



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

GRAZIELA GLEICE DA SILVA
MARIA IZABEL MARTINS DE FARIAS
VITÓRIA VIEIRA MELO RAMALHO

**DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO GLIOBLASTOMA EM IDOSOS:
PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS**

Cabedelo – PB
2024

GRAZIELA GLEICE DA SILVA
MARIA IZABEL MARTINS DE FARIAS
VITÓRIA VIEIRA MELO RAMALHO

**DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO GLIOBLASTOMA EM IDOSOS:
PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Ana Silva Suassuna Carneiro Lúcio.

Cabedelo – PB
2024

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

S586d Silva, Grazielle Gleice da.

Diagnóstico, tratamento e prognóstico do glioblastoma em idosos: principais consequências neurológicas / Grazielle Gleice da Silva; Maria Izabel Martins de Farias; Vitória Vieira Melo Ramalho. – Cabedelo, 2024.
19 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientadora: Ana Silva Suassuna Carneiro Lúcio.

1. Clínica. 2. Geriátrico. 3. Glioblastoma. 4. Gliomas. I. Farias, Maria Izabel Martins de. II. Ramalho, Vitória Vieira Melo. III. Carneiro Lúcio, Ana Silva Suassuna (orientadora). IV. Título.

CDU: 616.8

Elaborado por Caroline da Silva Marinho – CRB: 000884/O

Diagnóstico, tratamento e prognóstico do glioblastoma em idosos: principais consequências neurológicas.

Diagnosis, treatment and prognosis of glioblastoma in the elderly: main neurological consequences.

Graziele Gleice da Silva¹, Maria Izabel Martins de Farias¹,

Vitória Vieira Melo Ramalho¹, Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio²

¹ Graduação em Medicina - Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

² Docente de Medicina - Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

Introdução: O glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral altamente agressivo e letal, com maior incidência em idosos, sua patogênese envolve complexas alterações genéticas e epigenéticas. O diagnóstico requer uma abordagem combinada de exames físicos, de imagem, somado a confirmação histopatológica. A clínica do GBM inclui sequelas neurológicas como cefaleia, convulsões, déficits neurofuncionais e o seu tratamento segue o protocolo STUPP. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é evidenciar as principais alterações neurológicas em pacientes com glioblastoma multiforme em idosos. **Método:** O método abordará a revisão integrativa com fontes de informação recolhidas na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED entre 2022 e 2023, através do operador booleano AND, respeitando critérios de inclusão, com resultados obtidos e apresentados na forma de figura e tabela. **Resultados:** Foram identificados 654 artigos, após os critérios de elegibilidade foram incluídos 12 estudos pertinentes a temática. Os principais resultados abordam o prognóstico desanimador, resposta limitada aos tratamentos e complicações secundárias ao glioblastoma, com foco nas consequências neurológicas em pacientes geriátricos. **Considerações finais:** As informações deste estudo contribuem acerca das principais complicações em pacientes geriátricos com glioblastoma, bem como a sua sobrevida relacionada a terapia de escolha utilizada e a interferência da aplicação de protocolos neurocirúrgicos de ressecção do tumor nas sequelas neurológicas.

Palavras-chave: Glioblastoma; Gliomas; Clínica; Geriátrico.

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma (GBM) is a highly aggressive and lethal brain tumor, with a higher incidence in the elderly. Its pathogenesis involves complex genetic and epigenetic alterations. Diagnosis requires a combined approach of physical examinations, imaging, and histopathological confirmation. The clinical presentation of GBM includes neurological sequelae such as headaches, seizures, neurofunctional deficits, and its treatment follows the STUPP protocol. **Objective:** The objective of this study is to highlight the main neurological changes in elderly patients with glioblastoma multiforme. **Method:** The method will address an integrative review with information sources collected from the Virtual Health Library (BVS) and PUBMED databases between 2022 and 2023, using the boolean operator AND, respecting inclusion criteria, with results obtained and presented in the form of figures and tables. **Results:** A total of 654 articles were identified, and after applying the eligibility criteria, 12 relevant studies were included. The main results address the dismal prognosis, limited response to treatments, and secondary complications of glioblastoma, focusing on the neurological consequences in geriatric patients. **Final Considerations:** The information from this study contributes to the understanding of the main complications in geriatric patients with glioblastoma, as well as their survival related to the chosen therapy and the impact of the application of neurosurgical tumor resection protocols on neurological sequelae.

Keywords: Glioblastoma; Gliomas; Clinical; Geriatric.

INTRODUÇÃO

O Glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral de grau IV da classificação de *World Health Organization* (WHO), é altamente agressivo e de crescimento rápido e muitas vezes invade difusamente os tecidos cerebrais circundantes, o que o torna a forma mais letal de tumor no cérebro. A incidência de GBM aumenta com a idade e demonstra a maior incidência na faixa etária de 75 a 84 anos (15,30 por 100.000 pessoas por ano). Evidenciando uma maior prevalência na população masculina em relação à feminina. O GBM é derivado de células-tronco neurais (NSCs), astrócitos derivados de NSC e células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) (Wei *et al.*, 2021).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento dos gliomas, as anomalias genéticas se destacam somado a radiação ionizante, o consumo de álcool e infecções pelo vírus herpes zóster (HHV-6) (Yoshikawa *et al.*, 2023). Além disso, de acordo com Francesco, 2022 à medida que a expectativa de vida aumenta progressivamente, a incidência de GBM na população idosa aumentará na mesma proporção, impactando diretamente na necessidade de novos estudos científicos sobre a temática, bem como a preparação dos serviços de neurocirurgia para melhor conduzir o manejo e tratamento desses pacientes.

A patogênese do Glioblastoma envolve alterações complexas na genética e epigenética que geram mudanças significativas nas principais vias de sinalização. Sendo assim, são constituídos por um grupo altamente heterogêneo de tumores, que são divididos baseado na classificação atualizada da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2021 em três subgrupos histomoleculares com base na presença de mutações da isocitrato desidrogenase 1/2 (IDH1/2) e codeleção 1p19q. Os gliomas difusos adultos são divididos em oligodendroglioma codeletado 1p19q mutado por IDH (IDHm), astrocitoma mutado por IDH e glioblastoma selvagem do tipo IDH (IDHwt) (Louis *et al.*, 2021). A classificação molecular/histopatológica não só fornece uma melhor compreensão da patogênese do tumor, mas também ajudar no prognóstico e auxilia na tomada de decisões na terapia direcionada (Lan; Li; Zhang, 2024).

O diagnóstico dos glioblastomas é complexo e envolve uma avaliação inicial combinada com exames físicos e neurológicos detalhados, além de exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), complementados por espectroscopia/perfusão, quando disponíveis. O diagnóstico definitivo é confirmado pelo estudo histopatológico, que também determina a classificação dos gliomas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) em graus I, II, III e IV, baseados em características histológicas. Em casos em que a cirurgia não é indicada como primeiro tratamento, a biópsia pode ser uma opção para obter amostras para análise histopatológica. Já em alguns casos, como nos glioblastoma do tronco cerebral, a biópsia pode ser evitada devido ao alto risco de complicações, e o diagnóstico e tratamento dependem principalmente de imagens de RM (Brasil, 2020).

Em relação ao tratamento, foi padronizado o protocolo *Stupp* que baseia-se na ressecção segura máxima seguida de quimiorradiação concomitante e temozolomida adjuvante (TMZ). No entanto, a sobrevida global (SG) mediana para pacientes com GBM é atualmente de apenas 15 meses. Além disso, quase todos os pacientes com GBM apresentam recorrência da doença devido às margens tumorais pouco claras e à eficácia limitada da quimioterapia. Os avanços na tecnologia de sequenciamento revelaram uma elevada heterogeneidade tumoral, enquanto a barreira hematoencefálica pode limitar a entrada sistêmica de medicamentos, contribuindo em parte para problemas com terapias convencionais (Ramos; Matsuda; Czepula, 2024).

Dentre as principais sequelas do glioblastoma em pacientes geriátricos antes da intervenção cirúrgica se destacam as seguintes: cefaleia, convulsões, déficits neurofuncionais, distúrbios da fala e linguagem, risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC), hemorragias e aumento da pressão intracraniana (Zhang *et al.*, 2024). Ainda nesse contexto, é de suma importância destacar as complicações após a ressecção cirúrgica do tumor e após o tratamento, dentre elas incluem problemas motores e sensoriais, afasias, perda parcial ou total da cognição e memorização, crises epiléticas e cefaleia espontâneas (Di Stefano *et al.*, 2019).

Entretanto, urge uma necessidade maior de pesquisas e relatos de casos que avaliem o comportamento clínico das novas manifestações do glioblastoma em pacientes geriátricos, bem como a prevalência dessas manifestações em pacientes IDHm e IDHwt para melhor conduta e diagnóstico, evitando novas sequelas após ressecção cirúrgica. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo evidenciar as principais consequências neurológicas em pacientes idosos com glioblastoma. Diante da abordagem, espera-se como benefício uma contribuição na determinação de um melhor protocolo de condutas e técnicas neurocirúrgicas que potencializam o manejo e tratamento desses pacientes, e auxiliem na prevenção de novas sequelas neurológicas, principalmente após ressecção do tumor.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual consiste por definição na abordagem metodológica utilizada para a busca, síntese e análise crítica do conhecimento científico de maneira sistemática, ordenada e abrangente sobre determinado tempo ou questão norteadora, contribuindo para a prática baseada em evidências. Segundo Dorsa (2020). os passos de uma revisão de literatura implicam: identificação da temática, elaboração da hipótese ou questão de pesquisa; identificação de critérios de inclusão e exclusão de estudos; definição das fontes de consulta e das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação crítica dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

De acordo com Motta Roth *et al.* (2010), uma análise minuciosa dos textos utilizados em um artigo de revisão pode trazer diversas vantagens, como identificar conexões, diferenças e complementos entre as pesquisas mencionadas. Elas enfatizam a importância de os autores citados interagirem entre si por meio do texto, destacando como essa interação pode enriquecer o debate e a compreensão do tema em estudo.

Desse modo, para a realização deste estudo foram seguidas seis etapas metodológicas conforme são descritas a seguir: 1- identificação do tema e seleção da questão norteadora; 2- estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos; 3- definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização desses; 4- avaliação metodológica dos estudos incluídos; 5- interpretação dos resultados; 6- apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Souza MT *et al.*, 2010).

Para orientar a pesquisa, na primeira etapa foi formulada a seguinte questão norteadora: “Quais as diferentes consequências neurológicas que a expansão tumoral de um glioblastoma pode gerar em pacientes geriátricos?”. Em seguida, foi realizada a seleção dos artigos, entre março e junho de 2023 por meio de busca no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED). Uma nova pesquisa foi realizada entre o período de janeiro a março de 2024 para a atualização dos estudos científicos que direcionam a temática abordada nesse estudo.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais primários, que tratassem sobre as novas sequelas dos subtipos de glioblastoma em pacientes geriátricos, disponibilizados nos idiomas português e inglês. Não houve restrição quanto ao desenho do estudo, entretanto foram selecionados artigos dos últimos 2 anos, 2022 a 2023. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos que não contemplavam a temática abordada, presença de sequelas que já eram recorrentes, outras doenças neurológicas, ausência de definição de idade dos sujeitos dos estudos, estudos repetidos em bases de dados, publicações não disponíveis na íntegra ou cujos resultados ainda não foram publicados e artigos pagos.

Para a busca dos artigos foram utilizados descritores indexados aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) – “Gliomas”, “Geriatric”, “Clinical”, “Sequelae” e “Glioblastoma”, “Temozolomide” e ao Medical Subject Headings (MeSH) – “gliomas AND geriatric”, “gliomas AND clinical AND temozolomide”, “glioblastoma and sequelae and clinical” e “glioblastoma and geriatric”. O cruzamento desses descritores ocorreu através do operador booleano AND. O quadro 1 apresenta as estratégias de busca.

Para extração dos dados, realizou-se uma segunda leitura na íntegra desses doze artigos selecionados, que foram organizados em tabelas, considerando os seguintes tópicos: título e ano da publicação, autores; objetivo, tipo de estudo/método, resultados e desfecho.

Quadro 1. Bases de dados consultadas dos artigos que compuseram a amostra do estudo. João Pessoas, 2024.

Base de Dados	Estratégia de busca utilizada para a realização da pesquisa
PUBMED	“gliomas AND geriatric” “gliomas AND clinical AND temozolomide” “glioblastoma and sequelae and clinical”
BVS	“glioblastoma and geriatric”

RESULTADOS

Foram identificados 654 estudos nas bases de dados pesquisados, após a análise do título e do resumo de cada estudo, 642 artigos foram removidos por não se enquadrarem a respeito da temática e/ou objetivos e critérios de inclusão do estudo. Dessa forma, 12 estudos foram selecionados para leitura completa, sendo a amostra final composta por essa quantidade de trabalhos científicos. A Figura 1 exibe o fluxograma relativo às ações do processo de seleção das publicações. Já a síntese das publicações abordadas nesta revisão: título, autor(es), ano de publicação, objetivo, metodologia e desfecho é mostrada no Quadro 2, onde os resultados de alto impacto do estudo estão delineados no desfecho de cada artigo encontrado.

Na presente revisão integrativa foram analisados doze estudos que atenderam aos critérios de seleção estabelecidos previamente e compuseram a amostra final. Todos os artigos foram publicados em língua inglesa, em periódicos internacionais e entre o período de 2022 a 2024. Os objetivos dos artigos contemplam a questão da pesquisa e as metodologias utilizadas foram de abordagem quantitativa.

Os artigos selecionados abordaram os principais temas: prognóstico desanimador do glioblastoma, resposta limitada aos tratamentos, ocorrência de complicações secundárias ao tratamento e recorrência de sintomas diagnósticos dando ênfase nas principais consequências neurológicas em pacientes geriátricos, tanto com glioblastoma com IDH selvagem como glioblastoma com IDH mutante. Além disso, temas como hemorragia intracraniana, tromboembolismo venoso e arterial em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica e Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Os artigos destacaram a importância dos diagnósticos precoces do glioblastoma na geriatria bem como a sua subdivisão histopatológica para a melhor determinação da conduta desses pacientes e embora tivessem o mesmo quadro clínico apresentavam sobrevidas diferentes, tendo ou não impacto na grande maioria com a ressecção cirúrgica. Nessa perspectiva, o estudo caracteriza a importância das consequências patológicas em pacientes com glioblastoma

recidivante ou não, pacientes que suportam tratamento ou não, mesmo esse tratamento sendo embasado pelo protocolo STUPP que prioriza a ressecção cirúrgica para a retirada do tumor, tentando não deixar sequelas, seguido de radioterapia associada com quimioterapia oral.

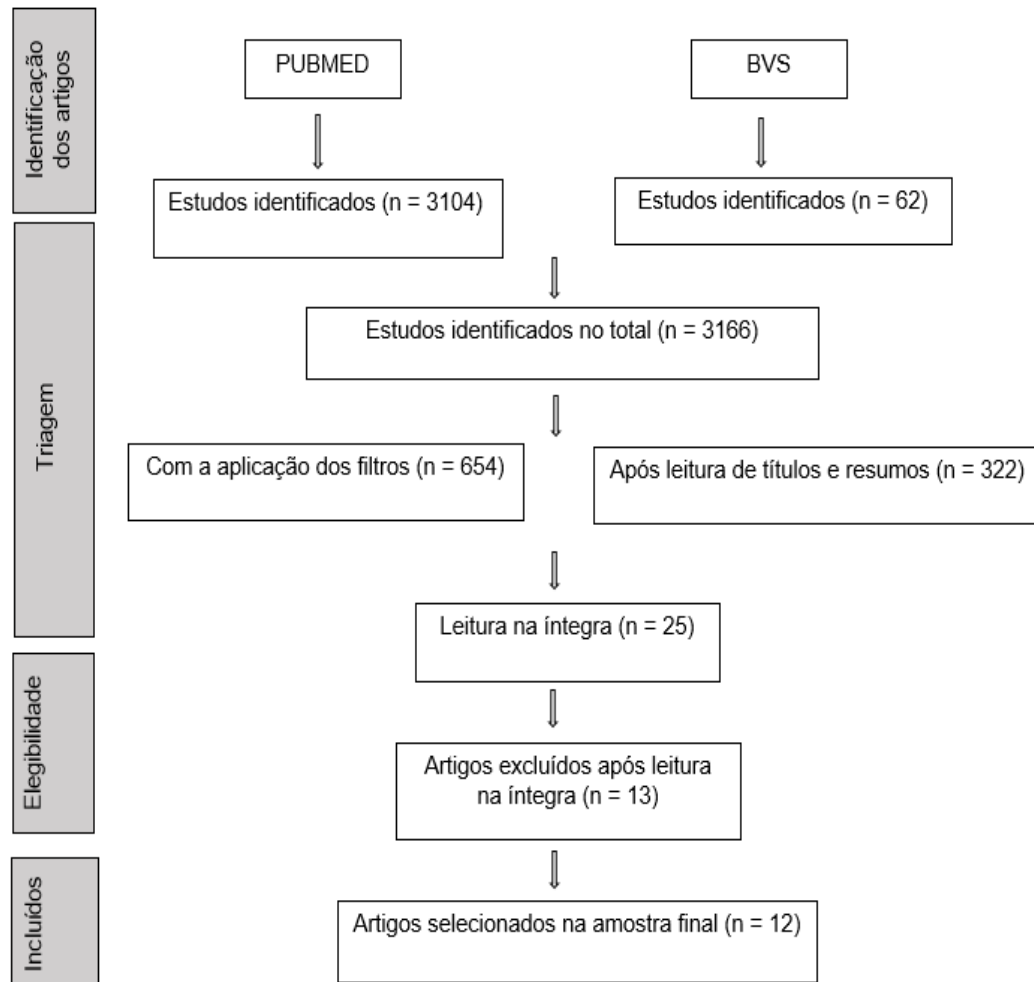


Figura 1. Fluxograma do processo de busca, etapas de seleção e motivos de exclusão dos estudos selecionados para a revisão integrativa.

Quadro 2 – Dados dos estudos selecionados, João Pessoa-PB, 2024.

TÍTULO	AUTOR	ANO/PAÍS	OBJETIVO	METODOLOGIA	DESFECHO
Characteristics and management of tumor treating fields-related dermatological complications in patients with glioblastoma	Yang et al.,	2023 China.	Analisar retrospectivamente os eventos adversos dermatológicos (DAEs) em pacientes com glioblastoma tratados com campos de tratamento de tumores (TTFields), identificar sua natureza e gravidade, propor intervenções para gerenciamento e desenvolver uma diretriz para prevenir DAEs em pacientes com esta condição.	Análise retrospectiva dos dados clínicos e fotos de lesões cutâneas de 9 pacientes com glioblastoma (GBM) submetidos ao tratamento com campos de tratamento de tumores (TTFields). Os tipos e graus de dermatite do couro cabeludo foram avaliados com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 5.0 (CTCAE v 5.0).	O estudo mostrou que o campo de tratamento de tumores (TTFields) resultou em eventos adversos dermatológicos (DAEs) de grau 1 ou 2 em 88,9% dos pacientes com glioblastoma (GBM). No entanto, todos os DAEs foram curados após intervenções.
Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma	Kaptein et al.,	2022 Holanda.	Avaliar a incidência cumulativa, identificar preditores e analisar o impacto prognóstico do tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (ATE) e sangramento maior (MB) em pacientes com glioblastoma. O estudo buscou fornecer insights sobre a frequência dessas complicações, fatores de risco associados e sua influência na mortalidade, destacando estratégias de prevenção e tratamento adequadas para melhorar o manejo.	Estudo de coorte de 967 pacientes diagnosticados com glioblastoma entre 2004-2020 em dois hospitais. Os pacientes foram acompanhados a partir de 6 meses antes da data do diagnóstico histopatológico de glioblastoma até 2 anos após, ou até que um desfecho de interesse (TEV, ATE e MB) ou óbito, dependendo da análise.	No estudo constatou-se uma incidência significativa de tromboembolismo venoso (TEV) e sangramento maior (MB) em pacientes com glioblastoma. Ambas as complicações foram associadas a um pior prognóstico, destacando a importância do monitoramento e manejo dessas condições para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.
Very late complications of oncotherapy in glioblastoma patients: A case series	Kalita et al.	2022 República Theca.	Relatar e analisar três casos de sobreviventes de longo prazo de glioblastoma que desenvolveram síndromes semelhantes a acidente vascular cerebral (AVC) como uma complicação tardia da oncoterapia cerebral. Os pesquisadores buscaram descrever detalhadamente as características clínicas, radiológicas e	Trata-se de uma análise retrospectiva de três pacientes jovens ou de meia-idade foram submetidos à ressecção tumoral e quimiorradioterapia. As síndromes de AVC se desenvolveram dentro de 2-5 dias e se resolveram em 2-6 semanas. Foram demonstradas as anomalias ponderadas por RM ponderadas por difusão e T2 em todos os pacientes.	O desfecho deste estudo destacou que as síndromes semelhantes a AVC em pacientes com glioblastoma de longo prazo são diagnósticos de exclusão. Foi ressaltada a importância de uma compreensão aprofundada das complicações tardias da terapia do tumor cerebral para evitar interpretações equivocadas dos achados de imagem e intervenções terapêuticas

			de tratamento desses casos, destacando a importância de uma melhor compreensão das complicações tardias da terapia do tumor cerebral para evitar interpretações equivocadas dos achados de imagem e intervenções desnecessárias.		redundantes. Este estudo contribui para a literatura ao fornecer insights sobre uma condição clínica rara e pouco compreendida, ajudando assim a orientar o tratamento e o acompanhamento de pacientes com glioblastoma de longo prazo.
Ilderly Glioblastoma Patients: The Impact of Surgery and Adjuvant Treatments on Survival: A Single Institution Experience	Bruno et al., (a).	2022 Itália.	Avaliar as características clínicas, viabilidade da ressecção cirúrgica, resposta a tratamentos adjuvantes e desfecho de pacientes idosos com glioblastoma (GBM), além de investigar o impacto das comorbidades e estado clínico na sobrevida desses pacientes. O estudo buscou identificar subgrupos com características clínicas e moleculares favoráveis que poderiam se beneficiar de tratamentos específicos, como ressecção total bruta (GTR) e radioquimioterapia com temozolomida em pacientes com metilação de MGMTp.	Uma análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes idosos com glioblastoma multiforme (GBM) de uma instituição específica. Os pacientes incluídos tinham idade igual ou superior a 65 anos. Foram coletadas informações sobre características clínicas e moleculares, extensão da ressecção cirúrgica, tratamentos adjuvantes, complicações relacionadas ao tratamento e desfechos.	Embora pacientes idosos com GBM geralmente tenham um prognóstico desfavorável, é possível identificar um subgrupo com características clínicas e moleculares favoráveis. Esse subgrupo se beneficia de ressecção cirúrgica total (GTR) e tratamento adjuvante com radioquimioterapia utilizando temozolomida. A metilação do gene MGMTp também foi identificada como um fator prognóstico favorável. No entanto, a presença de comorbidades e o estado funcional do paciente no momento do diagnóstico também influenciaram significativamente o desfecho.
Glioblastoma in the Elderly: Review of Molecular and Therapeutic Aspects	Bruno et al., (b)	2022 Itália.	Revisar as características clínicas e moleculares, as opções terapêuticas atuais e os fatores prognósticos de pacientes idosos com GBM.	Trata-se de uma análise retrospectiva de fatores prognósticos para pacientes com GBM com 70 anos ou mais. Quatro subgrupos com prognóstico diferente foram identificados, com base na extensão da cirurgia, idade e estado clínico (status de desempenho de Karnofsky (KPS)).	Tumores de pacientes mais velhos tinham uma taxa significativamente menor do fenótipo metilador da ilha glioma-CpG (G-CIMP). Além disso, o G-CIMP pode se correlacionar com a metilação do promotor da O-6-metilguanina-DNA metiltransferase, que é o fator preditivo mais forte para resposta à quimioterapia com agentes alquilantes, tanto em GBMs recém-diagnosticados quanto em recidivantes. Um escore clínico e molecular combinados é necessário para prever o desfecho e sugerir a melhor estratégia de tratamento.
Venous thromboembolism and intracranial	Wilhelmy et al.,	2023 Alemanha.	Investigar o impacto do momento da anticoagulação profilática nos eventos	Foi realizado uma análise retrospectiva de dados, foram incluídos 222 pacientes	Observou-se após a análise dos dados que o emprego de anticoagulantes logo após a

hemorrhage in patients undergoing glioblastoma surgery			adversos graves, contribuindo assim para uma melhor compreensão da necessidade e do risco da anticoagulação pós-operatória.	submetidos à cirurgia para glioblastoma grau IV, IDH-tipo selvagem, sendo avaliado vários dados biográficos e clínicos.	cirurgia é seguro em pacientes submetidos à operação para a remoção de gliomas. Não identificamos nenhum dado que sugira que a interrupção da anticoagulação profilática seja aconselhável.
Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study	Eisele et al.,	2022 Suíça.	Avaliar a frequência, fatores de risco e tratamento de TEV, bem como complicações associadas.	Trata-se de um Estudo de Coorte, onde foi observado frequência, fatores de risco e tratamento de TEV, bem como complicações associadas em pacientes com glioblastoma no Cantão de Zurique, Suíça.	Os dados que obtidos não sustentam a adição de profilaxia de tromboembolismo venoso primário em indivíduos com glioblastoma sem evidências vindas de pesquisas controladas. Entretanto, os casos de TEV surgiram logo no início da doença, indicando que a introdução da profilaxia de tromboembolismo venoso primário com um medicamento seguro e bem tolerado.
Surgery for glioblastomas in the elderly: an Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) trial.	Laigle-Donadey, et al.,	2023 França.	Avaliar o papel da cirurgia no tratamento de gliomas malignos em idosos.	Trata-se de um estudo randomizado que comparou a ressecção do tumor apenas com biópsia, utilizando pacientes ≥ 70 anos de idade com pontuação na Escala de Desempenho de Karnofsky (KPS) ≥ 50 e apresentando suspeita radiológica de glioblastoma operável (GBM).	Os estudos apontaram que a remoção cirúrgica do tumor é segura e, quando comparada à biópsia, resulta em uma menor deterioração da qualidade de vida e autonomia, além de uma melhora significativa, embora modesta, na progressão Livre de Doença em idosos com diagnóstico recente de glioma maligno.
Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric Assessment for Guiding Management	Chahal,; Thiessen; Mariano,	2022 Canadá.	Delinear as estratégias atuais de tratamento para pacientes idosos com GBM, explorar a justificativa para a inclusão da avaliação geriátrica no manejo do GBM e destacar dados recentes que investigam sua implementação na prática.	Foi realizado um estudo observacional prospectivo com pacientes selecionados com base em critérios específicos de inclusão e exclusão. As intervenções envolveram tratamentos padrão para glioblastoma (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), ajustados conforme os resultados da AGA. Os dados foram coletados antes e após as intervenções por meio de questionários, exames médicos e entrevistas. Para análise, foram utilizadas técnicas estatísticas como análise de sobrevivência, regressão logística e modelos de Cox, visando avaliar a eficácia da AGA.	Nesse cenário, foi observado que a Avaliação Geriátrica Abrangente (AGA) pode auxiliar na seleção da terapia mais apropriada para esses indivíduos. Adicionalmente, considerando que a sobrevida a longo prazo é restrita em pacientes com GBM, principalmente em grupos etários mais avançados, os cuidados paliativos adequados são um aspecto crucial do manejo clínico.

Characteristics, Patterns of Care and Predictive Geriatric Factors in Elderly Patients Treated for High-Grade IDH-Mutant Gliomas: A French POLA Network Study	Montégut et al.,	2022 França.	Descrever as características, padrões de cuidado e fatores geriátricos preditivos de pacientes idosos com glioma de alto grau IDHm (HGG) incluídos na rede francesa POLA	Este estudo observacional retrospectivo multicêntrico incluiu pacientes recrutados pela rede francesa POLA. As intervenções envolveram tratamentos padrão para gliomas de alto grau, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, de acordo com as práticas clínicas. A avaliação geriátrica abrangeu aspectos como estado funcional, comorbidades, cognição e estado nutricional. A análise estatística descritiva e inferencial foi utilizada para identificar padrões de tratamento e fatores preditivos geriátricos. Esperava-se identificar características e padrões de cuidado específicos para pacientes idosos, além de fatores geriátricos que influenciam os resultados clínicos. As limitações do estudo incluem vieses de seleção e variabilidade na qualidade dos dados dos registros médicos, inerentes ao desenho retrospectivo da pesquisa.	As principais características dos idosos IDHm HGG foram diferentes daquelas dos idosos IDHwt HGG, mas semelhantes às dos idosos IDHm HGG. Em contraste, seu manejo terapêutico foi diferente daqueles de IDHm HGG mais jovens, com ressecção total macroscópica e radioterapia menos frequentes. A sobrevida foi maior em pacientes idosos IDHm HGG (29,3 meses e 62,1 meses) do que em pacientes idosos IDHwt HGG (8,3 meses e 13,3 meses), mas menores do que os pacientes mais jovens IDHm HGG. Os fatores geriátricos associados à SFP e EO foram mobilidade, distúrbios neuropsicológicos, índice de massa corporal e autonomia.
Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches	Yang et al.,	2022 China.	Discutir novos alvos viáveis ou potenciais para o tratamento de gliomas, especialmente glioblastoma do tipo selvagem IDH. Alvos clássicos como a via do p53 e retinoblastoma (RB) e alteração gênica do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) têm encontrado falhas devido à complexa rede regulatória.	Revisão Sistemática dos mecanismos de ação e alvos no tratamento de gliomas, em especial glioblastoma.	Vários inibidores de checkpoints imunológicos têm tido um bom desempenho em vários tipos de câncer. PD-1/PD-L1, CTLA4, TIM3 e outros pontos de verificação clássicos fizeram progressos notáveis. A ressecção precoce combinada com quimioterapia ou adjuvante ao redor da cirurgia. De todas as alternativas a terapia combina ainda é a melhor para a sobrevida.
Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse gliomas in China (2011-2017): a multicenter retrospective study from	Zhang et al.,	2022 China.	Sumarizar as características clinicopatológicas e prognósticas de vários subtipos moleculares de gliomas difusos (GDs), em especial GBM, na população chinesa	Um estudo retrospectivo multicêntrico - No total, 1.418 pacientes diagnosticados com DG entre 2011 e 2017. O status da mutação IDH foi determinado por imunohistoquímica e/ou sequenciamento de DNA, e a codeleção 1p/19q foi detectada com hibridização in situ	A ressecção cirúrgica teve um papel crucial na determinação do prognóstico dos pacientes. A taxa de ressecção correlacionou-se significativamente com os desfechos de sobrevida dos pacientes com todos os subtipos moleculares. O sexo foi associado com a sobrevida dos pacientes

CGGA				fluorescente.Os métodos de Kaplan-Meier e regressão de Cox foram utilizados para avaliar os fatores prognósticos.	em grupos moleculares específicos O estudo sugere que o esquema atualizado de classificação da OMS deve ser adaptado no manejo clínico e nos ensaios clínicos o mais rápido possível.
------	--	--	--	---	---

Fonte: Autores, 2024.

DISCUSSÃO

O glioblastoma (GBM) pertence ao IV grau da classificação de *World Health Organization* (WHO) e afetam em maior proporção os pacientes masculinos geriátricos. São caracterizados pela presença de astrócitos neoplásicos pobremente diferenciados com áreas de proliferação vascular e necrose, origina-se na substância branca e suas características microscópicas são hipercelularidade, caráter infiltrativo, pleomorfismos celular e nuclear, mitose, necrose de coagulação e proliferação endotelial capilar. Em relação a localização, acomete geralmente o hemisfério cerebral esquerdo, no lobo frontal e temporal (Yang *et al.*, 2022).

Nesse estudo em questão, identificou-se segundo Zhang *et al.*, 2022 que o sexo foi significativamente associado com a sobrevida de pacientes com glioblastoma do tipo selvagem, evidenciando o predomínio desse subtipo de glioma no sexo masculino. Além disso, demonstrou a prevalência e consequências neurológicas nas recidivas desses tumores. Em virtude disso, características moleculares desempenham um papel fundamental no diagnóstico recente para evitar ainda mais sequelas neurológicas.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, o GBM ainda é um dos tumores cerebrais primários mais agressivos. Somado a isso, a idade está intrinsecamente ligada à incidência dessa patologia (mais da metade dos pacientes com GBM recém-diagnosticados têm mais de 65 anos, com pico de incidência entre 75 e 84 anos) o que torna o prognóstico desta patologia mais negativo quando acomete pacientes geriátricos (Zhang *et al.*, 2022). Uma vez que, segundo Bruno *et al.*, 2022 (b), os idosos apresentam uma maior fragilidade clínica comparada a outras faixas etárias, maior presença de comorbidades e complicações, polifarmácia, menor tolerabilidade à cirurgia ou radioquimioterapia adjuvante ao tratamento da patologia e a biologia tumoral é mais agressiva nessa população.

Dessa forma, pacientes com glioblastoma muitas vezes apresentam resposta limitada ao tratamento e resultados mais complicados, o que limita a conduta neurocirúrgica no que diz respeito à proteção do paciente após ressecção cirúrgica. No início do quadro desta patologia, os sintomas mais comuns são déficits motores, distúrbios cognitivos e comportamentais, distúrbios de fala e convulsões (Bruno *et al.*, 2022 (a)).

Nesse presente estudo, avaliamos as novas consequências e sequelas neurológicas em pacientes com GBM tanto IDH mutante como em IDH selvagem, onde prevalecem as seguintes características: distúrbios de fala e linguagem, cefaleia, convulsão, distúrbios neuropsicológicos e neurofuncionais, hemorragias e aumento da pressão intracraniana. Comprovando nossa premissa, o estudo da maior análise multicêntrica do manejo de pacientes

com Glioma Difuso (GD) na China até o momento, demonstrou os desfechos gerais de sobrevida de pacientes com gliomas difusos, especificamente o GBM (Zhang *et al.*, 2022).

Foi demonstrado nesta coorte que pacientes chineses com diferentes subtipos de GD com base no diagnóstico integrado com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 têm características clinicopatológicas distintas, sobrevida, fatores prognósticos e respostas à radioterapia e/ou quimioterapia. Nosso estudo sugere que o esquema atualizado de classificação da OMS deve ser adaptado no manejo clínico e nos ensaios clínicos o mais rápido possível, sendo evidenciado pelas estatísticas do estudo chinês que demonstrou que a maioria das consequências neurológicas são: a cefaleia em 555 pacientes (41,6%), às convulsões em 457 (34,3%), déficits neurofuncionais em 393 (29,4%) e 179 (13,4%) sem sintomas evidentes (Zhang *et al.*, 2022).

Somado às características clínicas observou-se no estudo em questão que pacientes idosos com GBM apresentam características moleculares específicas que se correlacionam com um pior desfecho. Em análise Bruno *et al.* 2022 (b) cita que tumores de pacientes geriátricos apresentavam uma taxa significativamente menor do fenótipo metilador da ilha glioma-CpG (G-CIMP). O G-CIMP é frequentemente observado em gliomas de baixo grau mutantes de isocitrato desidrogenase (IDH), enquanto é um achado mais raro em GBMs. Além disso, o G-CIMP pode correlacionar-se com a metilação do promotor O-6-metilguanina DNA metiltransferase (MGMT p), que é o mais forte preditor de resposta à quimioterapia com agentes alquilantes em GBM recém-diagnosticado e recidivante. Os pacientes com G-CIMP tiveram sobrevida significativamente maior do que os pacientes mais velhos sem o fenótipo G-CIMP. No entanto, o G-CIMP não foi o único fator associado a uma melhor sobrevida, uma vez que a idade foi considerada um fator prognóstico independente significativo para a sobrevivência, independentemente do status do tumor G-CIMP.

Outro fator impactante na pesquisa revelou que o Índice de Comorbidades de Charlson (CCI) é uma pontuação comumente usada para avaliar as comorbidades dos pacientes em cenários de GBM. Esta pontuação abrange uma ampla variedade de condições clínicas, como idade, infarto do miocárdio, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, demência, DPOC, AIDS, doença vascular periférica, doença do tecido conjuntivo, úlcera péptica, doença hepática, hemiplegia, insuficiência renal crônica, tumores sanguíneos. Estudos indicam que o CCI está positivamente correlacionado com uma maior incidência de complicações pós-operatórias (Bruno *et al.*, 2022 (b)).

O estudo evidenciou que a conduta mais segura para o tratamento do glioblastoma é o segmento do protocolo STUPP padrão que inclui a ressecção máxima segura, seguida de quimiorradioterapia concomitante e Temozolomida adjuvante (TMZ). Somado a isso, os pacientes em questão têm uma sobrevida mediana de 15 meses. Ademais, existe uma grande

porcentagem de recidiva da doença em virtude das margens tumorais incertas e da eficácia limitada da quimiorradioterapia, as quais interferem tanto em novas consequências neurológicas quanto na prevalência das antigas (Yang *et al.*, 2023).

Ainda assim, foi perceptível no estudo que a remoção completa do tumor por meio de cirurgia oferece redução no volume tumoral, possibilita o diagnóstico histomolecular e contribui para melhorar a sobrevida. No entanto, essa abordagem deve ser criteriosamente avaliada para garantir sua viabilidade para o paciente, especialmente em idosos devido ao aumento do risco de complicações. Por outro lado, a radioterapia é um tratamento altamente eficaz, embora exista preocupação com a tolerância reduzida e maior risco de deterioração neurológica após a irradiação cerebral. Vários estudos confirmaram a segurança e viabilidade da radioterapia em pacientes idosos (Eisele *et al.*, 2022).

Há um acordo geral sobre a importância de obter confirmação histológica do diagnóstico em pacientes idosos. Mesmo com exames radiológicos avançados, o diagnóstico definitivo de gliomas requer análise de uma amostra tumoral obtida durante a ressecção ou por meio de biópsia. Nessa perspectiva, a ressecção abrange ressecção parcial, ressecção subtotal, quando comparadas à biópsia, estão relacionadas a uma menor deterioração na qualidade de vida e autonomia. Apesar de a cirurgia de remoção do tumor não ter apresentado um aumento significativo na sobrevida, uma avaliação cuidadosa do equilíbrio entre riscos e benefícios sugere que é favorável realizar uma tentativa de ressecção ideal do tumor nessa população, desde que seja realizada uma avaliação geriátrica pré-operatória completa (Laigle-Donadey *et al.*, 2023).

Nesse sentido, segundo Francesco Bruno, *et al.*, 2022 (b) esses resultados destacam a necessidade de um escore geriátrico abrangente para orientar o tratamento e melhorar os resultados em pacientes idosos com GBM. Além disso, destaca importância de considerar uma abordagem individualizada, levando em conta fatores clínicos, moleculares e de desempenho funcional. Assim, a Avaliação Geriátrica Abrangente (CGA) surge como útil indicador prognóstico e preditivo no tratamento de pacientes idosos com diferentes tipos de câncer. Estudos retrospectivos indicaram uma correlação entre os diferentes domínios da CGA e os resultados em pacientes com GBM (Chahal; Thiessen; Mariano, 2022).

Nessa perspectiva, devido a preocupações relacionadas às complicações pós-operatórias em pacientes idosos com glioblastoma, como delirium, esses pacientes frequentemente são submetidos a procedimentos cirúrgicos menos invasivos, como biópsia ou cuidados paliativos. No entanto, estudos indicam que pacientes com glioma de alto grau com mais de 60 anos apresentaram uma melhora na sobrevida global média quando submetidos a ressecção total ou parcial em comparação com aqueles que receberam apenas biópsia ou cuidados de suporte otimizados (Chahal; Thiessen; Mariano, 2022).

Nesse âmbito, foi realizado um estudo por Kalita *et al.*, 2022 onde descreve três casos de sobreviventes de longo prazo de glioblastoma que desenvolveram síndromes semelhantes a derrames como uma complicação tardia da terapia cerebral contra o câncer. Após a ressecção tumoral e quimiorradioterapia, apresentaram uma variedade de sintomas neurológicos, como déficits motores e sensoriais, afasia, distúrbios de memória e cognição, convulsões e dores de cabeça, acompanhados por anormalidades nas imagens cerebrais. Após o episódio desses sintomas, os pacientes apresentaram síndromes semelhantes a derrame (Acidente Vascular Cerebral (AVC) e se resolvem em 2-6 semanas.

É crucial diferenciar essas síndromes de AVC de outras condições, como recorrência tumoral, acidente vascular cerebral clássico, encefalite e distúrbios metabólicos. O manejo inclui tratamento sintomático e monitoramento rigoroso por meio de ressonância magnética e consideração de procedimentos invasivos, se necessário. Este estudo destacou a importância de uma melhor compreensão das complicações tardias da terapia do tumor cerebral para evitar interpretações inadequadas dos achados de imagem e intervenções redundantes (Kalita *et al.*, 2022).

Além disso, pacientes submetidos a neurocirurgias, principalmente cirurgias de glioma, enfrentam um alto risco de complicações associadas a eventos tromboembólicos e hemorragia intracraniana após a operação. As principais complicações incluem embolia arterial pulmonar ou trombose venosa profunda, identificadas por meio de tomografia computadorizada ou ultrassonografia duplex. Desse modo, o uso de anticoagulação profilática imediatamente após a cirurgia (ou seja, dentro de 24 horas) é utilizado para pacientes submetidos à cirurgia de glioma. No entanto, a terapia anticoagulante ou a terapia de lise em situações potencialmente fatais durante manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) parecem aumentar o risco de hemorragia como uma complicação comum (Wilhelmy *et al.*, 2023).

Os elementos de risco associados à ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes portadores de tumor cerebral englobam a imobilidade, idade avançada, obesidade, condições médicas preexistentes, histórico prévio de TEV, remoção parcial do tumor, diagnóstico histológico de glioblastoma e presença de doença recorrente. Embora não haja recomendação para profilaxia de TEV em pacientes ambulatoriais, essa medida deve ser considerada para aqueles hospitalizados. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é a escolha preferencial como medida de profilaxia primária contra o tromboembolismo venoso (Eisele *et al.*, 2022).

Em consonância com a temática em questão foi identificado que a maioria dos eventos trombóticos arteriais (46/50) foram AVC isquêmicos, dos quais mais da metade ocorreu durante o período pós-operatório inicial. Outras complicações trombóticas arteriais, incluindo infarto do miocárdio, foram incomuns, e esse risco não foi maior do que o descrito em outros tipos de

câncer, sugerindo que o estado hipercoagulável sistêmico em pacientes com glioblastoma predispõe à trombose venosa e não arterial, e que os AVC isquêmicos são talvez mais o resultado de mecanismos locais e não sistêmicos, como dano intraoperatório ou compressão mecânica direta, oclusão ou infiltração de vasos cerebrais pelo tumor, bem como inflamação local induzida por tumor e coagulação (Kaptein *et al.*, 2022).

Ademais, uma análise ampla retrospectiva validou que a craniotomia para tratamento de tumores cerebrais é um fator de risco independente para tromboembolismo venoso (TEV), quando comparada com a craniotomia realizada por outras razões, como acidente vascular cerebral isquêmico ou sangramentos. Para pacientes diagnosticados com tumor cerebral, o risco de TEV parece ser mais elevado em indivíduos com glioblastoma em comparação com aqueles com meningioma. No entanto, pode parecer contraditório assumir que o risco de TEV diminui ao longo da progressão da doença, pois diversos fatores de risco, como o uso de esteroides, imobilidade, possível aumento do índice de massa corporal (IMC) e a carga tumoral, tendem a ser mais prevalentes nas fases avançadas da doença. Portanto, também é possível que a aparente redução na taxa de TEV em estágios mais avançados da doença seja devido a um acompanhamento menos rigoroso ou a uma observação em centros menos experientes (Eisele *et al.*, 2022).

Além disso, a ocorrência de TEV foi associada a um aumento no risco de sangramento maior subsequente. Enquanto a anticoagulação é comumente prescrita para TEV, o estudo destaca a necessidade de avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios dessa terapia em pacientes com glioblastoma, devido ao potencial aumento do risco de sangramento maior (Kaptein *et al.*, 2022).

Dentre os estudos principais encontrados nesta pesquisa destaca-se o estudo desenvolvido pelos principais centros de neurocirurgia da China, os quais compararam a sobrevida de pacientes com cada subtipo molecular que receberam tratamentos diferentes, para explorar melhor as respostas dos tumores à radioterapia e/ou quimioterapia. Consequentemente, tanto os pacientes com IDH-wild-type quanto IDH-mutante GBM que receberam TMZ e/ou RT tiveram maior EO do que os pacientes que não receberam esses tratamentos (Zhang *et al.*, 2022).

No estudo de Zhang *et al.*, 2022 o sexo também foi significativamente associado com a sobrevida dos pacientes em grupos moleculares específicos em nossa coorte, por exemplo, GBM-IDHwt. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a revelar o papel prognóstico do sexo em uma coorte chinesa, embora resultados semelhantes tenham sido relatados em coortes ocidentais. Várias explicações têm sido sugeridas, incluindo ritmos hormonais, estilo de vida, estado psicológico e herança genética, e as mulheres parecem ter uma resposta protetora mais forte contra as consequências neurológicas.

Somado a esse estudo, a Rede Francesa POLA em um estudo de coorte nacional fez um estudo parecido com o de Zhang *et al.*, mas comprova que ainda faltam informações sobre a estratificação prognóstica da população idosa que sofre de tumor cerebral primário e falta um sistema de pontuação geriátrica dedicado para pacientes com tumor cerebral no mundo, principalmente no que compete o paciente com astrocitoma grau 4, glioblastoma (Montégut *et al.*, 2022).

De modo geral, os resultados desta revisão integrativa demonstram um retrato do contexto das principais consequências neurológicas tanto antes da ressecção cirúrgica do Glioblastoma em pacientes geriátricos como após. Nesse âmbito destacam-se antes da intervenção cirúrgica as seguintes manifestações: cefaleia, convulsões, déficits neurofuncionais, distúrbios da fala e linguagem, hemorragias e aumento da pressão intracraniana.

Quanto após a ressecção cirúrgica, as quais destacam-se principalmente: déficits motores e sensoriais, afasia, distúrbios de memória e cognição, distúrbios comportamentais, distúrbio da fala e convulsões, delirium, tromboembolismo venoso e AVC. Mesmo com essa prevalência é necessário estudos mais específicos sobre consequências neurológicas quanto a localização do tumor, bem como estudos mais individualizados sobre a recorrência dessas sintomatologias, tanto em glioblastoma do tipo mutante como selvagem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos resultados desta revisão integrativa aponta quais as complicações neurológicas são predominantes em pacientes geriátricos com glioblastoma mutante ou selvagem. Além disso, questionamos o manejo da ressecção cirúrgica em relação a recidiva dos tumores com as novas complicações neurológicas. Entre as manifestações apresentadas antes da intervenção cirúrgica destacam-se os déficits neurofuncionais, afasia, cefaleia e convulsões, hemorragias e hipertensão intracraniana. Após a ressecção cirúrgica apresentam-se quadros de déficits motores e sensoriais, afasia, distúrbios de memória e cognição, distúrbios comportamentais, distúrbio da fala e convulsões, delirium, tromboembolismo venoso e AVC.

Em conformidade aos dados analisados neste estudo, constata-se questionamentos ainda não comprovados pela comunidade científica, em relação ao fator de impacto e agente potencializador no que se refere às complicações neurológicas em pacientes com GBM, além da efetividade da abordagem neurocirúrgica de ressecção tumoral em relação a novas complicações e recidivas após intervenção cirúrgica.

Ademais, as informações presentes neste estudo contribuem para subsidiar dados para a comunidade científica no que diz respeito às causas e o diagnóstico precoce das principais complicações em pacientes geriátricos com glioblastoma, somado a isso o artigo ainda tem impacto sobre a aplicação de protocolos neurocirúrgicos de ressecção do GBM. Entretanto, urge a necessidade de novas pesquisas e instrumentos avaliadores acerca da temática abordada nesse estudo que auxiliem na melhor compreensão do Glioblastoma, seu diagnóstico e o seu tratamento, principalmente no tocante a ressecção neurocirúrgica.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DE TUMOR CEREBRAL NO ADULTO, 2020.

Bruno F, Pellerino A, Pronello E, Palmiero R, Bertero L, Mantovani C, Bianconi A, Melcarne A, Garbossa D, Rudà R. Elderly Glioblastoma Patients: The Impact of Surgery and Adjuvant Treatments on Survival: A Single Institution Experience. 2022. (a).

Bruno F, Pellerino A, Palmiero R, Bertero L, Mantovani C, Garbossa D, Soffietti R, Rudà R. Glioblastoma in the Elderly: Review of Molecular and Therapeutic Aspects. *Biomedicines*. 2022. (b).

Chahal M, Thiessen B, Mariano C. Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric Assessment for Guiding Management. *Curr Oncol*. 2022.

Di Stefano AL, Berzero G, Ducray F, Eoli M, Pichiecchio A, Farina LM, Cuccarini V, Brunelli MC, Diamanti L, Condette Auliac S, Salmaggi A, Silvani A, Giometto B, Pace A, Vidiri A, Bourdain F, Bastianello S, Ceroni M, Marchioni E. Stroke-like events after brain radiotherapy: a large series with long-term follow-up. *Eur J Neurol*. 2019.

Dorsa AC. O papel da revisão da literatura na escrita de artigos científicos. Campo Grande, 2020.

Eisele A, Seystahl K, Rushing EJ, Roth P, Le Rhun E, Weller M, Gramatzki D. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *Eur J Neurol*. 2022.

Kalita O, Hrabalek L, Halaj M, Hok P, Franc D, Klementova Y, Dolezel M, Cechakova E, Sporikova Z, Drabek J, Hajdich M, Tuckova L. Very late complications of oncotherapy in glioblastoma patients: A case series. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**. 2022.

Kapteijn FHJ, Stals MAM, Kapteijn MY, Cannegieter SC, Dirven L, van Duinen SG, van Eijk R, Huisman MV, Klaase EE, Taphoorn MJB, Versteeg HH, Buijs JT, Koekkoek JAF, Klok FA. Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma. **J Thromb Haemost**. 2022.

Laigle-Donadey, F., Metellus, P., Guyotat, J., Menei, P., Proust, F., Dufour, H., Chinot, O., Honnorat, J., Faillot, T., Paquis, P., Peruzzi, P., Emery, E., Guillaumo, J., Carpentier, A., Wager, M., Lebbah, S., Hajage, D., Delattre, J., & Cornu, P., on behalf of ANOCEF-IGCNO. (2023). Surgery for glioblastomas in the elderly: an Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) trial. *Journal of Neurosurgery*, 138(5), 1199-1205.

Lan Z, Li X, Zhang X. Glioblastoma: An Update in Pathology, Molecular Mechanisms and Biomarkers. **Int J Mol Sci**. 2024.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021.

Montégut C, Guillaumo JS, Ducray F, Dehais C, Cohen-Jonathan Moyal E, Desenclos C, Petit A, Seizeur R, Bekaert L, Gaultier C, Motuo Fotso MJ, Blonski M, Frenel JS, Vauléon E, Langlois O, Noel G, Carpentier AF, Di Stefano AL, Bronnimann C, Figarella-Branger D, Chinot O, Tabouret E. Characteristics, Patterns of Care and Predictive Geriatric Factors in Elderly Patients Treated for High-Grade *IDH*-Mutant Gliomas: A French POLA Network Study. **Cancers (Basel).** 2022.

MOTTA-ROTH, D.; HENDGES, G. R. *Produção textual na universidade* São Paulo: Parábola Editorial, 2010.

RAMOS, Rubia Nara Alves; MATSUDA, Thelma Yuri Lago; CZEPULA, Alexandra. Terapias-alvo no tratamento do glioblastoma em adultos: Uma revisão de escopo. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 4, p. e2113445474-e2113445474, 2024.

SOUZA MT, SILVA MD, CARVALHO R. *Revisão integrativa: o que é e como fazer.* **Einstein**, São Paulo, 2010.

Wei Wu, Jessica L. Klockow, Michael Zhang, Famyrah Lafortune, Edwin Chang, Linchun Jin, Yang Wu, Heike E. Daldrup-Link, Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. **Pharmacological Research**, Volume 171, 2021.

Wilhelmy F, Gaier M, Planitzer U, Kasper J, Prasse G, Frydrychowicz C, Oesemann R, Meixensberger J, Lindner D. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage in patients undergoing glioblastoma surgery. **Sci Rep.** 2023.

Yang C, Zhang Q, Ma C, Huang Y, Ding HX, Lu JW, Wang J, Li X, Zhong YH, Li ZQ. Characteristics and management of tumor treating fields-related dermatological complications in patients with glioblastoma. **Medicine (Baltimore).** 2023.

Yang K, Wu Z, Zhang H, Zhang N, Wu W, Wang Z, Dai Z, Zhang X, Zhang L, Peng Y, Ye W, Zeng W, Liu Z, Cheng Q. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. **Mol Cancer.** 2022.

Yoshikawa MH, Rabelo NN, Telles JPM, Figueiredo EG. Fatores de risco modificáveis para glioblastoma: revisão sistemática e metanálise. **Neurosurg Rev.** 2023.

Zhang K, Liu X, Li G, Chang X, Li S, Chen J, Zhao Z, Wang J, Jiang T, Chai R. Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse gliomas in China (2011-2017): a multicenter retrospective study from CGGA. **Cancer Biol Med.** 2022.