 3. Moderada 4. Moderada	Tabela 3
Glioma da via óptica	Triagem visual	Anualmente	8 – transição adolescência - idade adulta	Moderada	Tabela 3
Glioma cerebral ou espinal	Histórico do paciente / Exame de sinais de tumores cerebrais	Todas as consultas	Todas as idades	Moderada	Tabela 4 para crianças e tabela 5 para adultos
Neurofibroma cutâneo	Exame clínico	Todas as consultas	Todas as idades	Forte	Tabela 6
Neurofibroma plexiforme	Exame clínico	Todas as consultas	Todas as idades	Moderada	Tabela 7
Neurofibroma plexiforme	RM corpo inteiro	Uma vez	Transição adolescência-idade adulta	Fraca	Tabela 7
Neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário	Avaliação clínica, erro de refração, campos de visão, motilidade ocular	Todas as consultas	Todas as idades	Forte	Tabela 8
Tumor maligno da bainha do nervo periférico + Neurofibroma atípico de potencial biológico incerto	Exame clínico + anamnese	Todas as consultas	Todas as idades	Forte	Tabela 9

Tumor maligno da bainha do nervo periférico + Neurofibroma atípico de potencial biológico incerto	<i>RM regional com ¹⁸FDG PET RM or ¹⁸FDG PET TC</i>	Por indicação	Suspeita de malignidade	Moderada	Tabela 9
Leucemia mielomonocítica juvenil	Como parte da rotina clínica: histórico do paciente e exame físico	Todas as consultas	<12	Moderada	Tabela 10
Cancro da mama	RM ou mamografia são a segunda melhor alternativa quando a RM não está disponível	Anualmente	30-50	Moderada	Tabela 11
Cancro da mama	Triagem mamária de acordo com as directrizes nacionais para a população em geral	Triagem mamária de acordo com as directrizes nacionais para a população em geral	>50	Moderada	Tabela 11
Feocromocitoma e paraganglioma	Triagem bioquímica	Por indicação	Pressão arterial elevada	Moderada	Tabela 12
Feocromocitoma e paraganglioma	Triagem bioquímica	Por indicação	Mulheres grávidas e considerar se a cirurgia electiva requer anestesia geral	Fraca	Tabela 12
Tumores glómicos dos dedos	Triagem de sintomas e inspecção visual	Todas as consultas	Todas as idades, suspeita clínica	Moderada (Idade, fraca)	Tabela 13
Tumor do estroma gastro-intestinal	Exame clínico + anamnese	Todas as consultas	Adolescentes e adultos	Moderada	Tabela 14
Tumor do estroma gastro-intestinal	RM ou TC abdominal	Por indicação	Suspeita clínica com base nos sintomas	Moderada	Tabela 14

Necessidades psicossociais	Bem-estar psicossocial e funcionamento neuropsicológico	Todas as consultas	Todas as idades	Fraca	Tabela 15
-----------------------------------	---	--------------------	-----------------	-------	-----------

Nota: RM = Ressonância Magnética; ¹⁸FDG PET RM = 18F-fluorodesoxiglicose tomografia de emissão de positrões por ressonância magnética; ¹⁸FDG PET TC = 18F-fluorodesoxiglicose tomografia de emissão de positrões por tomografia computadorizada

α – Para equilibrar o peso das evidências publicadas e quantificar a riqueza da experiência e conhecimento especializado, a ERN GENTURIS utiliza a seguinte escala para classificar a recomendação:

Força da Recomendação / Classificação da recomendação

Forte / Consenso de especialistas E evidências consistentes.

Moderada / Consenso de especialistas COM evidências inconsistentes E/OU novas evidências que possam apoiar a recomendação.

Fraca / Decisão da maioria de especialistas SEM evidências consistentes.

O consenso de especialistas (uma opinião ou posição alcançada por um grupo como um todo) ou a decisão da maioria de especialistas (uma opinião ou posição alcançada pela maioria do grupo) é estabelecido após a revisão dos resultados da abordagem Delphi modificada dentro do Grupo de Trabalho Central.

Os tumores associados à NF1 podem depender da idade. Alguns tumores associados à NF1 têm um risco e uma prevalência aumentados na infância, como o glioma da via óptica (GVO), e outros são observados mais frequentemente em adultos, como o tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP), os feocromocitomas e o tumor do estroma gastrointestinal. No entanto, em raras ocasiões, os TMBNP ocorrem em crianças, com um mau prognóstico em comparação com crianças sem NF1. ^{22 23} O rabiomiossarcoma e o neuroblastoma são também neoplasias pediátricas associadas à NF1, mas devido à sua prevalência extremamente baixa, o rastreio destas neoplasias não é actualmente recomendado. ³ Com base nestes riscos de complicações tumorais na NF1, estas directrizes recomendam uma avaliação clínica sistemática por especialistas em NF1, com intervalos regulares, logo que haja diagnóstico ou suspeita de NF1 (**Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3**).

Tabela 2 – Recomendações para uma abordagem genérica

No	Recomendações	Força
1	<p>Com base no risco de ocorrência de complicações tumorais na NF1, recomenda-se uma avaliação clínica sistemática por especialistas em NF1 em intervalos regulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - com um mínimo de uma vez por ano em crianças até 10 anos. - com um mínimo de uma vez a cada dois anos em crianças com mais de 10 anos. - com um mínimo de uma vez a cada 3 anos em adultos. <p>Durante a transição da adolescência para a idade adulta, pode ser necessária uma avaliação clínica sistemática mais frequente (do que a acima mencionada).</p>	Fraca

Tabela 3 – Recomendações para glioma da via óptica

No	Recomendações	Força
1	A avaliação clínica para GVO deve começar imediatamente após o diagnóstico ou suspeita de NF1 na infância. A avaliação oftalmológica inicial deve ser feita no momento do diagnóstico independentemente da idade.	Forte
2	A avaliação clínica do GVO deve assumir a forma de exame por oftalmologistas pediátricos ou neuro-oftalmologistas ou equivalente, com experiência na avaliação de alterações visuais relacionadas com a NF1.	Forte
3	A avaliação clínica para GVO deve incluir avaliação adequada à idade da acuidade visual, campos visuais, testes pupilares, movimentos oculares e aparência do disco óptico.	Forte
4	A avaliação da camada de fibras nervosas da retina e da camada de células ganglionares da retina por tomografia de coerência óptica é útil e deve ser realizada sempre que possível.	Moderada
5	Para crianças até aos 8 anos de idade sem GVO conhecido, a avaliação oftalmológica (ver recomendação 1-3) deve ser repetida pelo menos todos os anos (a cada seis meses, se possível).	Moderada
6	Em crianças >8 anos sem GVO conhecido, recomenda-se o rastreio visual anual formal até à idade adulta. A avaliação diagnóstica por um oftalmologista também é indicada quando ocorram novos sintomas visuais.	Moderada
7	Os exames de imagem para GVO com ressonância magnética devem ser realizados em pessoas em que o exame oftalmológico é sugestivo de GVO e em crianças com mais de 2 anos de idade com exames oftalmológicos repetidos, inconclusivos ou não confiáveis, por exemplo, devido à idade ou défice de atenção. Exame oftalmológico anormal, inconclusivo ou não confiável deve ser repetido dentro de um curto espaço de tempo.	Forte
8	Qualquer paciente com NF1 diagnosticado com GVO assintomático deve ser encaminhado para uma unidade especializada (por exemplo, pediatria, oftalmologia e/ou neuro-oncologia) no monitorização e tratamento de GVO na NF1.	Moderada
9	Qualquer paciente com NF1 diagnosticado com GVO sintomático deve ser encaminhado com urgência para uma unidade especializada (por exemplo, pediatria, oftalmologia e/ou neuro-oncologia) no tratamento de GVO na NF1.	Forte

Para as crianças até aos dez anos de idade são aconselhadas avaliações anuais para detectar complicações da NF1. As crianças com mais de dez anos necessitam de avaliações clínicas pelo menos uma vez de dois em dois anos (**Tabela 1, Tabela**

2). Estas avaliações anuais ou bienais de doentes pediátricos com NF1 devem incluir: recolha do histórico clínico do doente e exame clínico para detecção de sinais/sintomas associados a manifestações tumorais pediátricas na NF1 (**Tabela 1**). Além disso, as crianças até aos oito anos de idade sem GVO conhecido devem ser examinadas por oftalmologistas pediátricos com formação, neuro-oftalmologistas ou alguém com experiência equivalente na avaliação das alterações visuais relacionadas com a NF1. Nas crianças com mais de oito anos sem GVO conhecido, é aconselhado um rastreio visual anual formal até à idade adulta. Quando é detectado um neurofibroma plexiforme, a lesão deve ser monitorizada (**Tabela 1, Tabela 7**).

Os pais podem ser questionados sobre a ocorrência ou qualquer alteração da dor, do crescimento ou da textura da lesão. Em caso de dor, alteração da textura ou aumento súbito do crescimento, o neurofibroma plexiforme deve ser avaliado para detectar uma possível transformação maligna. Durante a transição da adolescência para a idade adulta, pode justificar-se uma avaliação clínica sistemática mais frequente. A monitorização dos neurofibromas plexiformes deve incluir imagiologia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), pelo menos uma vez, na transição da infância para a idade adulta, para avaliar a carga tumoral interna como preditor de TMBNP. Na ausência de neurofibromas plexiformes internos na RMN, não é recomendada a monitorização adicional por RMN. É necessária uma avaliação imagiológica orientada e localizada em todas as idades em caso de sintomas evocativos da formação de TMBNP na avaliação clínica (**Tabela 7**).

TABELA 4 – Recomendações para glioma de via não óptica (glioma cerebral ou espinal de baixo ou alto grau) em crianças

No	Recomendações	Força
1	As famílias com crianças com NF1 devem ser informadas sobre possíveis sintomas e sinais de tumores cerebrais.	Moderada
2	A avaliação clínica deve consistir na anamnese do paciente e no exame de sinais de tumores cerebrais (entre outros, novo início ou alteração nas convulsões, dor de cabeça incomum ou preocupante, problemas endócrinos relacionados com a disfunção hipotalâmica, défices neurológicos focais, défices neuropsicológicos) e deve ser repetida em todas as consultas clínicas desde o diagnóstico.	Moderada
3	O rastreio de diagnóstico por imagem de rotina para glioma de via não óptica, em crianças que estão bem (ver recomendação anterior), não é indicado. No entanto, numa criança com preocupação clínica de um tumor cerebral, por ex., na presença de sintomas ou disfunção endócrina, devem ser recomendados exames de imagem investigativos.	Moderada
4	Glioma de via não óptica sintomático em crianças com NF1 deve ser tratado da mesma forma que o glioma de via não óptica esporádica em crianças sem NF1. Uma equipa multidisciplinar deve orientar os agentes terapêuticos apropriados no cenário de NF1. A radioterapia deve ser evitada, se possível, e não está indicada no glioma de baixo grau, embora se reconheça que pode ser necessária como uma opção de tratamento importante no contexto do glioma de alto grau.	Moderada

TABELA 5 – Recomendações para glioma de via não óptica (glioma cerebral ou espinal de baixo ou alto grau) em adultos

No	Recomendações	Força
1	Os pacientes com NF1, os seus cuidadores e os médicos de cuidados primários devem ser informados sobre possíveis sintomas e sinais de tumores cerebrais de forma adequada a cada paciente.	Moderada
2	A avaliação clínica deve assumir a forma de exame de sinais de tumores cerebrais (entre outros, novo início ou alteração nas convulsões, novo início, dor de cabeça incomum ou preocupante, problemas endócrinos relacionados com a disfunção hipotalâmica, défices neurológicos focais, défices neuropsicológicos) em cada consulta clínica.	Moderada
3	O rastreio imagiológico para gliomas deve ser considerado na transição da infância para a idade adulta para todos os pacientes com NF1 e deve assumir a forma de ressonância magnética ao cérebro com contraste. A investigação imagiológica também deve ser realizada após novos sintomas associados (entre outros, novo início ou alteração nas convulsões, novo início, cefaleias involuáres ou preocupantes, problemas endócrinos relacionados com disfunção hipotalâmica, défices neurológicos focais, défices neuropsicológicos) ou resultados positivos no exame físico.	Moderada
4	Os gliomas detectados incidentalmente devem ser acompanhados com exames de imagem, como os gliomas detectados incidentalmente esporádicos, com um primeiro intervalo de 3 meses e, se a doença assintomática estiver estável, os intervalos podem ser prolongados.	Fraca
5	O glioma de via não óptica em adultos com NF1 deve ser acompanhado e tratado através dos mesmos cuidados que o glioma de via não óptica esporádico. Uma equipa multidisciplinar deve orientar os agentes terapêuticos apropriados no cenário de NF1. A radioterapia deve ser evitada sempre que possível e não está indicada no glioma de baixo grau, embora se reconheça que pode ser necessária como uma opção de tratamento importante no contexto do glioma de alto grau.	Forte

TABELA 6 – Recomendações para Neurofibromas Cutâneos

No	Recomendações	Força
1	A avaliação clínica que consiste em inspeção visual e palpação deve começar quando a NF1 é diagnosticada e deve ser repetida a cada consulta clínica.	Forte
2	O desconforto para o paciente deve ser a principal indicação de tratamento. No que diz respeito às considerações estéticas, os impactos são únicos para cada indivíduo e cada sistema de saúde tem os seus próprios critérios e limites de intervenção, pelo que deve ser considerado caso a caso, com debate entre a equipa de tratamento e a pessoa com NF1.	Fraca
3	A remoção deve ser feita por laser, cirurgia, eletrodissecção ou ablação por radiofrequência. Se forem removidos múltiplos tumores, a avaliação histológica de todos os pequenos neurofibromas cutâneos clinicamente óbvios não é necessária.	Moderada
4	Dada a carga das manifestações visíveis na NF1 com neurofibroma cutâneo, os pacientes com neurofibroma cutâneo devem receber apoio psicológico (ver recomendações nas necessidades psicossociais, Tabela 15).	Fraca

TABELA 7 – Recomendações para neurofibroma plexiforme

No	Recomendações	Força
1	A avaliação clínica deve ser feita por observação, palpação e exame neurológico e deve ser realizada por médicos com experiência em NF1. Fotografia ou vídeo do neurofibroma plexiforme podem ser complementos úteis.	Moderada
2	A avaliação clínica do neurofibroma plexiforme deve começar no diagnóstico ou nascimento e deve ser realizada em todas as consultas clínicas.	Moderada
3	Imagens por ressonância magnética de corpo inteiro para monitorizar neurofibromas plexiformes devem ser realizadas, pelo menos, na transição da infância para a idade adulta para avaliar a carga tumoral interna como um preditor para o desenvolvimento de risco de tumor maligno da bainha dos nervos periféricos. A avaliação por ressonância magnética de corpo inteiro com maior frequência pode ser considerada para pacientes com alto risco de TMBNP.	Fraca
4	A frequência de repetição de exames de imagem deve ser determinada individualmente, em função da avaliação por parte da equipa multidisciplinar do nível de risco para o indivíduo. A avaliação aumentada pode ser considerada para pacientes com alto risco de TMBNP. Na ausência de neurofibromas internos na ressonância magnética de corpo inteiro na transição para a idade adulta, apenas a avaliação clínica é necessária.	Moderada
5	A monitorização clínica dos neurofibromas plexiformes deve começar quando detectada pela primeira vez e repetida a cada consulta.	Moderada
6	Os neurofibromas plexiformes sintomáticos requerem monitorização aumentada em intervalos mais curtos para neurofibroma atípico de potencial biológico incerto/TMBNP. Mediante avaliação cuidadosa, é apropriado usar ¹⁸ FDG PET RM (preferencial) ou ¹⁸ FDG PET TC (se ¹⁸ FDG PET RM não estiver disponível) combinado com avaliação clínica e ressonância magnética no processo de diagnóstico, antes de avaliar a necessidade de biópsia.	Moderada
7	Para o neurofibroma plexiforme sintomático, a cirurgia é o único tratamento que pode potencialmente curar o tumor. A cirurgia do neurofibroma plexiforme deve ser considerada.	Moderada
8	Se fizerem parte do tratamento nacional padrão, os inibidores de MEK podem ser considerados como opção de tratamento para neurofibroma plexiforme sintomático e neurofibroma plexiforme sintomático inoperável.	Moderada
9	O controlo do neurofibroma plexiforme deve ser decidido e realizado por uma equipa multidisciplinar com experiência em NF1.	Fraca
10	Dado o peso de ter um risco potencial de malignidade e manifestação visível em pacientes com NF1 com neurofibroma plexiforme, as pessoas com neurofibromas plexiformes devem receber apoio psicológico nas decisões de tratamento (ver recomendações nas necessidades psicossociais, Tabela 15).	Fraca

Na idade adulta, aumenta o risco de desenvolvimento de TMBNP, neurofibromas atípicos de potencial biológico incerto (formalmente designadas por neurofibromas atípicos), neurofibromas cutâneos, cancro da mama, tumor do estroma gastrointestinal, tumores glómicos dos dedos, feocromocitomas e paragangliomas. ¹⁶ Estas directrizes recomendam que os adultos com NF1 sejam avaliados clinicamente pelo menos uma vez de três em três anos (**Tabela 1, Tabela 2**). Cada consulta deve consistir na recolha do historial clínico, no exame para detecção de sinais/sintomas de tumores cerebrais ou TMBNP, no exame da pele para detecção de neurofibromas cutâneos e no rastreio/monitorização de neurofibromas plexiformes. A repetição da imagiologia por ressonância

magnética de corpo inteiro para monitorização dos neurofibromas plexiformes deve ser determinada de acordo com o risco e numa base individual, após consulta de uma equipa multidisciplinar (**Tabela 1, Tabela 7**). Os neurofibromas plexiformes sintomáticos devem ser monitorizados em intervalos mais curtos com ressonância magnética regional. Quando há suspeita de malignidade com base em sinais clínicos ou de imagem (RM), recomenda-se tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodeoxiglicose, ressonância magnética (¹⁸FDG PET MRI) (preferencial) ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (¹⁸FDG PET TC) (se ¹⁸FDG PET RM não estiver disponível) combinada com ressonância magnética regional. Em caso de suspeita de neurofibroma atípico de potencial biológico incerto ou TMBNP, a ressecção primária é recomendada quando segura e viável. Caso contrário, deve ser realizada biópsia diagnóstica guiada radiologicamente (preferencialmente ¹⁸FDG PET RM). Além disso, o rastreamento do cancro da mama em pacientes com NF1, preferencialmente com ressonância magnética mamária anual, deve começar aos 30 anos (**Tabela 1, Tabela 11**). Quando a ressonância magnética não está disponível, a mamografia pode ser usada.

TABELA 8 – Recomendações para neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário

No	Recomendações	Força
1	<p>A avaliação clínica de pacientes com NF1 com suspeita de neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário deve consistir em exame físico para blefaroptose, proptose, edema palpebral, displasia orbital e/ou distopia, distorção do esqueleto (peri)orbital, pulsação do olho e estrabismo.</p> <p>Testes clínicos de visão e erro refractivo, campo visual, motilidade e alinhamento ocular e avaliação do disco óptico para excluir glaucoma ou neuropatia óptica devem ser etapas básicas no exame de pacientes com NF1 com suspeita de neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário.</p>	Forte
2	<p>A ressonância magnética do cérebro e das órbitas deve ser realizada em todas as crianças com suspeita de neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário.</p> <p>Sequências de ressonância magnética de alta resolução com e sem contraste devem ser obtidas através da órbita, face e seio cavernoso.</p> <p>Sempre que possível, a exposição à radiação proveniente de tomografias computadorizadas deve ser evitada em todas as crianças com NF1.</p>	Forte
3	<p>A progressão clínica sintomática de neurofibromas plexiformes orbitais e periorbitais conhecidos, e novas descobertas, devem ser a principal indicação para avaliação e acompanhamento por imagem, com recurso a ressonância magnética.</p>	Forte
4	<p>Dada a carga de manifestação visível em pacientes com NF1 com neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário, as pessoas com neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário devem receber apoio psicológico nas decisões de tratamento (ver recomendações nas necessidades psicossociais, Tabela 15).</p>	Fraca

TABELA 9 – Recomendações para tumor maligno da bainha dos nervos periféricos e neurofibroma atípico de potencial biológico incerto

No	Recomendações	Força
1	<p>Os seguintes grupos de pessoas com NF1 devem ser considerados de alto risco de tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microdeleção de NF1 afectando SUZ12. • Variantes <i>missense</i> afectando os códões 844-848. • Neurofibroma atípico de potencial biológico incerto. • Alta carga tumoral interna na ressonância magnética de corpo inteiro ou neurofibroma plexiforme grande ou múltiplo na ausência de ressonância magnética de corpo inteiro. • Neuropatia neurofibromatosa. • Radioterapia anterior. • Um parente com NF1 e TMBNP. 	Forte
2	<p>A avaliação clínica para TMBNP deve consistir na avaliação do seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crescimento tumoral: um rápido aumento no tamanho ou uma mudança na taxa de crescimento ou de um neurofibroma plexiforme existente. • Dor: nova e persistente, nocturna, substancial e difícil de controlar. • Novo défice motor, défice sensorial associado a qualquer neurofibroma ou nervo periférico. Isto inclui função da bexiga, distúrbios intestinais, problemas de deglutição e dificuldade respiratória. • Consistência tumoral: desenvolvimento de nódulo duro em neurofibroma plexiforme previamente mole. <p>Pessoas com NF1 e qualquer uma das situações descritas acima devem ser investigadas para TMBNP.</p>	Forte
3	<p>Quando os sinais e sintomas clínicos apontam para malignidade (tumores suspeitos), a investigação deve começar com ressonância magnética regional. Antes da cirurgia, deve ser realizada ressonância magnética e ¹⁸FDG PET RM (preferencial) ou ¹⁸FDG PET TC (se ¹⁸FDG PET RM não estiver disponível), utilizando avaliação visual e avaliações semiquantitativas com um valor de corte padronizado de captação.</p>	Moderada
4	<p>Em caso de suspeita de neurofibroma atípico de potencial biológico incerto ou TMBNP, a ressecção primária é recomendada se for segura e viável. Caso contrário, deve ser realizada biópsia diagnóstica guiada radiologicamente (preferencialmente ¹⁸FDG PET RM). Esta biópsia deve ser realizada seguindo o critério de uma equipa multidisciplinar (de sarcoma), pois os tumores podem ser heterogéneos, com potencial para um resultado falso negativo por falta de partes malignas do tumor.</p>	Forte
5	<p>Não deve haver espera vigilante no TMBNP e a ressecção cirúrgica urgente deve ser a base do tratamento (se possível), com avaliação pós-operatória para recorrência.</p>	Forte
6	<p>As decisões de tratamento, sobre cirurgia inicial e/ou quimioterapia ou radioterapia (neo)adjuvante, devem ser orientadas por uma equipa multidisciplinar experiente.</p>	Moderada
7	<p>Se o diagnóstico de neurofibroma atípico de potencial biológico incerto for comprovado por biópsia, a cirurgia deve ser a principal opção de tratamento, se for possível com morbilidade aceitável.</p>	Forte
8	<p>Se um neurofibroma atípico de potencial biológico incerto não puder ser ressecado com morbilidade aceitável, a triagem inicial com ressonância magnética deverá ser realizada pelo menos a cada 6 meses. Em caso de crescimento do tumor ou aumento dos sintomas, o rastreio deve incluir ¹⁸FDG PET MRI (preferencial) ou ¹⁸FDG PET TC (se ¹⁸FDG PET RM não estiver disponível). Após uma avaliação clínica inicial, o intervalo de seguimento deve ser determinado pelas características do tumor.</p>	Moderada

TABELA 10 – Recomendações de para leucemia mielomonocítica juvenil

No	Recomendações	Força
1	Neste momento, o risco aumentado de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) na NF1 não é claro e é quase certamente <1%. Como tal, uma avaliação clínica específica provavelmente não deve ser realizada.	Moderada
2	A observação de xantogranulomas juvenis em crianças com NF1 pode aumentar a consciencialização para a busca activa de outros sinais alarmantes de LMJ (entre outros, hepatoesplenomegalia, palidez, linfonodos anormais), mas não deve ser considerada motivo suficiente para investigações extensas de LMJ.	Fraca

TABELA 11 – Recomendação para cancro da mama

No	Recomendações	Força
1	Apesar de não haver evidências de benefícios nos resultados da avaliação clínica, a educação sobre o autoexame mamário provavelmente deveria ser realizada, pois aumenta a consciencialização e o envolvimento dos centros clínicos.	Fraca
2	O rastreio mamário com ressonância magnética anual deve ser a abordagem primária, sendo a mamografia a segunda melhor alternativa quando a RM não está disponível. O início do rastreio na NF1 deve começar logo após os 30 anos de idade, conforme for viável no contexto do sistema de saúde local.	Moderada
3	O rastreio deve continuar até aos 50 anos. Após esse período, o rastreio deve estar de acordo com as directrizes nacionais para a população em geral.	Moderada
4	A mastectomia bilateral com redução de risco em mulheres sem cancro da mama não deve ser realizada em doentes com NF1, a menos que existam factores de risco adicionais substanciais, tais como histórico familiar de cancro da mama, que elevem o risco para uma categoria de alto risco.	Moderada

A Imagem Médica como exame imagiológico preferencial

Neste documento, recomenda-se a utilização da Imagem Médica, o método preferencial para o rastreio por imagem. A imagiologia para glioma da via óptica com ressonância magnética deve ser realizada em pessoas em que o exame oftalmológico é sugestivo de GVO, e em crianças com mais de dois anos com exames oftalmológicos repetidos inconclusivos ou pouco fiáveis, por exemplo, devido à idade ou a défice de atenção (**Tabela 3**).^{24 25} Actualmente, não existem recomendações técnicas específicas para a ressonância magnética no que diz respeito às sequências de imagiologia a utilizar na imagiologia cerebral na NF1. No entanto, é possível obter uma orientação combinando as directrizes recomendadas para a imagiologia cerebral da Sociedade Europeia de Oncologia Pediátrica (SIOPE)²⁶ e as directrizes de Avaliação da Resposta em Neuro-Oncologia Pediátrica (RAPNO) para a imagiologia de tumores de baixo grau²⁷, incluindo a imagiologia do trato óptico. Com a utilização da ressonância magnética de corpo inteiro, é possível avaliar o número, a localização e a carga tumoral global, sem expor o doente a qualquer radiação de raios X (gama).^{28 29} Uma vez que a população com NF1 já apresenta um risco aumentado de

desenvolver cancro, recomenda-se a limitação da exposição à radiação para diagnóstico nesta população.³⁰ Por conseguinte, a utilização da TAC deve ser evitada em crianças com NF1 sempre que possível e, quando utilizada, deve ser cuidadosamente ponderada. Provavelmente, também é mais seguro não utilizar a mamografia para o rastreio do cancro da mama, embora a exposição à radiação seja baixa³¹.

Glioma da via óptica e glioma de baixo grau

Os gliomas de baixo grau (GBG) são os tumores do sistema nervoso central mais comuns em indivíduos com NF1 e foram registados em aproximadamente 20% de todos os doentes com NF1.³² A grande maioria destes gliomas é diagnosticada em crianças antes dos oito anos de idade (a idade média do diagnóstico é de 4,5 anos) e tem origem nos nervos ópticos, no trato óptico ou no quiasma óptico (gliomas da via óptica: a incidência de GVO é tão elevada como 15% em crianças com NF1 e 66-75% de todos os tumores do sistema nervoso central encontrados nesta população são GVO.^{24 33 34} Cerca de 40-50% das crianças desenvolvem sintomas devido ao GVO, mas apenas 15-20% de todos os doentes com GVO são tratados devido a sintomas progressivos.^{35 36 37 38 39} Os sintomas podem incluir sinais visuais, como estrabismo, perda de visão, proptose, papiledema e nistagmo, bem como puberdade precoce ou aumento da pressão intracraniana.⁴⁰ Qualquer doente com NF1 a quem seja diagnosticado um glioma da via óptica assintomático ou sintomático deve ser encaminhado para uma unidade especializada na gestão de GVO associada à NF1 (por exemplo, pediatria, oftalmologia e/ou neuro-oncologia) (**Tabela 3**). De acordo com os critérios da Avaliação da Resposta na Neurofibromatose e na Schwannomatose (REiNS), a acuidade visual (AV) é o melhor resultado objectivo, fiável e funcional para avaliar o impacto visual de um GVO e a resposta ao tratamento.⁴¹ A imagiologia cerebral (incluindo órbitas) está claramente indicada em crianças com sintomas visuais e quando a avaliação oftalmológica não é fiável, por exemplo, devido à idade ou ao défice de atenção.^{24 25} Recomenda-se o exame oftalmológico regular de crianças com NF1 (**Tabela 3**).⁴² A Tomografia de Coerência Óptica (TCO) está cada vez mais disponível nos diagnósticos de rotina e pode ser uma medida objectiva da espessura da camada de fibras nervosas da retina e da camada de células ganglionares da retina. Foi demonstrado que as alterações na espessura da camada de fibras nervosas da retina e da camada de células ganglionares da retina ao longo do tempo se correlacionam com a função visual em crianças com gliomas das vias ópticas associados à NF1.²⁵ Assim, a Tomografia de Coerência Óptica surgiu como um potencial biomarcador da (dis)função visual. No entanto, a TCO ainda não está facilmente disponível e requer uma cooperação óptima (para dispositivos fixos) ou mesmo, por vezes, sedação (para dispositivos portáteis) em crianças pequenas.

Os doentes com NF1 têm um risco elevado de desenvolver glioma de baixo grau (principalmente astrocitomas pilocíticos) noutras localizações para além da via ótica.⁴³ Cerca de 4-5% do total de indivíduos com NF1 apresentam gliomas cerebrais de via não óptica.^{32 44} A grande maioria dos tumores de via não óptica na NF1 são gliomas de baixo grau que se desenvolvem na infância; no entanto, tendem a surgir um pouco mais tarde do que os GVO (idade média de sete anos). Os tumores de via não óptica na infância (**Tabela 4**) estão localizados principalmente nos gânglios basais, tálamo, cerebelo e tronco cerebral, mas também podem ser observados nos hemisférios cerebrais e na medula espinal^{45 46 47} Os gliomas de baixo grau podem ser observados concomitantemente com GVO em crianças (50%-60%).^{46 48} Como a maioria dos gliomas de baixo grau se desenvolve na infância,^{46 49} os adultos com NF1 têm maior probabilidade de desenvolver gliomas de alto grau e, mesmo que raramente, glioblastomas (**Tabela 5**).⁴⁸ Os factores de previsão para o tratamento incluem: tumores sintomáticos; localização talâmica, cerebelar e frontal; lesões múltiplas e difusas.⁴⁵ Quando possível, a ressecção completa da lesão é a melhor opção terapêutica para um glioma de baixo grau sintomático ou progressivo (**Tabela 4, Tabela 5**).⁵⁰ Os gliomas de baixo grau assintomáticos e os que apresentam sintomas ligeiros podem ser seguidos ao longo do tempo com exames imagiológicos, sendo recomendada uma abordagem de vigilância e espera.^{45 46} Para os gliomas sintomáticos inoperáveis que necessitem de tratamento, recomenda-se a quimioterapia, devendo evitar-se a radioterapia.⁵⁰

Neurofibromas: neurofibroma cutâneo, neurofibroma plexiforme, neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário e neurofibroma atípico de potencial biológico incerto

Os neurofibromas, tumores benignos da bainha dos nervos periféricos, são a manifestação característica da NF1. Os neurofibromas cutâneos são tumores que têm origem no interior da pele. Mais de 95% da população com NF1 desenvolverá neurofibromas cutâneos durante a sua vida.⁵¹ Os neurofibromas cutâneos começam normalmente a desenvolver-se na puberdade e aumentam em número ao longo da vida.⁵² Embora não constituam uma ameaça para a vida, têm um impacto negativo na qualidade de vida e podem causar um desconforto significativo e/ou desfiguração.^{53 54} Devido a este desconforto ou carga estética, os neurofibromas cutâneos podem ser tratados/removidos por laser, cirurgia, eletrodissecação ou ablação por radiofrequência (**Tabela 6**).^{55 56 57 58 59 60 61}

Os neurofibromas plexiformes são tumores benignos, difusos ou nodulares em crescimento da bainha nervosa que surgem em cerca de 40-60% dos doentes com NF1, dependendo da utilização da ressonância magnética de corpo inteiro para identificar neurofibromas plexiformes clinicamente indetectáveis (**Tabela 7**)^{29 62}

⁶³ Os neurofibromas plexiformes que envolvem a pálpebra, a órbita e as estruturas periorbitais foram denominados neurofibromas plexiformes orbitais e periorbitais e têm uma incidência inferior a 10% em crianças com NF1. ⁶⁴ Os neurofibromas plexiformes orbitais e periorbitais causam frequentemente perda de visão secundária a ambliopia privacional ou anisométrica, bem como glaucoma (**Tabela 8**). ⁶⁴ Os neurofibromas plexiformes orbitais e periorbitais causam habitualmente desfiguração estética e incapacidade funcional. ⁶⁵

Na transição da infância para a idade adulta, recomenda-se a realização de ressonância magnética ao cérebro e ressonância magnética de corpo inteiro para despistar possíveis tumores cerebrais e para avaliar a carga tumoral interna do neurofibroma plexiforme, respectivamente (**Tabela 1, Tabela 5, Tabela 7**). ^{29 66} Deve ser considerada a realização de cirurgia para os neurofibromas plexiformes sintomáticos, sendo recomendada uma monitorização reforçada. ^{67 68} Para os neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis em doentes com NF1, podem ser considerados inibidores de MEK. ⁶⁹ Os neurofibromas plexiformes estão associados a um risco acrescido de transformação maligna em TMBNP, existindo uma fase intermédia (pré-maligna) entre os neurofibromas plexiformes e os TMBNP, denominado de neurofibroma atípico de potencial biológico incerto. ^{70 71} Quase metade dos neurofibromas atípicos de potencial biológico incerto são lesões palpáveis e cerca de 80% causam sintomas clínicos (**Tabela 9**). ⁷² Em caso de suspeita de neurofibroma atípico de potencial biológico incerto ou TMBNP, recomenda-se a ressecção primária se for segura e exequível. Caso contrário, deve ser efectuada uma biópsia diagnóstica guiada por radiologia (de preferência ¹⁸FDG PET RM). Esta biópsia deve ser realizada de acordo com o critério de uma equipa multidisciplinar (de sarcoma), uma vez que os tumores podem ser heterogéneos, com a possibilidade de um resultado falso negativo devido à ausência de partes malignas do tumor (**Tabela 9**). ^{71 72} A detecção e a ressecção precoces destas lesões pré-malignas parecem evitar uma transformação maligna adicional, uma vez que a ressecção subtotal do neurofibroma atípico de potencial biológico incerto não resultou em recorrência (**Tabela 9**). ^{73 74}

Doenças malignas associadas à NF1: tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, glioma de alto grau, leucemia mielomonocítica juvenil e cancro da mama

As manifestações malignas típicas associadas à NF1 incluem tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP), glioma de alto grau, leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e cancro da mama. Os doentes com NF1 têm um risco de 8-16% de desenvolver TMBNP em qualquer idade; no entanto, é normalmente diagnosticado entre os 20-40 anos de idade. ^{16 47 65 72 75 76 77} Alguns indivíduos com NF1 têm um risco elevado de desenvolver TMBNP (estes

indivíduos estão especificados na **Tabela 9**). A avaliação clínica deve incluir a despistagem das seguintes características clínicas sugestivas de um TMBNP: crescimento rápido do tumor, dor nova e persistente, substancial, novo déficit/fraqueza motora, déficit sensorial, perturbação dos esfíncteres, dificuldade em engolir ou respirar ou quaisquer alterações na consistência do tumor (**Tabela 9**). Os TMBNP podem metastizar amplamente e estão associados a uma menor sobrevivência global na NF1 em comparação com os TMBNP na população em geral. ^{77 78} A maioria dos TMBNP desenvolve-se a partir de neurofibromas plexiformes pré-existentes e são difíceis de diferenciar dos neurofibromas atípicos de potencial biológico incerto. ^{66 72 79} A combinação da ressonância magnética regional e da tomografia por emissão de positrões com ¹⁸FDG ajuda a identificar lesões com elevada suspeita de malignidade (**Tabela 1, Tabela 9**). ⁸⁰ Nalguns casos, para obter um diagnóstico, será necessária uma biópsia guiada antes da excisão (**Tabela 9**). A base do tratamento dos TMBNP é a excisão completa com margens amplas; no entanto, a quimioterapia e a radioterapia podem ser consideradas em situações específicas (**Tabela 9**). ^{73 74}

Os gliomas de alto grau são observados principalmente em adultos e surgem mais frequentemente nos hemisférios cerebrais. O curso dos gliomas de alto grau em adultos com NF1 é mais agressivo do que os gliomas de alto grau homólogos. Em comparação com a população em geral, o risco de desenvolver um glioma de alto grau é 50 vezes superior na população com NF1; no entanto, os adultos com glioma de alto grau associados à NF1 têm um melhor prognóstico do que os indivíduos com glioma de alto grau esporádicos. ^{81 82} Os gliomas de alto grau contribuem para o aumento da taxa de mortalidade em doentes com NF1. ^{18 83} O rastreio imagiológico de gliomas deve ser considerado na transição da infância para a idade adulta em todos os doentes com NF1 e quando surgem novos sintomas sugestivos de um tumor cerebral (**Tabela 1, Tabela 5**). A imagiologia deve assumir a forma de uma ressonância magnética ao cérebro com protocolo tumoral, incluindo realce com contraste, se clinicamente justificável (**Tabela 5**). ⁴⁴ ⁴⁵ Devido às grandes diferenças entre os tumores cerebrais na NF1 e os restantes no que se refere ao histórico natural, ao prognóstico, aos mecanismos moleculares subjacentes e à manifestação da doença, não existem actualmente tratamentos específicos da NF1 para os gliomas de alto grau. ⁸⁴ O mau prognóstico e o aumento da taxa de mortalidade dos doentes com gliomas de alto grau associados à NF1 realçam a necessidade de melhores opções de tratamento.

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é um tipo raro de leucemia com uma incidência mais elevada em crianças com NF1. Embora a LMMJ não seja uma complicação frequente na NF1, os doentes com NF1 estão largamente sobre-representados no grupo de crianças com este tipo de leucemia. ^{20 83 85 86} Foi sugerido que as crianças com NF1 com xantogranulomas juvenis têm um risco

acrescido de LMMJ. No entanto, um estudo comparativo retrospectivo de registo não encontrou um risco acrescido de malignidade associado aos xantogranulomas juvenis.⁸⁷ Uma vez que a LMMJ é rara em indivíduos com NF1, a avaliação clínica específica da LMMJ não é aconselhada em crianças com NF1 e xantogranulomas juvenis (**Tabela 1, Tabela 10**).

Foi relatado um aumento da incidência de cancro da mama em mulheres com NF1.^{88 89 90 91 92 93 94} Curiosamente, o aumento da incidência de cancro da mama foi limitado a mulheres entre os 30 e os 50 anos de idade, embora corresponda ao aumento global do risco de cancro da mama em mulheres com mais de 50 anos. O cancro da mama associado à NF1 foi mais frequentemente negativo para os receptores de estrogénio, negativo para os receptores de progesterona e positivo para o receptor 2 do factor de crescimento epidérmico humano, factores que estão todos correlacionados com um mau prognóstico.⁹² Aconselha-se que o rastreio anual do cancro da mama em mulheres com NF1 tenha início aos 30 anos, de preferência através de ressonância magnética da mama (**Quadro 1, Quadro 11**). A partir dos 50 anos de idade, as mulheres com NF1 devem ser submetidas a um rastreio do cancro da mama, de acordo com as directrizes nacionais para o rastreio da população no seu país (**Quadro 1, Quadro 11**).

Outros tumores associados à NF1: feocromocitoma e paraganglioma, tumor glómico dos dedos e tumor do estroma gastrointestinal

Outras manifestações oncológicas associadas à NF1 incluem o feocromocitoma, o paraganglioma, o tumor glómico dos dedos e o tumor do estroma gastrointestinal. Em estudos transversais de adultos com NF1, foi relatada a presença de feocromocitoma e paraganglioma em 1-5% dos doentes com NF1, com uma idade média de 40-50 anos aquando do diagnóstico.^{16 95 96 97} Muitos feocromocitomas e paragangliomas são encontrados incidentalmente.^{96 98} Foi relatado que os doentes com NF1 têm um risco aumentado de desenvolver feocromocitoma e paraganglioma malignos em comparação com os casos esporádicos (12% vs 4%).⁹⁶ Cerca de 50% dos feocromocitomas e paragangliomas tornam-se sintomáticos, sendo os sintomas típicos a cefaleia, palpitações, sudção ou hipertensão arterial.⁹⁷ Recomenda-se a realização de testes bioquímicos para o feocromocitoma e paraganglioma secretores quando estão presentes sintomas sugestivos ou durante a gravidez e antes de uma cirurgia electiva que requeira anestesia geral. Os testes bioquímicos incluem o doseamento de catecolaminas e metanefrinas urinárias ou plasmáticas.^{97 99} No entanto, actualmente não se recomenda o rastreio bioquímico de rotina do feocromocitoma e do paraganglioma em adultos com NF1 (**Tabela 1, Tabela 12**). Para lesões bioquimicamente activas, deve ser considerada a adrenalectomia laparoscópica poupadora da cortical (**Tabela 12**).⁹⁹

TABELA 12 – Recomendações para feocromocitoma e paraganglioma

No	Recomendações	Força
1	A triagem bioquímica de rotina para feocromocitoma e paraganglioma não é recomendada em pessoas com NF1, excepto para todas as mulheres com NF1 que pensam engravidar ou já estão grávidas.	Moderada
2	Os testes bioquímicos para feocromocitoma e paraganglioma devem ser realizados em qualquer pessoa com NF1 que tenha um aumento inexplicável da pressão arterial por outra razão médica.	Moderada
3	Testes bioquímicos para feocromocitoma e paraganglioma podem ser considerados antes de quaisquer procedimentos cirúrgicos electivos que requeiram anestesia geral em pacientes adultos com NF.	Fraca
4	Como em qualquer síndrome de predisposição para feocromocitoma e paraganglioma, a cirurgia deve ser considerada para lesões sintomáticas ou bioquimicamente activas.	Forte
5	Uma adrenalectomia preservadora cortical deve ser a abordagem preferencial devido ao risco de tumor adrenal contralateral metacrónico.	Moderada

Os tumores glómicos dos dedos são pequenos tumores benignos do corpo glómico localizados no aparelho termorregulador dos dedos das mãos e dos pés. ^{3 100} Os sintomas típicos incluem sensibilidade localizada, dor paroxística intensa e sensibilidade ao frio (**Tabela 1, Tabela 13**). ¹⁰⁰ O tratamento consiste na excisão sob anestesia local (**Tabela 13**). Os doentes com NF1 são mais propensos a apresentar tumores multifocais, tendo também sido relatada recorrência após ressecção cirúrgica de tumores glómicos em pacientes com NF1. ^{100 101 102 103} Os tumores glómicos dos dedos são frequentemente sub-reconhecidos, atrasando assim o diagnóstico e provocando dor crónica nos doentes.

TABELA 13 – Recomendações para os tumores glómicos dos dedos

No	Recomendações	Força
1	Os tumores glómicos dos dedos passam facilmente despercebidos e, portanto, a suspeita clínica é essencial para fazer o diagnóstico. O diagnóstico clínico deve basear-se nos sintomas típicos relatados pelo paciente (ver recomendação 2) e no exame visual do leito ungueal e na palpação.	Moderada
2	A maioria das pessoas apresenta pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensibilidade localizada, dor paroxística intensa (lancinante, semelhante a uma pancada no leito ungueal) e sensibilidade ao frio. A inspeção visual pode mostrar descoloração arroxeadada do leito ungueal.	Moderada
3	Os tumores glómicos dos dedos ocorrem principalmente na idade adulta, mas também devem ser considerados em crianças/adolescentes com sintomas típicos.	Fraca
4	A excisão cirúrgica deve ser considerada para tumores glómicos dolorosos dos dedos.	Moderada

Estima-se que os doentes com NF1 têm um risco 200 vezes superior de desenvolver tumor do estroma gastrointestinal em comparação com a população em geral. ¹⁰⁴ Os doentes com NF1 manifestam tipicamente tumor do estroma gastrointestinal na meia-idade (idade média de 52,8 anos) e tendem a desenvolver múltiplos desses tumores, frequentemente localizados no intestino

delgado. ^{104 105 106 107} O tumor do estroma gastrointestinal pode causar dor abdominal, hemorragia intestinal grave e (sub)obstrução intestinal. Recomenda-se o rastreio se estiverem presentes sintomas sugestivos (**Tabela 1, Tabela 14**). A prática habitual para o tumor do estroma gastrointestinal sintomático é a ressecção cirúrgica com margens amplas e o seguimento por ressonância magnética (ou TAC abdominal, se não for possível realizar RM) (**Quadro 14**). ^{108 109} Se detectados incidentalmente por RM, recomenda-se a ressecção de tumor do estroma gastrointestinal assintomático com um diâmetro igual ou superior a 2 cm. As lesões assintomáticas mais pequenas podem ser monitorizadas por RM abdominal (**Tabela 14**). O tumor do estroma gastrointestinal relacionado à NF1 normalmente não apresenta alterações no KIT ou no receptor tipo A para factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA), observadas em tumor do estroma gastrointestinal esporádico, resultando em falta de resposta à terapia com inibidores de tirosina quinase. ^{104 105 107 108 110}

TABELA 14 – Recomendações para tumor do estroma gastrointestinal

No	Recomendações	Força
1	A investigação para tumor do estroma gastrointestinal só deve ser realizada se houver suspeita clínica.	Moderada
2	A suspeita clínica deve surgir na presença de desconforto gastrointestinal, perda de peso, anemia, sangramento gastrointestinal, dor abdominal, massa abdominal palpável ou obstrução intestinal.	Moderada
3	A ressecção deve ser considerada para, pelo menos, tumores grandes (>2 cm) ou sintomáticos, pois existe risco de sangramento e ruptura e risco de malignidade com metástase.	Forte
4	Pessoas com tumor do estroma gastrointestinal detectado incidentalmente que seja assintomático E com <2 cm de diâmetro devem ser monitorizadas pelo menos uma vez por ano com ressonância magnética abdominal (ou tomografia computadorizada do abdómen se a ressonância magnética não for possível), por pelo menos 5 anos, e depois disso a cada 2 anos.	Moderada

Necessidades psicossociais

A NF1 é uma doença que se prolonga por toda a vida e tem um grande impacto na qualidade de vida e na saúde mental do doente e da sua família. ^{4 111 112 113 114 115} Os indivíduos com NF1 podem sofrer de dor crónica (frequentemente associada a tumores), fadiga (causa desconhecida) e baixa autoestima devido à desfiguração visível (de neurofibromas cutâneos e neurofibromas plexiformes). O medo constante de desenvolver malignidade, as intervenções terapêuticas e o aumento da carga tumoral têm efeitos negativos graves no seu bem-estar funcional e mental. ^{116 117 118 119} Além disso, outras dificuldades comuns associadas à NF1, como dificuldades de aprendizagem e problemas de comportamento, prejudicam as suas competências emocionais, sociais e cognitivas. Por conseguinte, estes doentes necessitam de uma rede de apoio ainda mais alargada

durante e após o tratamento do tumor. O stress causado por esta doença afecta não só os doentes, mas também os seus familiares, amigos e prestadores de cuidados. O impacto da NF1 como perturbação cognitiva e comportamental sugere orientações nas seguintes áreas: a importância e os prazos da avaliação psicossocial e neuropsicológica na NF1; a psicoeducação; e intervenções psicossociais mais adaptadas. Para além do tratamento e gestão do tumor relacionado com a NF1, aconselha-se vivamente o rastreio regular do bem-estar psicossocial e do funcionamento neuropsicológico (**Quadro 1, Quadro 15**). Para tal, é fortemente aconselhável ter um psicólogo na equipa multidisciplinar, para apoiar os doentes e as famílias na tomada de decisões sobre o diagnóstico, a gestão e o tratamento (**Quadro 15**).

TABELA 15 – Recomendações para necessidades psicossociais

No	Recomendações	Força
1	A NF1 tem um efeito significativo no funcionamento psicossocial e neuropsicológico e impacta a qualidade de vida. É fortemente aconselhável ter um psicólogo como membro da equipa multidisciplinar, para apoiar pacientes e familiares na tomada de decisões sobre diagnóstico, controlo e tratamento.	Fraca
2	O bem-estar psicossocial e o funcionamento neuropsicológico devem ser abordados em cada consulta clínica. Estas podem incluir a avaliação, por exemplo, da ansiedade e depressão, estratégias e resultados relatados pelo paciente.	Fraca
3	A informação e orientação para pacientes com NF1 e familiares devem ser adequadas à idade e adaptadas às necessidades do indivíduo; devem ser incluídas potenciais intervenções para reduzir o impacto da NF1 no funcionamento psicossocial e na qualidade de vida.	Fraca

Discussão

O objectivo da vigilância tumoral é detectar as neoplasias antes de se tornarem sintomáticas e para que as intervenções tenham mais hipóteses de serem curativas ou preventivas da incapacidade funcional. As recomendações propostas para a vigilância tumoral na NF1 requerem uma abordagem multidisciplinar coordenada e um empenho significativo por parte dos doentes. As directrizes aplicam-se a todos os indivíduos com NF1. Quando apropriado, adaptámos as recomendações a diferentes grupos etários, a indivíduos com diferentes tipos de variantes patogénicas de NF1 ou a antecedentes médicos pré-existentes que possam influenciar os riscos de um tipo específico de tumor na NF1. Tendo em conta os riscos dependentes da idade, as directrizes apresentam recomendações específicas para crianças e adultos. Além disso, as evidências para recomendações específicas por idade baseiam-se nas populações de doentes subjacentes nos estudos existentes, e não num limiar claramente definido. Utilizámos o termo "crianças" ou "infância" para as idades entre os 0 e os 16 anos e "adultos" ou "idade adulta" para as idades a partir dos 18 anos, com uma transição variável da infância para a idade adulta entre os 16 e os 18 anos, conforme aplicável aos

contextos locais de cuidados de saúde. Por fim, discutimos o apoio psicossocial para as pessoas com NF1 durante a vigilância e a gestão do tumor. Abordámos as questões que surgem quando se vive com a incerteza de desenvolver um tumor, durante a monitorização de um tumor ou durante e após o tratamento de um tumor.

Durante a elaboração das directrizes, foram identificadas lacunas que exigem mais investigação. Em geral, a evolução altamente variável da NF1 é bem reconhecida, mas faltam conhecimentos pormenorizados sobre a evolução de algumas manifestações da NF1. Por conseguinte, para melhorar as futuras directrizes serão necessários dados bem documentados provenientes de coortes longitudinais multicêntricas (prospectivas), incluindo biomarcadores, associações genótipo-fenótipo e estudos avançados de imagiologia. São necessários novos paradigmas para modelar o curso da doença, integrando dados de imagiologia, exames clínicos, análises mutacionais e dados de biomarcadores (não invasivos). Essa modelização permitir-nos-á definir quais os doentes que apresentam um risco elevado de tumores malignos e que necessitam de um rastreio específico; e poderá também ajudar a identificar respostas a novas terapias orientadas para melhorar a sobrevivência em subgrupos específicos de indivíduos com NF1. Um registo internacional multicêntrico da NF1 que inclua dados longitudinais do histórico natural dos tumores associados à NF1 é essencial, mas constitui um desafio e uma missão para as instituições dedicadas às doenças raras. Nem sempre estão disponíveis evidências suficientes sobre o momento e os intervalos da vigilância de rotina de tumores específicos na NF1. O grupo responsável pelas directrizes sublinhou a necessidade de uma maior monitorização da NF1 durante a idade de transição para despistar neurofibromas plexiformes, neurofibromas atípicos de potencial biológico incerto e a sua potencial transição para tumor maligno da bainha do nervo periférico na idade adulta. Este facto é também apoiado por um estudo realizado entre pais e adolescentes com NF1.¹¹⁸ No entanto, são necessários estudos futuros que explorem a necessidade e os efeitos esperados do aumento do rastreio nos resultados.

Na actual directriz, a ressonância magnética de corpo inteiro e a ressonância magnética ao cérebro são introduzidas como uma modalidade de rastreio. Embora existam provas de que esta abordagem detecta tumores da bainha dos nervos periféricos que requerem monitorização adicional na idade adulta, permanece a questão de saber se o rastreio padrão e intervalado evitará o défice neurológico, prolongará a vida e/ou proporcionará um melhor resultado para o doente. Há ainda menos provas para recomendar a ressonância magnética ao cérebro durante a transição para a idade adulta. Intervenções desnecessárias (prejudiciais) e incerteza/stress em doentes com NF1 podem mesmo resultar numa percepção de agravamento do resultado e da qualidade de vida do doente.

Por outro lado, intervalos de exame fixos e abrangentes (por exemplo, ressonância magnética de corpo inteiro, que não está disponível por rotina em muitos sistemas de saúde na UE) podem proporcionar orientação e segurança tanto para os profissionais de saúde como para os doentes. É necessário estudar os efeitos da aplicação destas orientações nas medidas de resultados comunicadas pelos doentes. Especificamente para os neurofibromas cutâneos, encorajamos mais investigação sobre as medidas de resultados (comunicadas pelos doentes). Actualmente, centramo-nos em sintomas isolados em pequenas subcoortes (por exemplo, neurofibromas plexiformes sintomáticos ou não operáveis), mas a inclusão de mais parâmetros (por exemplo, cognição) informará sobre os efeitos ou efeitos secundários do tratamento noutras manifestações da NF1. À medida que forem sendo disponibilizadas mais opções de tratamento, é necessário definir as indicações para terapêuticas específicas. Isto aplica-se também às terapêuticas actualmente disponíveis e esta posição pode mudar com as futuras opções terapêuticas inovadoras. Isto requer, em particular, a especialização de uma equipa multidisciplinar em NF1. Além disso, as futuras opções terapêuticas para as manifestações da NF1 podem favorecer o rastreio para identificar doentes em fases iniciais para essas abordagens terapêuticas. Nas actuais directrizes, as recomendações relativas ao apoio psicológico baseiam-se principalmente em estudos gerais, existindo apenas alguns para populações específicas de NF1. Estudos futuros poderão definir o conteúdo e o tipo de apoio psicológico e avaliar o seu impacto nos doentes. Foi demonstrado que a imagem corporal é um elo importante entre a visibilidade da doença e o bem-estar psicológico dos doentes com NF1. O desenvolvimento de questionários de auto-relato para apuramento adequado dos resultados de medidas específicas ajudará a avaliar as intervenções psicoterapêuticas focadas na melhoria da imagem corporal dos próprios pacientes no quadro da NF1.

A educação dos doentes é um aspecto importante da vigilância dos tumores. Especificamente, é necessário melhorar os nossos conhecimentos sobre como educar e orientar as pessoas com défices cognitivos ou problemas ao nível das competências sociais, sintomas de perturbação de hiperactividade com défice de atenção e perturbação do espectro do autismo sobre os riscos dos tumores e a sua potencial gestão.

Estas directrizes foram desenvolvidas por um conjunto de peritos em NF1 e por uma abordagem *Delphi*. Na selecção dos peritos, tentámos abranger todos os países europeus e especialidades médicas. Dois consultores dos EUA deram *feedback* sobre os projectos de recomendações e resumos de evidências, mas foram excluídos da participação no inquérito *Delphi*. Uma vez que o processo de selecção de peritos é iniciado por membros da ERN GENTURIS, este facto pode ter causado um pequeno enviesamento. A abordagem *Delphi* proporcionou-nos

duas vantagens fundamentais: o envolvimento de um grande número de participantes de toda a Europa sem contacto presencial; ¹²⁰ evitar a influência dominante de determinados peritos, alcançando o consenso através do anonimato e da utilização de todas as respostas ao avaliar os resultados. ¹²¹ Uma limitação residiu no facto de o método *Delphi* não ter um método padrão para definir o consenso; utilizámos um limiar de >60% para definir a concordância, embora para a maioria das recomendações tenhamos alcançado um consenso de >85% de concordância.

Nesta directriz, definimos recomendações para a gestão dos tumores na NF1, equilibrando os cuidados adequados para os doentes com NF1 que deles necessitam e a minimização de tratamentos desnecessários para os que não têm complicações. Também incorporámos aspectos psicossociais e de qualidade de vida relacionados com o tumor. As directrizes não pretendem ser prescritivas e podem ser ajustadas de acordo com o sistema de saúde local. Dada a baixa prevalência da doença, tal como as suas muitas manifestações potenciais e complicações raras, as decisões sobre a gestão devem sempre incluir o debate com as equipas multidisciplinares locais, incluindo um especialista em NF1.

Colaboradores

O Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1 foi constituído por Joan Brunet, Frank Van Calenbergh, Catherine Cassiman, Prof. Dr. Thomas Czech, María José Gavarrete de León, Henk Giele, Susie Henley, Conxi Lazaro, Vera Lipkovskaya, Eamonn Maher, Vanessa Martin, Irene Mathijssen, Enrico Opocher, Ana Elisabete Pires, Thomas Pletschko, Eirene Poupaki, Vita Ridola, Andre Rietman, Thorsten Rosenbaum, Alastair Santhouse, Astrid Sehested, Ian Simmons, Walter Taal e Anja Wagner, incluindo o Grupo de Trabalho Central constituído por Charlotte Carton, D. Gareth Evans, Ignacio Blanco e Anja Wagner. Gareth Evans, Ignacio Blanco, Reinhard E. Friedrich, Rosalie E. Ferner, Said Farschtschi, Hector Salvador, Amedeo A. Azizi, Victor Mautner, Eric Legius, Claas Röhl, Sirkku Peltonen, Stavros Stivaros e Rianne Oostenbrink. O Grupo de Trabalho Central foi o principal responsável pela redacção de subsecções do texto integral das directrizes subjacentes ao manuscrito, bem como pelo desenvolvimento e edição das recomendações. Chegaram a acordo sobre as recomendações finais após a abordagem *Delphi* modificada. Os membros do Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor reviram o texto e as recomendações das directrizes subjacentes ao manuscrito. Charlotte Carton e Rianne Oostenbrink foram as principais responsáveis pela redacção do manuscrito; todos os membros do Grupo de Trabalho Central estiveram envolvidos na definição da estrutura do manuscrito e reviram e comentaram versões anteriores do manuscrito. O Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1, incluindo o Grupo de Trabalho Central, bem como os

outros participantes *Delphi* indicados nos agradecimentos, participaram no *Delphi* modificado. Todos os autores nomeados comentaram os rascunhos e concordaram com o manuscrito final.

Declaração de interesses

Todos os membros do Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1, incluindo o Grupo de Trabalho Central, forneceram declarações de divulgação sobre todas as relações que têm e que podem ser consideradas como uma potencial fonte de conflito de interesses. O Dr. Azizi comunica honorários pessoais da AstraZeneca, honorários pessoais da Hofmann, LaRoche, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Blanco comunica honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho apresentado. C. Carton comunica a existência de subvenções da EU-PEARL, a Empresa Comum da Iniciativa 2 de Medicamentos Inovadores, ao abrigo do acordo de subvenção n.º 853966, fora do âmbito dos trabalhos apresentados. O Dr. Evans comunica honorários pessoais da AstraZeneca e honorários pessoais da Springworks Therapeutics, fora do âmbito dos trabalhos apresentados. O Dr. Farschtschi não tem nada a declarar. O Dr. Ferner comunica subsídios e honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Friedrich não tem nada a declarar. O Dr. Legius comunica honorários pessoais da AstraZeneca, honorários pessoais da Springworks Therapeutics, subvenções da EU-PEARL, a Empresa Comum da Iniciativa de Medicamentos Inovadores 2 ao abrigo do acordo de subvenção n.º 853966, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Mautner não tem nada a declarar. O Dr. Oostenbrink comunica honorários pessoais da AstraZeneca, honorários pessoais da AstraZeneca, subvenções da EU-PEARL, da empresa comum Innovative Medicines Initiative 2 ao abrigo do acordo de subvenção n.º 853966, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Peltonen não tem nada a declarar. C. Röhl comunica a existência de subvenções e honorários pessoais da Novartis, subvenções da AstraZeneca, subvenções da Roche, subvenções e honorários pessoais da Pfizer, honorários pessoais da Boehringer, honorários pessoais da Ingelheim, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Salvador Hernandez comunica honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Stivaros não tem nada a declarar. O Dr. Brunet comunica honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho submetido. O Dr. Cassiman não tem nada a declarar. O Dr. Czech não tem nada a declarar. M. J. Gavarrete de León não tem nada a declarar. O Dr. Giele não tem nada a declarar. O Dr. Henley não tem nada a declarar. O Dr. Lazaro comunica ter recebido honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho apresentado. V. Lipkovskaya não tem nada a declarar. O Dr. Maher comunica outros honorários da Illumina e da MSD, fora do âmbito do trabalho apresentado. V. Martin não tem nada a declarar. O Dr. Mathijssen não tem nada a declarar. O

Dr. Opocher comunica honorários pessoais da AstraZeneca, fora do âmbito do trabalho submetido. A. E. Pires não tem nada a declarar. O Dr. Pletschko não tem nada a declarar. O Dr. Ridola não tem nada a declarar. O Dr. Rietman não tem nada a declarar. O Dr. Rosenbaum refere honorários pessoais da AstraZeneca, outros da Lonza AG, fora do âmbito do trabalho apresentado. O Dr. Santhouse não tem nada a declarar. O Dr. Sehested não tem nada a declarar. I. Simmons não tem nada a declarar. O Dr. Taal comunica a existência de subsídios da Novartis, fora do âmbito do trabalho submetido. O Dr. Van Calenbergh não tem nada a declarar. O Dr. Wagner não tem nada a declarar.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Michael J. Fisher e ao Dr. Robert Avery do Children's Hospital of Philadelphia pela sua contribuição como conselheiros do Grupo de Orientação para a Gestão do Tumor na NF1. Além disso, gostaríamos de agradecer a todos os peritos (externos) e representantes dos doentes que participaram na avaliação *Delphi* modificada: Monique Anten¹, Britt-Marie Anderlid², Juan Luis Becerra³, Anna Sophie Berghoff⁴, Didier Bessis⁵, Isabel Bielsa⁶, Ana Blatnik⁷, Martijn Broen¹, Elisabeth Castellanos³, Maurizio Clementi⁸, Hilde Dahl⁹, Chris Duff¹⁰, Juliette Dupont¹¹, Georg Ebetsberger-Dachs¹², Judith Eelloo¹³, Shruti Garg¹⁴, Chris Hammond¹⁵, Helen Hanson¹⁶, Arvid Heiberg⁹, Pablo Hernaiz Driever¹⁷, Jose Hinojosa¹⁸, Daphne Hompes¹⁹, Christina Hostalot³, Katja Hukkinen²⁰, Rona Inniss¹³, Anna Ivanova²¹, Ramunas Janavicius²², Michel Kalamarides²³, Ian Kamaly²⁴, Hildegard Kehrer-Sawatzki²⁵, John-Paul Kilday²⁶, Lisethe Meijer²⁷, Nicole Naus²⁸, Max van Noesel²⁷, Laura Papi²⁹, João Passos³⁰, Juha Peltonen³¹, Berthold Pemp⁴, Hannes Platzgummer⁴, Giorgio Porro³², Cornelia Potraz¹⁷, Minna Pöyhönen²⁰, Andrea Ros³, Jolanda Schieving³³, Marie-Therese Schmook⁴, Martin Schuhmann³⁴, Eduard Serra (Arenas)³, Tatjana Seute³², Miriam J Smith¹⁴, Inga Talvik³⁵, Emma Tham², Mary Thomas¹³, Nick Thomas¹⁵, Eva Trevisson⁸, Birute Tumiene²², Egils Valeinis²¹, Grace Vassallo³⁶, David Walker³⁷ e Pierre Wolkenstein³⁸. 1 Maastricht University Medical Center+, Maastricht, Países Baixos; 2 Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suécia; 3 Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Espanha; 4 Medical University of Vienna, Viena, Áustria; 5 University hospital of Montpellier, Montpellier, França; 6 Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanha; 7 University of Ljubljana, Ljubljana, Eslovénia; 8 University of Padua, Pádua, Itália; 9 Oslo University Hospital Rikshospitalet, Nydalen, Oslo, Noruega; 10 Wythenshawe Hospital, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; 11 Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal; 12 Kepler Universitätsklinikum, Linz, Áustria; 13 Guy's and St Thomas', NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido; 14 The University of Manchester, NHS Foundation Trust Manchester, Reino Unido; 15 Kings College Hospital, Londres, Reino Unido; 16 St George's University Hospitals, NHS Foundation Trust,

Londres, Reino Unido; ¹⁷ Charité - Universitätsmedizin, Berlim, Alemanha; ¹⁸ Sant Joan de Deu hospital, Barcelona, Espanha; ¹⁹ UZ Leuven, Leuven, Bélgica; ²⁰ The University of Helsinki, Helsínquia, Finlândia; ²¹ Riga Stradins University, Riga, Letónia; ²² Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lituânia; ²³ Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, França; ²⁴ Royal Manchester Children's Hospital, The University of Manchester, NHS Foundation Trust Manchester, Reino Unido; ²⁵ Ulm University, Ulm, Alemanha; ²⁶ Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, Reino Unido; ²⁷ Princess Maxima Center, Utrecht, Países Baixos; ²⁸ Erasmus MC, Roterdão, Países Baixos; ²⁹ Universidade de Florença, Florença, Itália; ³⁰ Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; ³¹ Universidade de Turku, Turku, Finlândia; ³² UMC Utrecht, Utrecht, Países Baixos; ³³ Radboudumc, Nijmegen, Países Baixos; ³⁴ Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Alemanha; ³⁵ Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estónia; ³⁶ St Mary's Genomic Centre for Medicine, Manchester University, NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; ³⁷ University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido; ³⁸ Henri-Mondor Hospital, APHP, UPEC, Créteil, França. Um agradecimento especial também a Verena Rosenmayr e Neeltje Huber da Universidade de Medicina de Viena, Áustria, pelo apoio à equipa psicossocial. Os autores agradecem também a Manon Engels pelo apoio logístico, pela coordenação das reuniões do comité das orientações e pela facilitação do processo de desenvolvimento das orientações, bem como a Matt Bolz-Johnson e Tom Kenny pela pesquisa bibliográfica e recuperação de evidências. Agradecem também aos seus colegas da ERN GENTURIS pelas discussões e sugestões frutuosas.

Estas directrizes foram apoiadas pela Rede Europeia de Referência sobre Síndromes Genéticas de Risco Tumoral (ERN GENTURIS). A ERN GENTURIS é financiada pela União Europeia. DGE tem o apoio do Centro de Investigação Biomédica NIHR de Manchester (IS-BRC-1215-20007).

O conteúdo destas orientações representa apenas as opiniões dos autores e é da sua exclusiva responsabilidade; não se pode considerar que reflecta as opiniões da Comissão Europeia e/ou da Agência Executiva de Consumo, Saúde, Agricultura e Alimentos (CHAFEA) e/ou da Agência de Execução da Saúde e do Digital (HaDEA) ou de qualquer outro organismo da União Europeia. A Comissão Europeia e a Agência não aceitam qualquer responsabilidade pela utilização que possa ser feita das informações nele contidas.