



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS PASSO FUNDO  
CURSO DE MEDICINA**

**RAOLI SCHEIDEMANTEL WAGNER**

**RESSECÇÃO EXTENSA DE GLIOBLASTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES  
COMO PREDITORES DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**PASSO FUNDO, RS**

**2018**

**RAOLI SCHEIDEMANTEL WAGNER**

**RESSECÇÃO EXTENSA DE GLIOBLASTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES  
COMO PREDITORES DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação  
apresentado como requisito para obtenção de grau de  
Bacharel em Medicina da Universidade Federal da  
Fronteira Sul

Orientadora Prof. Dra. Ivana Loraine Lindemann

Co-orientador Alex Roman

**PASSO FUNDO, RS**

**2018**

## **PROGRAD/DBIB - Divisão de Bibliotecas**

Wagner, Raoli Scheidemantel  
RESSECÇÃO EXTENSA DE GLIOBLASTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES  
COMO PREDITORES DO AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL / Raoli  
Scheidemantel Wagner  
-- 2018.

Orientadora: Ivana Loraine Lindemann.

Co-orientador: Alex Roman.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina,  
Passo Fundo, RS, 2018.

1. Medicina. 2. Neurocirurgia. 3. Oncologia. I.  
Lindemann, Ivana Loraine, orient. II. Roman, Alex,  
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira  
Sul. IV. Título.

**RAOLI SCHEIDEMANTEL WAGNER**

**RESSECÇÃO EXTENSA DE GLIOBLASTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES  
COMO PREDITORES DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado como requisito para obtenção de grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora Prof. Dra. Ivana Loraine Lindemann

Co-orientador Alex Roman

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: 22/11/2018

BANCA EXAMINADORA

---

Ivana Loraine Lindemann

---

Josiane Borges Stolfo

---

Vanderson Rodrigo Araujo

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a minha mãe Valéria por ser a grande responsável por chegar até aqui e por me proporcionar toda força necessária.

Gostaria de agradecer à minha namorada Carina e demais membros da família pelo apoio constante durante os momentos de estresse e dificuldades, pelo coleguismo e cumplicidade.

Agradeço enormemente a minha orientadora Ivana Loraine Lindemann pela preocupação e pelo apoio mesmo nos momentos os quais estive com dificuldades e pelo carinho de sempre como professora e como segunda mãe.

Agradeço ao professor Jairo Caovilla em especial pelas oportunidades de aprendizado e de incentivo a atualização constante com as melhores evidências científicas.

Agradeço ao meu co-orientador Alex Roman por me proporcionar contato direto com a especialidade médica a qual pretendo seguir, a Neurocirurgia, e por ser um profissional de excelência como poucos que tive a oportunidade de conhecer.

Agradeço também a equipe do INCC composta por outros dois profissionais excelentes que são Rafael Annes e Vanderson Araújo.

Agradeço muito a todos os residentes que tive contato nos hospitais, principalmente aqueles da neurocirurgia, e aos demais médicos e internos inseridos nos serviços pelas oportunidades de aprendizado.

Agradeço a todos os membros da LANC – Liga Acadêmica de Neurocirurgia do Hospital da Cidade pelos conhecimentos e amizades proporcionados.

Agradeço a todos os professores da UFFS, sem exceções, por todo conhecimento compartilhado e momentos de muito aprendizado.

Agradeço a instituição Universidade Federal da Fronteira Sul por me proporcionar uma experiência ao longo desses seis anos a qual com certeza não terei tão cedo novamente.

Agradeço a todos os meus colegas que apesar de todas as discussões ainda sim se fizeram presentes durante minha formação e foram sem dúvida essenciais.

Agradeço as instituições HSVP E HCPF, HCC e municípios da região pelos cenários de prática de qualidade.

E sem dúvida, agradeço de forma constante a todos os pacientes, amigos, funcionários e aqueles não mencionados diretamente que fizeram parte da minha jornada.

## **RESUMO INDICATIVO**

Este volume de Trabalho de Conclusão de Curso é composto de projeto de pesquisa, relatório de pesquisa, artigo científico e anexos, em conformidade com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da universidade e com o Regulamento de Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina. O trabalho foi orientado pela professora Ivana Loraine Lindemann e co-orientado por Alex Roman, sendo realizado de agosto de 2017 a novembro de 2018, como método avaliativo das disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) I e TCC II. No TCC I foi elaborado o projeto de pesquisa.

Durante o TCC II foi realizada busca nas bases de dados, seleção e análise das publicações, resultando em artigo científico de revisão sistemática que está incluso neste volume, em que é possível entender quais as melhores terapias e abordagens cirúrgicas e qual o perfil dos pacientes que se beneficiam delas frente aos glioblastomas. O artigo resultante desta pesquisa foi realizado nos moldes dos Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia, cujas normas técnicas vigentes são Vancouver.

**Palavras-chave:** Glioblastoma; Neurocirurgia; Radioterapia; Quimioterapia; Sobrevida.

## **INDICATIVE ABSTRACT**

This volume of course completion is composed of research project, research report, scientific article and annexes. The following work was supervised by professor Ivana Loraine Lindemann and co-supervised by professor Alex Roman, being held from August 2017 to November 2018, as an evaluation method of the Course Completion Work (CCT) I and CCT II disciplines, being that in the first occurred the description of the research project.

During the CCT II the planning, revision in the databases, selection and analysis of the articles was carried out, resulting in a scientific article of systematic review that is included in this volume, in which it is possible to understand the best therapies and what the profile of patients who benefit from them in the face of glioblastomas.

The article resulting from this research was carried out along the lines of the Brazilian Archives of Neurosurgery, whose current technical standards are Vancouver.

**Keywords:** Glioblastoma; Neurosurgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Survival.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	07
<b>2.</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	08
<b>2.1</b>	<b>PROJETO DE PESQUISA</b>	08
<b>2.1.1</b>	Resumo	08
<b>2.1.2</b>	Tema	08
<b>2.1.3</b>	Problema	08
<b>2.1.4</b>	Hipóteses	09
<b>2.1.5</b>	Objetivo Geral	09
<b>2.1.5.1</b>	Objetivos Específicos	09
<b>2.1.6</b>	Justificativa	09
<b>2.1.7</b>	Referencial teórico	10
<b>2.1.8</b>	Metodologia	13
<b>2.1.8.1</b>	Tipo de estudo	13
<b>2.1.8.2</b>	Local e período de realização	13
<b>2.1.8.3</b>	Bases de Dados	13
<b>2.1.8.4</b>	Limite de tempo e Idioma	13
<b>2.1.8.5</b>	Termos e Modo de Busca	13
<b>2.1.8.6</b>	Critérios de Inclusão e Exclusão	14
<b>2.1.8.7</b>	Análise dos Artigos e Extração dos Dados	14
<b>2.1.8.8</b>	Controle de Qualidade dos Artigos	15
<b>2.1.9</b>	Cronograma	16
<b>2.1.10</b>	Referências Bibliográficas	17
<b>2.2</b>	<b>RELATÓRIO DE PESQUISA</b>	19
<b>2.2.1</b>	Apresentação	19
<b>2.2.2</b>	Desenvolvimento	19
<b>2.2.3</b>	Considerações Finais	19
<b>3.</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b>	20
<b>4.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	40
<b>5.</b>	<b>ANEXOS</b>	41



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer em geral já é a segunda causa de morte em diversos países, principalmente devido à transição epidemiológica que vem ocorrendo. Os cânceres elevam os gastos dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privados (CECIL *et al.*, 2014). Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) podem ser classificados em primários ou secundários, pediátricos ou adultos, pelas células de origem ou por sua localização. Apesar de não representarem uma proporção tão expressiva dentro dos cânceres em geral, algumas classes são responsáveis por alta mortalidade e prognósticos muito reservados como, por exemplo, os gliomas difusos (SABISTON, 2015).

Os gliomas são tumores derivados das células cerebrais denominadas astrócitos. Possuem sua classificação histológica dividida em quatro categorias conforme os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os gliomas de grau III e IV apresentam características infiltrativas no parênquima cerebral normal e são denominados tumores de alto grau (SCHUPPER *et al.*, 2017). Um dos desafios primários no manejo dessas doenças é o equilíbrio entre o benefício de uma ressecção cirúrgica e os riscos neurológicos possíveis com tal intervenção (BURKS *et al.*, 2016).

O glioblastoma (grau IV) é a neoplasia primária mais comum e mais agressiva do SNC. O prognóstico é muito reservado e em geral a sobrevida é menor que um ano. Algumas características relacionadas ao paciente, como a idade, podem alterar a sobrevida dos mesmos, quando tratados precocemente (SABISTON, 2015). Segundo Zhang *et al.* (2016) a média de idade dos pacientes ao diagnóstico de glioblastoma é de 64 anos.

Na atualidade, o tratamento mais comum é uma ressecção cirúrgica extensa, associada à radioterapia e quimioterapia com temozolomida (STUPP *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2016). Ademais, é também o tratamento que apresenta os melhores resultados em relação à sobrevida global de pacientes que apresentem ao diagnóstico um *status performance* alto (SABISTON, 2015). Porém, ainda existem incógnitas sobre a melhor terapêutica, considerando o perfil epidemiológico de cada paciente, além da questão dos custos relacionados às novas tecnologias implementadas.

Tendo o exposto em vista, novos estudos e revisões acerca de tal tema são de extrema relevância para conhecimento e aperfeiçoamento dos níveis de evidência relacionados às intervenções encontradas na literatura, garantindo escolhas terapêuticas otimizadas, conforme o perfil de cada paciente, com redução dos efeitos adversos e aumento da sobrevida global.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1 Resumo**

Será realizado um estudo do tipo revisão sistemática entre janeiro e dezembro de 2018. A seleção será realizada nas bases de dados Cochrane, MEDLINE e LILACS utilizando os descritores em língua inglesa glioblastoma, neurocirurgia, radioterapia e quimioterapia, com dupla revisão individual. Os artigos incluídos na revisão compreenderão os clínicos e observacionais (coorte e caso-controle) que estudaram sobrevida global em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos diagnosticados com glioblastoma primário do encéfalo e submetidos à ressecção cirúrgica extensa isolada e/ou associada a terapias adjuvantes como quimioterapia e radioterapia. O controle da qualidade dos estudos selecionados será realizado através do sistema GRADE. Os glioblastomas proporcionam uma sobrevida global restrita aos pacientes, portanto, a definição de um esquema terapêutico eficaz, que proporcione um incremento na sobrevida global e/ou garanta qualidade de vida em vigência da doença, é de extrema importância. Ademais, definir o tratamento de escolha pode ser complexo frente às inúmeras diferenças epidemiológicas, e há a necessidade de determinar, com qualidade, dados como o número de participantes dos estudos, sexo, idade, intervenções realizadas nos estudos, tempo de acompanhamento, desfechos e suas definições, além dos dados relacionados aos resultados, sejam eles categóricos ou numéricos, com ênfase em sobrevida global dos pacientes submetidos ou não às intervenções. Com isso, determinar-se-á quais intervenções proporcionarão o benefício máximo ou o não malefício ao paciente, considerando, também, a relação com os custos do tratamento.

**Palavras-chave:** Glioblastoma; Neurocirurgia; Radioterapia; Quimioterapia; Sobrevida.

#### **2.1.2 Tema**

A incerteza acerca dos melhores tratamentos para glioblastoma primário do encéfalo em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.

#### **2.1.3 Problema**

Qual é o tratamento que proporciona maior sobrevida global aos pacientes diagnosticados com glioblastoma primário do encéfalo?

### **2.1.4 Hipóteses**

O tratamento cirúrgico com ressecção extensa oferece maior sobrevida global a pacientes com glioblastoma primário do encéfalo quando comparado ao tratamento com terapias adjuvantes.

A associação de terapias adjuvantes com tratamento cirúrgico, como radioterapia e quimioterapia, proporciona aumento da sobrevida global em paciente com glioblastoma primário do encéfalo.

O perfil do paciente com glioblastoma primário é extremamente importante para determinar a terapêutica adequada.

### **2.1.5 Objetivo geral**

Realizar revisão sistemática para analisar a sobrevida global de pacientes com glioblastoma submetidos a tratamento cirúrgico e a terapias adjuvantes.

#### **2.1.5.1 Objetivos específicos**

Determinar a sobrevida global de pacientes com glioblastoma primário do encéfalo tratados com ressecção cirúrgica extensa e associação com radioterapia e quimioterapia.

Descrever as características de pacientes e respectivos esquemas terapêuticos relacionados com os melhores desfechos.

Identificar a melhor opção terapêutica para o tratamento dos glioblastomas.

### **2.1.6 Justificativa**

As neoplasias ocupam, em muitos países, o segundo lugar no quesito mortalidade, como, por exemplo, nos Estados Unidos e Brasil, em função do aumento da longevidade, da dispersão global do uso do tabaco e dos padrões ocidentais de dieta, inatividade física e reprodução. Ademais, os custos gerais com câncer vêm aumentando exponencialmente devido ao aumento da demanda e da implementação de novas tecnologias terapêuticas (CECIL *et al.*, 2014).

No Brasil, um folder emitido pelo Tribunal de Contas da União em 2011, apresentou que o câncer é responsável por 17% das causas de morte desconhecidas no país e esse crescimento tem refletido no aumento de tratamentos ambulatoriais, das taxas de internações hospitalares e dos recursos públicos demandados para custear os mesmos. Os gastos federais com tratamentos superaram R\$ 1,9 bilhões em 2010, os quais eram em torno de R\$ 810 milhões em 2002 (BRASIL, 2011).

Sendo o glioblastoma (GBM) o tumor primário mais comum do Sistema Nervoso Central e o mais frequente nos pacientes com mais de 60 anos (BABU *et al.*, 2016), além do exposto nos parágrafos anteriores, é digno que se estabeleçam como padrão, terapias que forneçam a máxima sobrevida global aos pacientes, com redução dos *déficits* neurológicos, tendo em vista o prognóstico reservado dos mesmos e, equilibrando, com parcimônia, os custos para tais desfechos. Para tal, necessitam-se novos estudos acerca da temática no intuito de nortear os profissionais frente a suas escolhas terapêuticas e garantir qualidade de vida aos pacientes.

### 2.1.7 Referencial teórico

Os tumores do Sistema Nervoso Central apresentam ampla diversidade e são classificados conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) em sua versão mais atual no ano de 2016. São divididos em quatro grandes categorias sendo representados os tumores benignos pelos números romanos I e II e os malignos como III e IV (LOUIS *et al.*, 2016). Mesmo com tamanha diversidade celular e histológica entre os mais de 120 tipos de tumores do SNC, ainda existe pouca distinção entre os benignos e malignos (CECIL *et al.*, 2014).

Cerca de 17.000 novos tumores cerebrais primários do SNC são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, e, por isso, garante uma frequência que ultrapassa duas vezes a da doença de Hodgkin e aproximadamente um terço dos melanomas. Porém, em comparação, as metástases intracranianas são cinco vezes mais comuns que os tumores cerebrais primários (CECIL *et al.*, 2014).

Em geral a incidência de tumores cerebrais primários é mais alta em indivíduos leucodérmicos do que em melanodérmicos, e a mortalidade é mais alta em homens do que em mulheres. A incidência global de tumores cerebrais primários foi de 14,8 / 100 mil pessoas-ano entre 1998 e 2002. Os tumores encefálicos secundários superam os primários em uma relação de 10 para 1, e ocorrem em 20% a 40% dos pacientes com câncer. Estima-se 98 mil a 170 mil novos casos de metástases cerebrais diagnosticada nos Estados Unidos a cada ano (SABISTON, 2015).

No Brasil, no ano de 2016, estimaram-se 5440 novos casos de câncer do SNC em homens e 4830 em mulheres, um risco estimado de 5,50 novos casos /100 mil homens e 4,68 / 100 mil mulheres. De todos os tumores malignos no mundo, cerca de 2% correspondem ao câncer do SNC. Em termos de incidência, o câncer de SNC é o 14º tipo mais frequente em homens e 15º entre as mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, os

tumores de SNC em homens ocupam o oitavo lugar em frequência na região Sul do país (10,44 casos/ 100 mil) e o sexto entre as mulheres (8,45 casos / 100 mil) (BRASIL, 2016).

Os os tumores primários, ainda podem ser divididos em intra-axiais e extra-axiais, sendo que os intra-axiais têm origem e comprometem o tecido cerebral ou medular de forma direta, enquanto os extra-axiais, quando comprometem, geralmente estão relacionados à compressão do parênquima adjacente. A maioria dos tumores cerebrais intra-axiais primários é formada pelos gliomas, incluindo os astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. Menos frequentes são o meduloblastomas, outros tumores neuroectodérmicos e o linfoma primário do SNC. Todos esses tumores apresentam uma tendência de invadir o tecido cerebral, e nenhum deles pode, atualmente, ser excisado completamente pela cirurgia (CECIL *et al.*, 2014).

Segundo Cecil *et al.* (2014), os gliomas ocorrem em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência é entre os 20 e 30 anos de idade para os astrocitomas, 40 anos para o astrocitoma anaplásico e 55 a 60 anos para o glioblastoma. Além disso, em relação aos gliomas, 95% são esporádicos, e apenas 5% destes ocorrem em pacientes com uma história familiar de tumor cerebral.

Os astrocitomas são responsáveis por 50% dos tumores encefálicos primários, dentro dos quais os astrocitomas de grau III (anaplásicos) e os de grau IV (glioblastomas) são considerados tumores de alto grau (malignos). O GBM é o tumor encefálico primário mais comum e pode ter origem em astrocitomas de baixo grau por desdiferenciação (SABISTON, 2015).

A avaliação inicial dos tumores de SNC é realizada com exame clínico e neurológico detalhado e exames complementares de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada inicialmente pela tomografia computadorizada (TC) contrastada de crânio, complementada com ressonância magnética (RM) e espectroscopia, quando disponível. O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico da lesão obtida por biópsia estereotática ou a céu aberto baseada nos critérios de St. Anne-Mayo relacionados aos aspectos histopatológicos: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose. A classificação da OMS dos gliomas grau IV prevê lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes (BRASIL, 2014b).

Em relação ao tratamento dos tumores do SNC, a seleção deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação conforme a classificação da OMS, localização do tumor, capacidade funcional do indivíduo conforme as escalas validadas, condições clínicas e a preferência do

doente, tendo em vista a melhor abordagem com os menores riscos ou *déficits* e aumento da sobrevida com qualidade de vida (BRASIL, 2014b).

Segundo Tsitlakidis *et al.* (2010), a ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão.

Em relação ao uso de radioterapia, esta tem demonstrado papel importante no tratamento paliativo dos tumores cerebrais, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A dose média de irradiação é de 60 Grays (Gy) e o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno de imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesões pequenas, de até 4 cm e, contra-indicação para cirurgia, podem se beneficiar de radioterapia focal estereotáctica (BRASIL, 2014b).

A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. Dentre os diversos esquemas terapêuticos quimioterápicos existentes, vem ganhando destaque na última década, a temozolomida, um medicamento oral derivado da dacarbazina e que não requer metabolização hepática para produzir seu agente antineoplásico clinicamente ativo, convertendo-se diretamente no plasma. A temozolomida em associação à radioterapia nos gliomas de alto grau se mostrou ativa em relação ao placebo. Porém, ainda inexistente a demonstração de que temozolomida seja mais segura e eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos (STUPP *et al.*, 2009; HART *et al.*, 2008).

Mesmo com as várias modalidades terapêuticas desenvolvidas para os glioblastomas, a cirurgia citoredutora, seguida de radiação de raios externos com 40 Gy em todo o cérebro, mais 20 Gy na base do tumor, é considerada o procedimento padrão. A adição de quimioterápicos ainda produz uma taxa de resposta não superior a 40%. Em pacientes acima de 65 anos, o benefício conferido pela cirurgia é modesto (17 semanas após o diagnóstico seguido de radioterapia *versus* 30 semanas para cirurgia associada à radioterapia) (GREENBERG, 2013).

A extensão da ressecção cirúrgica e o volume do tumor residual nos estudos por imagem pós-operatórios exercem efeito significativo sobre o tempo de progressão tumoral e sobrevida média, porém, apesar do realce tumoral residual no pós-operatório ser um marcador de pior prognóstico (11,8 meses de sobrevida média *versus* 16,7 meses se não houver realce na RM), ainda não foi provado que, uma abordagem mais agressiva tentando remover o restante do tecido realçado, melhore a sobrevida. Tendo isso em vista, existem três fatores que

independentemente afetam a longevidade: idade do paciente (sobrevida para GBM em 18 meses é de 50% para idade inferior que 40 anos, 20% entre 40 e 60 anos, e 10% para idade superior a 60 anos), características histológicas (sobrevida média de 36 meses para astrocitoma anaplásico – grau III da OMS – e de 10 meses para glioblastoma – grau IV da OMS) e *status* do desempenho com escalas como *Karnofsky performance score* (KPS) na apresentação (com GBM, sobrevivida de 18 meses é de 34% para KPS > 70 *versus* 13 % para KPS < 60) (GREENBERG, 2013).

## **2.1.8 Metodologia**

### **2.1.8.1 Tipo de Estudo**

O estudo será do tipo revisão sistemática.

### **2.1.8.2 Local e período de realização**

O estudo será realizado na Universidade Federal da Fronteira Sul, localizada em Passo Fundo (RS), de janeiro a dezembro de 2018.

### **2.1.8.3 Bases de Dados**

As buscas serão realizadas em três bases de dados – Crochrane, MEDLINE e LILACS – e em pares de forma independente, sendo que basta um dos revisores julgar o artigo como elegível para que o mesmo seja incluído. Ao finalizar a busca em cada base, as referências duplicadas serão excluídas.

### **2.1.8.4 Limite de Tempo e Idioma**

Serão selecionados todos os artigos sem limite de temporalidade e de idiomas.

### **2.1.8.5 Termos e Modo de Busca**

Os termos utilizados para as buscas serão glioblastoma, neurocirurgia, radioterapia e quimioterapia. Os termos em inglês foram definidos a partir dos descritores retirados da Biblioteca Virtual em Saúde.

Na base de dados MEDLINE serão utilizados os descritores MeSH e todos os seus sinônimos, realizando busca com o seguinte filtro: (((("Glioblastoma"[Mesh] OR "Glioblastomas" OR "Astrocitoma, Grade IV" OR "Astrocitomas, Grade IV" OR "Grade IV Astrocytoma" OR "Grade IV Astrocytomas" OR "Glioblastoma Multiforme" OR "Giant

*Cell Glioblastoma” OR “Giant Cell Glioblastomas” OR “Glioblastoma, Giant Cell” OR “Glioblastomas, Giant Cell”)) AND (“Neurosurgery”[Mesh] OR “Neurosurgical Procedures”)) AND (“Radiotherapy”[Mesh] OR “Radiotherapies” OR “Radiation Therapy” OR “Radiation Therapies” OR “Therapies, Radiation” OR “Therapy, Radiation” OR “Radiotherapy, Targeted” OR “Radiotherapies, Targeted” OR “Targeted Radiotherapies” OR “Radiation Therapy, Targeted” OR “Targeted Radiotherapy” OR “Targeted Radiation Therapy” OR “Radiation Therapies, Targeted” OR “Targeted Radiation Therapies” OR “Therapies, Targeted Radiation” OR “Therapy, Targeted Radiation”)) AND (“Drug Therapy”[Mesh] OR “Therapy, Drug” OR “Drug Therapies” OR “Therapies, Drug” OR “Chemotherapy” OR “Chemotherapies” OR “Pharmacotherapy” OR “Pharmacotherapies”).*

Nas bases Cochrane e LILACS serão utilizados diretamente os descritores MesH em inglês (*“Glioblastoma” AND “Neurosurgery” AND “Radiotherapy” AND “Drug Therapy”*).

#### **2.1.8.6 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Serão incluídos todos os artigos originais localizados, com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados ou não) ou observacional (estudos de coorte e caso-controle), realizados em humanos, com idade maior ou igual a 18 anos, que relatem tratamento para glioblastomas primários do encéfalo utilizando cirurgia com ressecção extensa, sendo ela isolada, ou associada à radioterapia, à quimioterapia ou à combinação de ambas e, que tenham analisado como desfecho, a sobrevida global dos pacientes. Os artigos serão selecionados para leitura na íntegra nos casos em que o resumo ou o título indiquem claramente a apresentação de dados sobre sobrevida global e, nos casos em que as informações deixam dúvidas.

#### **2.1.8.7 Análise dos Artigos e Extração dos Dados**

Os artigos selecionados serão buscados em texto completo e analisados na íntegra, através da dupla revisão, com extração dos dados relevantes para esta revisão sistemática. Em caso de desacordo entre os dois revisores, um terceiro será consultado. Os dados extraídos serão:

- a) Participantes: número de participantes de cada estudo, número de participantes de cada braço do estudo (caso se aplique), idade, sexo, histórico de doenças, comorbidades, dados clínicos relevantes para situação clínica em estudo;
- b) Intervenção: descrição da intervenção e seus controles (caso se aplique) e esquema terapêutico nos braços do estudo;



- c) Métodos: tempo de acompanhamento dos pacientes, realização de randomização adequada (caso se aplique), cegamento, perdas de seguimento, interrupções precoces por benefício ou malefício;
- d) Desfechos: definição dos desfechos e seus critérios diagnósticos;
- e) Resultados: variáveis categóricas e/ou numéricas para cada desfecho e dados das análises de subgrupo com ênfase na análise de sobrevivência global.

#### 2.1.8.8 Controle de Qualidade dos Artigos

O controle da qualidade dos artigos será realizado pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), um sistema que avalia a qualidade de evidência para cada desfecho analisado, classificando-a em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. A classificação inicial da qualidade de evidência é definida a partir do delineamento dos estudos, ou seja, quando incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, a qualidade de evidência inicialmente é alta e o contrário é válido para os estudos observacionais (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2012).

A partir da classificação inicial, critérios serão definidos e o julgamento desses aspectos permitirá reduzir ou elevar o nível de evidência. Os critérios responsáveis pela elevação dos níveis de evidência são:

- a) Limitações metodológicas (risco de vieses);
- b) Inconsistência;
- c) Evidência indireta;
- d) Imprecisão;
- e) Viés de publicação.

Da mesma forma, caso o nível não tenha sido rebaixado devido aos fatores acima apresentados, a evidência procedente de estudos observacionais pode ser elevada considerando três fatores:

- a) Grande magnitude do efeito;
- b) Gradiente dose-resposta;
- c) Fatores de confusão residuais, os quais aumentam a confiança na estimativa.

Sendo assim, o GRADE caracteriza-se como um instrumento abrangente no processo de avaliação de evidências, compreendendo diversos fatores em sua análise e o foco não é apenas no delineamento dos estudos. Mesmo assim, apresenta limitações como sua complexidade na avaliação e a necessidade de um julgamento qualitativo do avaliador (BRASIL, 2014a).

### 2.1.9 Cronograma

Atividade/Mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1												
2												
3												
4												

- 1- Revisão de Literatura e Seleção dos Artigos.
- 2- Extração dos Dados dos Artigos selecionados.
- 3- Análise e interpretação dos dados.
- 4- Redação do Artigo e divulgação dos resultados.

### 2.1.10 Referências bibliográficas

- BABU, Ranjith *et al.* Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival. **Journal Of Neurosurgery**, [s.l.], v. 124, n. 4, p.998-1007, abr. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.
- BRASIL. Tribunal de Contas da União. Acórdão nº 2.843/2011. Plenário. Relator: Ministro José Jorge. Sessão de 25/10/2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 nov. 2011.
- BURKS, Joshua D. *et al.* Symptom resolution in infiltrating WHO grade II-IV glioma patients undergoing surgical resection. **Journal Of Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 31, p.157-161, set. 2016.
- CECIL, Russell L., *et al.* **Goldman's Cecil Medicine**. 24th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
- GREENBERG, Mark S. **Manual de neurocirurgia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- HART, Mike G., *et al.* Temozolomide for high grade glioma. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**. 2008 (4): CD007415.
- LOUIS, David N., *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 131, n. 6, p.803-820, 9 maio 2016.
- SABISTON, David C., TOWNSEND, Courtney M. **Sabiston Tratado de Cirurgia**: A base biológica da prática cirúrgica moderna. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier/Saunders, 2015.
- SCHUPPER, Alexander J. *et al.* Effect of Gross Total Resection in World Health Organization Grade II Astrocytomas: SEER-Based Survival Analysis. **World Neurosurgery**, [s.l.], v. 103, p.741-747, jul. 2017
- STUPP, Roger, *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **The lancet oncology**. [s.l.], v. 10, n. 5, p.459-466, may. 2009.

STUPP, Roger *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 352, n. 10, p.987-996, 10 mar. 2005.

TSITLAKIDIS A, *et al.* Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. **Journal of neurosurgery**. [s.l.], v. 122, n. 5, p.1020-1032, may. 2010

ZHANG, Chaocai *et al.* Analysis of Treatment Tolerance and Factors Associated with Overall Survival in Elderly Patients with Glioblastoma. **World Neurosurgery**, [s.l.], v. 95, p.77-84, nov. 2016.

## **2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA**

### **2.2.1 Apresentação**

O projeto de pesquisa foi concluído no mês de dezembro de 2017 conforme estabelecido no cronograma. Após a finalização do projeto se iniciou a revisão sistemática.

### **2.2.2 Desenvolvimento**

A revisão sistemática foi conduzida pelos acadêmicos Raoli Scheidemantel Wagner e Renata Guerra Casarin, em 5 etapas: Planejamento das fases do trabalho; Condução da pesquisa nas bases de dados conforme previsto em projeto; Primeira triagem a partir de título e resumo; Segunda triagem a partir da leitura dos artigos na íntegra utilizando os critérios de inclusão e exclusão; Análise e controle de qualidade dos artigos pelo sistema GRADE; e Divulgação dos resultados obtidos.

O trabalho foi realizado em paridade como descrito acima, de forma independente e não houve casos discordantes para necessidade de um terceiro avaliador. Antes de iniciar a busca dos artigos, foram realizadas algumas modificações, não previstas nos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que tinham incluído tumores diferentes do glioblastoma na amostra e quando não eram localizados supra tentorialmente, foram excluídos do estudo. Os artigos que incluíram recidivas de tumores ou qualquer outra situação diferente do diagnóstico primário também foram excluídos.

Após as alterações, a busca dos artigos nas bases de dados foi realizada a partir do final de agosto de 2018, muito após o período previsto. Logo após a seleção dos artigos para a revisão, conduziu-se a análise de qualidade dos estudos e posterior extração dos dados. A análise de cada artigo se estendeu ao longo dos meses de outubro e novembro, com finalização na metade de novembro.

### **2.2.3 Considerações finais**

O presente estudo não conseguiu atingir o objetivo de realização de metanálise, uma vez que os artigos foram heterogêneos em relação aos delineamentos e desfechos. Ademais, o cronograma não foi seguido rigorosamente e algumas alterações nos critérios foram necessárias, porém não houve outras intercorrências durante a aplicação da revisão sistemática e seus demais objetivos foram alcançados com êxito.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

## RESSECÇÃO EXTENSA DE GLIOBLASTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES COMO PREDITORES DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

EXTENT RESECTION OF GLIOBLASTOMAS AND ADJUVANT THERAPIES AS  
PREDICTORS FOR INCREASING OVERALL SURVIVAL: SYSTEMATIC REVIEW

Raoli Scheidemantel Wagner<sup>1</sup>, Alex Roman<sup>2</sup>, Ivana Loraine Lindemann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Neurocirurgião, Hospital São Vicente de Paulo e Hospital da Cidade de Passo Fundo – Passo Fundo (RS), Brasil.

<sup>3</sup>Doutora em Ciências da Saúde; docente pela Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo (RS), Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** Glioblastoma multiforme é o tumor maligno primário mais comum do encéfalo, apresenta evolução rápida e agressiva e, geralmente resulta em morte antes de um ano do diagnóstico. A necessidade de definir terapias que garantam maior sobrevida com qualidade a esses pacientes é essencial. **Material e Métodos:** No período de janeiro de 2017 e novembro de 2018 foi realizada revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e LILACS com os buscadores e seus sinônimos glioblastoma, neurocirurgia, radioterapia, quimioterapia e sobrevida. Foram encontrados 157 artigos dos quais 26 foram incluídos na revisão. **Resultados:** A maioria dos estudos apresentou delineamento de coorte retrospectiva, sendo que 10 incluíram pacientes acima de 65 anos. A máxima ressecção cirúrgica possível, com aplicação do regime Stupp como terapia adjuvante, ainda é a melhor opção para todos os perfis de pacientes, porém recomenda-se avaliar o estado clínico direcionando terapias individualizadas. Outros tratamentos citados necessitam de mais estudos para sua melhor avaliação. Pacientes jovens apresentam maior benefício na maioria das vezes, quando comparados aos idosos. **Conclusão:** Devido ao baixo poder estatístico dos estudos, recomenda-se novas revisões e estudos clínicos para definir terapias adequadas aos pacientes com glioblastoma.

**Palavras-chave:** Glioblastoma; Neurocirurgia; Radioterapia; Quimioterapia; Sobrevida.

## ABSTRACT

**Objectives:** Glioblastoma multiforme is the most common primary malignant tumor of the brain and presents rapid and aggressive evolution usually resulting in death within a year of diagnosis. The need to define therapies that guarantee higher quality survival to these patients is essential and very poorly defined in the literature. **Methods:** Between January 2017 and November 2018 a systematic review was performed on the MEDLINE, Cochrane and LILACS databases with the search terms and their synonyms glioblastoma, neurosurgery, radiotherapy, chemotherapy and survival. We found 157 articles of which 26 were included in the review. **Results:** Most of the studies presented retrospective cohort designs, of which 10 were related to patients over 65 years of age. The maximum possible surgical resection with application of the Stupp regimen as an adjuvant therapy is still the best option for all patient profiles, but it is recommended to evaluate the clinical status by directing individualized therapies. Other treatments cited require further studies for their best evaluation. Young patients have greater benefit in many cases when compared to the elderly. **Conclusion:** Due to the low statistical power of the studies, new reviews and clinical studies are recommended to define adequate therapies for patients with glioblastoma.

Keywords: Glioblastoma; Neurosurgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Survival.

## INTRODUÇÃO

Glioblastoma (GBM) é o tumor maligno primário mais comum no encéfalo, compreendendo aproximadamente metade dos casos diagnosticados em de adultos.<sup>(1)</sup> É mais comumente diagnosticado em indivíduos acima dos 65 anos e responsável por mais de 6000 mil novos casos de GBM nos Estados Unidos no ano de 2016.<sup>(2)</sup> Muitos estudos vem sendo elaborados no contexto desse tumor, que é extremamente agressivo, porém a maioria exclui pacientes acima dos 65 anos.<sup>(3)</sup>

As melhores terapias são incertas e várias delas são aplicadas diariamente. O tratamento cirúrgico é considerado a primeira linha para pacientes com GBM <sup>(4)</sup>, porém muito ainda se discute sobre a extensão da ressecção.

Em relação às terapias adjuvantes, determinar uma terapia ideal é muito difícil devido à falta de evidência da maioria das opções. Quimioterapia (QT) isolada<sup>(5,6)</sup>, radioterapia (RT) isolada<sup>(7)</sup> e quimioradioterapia (QRT) concomitantes<sup>(8)</sup>, são as mais discutidas na literatura e

variam muito nos resultados conforme o desenho de cada estudo. Um dos mais importantes estudos sobre terapias adjuvantes em pacientes com GBM, um ensaio clínico randomizado, foi realizado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e pelo *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) e publicado em 2015, mostra que RT concomitante ao uso de temozolamida e, posteriormente, ciclos de temozolamida intermitentes, aumentam a sobrevida de 12,1 meses para 14,6 meses quando comparados com RT isolada.<sup>(3)</sup>

Sendo assim, este trabalho de revisão sistemática objetiva demonstrar o que os estudos têm encontrado em seus desfechos em relação à sobrevida global nos pacientes com GBM, que realizaram cirurgia de ressecção extensa e terapias adjuvantes e, se existe consistência em alguma das terapias executadas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas buscas por dois revisores individualmente, nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e LILACS, utilizando os descritores glioblastoma, neurocirurgia, radioterapia e quimioterapia, com filtro para estudos com humanos e idade maior que 18 anos, em qualquer idioma e sem limite de temporalidade. Na base MEDLINE os termos e todos os sinônimos foram utilizados conforme os descritores Mesh: (((("Glioblastoma"[Mesh] OR "Glioblastomas" OR "Astrocytoma, Grade IV" OR "Astrocytomas, Grade IV" OR "Grade IV Astrocytoma" OR "Grade IV Astrocytomas" OR "Glioblastoma Multiforme" OR "Giant Cell Glioblastoma" OR "Giant Cell Glioblastomas" OR "Glioblastoma, Giant Cell" OR "Glioblastomas, Giant Cell")) AND ("Neurosurgery"[Mesh] OR "Neurosurgical Procedures")) AND ("Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiotherapy, Targeted" OR "Radiotherapies, Targeted" OR "Targeted Radiotherapies" OR "Radiation Therapy, Targeted" OR "Targeted Radiotherapy" OR "Targeted Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies, Targeted" OR "Targeted Radiation Therapies" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation")) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR "Chemotherapy" OR "Chemotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "Pharmacotherapies").

Nas bases Cochrane e LILACS foram utilizados diretamente os descritores MesH em inglês ("Glioblastoma" AND "Neurosurgery" AND "Radiotherapy" AND "Drug Therapy").



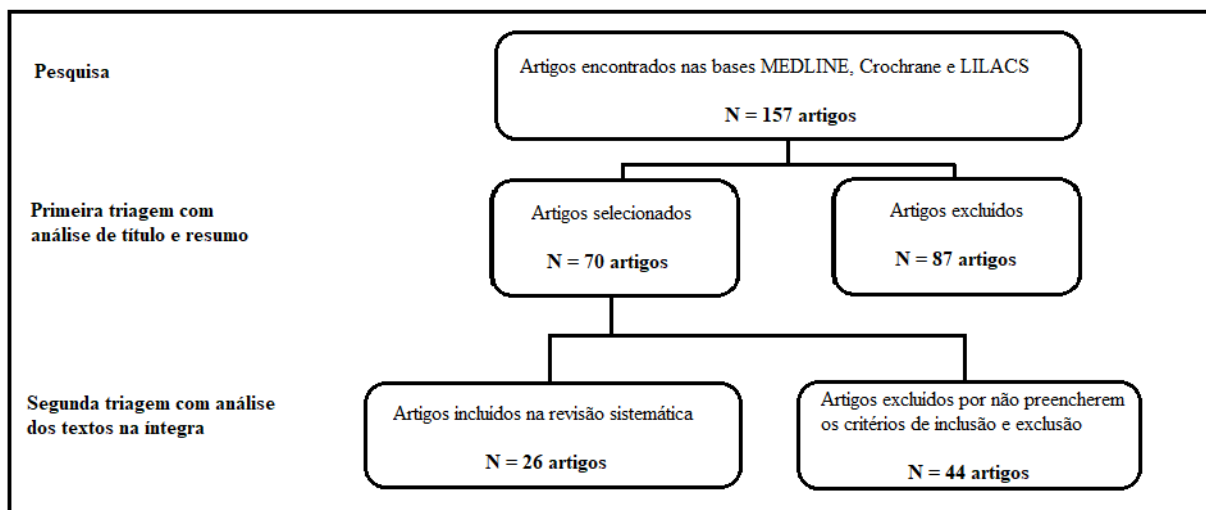
Os artigos obtidos através dessa busca foram selecionados em uma primeira triagem conforme a relevância através de seu título e resumo. Necessariamente os artigos selecionados nessa primeira triagem precisavam apresentar no título ou resumo dados sobre análise de sobrevida global dos pacientes. Nos casos de dúvida os estudos também eram incluídos.

A partir da segunda triagem, os artigos foram selecionados para leitura na íntegra, análise e extração dos dados. Esta fase foi conduzida utilizando-se os critérios de inclusão e de exclusão definidos: artigos originais, com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados ou não) ou observacional (estudos de coorte e caso-controle), realizados em humanos, com idade maior ou igual a 18 anos, que relatassem tratamento para glioblastomas primários do encéfalo utilizando cirurgia com ressecção extensa, sendo ela isolada, ou associada à radioterapia, à quimioterapia ou à combinação de ambas e, que tivessem analisado como desfecho, a sobrevida global.

Para controle de qualidade dos artigos utilizou-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), nos quais os estudos foram classificados em quatro categorias: alto, moderado, baixo ou muito baixo.

## RESULTADOS

No total, 157 artigos foram identificados na pesquisa, sendo um duplicado. Foram 138 na base MEDLINE, 16 na base Cochrane e 03 pela LILACS. Dentre os 156 artigos para triagem inicial, através do título e resumo, conforme relevância e critérios, foram selecionados 70 para leitura na íntegra e, por fim, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 26 artigos, conforme fluxograma abaixo (**Figura 1**).



### **Figura 1 - Fluxograma da Seleção dos Artigos.**

No controle de qualidade dos artigos pelo sistema GRADE, nenhum recebeu qualificação como alto devido à pequena quantidade de delineamentos de ensaios clínicos randomizados, cegos e que apresentassem poucos vieses ou alterações na amostra. Quatro estudos receberam grau de qualificação moderado, sendo todos observacionais de coorte, porém apresentando desenhos bem elaborados, alguns prospectivos e sem grandes vieses aparentes à análise. Nenhum estudo recebeu grau muito baixo.

### **Análise dos Estudos:**

Sabe-se que o glioblastoma multiforme (GBM), incluído nos gliomas grau IV pela Organização Mundial da Saúde, é o tumor mais comum e mais maligno dos tumores primários do cérebro nos adultos<sup>(9)</sup> e que terapias adjuvantes incluindo radioterapia (RT) associada ao uso de quimioterapia (QT) com temozolamida como apresentado por Stupp *et al.*<sup>(3)</sup>, melhoram consideravelmente a sobrevida dos pacientes levando em conta algumas características específicas como idade, performance *status* do paciente e abrangência da ressecção cirúrgica. Os estudos abaixo se apresentam resumidamente na **Tabela 1**.

O estudo de Eulate-Beramendi *et al.*<sup>(10)</sup>, uma coorte retrospectiva, avaliou 81 pacientes com mais de 70 anos divididos em dois grupos através do Karnofsky performance *status* (KPS) entre KPS menor que 70 e maior que 70. Além disso, dividiu para análise, dois grupos, sendo que um recebeu tratamento ótimo (ressecção total ou subtotal seguida de radioterapia) e outro, tratamento sub-ótimo (biópsia isolada, biópsia seguida de radioterapia e cirurgia isolada). A média de sobrevida no estudo foi de 05 meses e o único fator pré-operatório associado independentemente com redução da sobrevida foi KPS menor que 70. Nesse estudo não foram encontradas evidências de pior prognóstico devido à idade. Na análise, aqueles submetidos à ressecção total, apresentaram 06 meses de sobrevida global comparado com 03 meses no grupo submetido à biópsia. A terapia cirúrgica agressiva e RT adjuvante devem ser consideradas em pacientes com KPS maior que 70.

Brzowska *et al.*<sup>(11)</sup> acompanharam, ao longo de dois anos, 181 pacientes com GBM, a maioria homens, com média de 50 anos, submetidos à cirurgia de ressecção extensa. Para análise os grupos foram divididos naqueles que receberam apenas RT após cirurgia (n=50) e aqueles que receberam radioterapia associado à temozolamida (n=131). A sobrevida global e tempo livre de doença foram significativamente maiores no grupo que recebeu quimioradioterapia (QRT) (9,8 meses) do que RT isolada (6,4 meses). Além disso, os autores

evidenciaram que a presença de tumor residual após cirurgia não radical, é fator significativo na redução da eficácia da terapia adjuvante com temozolamida.

Da mesma forma, Abhinav *et al.* <sup>(12)</sup> realizaram uma coorte retrospectiva que avaliou 59 pacientes também submetidos à cirurgia, RT isolada e QRT com uso da temozolamida. A média da sobrevida global foi de 7,2 meses. Foi identificado também o *status* MGMT, sendo que 60% dos pacientes apresentavam ME MGMT, em que o gene MGMT é metilado, ou seja, apresenta diminuição de sua expressão tumoral e, portanto, apresenta melhor efeito do agente alquilante da temozolamida. No estudo a presença de ME MGMT não foi associada com aumento de sobrevida e o uso de temozolamida foi o único fator relacionado com melhores desfechos.

Akiyama *et al.* <sup>(13)</sup> avaliaram 54 pacientes com média de idade de 61,5 anos, retrospectivamente, dos quais 29 foram submetidos à cirurgia com implantação intracavitária de carmusine (BCNU wafer) seguido do uso QRT padrão (temozolamida, regime Stupp) e adição de bevacizumab. Os 25 restantes, que não receberam BCNU wafer, foram o grupo controle. A média de sobrevida global foi significativamente maior no grupo intervenção que no grupo controle (24,2 meses vs. 15,3 meses). Os pesquisadores acreditam que a diferença no resultado esteja relacionada à sinergia dos agentes antitumorais associados ao antagonista de crescimento endotelial vascular (bevacizumab).

O estudo de Amsbaugh *et al.* <sup>(14)</sup> avaliou, retrospectivamente, a *National Cancer Database – USA* incluindo pacientes com GBM, com mais de 70 anos e que após procedimento de ressecção cirúrgica, receberam radioterapia isolada, quimiorradioterapia, quimioterapia isolada ou ainda tratamento paliativo. Nessa análise foram incluídos 14.866 pacientes, dos quais 55,2% receberam QRT, 26,6% não receberam terapias adjuvantes, 13,9% receberam RT isolada e 4,4% receberam QT isolada. A média de sobrevida global no estudo foi de 6,3 meses. Na análise aos tratamentos adjuvantes aqueles que receberam QRT apresentaram sobrevida de 9,2 meses comparados com 5,3 na RT isolada, 4,7 na QT isolada e 3,4 meses naqueles que não receberam terapia adjuvante. Os pesquisadores concluíram que os pacientes mais jovens apresentam maior recomendação de receber terapia combinada e que essa predileção diminui conforme aumenta a idade dos pacientes. Recomendam considerar terapia combinada sempre com base na clínica e na idade do paciente.

Behm *et al.* <sup>(15)</sup> desenvolveram uma análise do uso da temozolamida concomitante com radioterapia em pacientes acima de 65 anos comparados com o uso isolado de RT, apesar da amostra incluir pacientes maiores de 18 anos. Dos 293 pacientes incluídos, 103 receberam RT isolada e 190, a QRT com temozolamida. Na comparação entre o grupo com mais de 65

anos, RT isolada apresentou média de sobrevida de 3,6 meses versus 8,7 do que utilizou QRT. A sobrevida em cada grupo diminuiu mais conforme se avaliou a amostra pareada por idade, revelando redução importante na sobrevida acima dos 70 anos. A conclusão foi de que, independente da idade do paciente, a terapia combinada apresenta melhores desfechos quando comparada com radioterapia isolada em pacientes idosos.

Brande *et al.* <sup>(16)</sup> realizaram uma coorte prospectiva com pacientes acima dos 65 anos, que foram distribuídos após cirurgia, em 3 grupos. Um recebeu RT isolada, outro QRT utilizando procarbazine, lomustine e vincristine (PCV) e o terceiro recebeu QRT com temozolamida. Para inclusão nos estudos, além da idade, os pacientes precisavam apresentar um KPS > 60 e doença residual pós-cirúrgica ser menor que 2cm. A média de idade foi de 69 anos e de KPS foi 80. A sobrevida global foi de 12,5 meses. O estudo revelou que os pacientes que fizeram uso de QRT com temozolamida apresentaram maior sobrevida quando comparados aos pacientes que receberam RT isolada. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes que receberam QRT com PCV e RT isolada, nem naqueles que receberam QRT PCV comparados à temozolamida. O único fator preditor de melhores desfechos em relação às características dos pacientes foi o KPS.

Já Briceño, Calderon e Sotelo <sup>(17)</sup> utilizaram cloroquina comparando com grupo tratado idênticamente, porém sem quimioterápico. O tratamento padrão no estudo foi carmustine associado à RT. Os pacientes incluídos foram os maiores de 18 anos, que sobreviveram por no mínimo 06 semanas após ressecção cirúrgica extensa (n=123), dentre os quais 41 foram do grupo intervenção e 82 do grupo controle. A média de sobrevida nos pacientes do grupo intervenção foi de 18 meses e de 08 meses para o grupo controle. Portanto, o grupo que recebeu cloroquina apresentou sobrevida significativamente maior que o grupo controle.

Na casuística de Chaichana *et al.* <sup>(18)</sup>, 129 pacientes maiores de 65 anos (média de idade de 73 anos no momento da cirurgia) submetidos à cirurgia, QTR e uso de carmusine wafers, apresentaram média de sobrevida de 7,9 meses. Foram avaliados os fatores pré-operatórios, independentemente relacionados à redução de sobrevida, tais como KPS<80, doença pulmonar obstrutiva crônica, déficit motor, de linguagem e cognitivo e, tamanho do tumor maior que 4 cm. Os grupos que apresentavam 0 a 1 fatores de risco pré-operatórios apresentaram 9,2 meses de sobrevida contra 5,5 naqueles com 2-3 fatores e 4,4 meses naqueles com 4-6 fatores.

Chaichana *et al.* <sup>(19)</sup> também apresentaram análise retrospectiva de 84 pacientes submetidos à cirurgia de ressecção extensa e avaliaram se a proporção de ressecção do tumor

está relacionada com melhor desfecho de sobrevida. A média pré e pós-operatória do volume do tumor foi de 27 e 0,9 cm<sup>3</sup>, respectivamente. Na análise, apenas o volume de tumor residual e a extensão da ressecção foram independentemente associados como fatores influenciadores na sobrevida e com a recidiva. O valor ótimo para aumento de sobrevida foi um volume de tumor residual menor que 2 cm<sup>3</sup> e um extensão de ressecção maior que 95%.

Ciammella *et al.*<sup>(20)</sup> realizaram uma coorte retrospectiva avaliando a utilização da RT hipofracionada em pacientes com mais de 18 anos, KPS > 60, sem história de irradiação prévia, submetidos à cirurgia e seguidos ou não com uso de temozolamida. A média de idade dos pacientes foi de 64,5 anos e, o KPS médio foi de 80. Dos pacientes incluídos no estudo, 38 foram submetidos à máxima ressecção tumoral, 14 subtotal e 15, biópsia. Da amostra 27 pacientes receberam temozolamida após a RT. A média de sobrevida no estudo foi de 13,4 meses utilizando-se de RT hipofracionada, mostrando que, comparado com outros estudos reportados na literatura, o uso desta modalidade de terapia adjuvante é eficiente e reduz a toxicidade induzida nos pacientes.

No ensaio clínico não-randomizado, não cego, realizado por Baumann *et al.*<sup>(21)</sup> que avaliou 44 pacientes com GBM e o uso de talidomida e temozolamida no pós-operatório, os participantes foram divididos dois grupo: um recebeu terapia combinada com talidomida e temozolamida (n=25) e o outro talidomida isolada (n=19). Os dois grupos apresentaram diferença de idade considerável, 48 anos para o primeiro e 57 para o segundo, porém foram estatisticamente uniformes tanto em relação à extensão da ressecção, quanto no KPS. A média de sobrevida no grupo da terapia combinada foi de 103 semanas, enquanto no grupo de talidomida isolada foi de 63 semanas. Acredita-se que o efeito sinérgico entre talidomida e temozolamida seja benéfico nos desfechos relacionados com sobrevida. Este estudo, porém, utilizou talidomidas doadas por uma empresa alemã.

Connon, Rosenthal e Drummond<sup>(22)</sup> realizaram um estudo retrospectivo avaliando pacientes com mais de 80 anos diagnosticados e tratados para GBM. Foram identificados 40 pacientes no período, com média de idade de 82 anos, média de 2 na escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e 3 na escala *American Society of Anesthesiologist* (ASA). Dos 40 pacientes, 33% receberam ressecção extensa e apenas 15% receberam QRT após a cirurgia. A média de sobrevida foi 4,7 meses. Dos 28 pacientes que sobreviveram menos de 06 meses, 06 foram submetidos à biópsia isolada, 03 à biópsia e terapia adjuvante e, a maioria restante (15), submetidos apenas à cirurgia. Este estudo mostrou que os pacientes com mais de 80 anos podem ser candidatos a cirurgias mais agressivas e terapias adjuvantes, apresentando desfechos semelhantes àqueles com idade entre 70-79 anos. Deve-se ter cuidado

com o quadro clínico do paciente e priorizar a qualidade de vida optando pela melhor terapia possível.

Dea *et al.*<sup>(23)</sup> apresentaram uma coorte retrospectiva com 127 pacientes, maiores de 18 anos, diagnosticados com GBM. O objetivo foi avaliar a relação entre ressecção extensa do tumor e sobrevida. A média de idade ao diagnóstico foi de 60,5 anos e a média de sobrevida no estudo foi de 271 dias, com uma média de extensão da ressecção de 65%. Da amostra, 41 pacientes foram submetidos à biópsia e apresentaram média de sobrevida de 121 dias. Com 2-50% de volume tumoral ressecado foram 11 pacientes, com sobrevida média de 292 dias, de 51-75%, 24 pacientes com sobrevida de 290 dias, de 76-90%, 19 pacientes com sobrevida de 312 dias e, entre 91-100% de ressecção, 27 pacientes com média de sobrevida de 519 dias. Sendo assim, os pesquisadores determinaram que ressecções de mais de 90% do volume tumoral são responsáveis por aumentar consideravelmente a sobrevida dos pacientes, ou seja, a máxima ressecção tumoral associado à QRT adjuvante e QT de resgate nas recorrências, promove benefício nos desfechos relacionados à sobrevida.

Em coorte retrospectiva, Ening *et al.*<sup>(24)</sup> avaliaram os fatores de risco relacionados com sobrevida de 233 pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de GBM. Parâmetros como idade, sexo, comorbidades, KPS, características tumorais e de tratamento foram avaliados. Em relação às complicações, 199 pacientes apresentaram 281 eventos, sendo destes 90 neurológicos, 174 clínicos e 17 cirúrgicos. Na análise estatística foi observado que localização eloquente do tumor, idade, KPS<70 e terapia diferente do padrão de QRT com temozolamida, são fatores de risco para complicações. A média de sobrevida foi de 9,5 meses e a presença de complicações foi significativamente associada com redução da sobrevida.

Fiorica *et al.*<sup>(25)</sup> apresentaram uma coorte retrospectiva com 42 pacientes maiores de 65 anos objetivando segurança e eficácia do uso de terapia adjuvante com RT concomitante com uso de temozolamida. Da amostra, 36 pacientes foram submetidos à cirurgia, 23 à cirurgia radical, 13 ressecção subtotal e 06 biópsias. A média de idade foi de 71,3 anos. A sobrevida média foi de 10,2 meses, com sobrevida global, aos 06 e 12 meses de acompanhamento, de 81,9% e 27,8%, respectivamente. Durante o tempo de acompanhamento houve 10 eventos de toxicidade hematológica. O uso de terapias adjuvantes combinadas com uso da temozolamida deve ser encorajada em pacientes idosos devido aos resultados serem semelhantes aos encontrados na literatura em pacientes com menos de 65 anos.

Yaneva *et al.*<sup>(26)</sup> realizaram uma coorte prospectiva com 179 pacientes diagnosticados com GBM, dividindo-os em dois grupos: o grupo intervenção que recebeu RT e QT com temozolamida e o grupo controle, com RT isolada. A radioterapia utilizada foi padrão com 60

Gy fracionados em 5 aplicações de 2 Gy semanais. Da amostra 44 pacientes foram submetidos ao uso de temozolamida na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> associado à RT. Os 135 restantes receberam apenas RT. Todos os pacientes receberam corticosteroides. No grupo controle a média de sobrevida foi de 15,4 meses, a extensão cirúrgica e o KPS foram fatores significativamente associados à sobrevida deste grupo. O grupo intervenção apresentou sobrevida de 14,8 meses e, a idade foi considerada fator associado à sobrevida nesse grupo. Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre os dois grupos. Os fatores preditores de sobrevida foram menor idade, bom KPS, e quando possível, a máxima ressecção cirúrgica. Em pacientes com menos de 45 anos, com KPS 100%, QRT com temozolamida apresentou maiores chances de aumentar a sobrevida.

Gauden *et al.*<sup>(27)</sup> apresentaram coorte retrospectiva de 31 pacientes com GBM submetidos à cirurgia e QRT com uso de temozolamida. A média de idade dos participantes foi de 62 anos. A sobrevida média foi de 17 meses, com 48% dos pacientes vivos após 01 ano da intervenção e 16% após 02 anos. A sobrevida média nos pacientes submetidos à cirurgia com ressecção máxima foi de 33 meses, comparado com 15 meses nos pacientes que realizaram ressecção subtotal e 09 meses naqueles que realizaram biópsia. Ou seja, a ressecção máxima associada à QRT com temozolamida apresenta os melhores desfechos relacionados à sobrevida.

Han *et al.*<sup>(28)</sup> realizaram coorte retrospectiva que avaliou o tempo de início da terapia adjuvante com QRT e sua influência na sobrevida. Foram selecionados 198 pacientes, maiores de 18 anos, diagnosticados com GBM e que receberam QRT com temozolamida e algum agente experimental (enzastaurin, erlotinib, bevacizumab). Os pacientes foram alocados em 03 grupos: o primeiro iniciou QRT menos de 30 dias após a cirurgia (100 pacientes), no segundo a QRT foi iniciada entre 30-34 dias (48 pacientes) e no terceiro, em um período maior que 34 dias após a cirurgia (50 pacientes). Na análise, um pequeno período de espera para iniciar QRT com temozolamida (30-34 dias) após a cirurgia foi associado com sobrevida prolongada quando comparado com início precoce (<30 dias) (HR 0,47, p<0,001). O início da terapia após 34 dias da cirurgia não resultou em aumento da sobrevida comparado com início precoce (HR 0,76, p=0,14).

Na coorte retrospectiva de Mangiola *et al.*<sup>(29)</sup> foram incluídos 34 pacientes com 65 anos ou mais, submetidos à cirurgia, RT, QRT ou ainda, radio-imunoterapia. A média de idade no estudo foi de 70 anos e, a média de sobrevida de 10,5 meses. O KPS médio pré-cirúrgico e pós terapia adjuvante, foi de 75 e 82, respectivamente. Em análise, a sobrevida de pacientes submetidos à ressecção total versus parcial foi maior (13 vs. 4 meses). Os pacientes que

receberam RT, QRT e radio-imunoterapia apresentaram sobrevida média de 21 meses, comparados àqueles que receberam RT e QRT com sobrevida média de 18 meses e 07 meses para aqueles que receberam isoladamente RT.

Minniti *et al.*<sup>(30)</sup> avaliaram 32 pacientes com mais de 70 anos em uma coorte prospectiva, após serem submetidos à cirurgia completa ou parcial e com posterior RT e QRT com temozolamida. Foram utilizados também critérios de inclusão de KPS >70 e bom estado neurológico. A média de idade foi de 73,6 anos, com KPS médio de 80 antes da radioterapia. A média de sobrevida global foi de 10,6 meses. Sobrevida com 06 meses foi de 91% e com 12 meses de 37%. Pacientes idosos, com bom KPS e bom estado neurológico, têm se beneficiado do uso de terapias mais agressivas.

Oh *et al.*<sup>(31)</sup> realizaram estudo de coorte retrospectiva com 301 pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia, RT e QRT. No estudo, os pacientes foram divididos em 2 grupos, com mais de 65 anos (n=67) e abaixo de 65 anos (n=234). A média de idade dos pacientes foi de 52 anos, no grupo idoso 70,4 vs. 46,7 no grupo jovem. A média do KPS no grupo acima de 65 anos foi de 78,5, comparado com 83,5 no grupo mais jovem. Da amostra 30 pacientes receberam tratamento paliativo após a cirurgia. Receberam RT isolada 60 pacientes após tratamento cirúrgico. Ainda, 225 pacientes receberam QRT com temozolamida. Os autores observaram que a média de sobrevida dos pacientes foi 15 meses. Em comparação com o grupo jovem que apresentou sobrevida média de 16,5 meses, o grupo de idosos teve piores desfechos, apresentando uma sobrevida de 12 meses. A sobrevida média de todos os pacientes que foram submetidos à QRT com temozolamida foi de 18,3 meses. Não foi observada diferença entre o grupo de idosos e jovens. Por fim, tipo de ressecção e extensão de infiltração do tumor, foram relatados como fatores prognósticos.

Rapp *et al.*<sup>(32)</sup> estudaram uma coorte retrospectiva com 85 pacientes, média de idade de 59 anos. Os pacientes foram submetidos à cirurgia e divididos em 2 grupos, onde um recebeu RT seguida de temozolamida intermitente (TMZi) - 42 pacientes - e o segundo recebeu RT concomitantemente com temozolamida (TMZc) e após TMZi - 43 pacientes. Durante a análise identificou-se que KPS e idade pré-operatória não apresentaram influência na sobrevida. Dos tumores avaliados, 40% apresentaram MGMT positivo, porém sem correlação com sobrevida. Na comparação entre os grupos, MGMT, idade, extensão da ressecção e KPS não apresentaram diferença significativa. A média de sobrevida no grupo RT+TMZi foi de 16,6 meses e no grupo RT/TMZc+TMZi foi de 20,6 meses, porém a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.



No estudo de caso-controle conduzido por Rhee *et al.*<sup>(33)</sup>, comparando 59 pacientes que após cirurgia receberam RT, seguida de QT com temozolamida (intervenção) e 60 pacientes que após cirurgia receberam RT e QT com nitrosureia (grupo controle), a média de idade dos pacientes foi de 48 anos. No grupo intervenção a sobrevida média foi de 18,2 meses comparados com 14,5 meses no grupo controle, o que evidenciou maior sobrevida comparado com o tratamento base com nitrosureia.

Rigamonti *et al.*<sup>(34)</sup> revisaram dados de 151 pacientes, com mais de 65 anos, tratados para GBM com cirurgia, RT e QRT. A média de idade foi de 72,4 anos e, a média de sobrevida foi de 10,1 meses. A maior sobrevida foi correlacionada com idade 65-70 anos, KPS>70, QRT com temozolamida após cirurgia. O estudo sugere que os pacientes idosos com boas condições clínicas sejam submetidos à cirurgia de ressecção extensa e terapia adjuvante com RT e QT com temozolamida.

Rapp *et al.*<sup>(35)</sup> realizaram uma coorte retrospectiva com 189 pacientes submetidos à cirurgia e RT e QRT com temozolamida. Cirurgia cito redutora foi realizada em 176 pacientes (sendo 116 com ressecção total), 60 com ressecções incompletas e 13, com biópsia. A média de sobrevida foi de 19 meses e, o tempo médio de início da RT a partir da cirurgia, foi de 04 semanas. Em comparação com o estudo base, publicado por Stupp *et al.*<sup>(2)</sup>, os pesquisadores explicam a diferença entre a sobrevida média devido a maior taxa de biópsias no primeiro: 17% vs. 7%. Apesar das diferenças, a terapia para GBM de acordo com o regime Stupp ainda deve ser seguida devido aos melhores resultados comparados com outros tipos de terapias relatadas na literatura.

## **DISCUSSÃO**

Os pacientes diagnosticados com glioblastoma em geral apresentam sobrevida menor que um ano, alguns em situações mais favoráveis morrem dentro de 02 anos<sup>(9)</sup>. Discutir a terapia ideal é garantir aos pacientes e seus familiares o tratamento de melhor evidência e disponibilidade da atualidade, prolongar sobrevida global e sobrevida livre de doença com os menores riscos ao paciente e manter a atualização profissional de forma constante.

Nos últimos anos, a terapia adjuvante com RT e QT com uso de temozolamida tem sido considerada a terapêutica padrão após o ensaio clínico realizado por Stupp e EORTC/NCIC<sup>(3)</sup>. Desde então, diversos comparativos vêm sendo realizados na literatura. No entanto, pacientes acima de 70 anos foram excluídos desse trabalho considerado um dos mais impactantes em relação ao GBM nos últimos anos.

Dos 26 estudos analisados nesta revisão, 10 apresentavam análise com pacientes com mais de 65 anos, faixa etária com a maior incidência de glioblastomas<sup>(3,9)</sup>, sendo 09 coortes retrospectivas e uma coorte prospectiva. A maioria dos estudos realizados nessa população evidenciaram bons desfechos de sobrevida nos pacientes submetidos a cirurgias com ressecção agressiva e terapias adjuvantes com RT e QT com uso de temozolamida, o que já vinha sendo apresentado em estudos anteriores<sup>(36)</sup>.

Muitos estudos têm demonstrado fatores pré-operatórios de pior ou, de melhor prognóstico, tais como idade, KPS, extensão da ressecção e comorbidades. Em relação à revisão, vários relatam que o KPS médio maior que 60-70 já é considerado como um fator de melhor prognóstico para os pacientes<sup>(10,16,18,20,26,29,30,34)</sup>. Dos estudos revisados dois não apresentaram o KPS como fator preditor de melhor desfecho<sup>(21,32)</sup>. Na análise para idade apenas o estudo de Rapp *et al.*<sup>(32)</sup> e Eulate-Beramendi *et al.*<sup>(10)</sup> não apresentaram correlação da idade com desfechos de sobrevida. O estudo que comparou o uso de TMZ+talidomida com talidomida isolada, não apresentou diferença em relação à extensão da ressecção<sup>(21)</sup>.

Com relação às abordagens cirúrgicas, a maior parte dos estudos envolveu diversas modalidades, desde ressecção extensa, parcial e até mesmo, biópsias como diagnóstico. Os desfechos de cada estudo podem ter sido influenciados pela proporção de biópsias que são bem relatadas na literatura com os piores desfechos, excluindo-se o tratamento paliativo<sup>(37)</sup>. Como já citado anteriormente, o tratamento cirúrgico é o tratamento de escolha para GBM e sua agressividade dependerá do tamanho do tumor, localização, preparo do cirurgião e principalmente, como relatado em vários estudos incluídos nesta revisão, da clínica geral e neurológica do paciente antes da cirurgia<sup>(19)</sup>. Dos estudos revisados, dois foram direcionados à análise da extensão cirúrgica e do volume de tumor residual. Em ambos, a máxima ressecção tumoral e o menor volume de tumor residual foram correlacionados com melhores desfechos, sendo que os valores base foram ressecções maiores que 90% e, no outro estudo, maiores que 95%, com volumes residuais de até 2cm<sup>3</sup><sup>(19, 23)</sup>. Muitos estudos prévios eram limitados quando avaliavam extensão da ressecção pela falta de mensuração volumétrica dos tumores e pela dificuldade de ressecções completas das lesões, além de muitos não relacionarem o volume residual com sobrevida<sup>(4,18,38,39)</sup>.

Com relação à sobrevida, os estudos apresentaram uma variabilidade muito grande assim como seus delineamentos e objetivos. Como recomendações, mesmo com amostras sem grande poder estatístico, pacientes que com um KPS>70 apresentam melhores desfechos em relação à sobrevida global e ao surgimento de complicações<sup>(10,24,26,29,30,34)</sup>. O uso de terapia adjuvante após ressecção cirúrgica com QRT com temozolamida apresentou evidência de

maior sobrevida quando comparada a outros antitumorais e RT isolada em diversos estudos, independentemente da idade e de outros fatores prognósticos<sup>(10-16,19,22-25,27,29-35)</sup>. Ressalta-se que, principalmente em pacientes idosos, é preciso levar em consideração seu *status* clínico através das escalas validadas para tal, assim como o KPS, porém quanto mais jovem for o paciente maior seu benefício em se utilizar do esquema conhecido por regime Stupp<sup>(3)</sup>.

Dois estudos relataram a análise do gene MGMT em relação aos desfechos de sobrevida, porém em ambos, apresentar o marcador MGMT metilado não foi relacionado a maior sobrevida<sup>(12,32)</sup>.

O uso de outros agentes quimioterápicos além da temozolamida como nitrosureia, enzastaurin, erlotinib, bevacizumab, talidomida, carmusine, procarbazine, lomustine, vincristine e cloroquina foram relatados em 07 estudos desta revisão. Alguns demonstraram sinergia do uso com o tratamento padrão com TMZ alcançando melhores desfechos enquanto outros apresentaram comparativos com TMZ os quais se mostraram piores em relação à sobrevida com o tratamento padrão. Seu uso necessita de maiores estudos clínicos para garantir sua real eficácia frente aos GBM's<sup>(13,16-18,21,28,33)</sup>.

A RT hipofracionada foi relatada em um dos estudos mostrando-se eficaz como esquema terapêutico e semelhante à terapia com RT padrão, reduzindo ainda a toxicidade induzida aos pacientes<sup>(20)</sup>. No entanto, ainda são necessárias pesquisas mais amplas para definir melhor sua real utilidade e eficiência no tratamento do GBM.

Sendo assim, essa revisão buscou explorar a influência das terapêuticas conhecidas até então, na sobrevida dos pacientes. Por fim, o regime Stupp, definido por RT pós-operatória com 2 Gy por 5 dias na semana durante 6 semanas, totalizando 60 Gy, associado à QT concomitante com temozolamida em dose de 75mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal diariamente, 7 dias por semana do primeiro ao último dia de RT, seguido por até seis ciclos de TMZ 150-200mg/m<sup>2</sup> por 5 dias a cada 28 dias, ainda é a terapia que produz os melhores resultados em relação à mortalidade, associado a uma máxima ressecção tumoral possível. O perfil clínico do paciente, idade, comorbidades e outros fatores, devem ser levados em conta na tomada de decisão para melhor terapia, porém ainda se necessitam maiores evidências direcionadas aos pacientes com mais de 65 anos.

## CONCLUSÕES

O GBM é sem dúvida, uma das neoplasias de maior importância no sistema nervoso central e que, pelo seu modo agressivo de evolução, merece especial atenção. Durante a

revisão foi evidenciado que muitos pacientes, sendo jovens ou idosos (acima dos 65 anos), apresentam benefício de terapias cirúrgicas mais agressivas e terapias adjuvantes com QRT com uso de temozolamida (regime Stupp), principalmente naqueles com bom KPS e bom quadro neurológico. Embora a maioria dos estudos revisados apresente desenho observacional e retrospectivo, não se pode negligenciar essas informações. Para qualificar o nível de evidência salienta-se a necessidade de novos estudos, com delineamento experimental, para definir as terapias mais contundentes na sobrevida global dos pacientes.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos

Número	GRADE	Ano	Autores	Revista	Delineamento	Intervenção (n)
1	Baixo	2016	Alvarez <i>et al.</i>	British Journal of Neurosurgery Advances in	Coorte retrospectiva	N=81, >70 anos, separados pelo KPS 70, cirurgia e QRT
2	Moderado	2015	Brzozowska <i>et al.</i>	Clinical and Experimental Medicine	Caso Controle	N=181, cirurgia, um grupo RT outro QRT
3	Baixo	2013	Abhinav <i>et al.</i>	Clinical Neurology and Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=59, >65 anos, cirurgia, RT isolada, QRT
4	Baixo	2018	Akiyama <i>et al.</i>	World Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=54, carmusine com bevacizumab, cirurgia e RT
5	Moderado	2017	Amsbaugh <i>et al.</i>	Cancer	Coorte retrospectiva	N=14.866, >70 anos, cirurgia, RT, QRT, QT isolada, paliativo
6	Baixo	2013	Behm <i>et al.</i>	Clinical Neurology and Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=293, >18 anos, cirurgia, RT isolada, QRT
7	Moderado	2003	Brandes <i>et al.</i>	Cancer	Coorte prospectiva	N=79, 3 grupos, cirurgia, RT, QRT (procarbazine, lomustine, vincristine), QRT (temozolamida)
8	Baixo	2007	Briceño, Calderon e Sotelo	Surgical Neurology	Coorte retrospectiva	N=123, cirurgia, cloroquina, carmustine.
9	Baixo	2011	Chaichana <i>et al.</i>	Journal of Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=129, >65 anos, cirurgia, RT e QT

10	Moderado	2018	Chaichana <i>et al.</i>	World Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=84, >18 anos, ressecção extensa e tumor residual
11	Baixo	2013	Ciammella <i>et al.</i>	Clinical Neurology and Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=67, >18 anos, RT hipofracionada, QRT com temozolamida
12	Baixo	2004	Baumann <i>et al.</i>	Journal of Neuro-Oncology	Ensaio clínico não-randomizado, não cego	N=44, 18-75 anos, cirurgia, talidomida+temozolamida e talidomida isolada
13	Baixo	2016	Connon, Rosenthal e Drummond	Neurosurgical Review - Springer Canadian	Coorte retrospectiva	N=40, >80 anos, cirurgia, RT, QRT
14	Baixo	2012	Dea <i>et al.</i>	Journal of Neurological Sciences	Coorte retrospectiva	N= 126, >18 anos, cirurgia, QRT
15	Baixo	2015	Ening <i>et al.</i>	Clinical Neurology and Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=233, >18 anos, fatores de risco associados a sobrevida
16	Baixo	2010	Fiorica <i>et al.</i>	Archives of Gerontology and Geriatrics	Coorte retrospectiva	N=42, >65 anos, cirurgia, QRT com temozolamida
17	Baixo	2010	Yaneva <i>et al.</i>	Folia medica	Coorte prospectiva	N=179, cirurgia, RT isolada e RT concomitante com temozolamida
18	Baixo	2009	Gauden <i>et al.</i>	Journal of Clinical Neuroscience	Coorte retrospectiva	N=31, >18 anos, cirurgia, QRT com temozolamida
19	Baixo	2015	Han <i>et al.</i>	Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=198, >18 anos, tempo de inicio da terapia adjuvante com QRT após cirurgia
20	Baixo	2006	Mangiola <i>et al.</i>	Journal of Neuro-Oncology	Coorte retrospectiva	N=34, >65 anos, cirurgia, QRT, RT, RIT
21	Baixo	2008	Minniti <i>et al.</i>	Journal of Neuro-Oncology	Coorte prospectiva	N=32, >70 anos, KPS>70, cirurgia, RT, QRT com temozolamida

22	Baixo	2014	Oh <i>et al.</i>	Acta Neurochirurgica	Coorte retrospectiva	N=301, >18 anos, dois grupos divididos pela idade de 65 anos, cirurgia, RT e QRT
23	Baixo	2013	Rapp <i>et al.</i>	British Journal of Neurosurgery	Coorte retrospectiva	N=85, >18 anos, cirurgia, RT, QRT analise de MGMT
24	Baixo	2009	Rhee <i>et al.</i>	Clinical Neurology and Neurosurgery	Coorte retrospectiva, caso-controle	N=119, >18 anos, cirurgia, RT e QRT com temozolamida, nitrosureia
25	Baixo	2017	Rigamonti <i>et al.</i>	Journal of the Neurological Sciences	Coorte retrospectiva	N=151, >65 anos, cirurgia, RT e QRT
26	Baixo	2015	Rapp <i>et al.</i>	Journal Neurological Surgery	Coorte retrospectiva	N=189, >18 anos, RT, QRT com temozolamida

Legenda: KPS: Karnofsky performance status; RT: radioterapia; QRT: quioradioterapia; RIT: radioimunoterapia

## REFERÊNCIAS

1. Ostrom *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013; 15(suppl 2): ii1-ii56.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
3. Stupp R, Manson WP, Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med* 2005; 352:987-96.
4. Lacroix *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95:190-98.
5. Zhang *et al.* Analysis of treatment tolerance and factors associated with overall survival in elderly glioblastoma patients. *World Neurosurg* 2016; 95:77-84.
6. Wick *et al.* Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: NOA-8 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707-715.
7. Keime-Guibert *et al.* Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Eng J Med* 2007; 356:1527-1535.

8. Rusthoven *et al.* Combined-modality therapy with radiation and chemotherapy for elderly patients with glioblastoma in the temozolomide era: a National Cancer Database analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73:821-28.
9. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Eng J Med* 2001; 344:114-23.
10. Eulate-Beramendi SAE, *et al.* Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly. *Br J Neurosurg* 2016; 30:330-36.
11. Brzozwska A, Torun A, Mazurkiewicz M. The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24,2:279-87.
12. Abhinav K, *et al.* A pilot study of glioblastoma multiforme in elderly patients: Treatments, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) methylation status and survival. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:1375-78.
13. Akiyama Y, *et al.* Advantages and disadvantages of combined chemotherapy with carmustine wafer and bevacizumab in patients with newly diagnosed glioblastoma: A single institutional experience. *World Neurosurg* 2018; 113:508-14.
14. Amsbaugh MJ, *et al.* Patterns of care and predictors of adjuvant therapies in elderly patients with glioblastoma: an analysis of the National Cancer Database. *Int J Can* 2017; 123:3277-84.
15. Behm *et al.* Concomitant and adjuvant temozolomide of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:2142-46.
16. Brandes *et al.* A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Int J Can* 2003; 97:657-62.
17. Briceño E, Calderon A, Sotelo J. Institutional experience with chloroquine as an adjuvant to the therapy for glioblastoma multiforme. *Surg Neurol* 2007; 67:388-91
18. Chaichana *et al.* Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factor associated with decreased survival. *J Neurosurg* 2011; 114: 587-94.
19. Chaichana *et al.* When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg* 2014; 82:257-65.
20. Ciammella *et al.* Hypo-fractionated IMRT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: A 6-year single institutional experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:1609-14.
21. Baumann *et al.* Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2004; 67:191-200.

22. Connon FV, Rosenthal MA, Drummond K. Glioblastoma multiforme in the very elderly. *Neurosurg Rev* 2016; 39:55-60.
23. Dea *et al.* Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma? *Can J Neurol Sci* 2012; 39: 632-37.
24. Ening *et al.* Risk factors for glioblastoma therapy associated complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 134:55-59.
25. Fiorica *et al.* Glioblastoma in elderly patients: safety and efficacy of adjuvant radiotherapy with concomitant temozolomide. *Arch Gerontol and Geriatr* 2010; 51:31-35.
26. Yaneva *et al.* Postoperative chemo-radiotherapy with temodal in patients with glioblastoma multiforme – survival rates and prognostic factors. *Folia Med* 2010; 52:26-33.
27. Gauden *et al.* Combined modality treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme in a regional neurosurgical centre. *J Clin Neurosci* 2009; 16:1174-79.
28. Han *et al.* The effect of timing of concurrent chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2015; 77:248-53.
29. Mangiola *et al.* Glioblastoma multiforme in the elderly: a therapeutic challenge. *J Neurooncol* 2006; 76:159-63.
30. Minniti *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 2008; 88:97-103.
31. Oh *et al.* Outcome of conventional treatment and prognostic factor in elderly glioblastoma patients. *Acta Neurochir* 2014; 156:641-51.
32. Rapp *et al.* The impact of sequential vs. combined radiochemotherapy with temozolomide, resection and MGMT promoter hypermethylation on survival of patients with primary glioblastoma – single centre retrospective study. *Br J Neurosurg* 2013; 27(4):430-35.
33. Rhee *et al.* Efficacy of temozolomide as adjuvant chemotherapy after postsurgical radiotherapy alone for glioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:748-51.
34. Rigamonti *et al.* Pattern of care and outcome in elderly patients with glioblastoma: Data in 151 patients from 3 Lombardia Hospitals. *J Neurol Sci* 2017; 378:3-8.
35. Rapp *et al.* Feasibility of the EORTC/NCIC trial protocol in a neurosurgical outpatient unit: the case for neurosurgical neuro-oncology. *J Neurol Surg* 2015; 76:298-302.
36. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Can* 1987; 20:37-46.



37. Stummer W, Kamp WA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(6):645-49.
38. Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 1999; 52:371-79.
39. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011; 115:3-8.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo buscou evidenciar os melhores desfechos relacionados à sobrevida global em pacientes com diagnóstico de GBM submetidos à cirurgia e terapias adjuvantes múltiplas. Sabendo que esse tipo de tumor é muito agressivo e costuma cursar com desfechos rápidos e fatais, a melhora da sobrevida desses pacientes, com qualidade clínica e neurológica, é extremamente importante.

Sendo assim, estudos como ensaios clínicos randomizados, novas revisões sistemáticas e metanálises, poderiam garantir maior eficácia nos tratamentos, redução de iatrogenias e de custos e maior sobrevida com qualidade para esses pacientes. São necessárias também, novas análises abrangendo outros desfechos além de sobrevida global.

## 5 ANEXOS

### Anexo 1 – Normas da Revista Para Artigo Científico

## ARQUIVOS BRASILEIROS DE NEUROCIRURGIA

# Instruções aos Autores

Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia, publicação científica oficial da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia e das Sociedades de Neurocirurgia de Língua Portuguesa, destina-se a publicar trabalhos científicos na área de neurocirurgia e ciências afins, inéditos e exclusivos. Serão publicados trabalhos redigidos em português, com resumo em inglês, ou redigidos em inglês, com resumo em português.

Os artigos submetidos serão classificados em uma das categorias abaixo:

- **Artigos originais:** resultantes de pesquisa clínica, epidemiológica ou experimental. Resumos de teses e dissertações.
- **Artigos de revisão:** sínteses de revisão e atualização sobre temas específicos, com análise crítica e conclusões. As bases de dados e o período abrangido na revisão deverão ser especificados.
- **Relatos de caso:** apresentação, análise e discussão de casos que apresentem interesse relevante.
- **Notas técnicas:** notas sobre técnica operatória e/ou instrumental cirúrgico.
- **Artigos diversos:** são incluídos nesta categoria assuntos relacionados à história da neurocirurgia, ao exercício profissional, à ética médica e outros julgados pertinentes aos objetivos da revista.
- **Cartas ao editor:** críticas e comentários, apresentados de forma resumida, ética e educativa, sobre matérias publicadas nesta revista. O direito à réplica é assegurado aos autores da matéria em questão. As cartas, quando consideradas como aceitáveis e pertinentes, serão publicadas com a réplica dos autores.

#### Normas gerais para publicação

- Os arquivos dos artigos para publicação deverão ser enviados ao Editor, no endereço eletrônico <http://www.editorialmanager.com/bnsf>.
- Todos os artigos serão submetidos à dupla avaliação cega de pares.
- Serão aceitos apenas os artigos inéditos não publicados previamente. Os artigos, ou parte deles, submetidos à publicação em Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia não deverão ser submetidos, concomitantemente, a outra publicação científica.
- Compete ao Corpo Editorial recusar artigos e sugerir ou adotar modificações para melhorar a clareza e a estrutura do texto e manter a uniformidade conforme o estilo da revista.
- Os direitos autorais de artigos publicados nesta revista pertencerão exclusivamente a Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia e Thieme Publicações Ltda. É interdita a reprodução de artigos ou ilustrações publicadas nesta revista sem o consentimento prévio.

#### Normas para submeter os artigos à publicação

Os autores devem enviar os seguintes arquivos:

1. Carta ao Editor (Word – Microsoft Office) explicando que o artigo não foi previamente publicado no todo ou em parte ou submetido concomitantemente a outro periódico.
2. Manuscrito (Word – Microsoft Office).
3. Figuras (Tiff, Jpeg, Pdf, Indd), enviadas em arquivos individuais para cada ilustração, com resolução mínima de 300 dpi.
4. Tabelas, quadros e gráficos (Word – Microsoft Office), enviados em arquivos individuais.

#### Normas para a estrutura dos artigos

Os artigos devem ser estruturados com todos os itens relacionados a seguir e paginados na sequência apresentada:

1. Página-título: título do artigo em português e em inglês; nome completo de todos os autores; títulos universitários ou profissionais dos autores principais (máximo de dois títulos por autor); nomes das instituições onde o trabalho foi realizado; título abreviado do artigo, para ser utilizado no rodapé das páginas; nome, endereço completo, e-mail e telefone do autor responsável pelas correspondências com o Editor.
2. Resumo: para artigos originais, deverá ser estruturado, utilizando cerca de 250 palavras, descrevendo objetivo, métodos, principais resultados e conclusões; para Revisões, Atualizações, Notas Técnicas e Relato de Caso o resumo não deverá ser estruturado; abaixo do resumo, indicar até seis palavras-chave, com base no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicado pela Bireme e disponível em <http://decs.bvs.br>.
3. Abstract: título do trabalho em inglês; versão correta do resumo para o inglês; indicar *key-words* compatíveis com as palavras-chave, também disponíveis no endereço eletrônico anteriormente mencionado.
4. Texto principal: introdução; casuística ou material e métodos; resultados; discussão; conclusão; agradecimentos.
5. Referências: numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos. Utilizar o padrão de Vancouver; listar todos os nomes até seis autores, utilizando "et al." após o terceiro quando mais de seis autores; as referências relacionadas devem, obrigatoriamente, ter os respectivos números de chamada indicados de forma sobrescrita, em local apropriado do texto principal; no texto, quando houver citação de nomes de autores, utilizar "et al." para mais de dois autores; dados não publicados ou comunicações pessoais devem ser citados, como tal, entre

parênteses, no texto e não devem ser relacionados nas referências; utilizar abreviatura adotada pelo *Index Medicus* para os nomes das revistas; siga os exemplos de formatação das referências (observar, em cada exemplo, a pontuação, a sequência dos dados, o uso de maiúsculas e o espaçamento):

#### Artigo de revista

Agner C, Misra M, Dujovny M, Kherli P, Alp MS, Ausman JI. Experiência clínica com oximetria cerebral transcraniana. *Arq Bras Neurocir* 1997;16(1):77-85

#### Capítulo de livro

Peerless SJ, Hernesniemi JA, Drake CG. Surgical management of terminal basilar and posterior cerebral artery aneurysms. In: Schmideck HH, Sweet WH, editors. *Operative neurosurgical techniques*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995:1071-86.

*Livro considerado como todo (quando não há colaboradores de capítulos)*

Melzack R. The puzzle of pain. New York: Basic Books Inc Publishers; 1973.

#### Tese e dissertação

Pimenta CAM. Aspectos culturais, afetivos e terapêuticos relacionados à dor no câncer. [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 1995.

#### Anais e outras publicações de congressos

Corrêa CF. Tratamento da dor oncológica. In: Corrêa CF, Pimenta CAM, Shibata MK, editores. *Arquivos do 7º Congresso Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor*; 2005 outubro 19-22; São Paulo, Brasil. São Paulo: Segmento Farma. p. 110-20.

#### Artigo disponível em formato eletrônico

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Writing and editing for biomedical publication. Updated October 2007. Disponível em: <http://www.icmje.org>. Acessado em: 2008 (Jun 12).

6. Tabelas e quadros: devem estar numerados em algarismos arábicos na sequência de aparecimento no texto; devem estar editados em espaço duplo, utilizando folhas separadas para cada tabela ou quadro; o título deve ser colocado centrado e acima; notas explicativas e legendas das abreviaturas utilizadas devem ser colocadas abaixo; apresentar apenas tabelas e quadros essenciais; tabelas e quadros editados em programas de computador deverão ser incluídos no disquete, em arquivo independente do texto, indicando o nome e a versão do programa utilizado; caso contrário, deverão ser apresentados impressos em papel branco, utilizando tinta preta e com qualidade gráfica adequada.

8. Figuras: elaboradas nos formatos Tiff, jpeg, Pdf, Indd; a resolução mínima aceitável é de 300 dpi (largura de 7,5 ou 15 cm).

9. Legendas das figuras: numerar as figuras, em algarismos arábicos, na sequência de aparecimento no texto; editar as respectivas legendas, em espaço duplo, utilizando folha separada; identificar, na legenda, a figura e os eventuais símbolos (setas, letras etc.) assinalados; legendas de fotomicrografias devem, obrigatoriamente, conter dados de magnificação e coloração; reprodução de ilustração já publicada deve ser acompanhada da autorização, por escrito, dos autores e dos editores

da publicação original e esse fato deve ser assinalado na legenda.

10. Outras informações: provas PDF serão enviadas aos autores correspondentes para resposta de eventuais dúvidas e/ou aprovação dentro de 72 horas; exceto para unidades de medida, abreviaturas devem ser evitadas; abreviatura utilizada pela primeira vez no texto principal deve ser expressa entre parênteses e precedida pela forma extensa que vai representar; evite utilizar nomes comerciais de medicamentos; os artigos não poderão apresentar dados ou ilustrações que possam identificar um paciente; estudo realizado em

seres humanos deve obedecer aos padrões éticos, ter o consentimento dos pacientes e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado; os autores serão os únicos responsáveis pelas opiniões e conceitos contidos nos artigos publicados, bem como pela exatidão das referências bibliográficas apresentadas.

Secretaria: Rua Abílio Soares, 233, cj. 143, Paraíso. 04005-001, São Paulo, SP, Brasil. Fone: (+55 11) 3051-6075. Home page: [www.sbn.com.br](http://www.sbn.com.br). e-mail: [arquivosbrasileiros@sbn.com.br](mailto:arquivosbrasileiros@sbn.com.br)

**Anexo 2** – Escalas de *performance status*: *Karnofsky Performance Status (KPS)* e *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*

**Escala de Performance: ECOG**

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

**Escala de Performance: Karnofsky**

100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar .
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
40%	Necessita de cuidados médicos especiais.
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
20%	Muito doente, necessita suporte.
10%	Moribundo, morte iminente.