

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**

**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**ANA KAROLINA PLÁCIDO DE MACEDO**

**ESTUDO DESCRITIVO LONGITUDINAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS: ESTABELECIMENTO DE UM PERFIL EPIDEMIOLÓGICO HOSPITALAR**

**Fortaleza**

**2018**

**SUMÁRIO**

1. **INTRODUÇÃO............................................................................ 03**
2. **JUSTIFICATIVA...........................................................................05**
3. **OBJETIVOS.................................................................................06**

3.1 OBJETIVO GERAL.................................................................06

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..................................................06

1. **REFERENCIAL TEÓRICO...........................................................07**

4.1 HISTÓRIA DO CÂNCER........................................................07

4.2 CÂNCER, NEOPLASIA E TUMOR........................................07

4.3 TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS..............................08

4.4 CLASSIFICAÇÃO ADOTADA PELA OMS............................09

4.5 TUMORES QUE MAIS AFETAM CRIANÇAS.......................10

4.5 DIAGNÓSTICO......................................................................12

4.6 PROGNÓSTICO....................................................................14

**INTRODUÇÃO**

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) correspondem a segunda forma de neoplasia mais comum na infância representando de 17% a 25% de todos os casos registrados (INCA, 2008). Além disso, é o tumor sólido mais frequente **nessa faixa etária** (PDQ, 2012). O tumor pediátrico mais comum é a leucemia, correspondendo de 25% a 35% de todos os casos registrados no mundo (INCA, 2008). Quando comparado com o câncer em adultos, o câncer em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos é considerado raro e corresponde a apenas 2-3% de todos os casos registrados no Brasil (INCA, 2017).

No país, o primeiro relato no Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) indicou uma incidência, em crianças e adolescentes de até 19 anos, de 9,6 a 32,5 casos por 1.000.000, variando significativamente em relação à estatística do mundo desenvolvido ocidental (Camargo, 2010). Em Fortaleza (CE), no período entre 2002 e 2006 foram registrados 597 novos casos de tumores pediátricos (0-19 anos) em relação a todos os tumores em ambos os sexos, correspondendo a 3,4% do total de neoplasias registradas. Dessas neoplasias, 70 correspondiam a novos casos de tumores cerebrais em crianças e adolescentes (INCA, 2017). No período entre 1998 e 2002 isso corresponde a 11% de todos os diagnósticos de câncer na infância, ocupando o terceiro lugar entre os grupos de neoplasias infantis, abaixo apenas de leucemias (30%) e linfomas (15%) (INCA, 2008).

Dependendo do tipo neoplásico e da idade da criança meninos são mais afetados que meninas (INCA, 2008). No período entre 2002 e 2006 foram registrados 38 novos casos de tumores cerebrais em meninos em Fortaleza, isso corresponde a 16,96 casos por 1 milhão de crianças com tumores cerebrais (INCA, 2017). Um terço dos tumores cerebrais pediátricos é diagnosticado antes dos três anos de idade (Rutkowski et al., 2010). Nesses casos o tratamento representa um desafio devido à idade e o nível de maturação do sistema nervoso central da criança (Ribeiro, 2018). Além disso, em crianças e adolescentes os tumores malignos se apresentam em diferentes locais primários, origens histológicas e evolução clínica o que faz com que seja necessária a investigação e estudo separadamente nessa faixa etária. A semelhança dos tumores pediátricos às estruturas embrionárias em diferentes estágios de desenvolvimento resulta em um grau variado de diferenciação celular e, dado isso, a morfologia dos tumores é a principal característica utilizada para as classificações de tumores pediátricos (INCA, 2017).

A incidência de tumores cerebrais tem aumentado progressivamente, porém quando comparada a outras neoplasias, a sobrevida apresentou pouca melhora (Gurney, 1999). Entre 1980 e 2005 houve aumento na incidência desses tumores tanto na população de 0 a 14 anos como na população dos 15 aos 39 anos. O aumento no diagnóstico e no registro destes doentes é responsável em grande parte pelo aumento global da incidência registrada (Fayard, 2011).

As neoplasias correspondem a 7% dos óbitos de crianças e adolescentes (1-19 anos), ocupando a segunda posição dentre as causas de morte nessa faixa etária, sendo ultrapassada apenas pelos óbitos por causas externas e sendo assim é a doença que mais mata crianças e adolescentes (Ministério da Saúde, 2014). Apesar de os tumores cerebrais representarem a segunda neoplasia mais comum na infância, são as causas mais comuns de mortalidade (30%) por câncer na juventude e a segunda maior causa de mortes de crianças a partir do 1º ano de vida, sendo superada apenas pelos acidentes (Gurney, 1999). Em Fortaleza, relatou-se uma discreta redução de 1,3 para 1,1 óbitos por 100.000 habitantes quanto à taxa de óbitos por tumores cerebrais em menores de 15 anos entre os períodos de 1980 a 1982 e de 1995 a 1997 (Monteiro, 2003).

Nos últimos quarenta anos, o progresso no tratamento do câncer pediátrico foi bastante significativo. Em torno de 80% das crianças e adolescentes com tumores cerebrais podem ser curados, desde que diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados (INCA, 2018). Ainda de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) no ano de 2018 são esperados pelo menos 12.500 novos casos de câncer infantil no Brasil (INCA, 2016)

Nas últimas décadas o sucesso das intervenções médicas possibilitou um aumento no número de sobreviventes em pediatria oncológica. Isso levou ao confronto com novos questionamentos relacionados com a qualidade de vida e com a eficácia das intervenções que são aplicadas (Oliveira et al., 2005). Devido aos seus resultados muitas vezes atípicos as crianças são frequentemente excluídas dos estudos (Patenau e Kupst, 2005).

Conhecer a ocorrência do câncer e saber sobre o seu desfecho são estratégias fundamentais para a elaboração e aprimoramento de programas nacionais e regionais que visem o controle da doença, além de constituir uma importante ferramenta para a pesquisa (Stewart e Wild, 2014). Os estudos epidemiológicos correspondem a uma base sólida para se avaliar a qualidade dos serviços prestados e ainda possibilita a criação de novas estratégias em programas de controle de câncer sendo assim, uma importante ferramenta para a saúde pública (Camargo, 2010). Essas análises são capazes de auxiliar no planejamento e na melhoria do atendimento, diagnóstico e tratamento dos doentes (Silva, 2002).

Diante disso, este trabalho visa o levantamento do perfil epidemiológico de pacientes pediátricos com tumores cerebrais.

**2. JUSTIFICATIVA**

Os tumores cerebrais pediátricos constituem um importante problema de saúde pública, sendo a segunda forma de neoplasia mais comum e uma das principais causas de mortalidade nessa faixa etária. Devido aos seus resultados muitas vezes atípicos e outras peculiaridades as crianças com tumores cerebrais são frequentemente excluídas dos estudos e isso resulta em uma escassez de informações se comparado aos adultos.

O conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no CPC do HIAS pode ser capaz de fornecer subsídios a assistência à saúde dos pacientes, a gestão hospitalar e a pesquisa, dessa forma, contribuindo para uma melhor assistência dos pacientes atendidos no centro, podendo ter impactos benéficos no seu processo de cura. Além disso, outros aspectos serão abordados, dentre eles, será discutido se os tratamentos realizados em nosso centro são condizentes com a melhor evidência - de acordo com a literatura – recomendada para cada caso. Também será elucidado se os tratamentos disponíveis estão sendo utilizados de maneira ótima pelos pacientes e a proporção de casos atendidos que recebe adequadamente os tratamentos disponíveis.

Desse modo, o trabalho visa conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes pediátricos com tumores cerebrais assistidos no HIAS. Por fim, esperamos que os dados mostrem que a maioria dos pacientes atendidos no CPC é diagnosticado e tratado de acordo com a melhor evidência e protocolos e parâmetros universalmente aceitos na comunidade científica

**3. OBJETIVOS**

**3.1. OBJETIVO GERAL:**

* Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento para tumores do SNC no CPC do HIAS.

**3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

* Disponibilizar o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos tratados no CPC do HIAS para profissionais da saúde e público em geral;
* Gerar subsídios para a gestão hospitalar para otimizar e tomar decisões que reflitam no tratamento mais adequado de pacientes com tumores cerebrais.

**4. REFERENCIAL TEÓRICO**

4.1 História do Câncer

A palavra câncer é originária do grego karkínos, que em português significa caranguejo (INCA, 2017). Essa palavra começou a ser utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, por volta de 400 a.C., quando ele verificou que havia semelhanças entre o tumor e os vasos sanguíneos que o rodeiam e um caranguejo com suas patas na areia, no entanto, egípcios, persas e indianos já relatavam tumores malignos desde 300 anos a.C. (Teixeira e Fonseca, 2007; Mukherjee, 2012).

O câncer começou a ser estudado pela escola hipocrática grega por volta do século IV a.C. onde passou a ser caracterizado como um tumor duro que, por vezes, ressurgia depois de eliminado, ou que se espalhava para muitas partes do corpo sendo fatal (Teixeira e Fonseca, 2007). Um dos primeiros registros de câncer de que se tem conhecimento é um papiro egípcio datado do século VII a.C. O documento traz ensinamentos do aclamado médico Imhotep a respeito do câncer e de outras enfermidades que assolavam a população (Mukherjee, 2012). Devido as abordagens terapêuticas que são utilizadas, o câncer se encontra na definição de doença grave de evolução crônica (Epelman, 1994).

4.2 Câncer, Neoplasia e Tumor

Biologicamente o crescimento celular pode acontecer de forma controlada ou não controlada. São formas de crescimento celular controlado: hiperplasia, metaplasia e displasia. As neoplasias correspondem a formas de crescimento celular não controladas, e na prática são denominadas de ‘’tumores’’ (Ministério da Saúde, 2011). Dessa forma, tumores cerebrais são proliferações celulares anormais na qual as células que estão em processo de mitose perdem a sua capacidade de diferenciação devido a alterações nos genes que controlam o crescimento e a diferenciação celular (Cassidy et al., 2002).

Atualmente a definição mais aceita de neoplasia é: “Neoplasia é uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro’’ (Pérez-Tamayo, 1987; Robbins, 1984 cit in INCA, 2011).

Os tumores cerebrais correspondem, portanto, a um conjunto heterogêneo de doenças neoplásicas de comportamento bastante diversificado (Félix e Fontenele, 2017). O termo neoplasia é comumente utilizado como sinônimo de tumor. (Unicamp 2014). Já o câncer é uma denominação genérica que engloba um conjunto de mais de cem doenças que tem em comum a característica de crescimento desordenado de células e é utilizada para se referir somente a tumores malignos. O termo se originou devido a capacidade de se alastrar para tecidos adjacentes. (Ministério da Saúde, 2008; Unicamp, 2014).

Os tumores podem ser benignos ou malignos a depender da rapidez de desenvolvimento da massa tumoral e da sua agressividade (Cassidy et al., 2002; Alarcón e Martin, 2011). Os tumores cerebrais benignos são aqueles formados por células de crescimento muito lento e que raramente se propagam, além de possuírem fronteiras bem definidas. Já os tumores cerebrais malignos são aqueles que no geral apresentam uma elevada taxa de crescimento, são invasivos e potencialmente mortais. Classificar um tumor cerebral como benigno ou maligno nem sempre é fácil, uma vez que uma série de fatores além de características patológicas influenciam o resultado (ABTA, 2012). Os tumores cerebrais não malignos correspondem a maior parte de todos os tumores de SNC sendo representado por 2/3 dos tumores cerebrais em adultos e 1/3 dos tumores cerebrais em crianças e adolescentes (entre 0 – 19 anos) (Kohler, 2011).

Os tumores cerebrais são considerados primários quando se originam do próprio tecido cerebral e permanecem no cérebro e são secundários quando se originam em outras partes do corpo e se propagam para o cérebro (Linsay e Bone, 2010 cit in Domingues e Calado, 2014). Os tumores cerebrais primários correspondem a uma incidência de aproximadamente 8 casos por 100.000 habitantes estimada para todas as idades, no entanto, há um pico de incidência registrado na infância (Neto e Adry, 2016). Esses tumores são, portanto, os mais comuns em crianças porque o câncer nessa faixa etária é predominantemente de natureza embrionária e, por isso, os tumores de crianças e adolescentes são essencialmente constituídos por células indiferenciadas ou totipotentes, ou seja, são células que não têm uma função específica, um exemplo, as células-tronco (Brasil, 2009).

4.3 Tumores Cerebrais Pediátricos

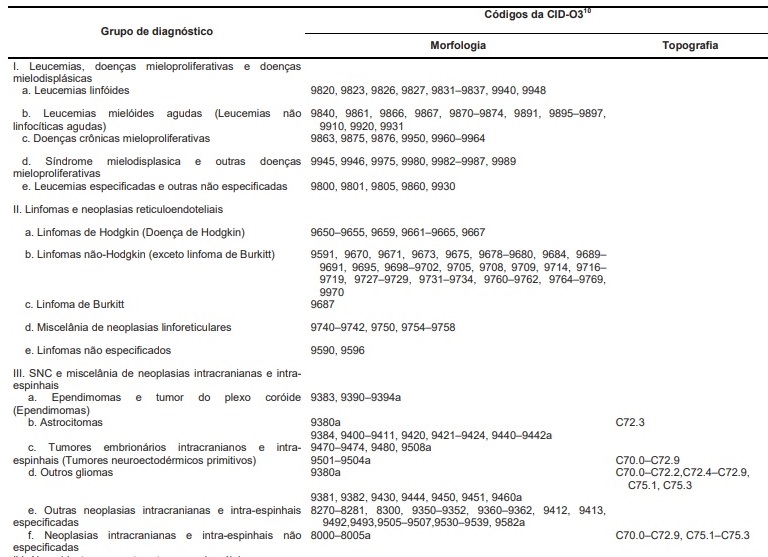
A Organização Mundial da Saúde estabelece que a adolescência se estende até os 19 anos de idade. O câncer infantil é uma doença complexa que envolve uma série de diferentes malignidades. Esse tipo de doença varia de acordo com a localização primária do tumor, tipo histológico, etnia, idade e sexo (Ministério da Saúde, 2008). Os tumores cerebrais são os tumores sólidos que mais acometem crianças e ocupam o segundo maior grupo de neoplasias, estando atrás apenas da leucemia (Keating e Packer, 2001; Clebis et al., 2015). Os tumores cerebrais primários, correspondem a uma incidência de aproximadamente 8 casos por 100.000 habitantes estimada para todas as idades, no entanto, há um pico de incidência registrado na infância (Neto e Adry, 2016). Devido a sua semelhança com estruturas embrionárias os tumores cerebrais pediátricos apresentam uma grande diversidade morfológica que é um resultado de diversas modificações celulares, havendo, portanto, um variado grau de diferenciação celular. Devido a isso, a classificação dos tumores pediátricos não é a mesma utilizada para adultos, e no caso das crianças é levada em consideração principalmente a morfologia do tumor (INCA, 2016).

4.4 Classificação Adotada pela OMS

O Instituto Nacional do Câncer (INCA 2008) adota os critérios que são estabelecidos pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) para determinar as características da doença em crianças e adolescentes, se utilizando, portanto, da Classificação Internacional do Câncer Infantil (CICI) (Almeida, 2011). Anteriormente havia a primeira classificação aceita em âmbito internacional e elaborada por Birch e Marsden (Birch e Mardsen, 1987). Essa classificação se baseava na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). No entanto, a publicação da segunda edição da CID-O e a revisão da Classificação Internacional de Doenças tornaram claras a necessidade de uma atualização da classificação destinada a crianças tendo por objetivo gerar uma nova e ampla codificação do câncer (INCA, 2009) Surgiu então a terceira edição da CICI com apenas pequenas modificações. Nessa nova catalogação foram incluídos os tumores de SNC benignos (INCA, 2016). Desde então, essa classificação se tornou padrão em demonstrações de dados internacionais de incidência e sobrevida de tumores pediátricos (INCA, 2009). De acordo com essa classificação os tumores de sistema nervoso central (SNC) correspondem às neoplasias de ‘’Grupo 3: Tumores de SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra-espinhais'’ (Silva, 2009). Tabela 1 (INCA, 2009)

**Tabela 1: Classificação Internacional do Câncer na Infância,**

**Terceira Edição: Tabela de Classificação Principal**



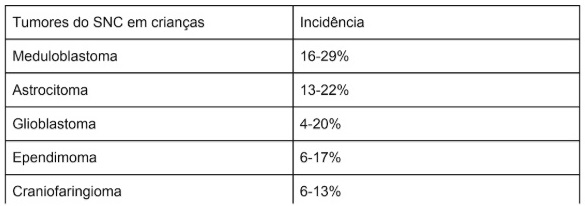
Fonte: INCA, 2009

4.5 Tumores que mais afetam crianças

Os tumores cerebrais que mais acometem crianças acima dos 3 anos de idade são os tumores de linha média (gliomas de ponte/ hipotálamo e craniofaringiomas), de fossa posterior correspondendo a 50-60% dos casos e os tumores de origem embrionária (Kaplan et al, 1996). Quadro 1 (Ribeiro et al., 2018). A fossa posterior é também conhecida como região infratentorial e corresponde a área que engloba a porção que está localizada abaixo da tenda do cerebelo, membrana de dura-máter que reveste esta estrutura e suporta os lobos occipitais cerebrais (Roostaei et al, 2014).

**Quadro 1 - Incidência de tumores do sistema nervoso central**

**em crianças com idade superior a 3 anos.**

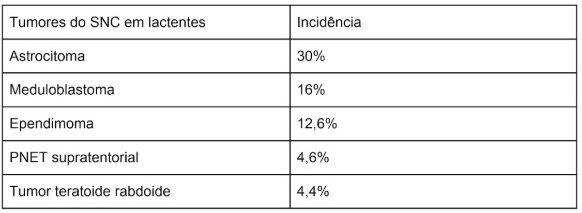


Fonte: Ribeiro et al., 2018

Os tumores mais comuns na fossa posterior são os astrocitomas, representando 45% dos casos, e são seguidos pelos meduloblastomas que correspondem a 19 % (INCA, 2008). As neoplasias em lactentes (0-36 meses) são raras, e se comportam de maneira diferente a das crianças acima de 3 anos de idade. No geral esses tumores são agressivos e bastante invasivos. Quadro 2 (Ribeiro et al., 2018). Devido ao nível de maturação do SNC nessa idade representam um desafio para o tratamento (Sala et al.. 1999).

**Quadro 2 - Incidência de tumores do sistema nervoso central**

**em crianças com idade inferior a 3 anos.**



Fonte: Ribeiro et al., 2018

Os tumores mais prevalentes em pediatria são:

Ependimomas: Tumores que se originam do epêndima, que é uma membrana constituída por uma camada neuroepitelial que reveste o interior dos ventrículos encefálicos e do canal medular (ABTA, 2012). São tumores bem localizados e bem delimitados, no entanto, podem invadir tecidos adjacentes (Martins et al., 2011). Os ependimomas correspondem a 10% de todos os tumores medulares pediátricos (Sáez et al., 2018).

Astrocitomas: Podem ser de baixo ou alto grau. Astrocitomas de baixo grau correspondem a um grupo heterogêneo de tumores cerebrais (Martins et al., 2011). São tumores de aparência benigna que se originam das células que fornecem suporte ao sistema nervoso central, as células gliais (Silva, 1999). São classificados de acordo com o seu tipo histológico e localização (Segal e Karajannis, 2016). Tem baixo poder proliferativo e no geral apresentam bom prognóstico (Tabatabaei et al., 2012; Coelho et al., 2015) Os astrocitomas pilocíticos representam de 20 e 25% de todos os tumores de fossa posterior (Segal e Karajannis, 2016).

Meduloblastomas: São tumores primitivos neurodérmicos primários (PNET) e se localizam na fossa posterior (Ribeiro et al., 2018). É o tumor maligno primário de SNC que mais afeta crianças (Clebis et al., 2015; Louis et al., 2016) Sendo representado por 16 a 29% de todos os tumores pediátricos, acomete uma a cada 14.000 crianças de até 15 anos de idade (Ribeiro et al., 2018). Ocorre principalmente na faixa etária dos cinco aos doze anos de idade e suas características histológicas e radiográficas os classificam como tumores embrionários (Clebis et al., 2015; Louis et al., 2016;).

4.5 Diagnóstico

Os tumores cerebrais pediátricos são raros (Villa AM, 1992). Dentre as neoplasias pediátricas, os tumores cerebrais são os de diagnóstico mais demorado e essa demora constitui um importante motivo de preocupação e investigação por parte dos autores (Flores et al., 1986; Haimi et al., 2004). A lentidão no diagnóstico pode estar relacionada a uma série de fatores como o fato dos sintomas mais comuns como cefaléia e vômitos em crianças serem inespecíficos e independentes da presença de tumores cerebrais (Villa AM. 1992). Em contrapartida, se a inespecificidade dos sintomas leva o médico a se desviar da suspeita de uma neoplasia cerebral, faz com que os outros sinais e sintomas associados não sejam investigados e assim o profissional desavisado acaba recorrendo a tecnologias inadequadas ou onerosas, de baixo rendimento (Argollo e Lessa, 2000).

Apenas através da avaliação anatomopatológica da lesão realizada por um patologista é possível fazer o diagnóstico específico do tipo de tumor. Para isso é necessário coletar o material através de um procedimento cirúrgico (Neto e Adry, 2016). Quando o diagnóstico e o estadiamento do tumor são efetuados corretamente o tratamento no geral apresenta melhor resultado (Kulkarni et al., 2013). Para benefício das crianças com alta probabilidade de desenvolvimento de neoplasias cerebrais é importante incorporar a anamnese e o exame neurológico na rotina médica pediátrica (Argollo e Lessa, 2000).

O diagnóstico dos tumores cerebrais pediátricos em especial nos estágios iniciais não é fácil (Wilne et al. 2007). A avaliação de pacientes pediátricos com suspeita de tumor cerebral deve ser de caráter emergencial (Martin et al, 2011). Para o diagnóstico e planejamento da terapia dos tumores de SNC é fundamental a utilização de exames de imagem sendo a Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética os exames de escolha (Negreiros et al., 2015). Mas inicialmente é importante investigar se realmente o caso do paciente é uma suspeita de tumor cerebral. Isso é feito pelo médico neurologista ou neurocirurgião a partir da história clínica e exame físico do paciente. Concluída essa etapa e continuada a suspeita os exames de imagem são solicitados (Coelho et al., 2015).

Antes a Tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética de crânio só diagnosticavam tumores intracranianos quando esses causavam hipertensão intracraniana e sinais focais. Hoje em dia, no entanto, esses exames de imagem frequentemente diagnosticam tumores com sintomas mínimos e até mesmo tumores encontrados de forma acidental. A descoberta acidental de pequenos tumores provavelmente aumenta as chances de sobrevivência dos pacientes (Kulkarni et al., 2013).

A tomografia computadorizada (TC) tem alta sensibilidade e é capaz de detectar 95% das neoplasias cerebrais, no entanto, devido a melhor correlação histo-imaginológica e planejamento neurocirúrgico mais acurado, a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) encefálica é considerada o padrão ouro no diagnóstico (Neto e Adry, 2016; Martins et al., 2011). Uma forma de melhorar a acurácia no diagnóstico é integrar técnicas avançadas com as convencionais, pois ao final haverá tanto dados fisiológicos quanto bioquímicos. Um exemplo dessas técnicas é a espectroscopia de prótons (Cambruzzi et al., 2011). A Espectroscopia por RNM e a Tomografia por Emissão de Prótons auxiliam na diferenciação dos diferentes tipos de tumores cerebrais indicando para o diagnóstico histológico correto (Couanet e Adamsbaum, 2006).

O tratamento dos tumores cerebrais deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar em centros especializados e deve ser realizado conforme o tipo histológico e o estadiamento clínico do tumor (Silva et al., 2002). O exame neurológico exerce um importante papel no diagnóstico, conduta terapêutica e avaliação clínica após o tratamento (Rocha et al., 1999). Mesmo não sendo específicos, outros exames como o eletroencefalograma e estudo do líquido cefalorraquidiano podem apresentar alterações e auxiliar no diagnóstico de tumores (Neto e Adry, 2016). Mais de 70% dos pacientes pediátricos com tumores cerebrais vão sobreviver mais de 5 anos, a depender do tipo do tumor e do seu estadiamento (Kulkarni et al., 2013).

Entre 2009 e 2011 houve um aumento no número de casos registrados de tumores cerebrais pediátricos, no entanto, não foi encontrado um fator causal específico que justifique esse fato. Portanto, esse aumento pode estar associado a um aumento real na incidência ou a um melhoramento tecnológico na radiologia ou maior acesso ao diagnóstico (Negreiros et al., 2015). Devido aos novos conhecimentos adquiridos, há novas perspectivas no diagnóstico, na condução cirúrgica, no tratamento e na reabilitação de crianças com tumores cerebrais (Lima, 2014).

4.6. Prognóstico