

BMJ Best Practice

Tumores cerebrais astrocíticos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 25, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	24
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	37
Diretrizes	39
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
Nível de evidência	41
Referências	42
Imagens	49
Aviso legal	54

Resumo

- ◇ Os tumores astrocíticos circunscritos (xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma subependimário de células gigantes, astrocitoma pilocítico) têm margens bem definidas, são benignos e podem ser curados com cirurgia apenas.
- ◇ Os astrocitomas difusos (grau II a IV) representam um espectro da mesma doença altamente infiltrante, com graus mais baixos inevitavelmente evoluindo para graus mais altos. Eles compartilham anormalidades genéticas moleculares comuns.
- ◇ Os astrocitomas de baixo grau (I e II) tendem a estar presentes em pacientes mais jovens e a ter um prognóstico melhor.
- ◇ Os astrocitomas de alto grau (III e IV) se manifestam em pacientes mais velhos e o prognóstico é desanimador.
- ◇ Não existem fatores predisponentes conhecidos, exceto síndromes familiares raras e radioterapia prévia.
- ◇ Os tratamentos variam dependendo do grau e incluem somente cirurgia ou cirurgia em combinação com radioterapia e/ou quimioterapia.

Definição

Os tumores cerebrais astrocíticos são tumores primários do cérebro que surgem dos astrócitos. Os astrócitos auxiliam em funções como suporte estrutural e metabólico do cérebro e dos neurônios, regulação da concentração de íons no espaço extracelular, modulação das transmissões sinápticas e recaptação e liberação de transmissores. Eles são parte importante da barreira hematoencefálica.

Epidemiologia

Todos os anos, aproximadamente 4400 novas pessoas no Reino Unido são diagnosticadas com tumores cerebrais malignos.[6] Na Europa, estima-se que os glioblastomas ocorram com uma incidência de aproximadamente 3.55 casos por 100,000 indivíduos.[7] Um estudo na Finlândia mostrou que menos de um quarto de todos os gliomas são classificados como astrocitomas de grau II a III.[8]

Em geral, os astrocitomas são mais comuns em países industrializados e em pessoas brancas. Há uma pequena predominância masculina.

O astrocitoma pilocítico é responsável por 1.9% de todos os tumores cerebrais nos EUA, com uma incidência de 0.23 por 100,000 e 700 novos casos por ano. É mais comum nos homens, que contabilizam 62% dos casos, e a idade média de apresentação é 17 anos.[9] Quando associado à neurofibromatose (tipo 1), os astrocitomas pilocíticos têm um comportamento biológico mais benigno.

O astrocitoma subependimário de células gigantes é uma das manifestações da esclerose tuberosa e tem uma incidência relatada de 6% a 15% nesses pacientes.[10] Geralmente, esses tumores surgem na região do forame de Monro e representam uma evolução dos nódulos subependimários (mais comuns na segunda década de vida).

O xantoastrocitoma pleomórfico é responsável por <1% de todos os astrocitomas, com uma idade mediana de apresentação de 22 anos.[3] Geralmente, esses tumores são superficiais e císticos, e estão localizados com maior frequência no lobo temporal. Dois terços dos pacientes apresentam epilepsia.

O astrocitoma difuso tem uma incidência de 0.1 por 100,000, com 1500 a 1800 novos casos por ano na América do Norte. Esses tumores são responsáveis por 35% de todos os tumores cerebrais astrocíticos.[11] A idade mediana no diagnóstico é de 35 anos, com uma distribuição etária bifásica entre 6 e 12 anos de idade e entre 26 e 46 anos de idade.[12] A razão de homens/mulheres é de 1.5:1.[13]

O astrocitoma anaplásico tem incidência de 0.49 por 100,000 por ano, sendo a idade média no diagnóstico de 40 anos e a razão de homens/mulheres de 1.8:1.[14]

O glioblastoma tem uma incidência de 5 por 100,000 por ano.[15] O pico de incidência ocorre entre 65 e 74 anos de idade. Ele é responsável por 50% a 60% de todos os tumores astrocíticos.

Etiologia

Atualmente, sua etiologia é desconhecida. Apenas dois fatores etiológicos foram provados:

- Uma minoria de pacientes apresenta síndromes familiares raras ou agregação familiar
- Radiação ionizante.

Diversos estudos analisaram outros fatores, como campos eletromagnéticos, uso de telefones celulares,[16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] tabagismo e fatores ambientais, mas não foram capazes de provar nenhuma relação. Doenças autoimunes, asma e alergias mostraram ser fatores de proteção, mas a fisiopatologia permanece obscura.[15]

Fisiopatologia

A fisiopatologia do desenvolvimento dos sintomas em tumores astrocíticos pode estar relacionada à infiltração do tecido neural normal, ao efeito de massa do tumor no tecido normal ou ao desenvolvimento de edema vasogênico em torno do tumor. Todos podem estar correlacionados com sintomas neurológicos focais ou sintomas de aumento da pressão intracraniana, se forem consideráveis. Irritação ou infiltração do córtex cerebral subjacente também podem causar o aparecimento de convulsões. Raramente, tumores de graus mais altos podem se manifestar com hemorragia aguda devido à sua vasculatura anormal. Cefaleias podem ser causadas pela pressão intracraniana aumentada ou por tração em estruturas sensíveis à dor como as meninges ou os vasos sanguíneos.

Classificação

Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1]

Astrocitoma pilocítico (grau I)

Astrocitoma subependimário de células gigantes (grau I)

Astrocitoma difuso, com mutações em IDH (grau II)

Oligodendroglioma, com mutações em IDH e codeleção de 1p/19q (grau II)

Xantoastrocitoma pleomórfico (grau II)

Astrocitoma anaplásico, com mutações em IDH (grau III)

Oligodendroglioma anaplásico, com mutações em IDH e codeleção de 1p/19q (grau III)

Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (grau III)

Glioblastoma, do tipo selvagem de IDH (grau IV)

Glioblastoma, com mutações em IDH (grau IV)

Glioma de linha média difuso, com mutações em H3 K27M (grau IV)

Localização do tumor

Supratentorial

- A maioria dos astrocitomas são supratentoriais, exceto o astrocitoma pilocítico. Apenas 35% dos astrocitomas pilocíticos são supratentoriais.[2]
- O lobo frontal é o local mais frequente para os astrocitomas difusos de todos os graus, seguido pelo lobo temporal e, muito menos frequentemente, pelos lobos parietal e occipital.

- O lobo temporal é o local mais frequente para os xantoastrocitomas pleomórficos, seguido pelo lobo frontal.[3]
- 11% dos astrocitomas pilocíticos estão presentes na região óptica hipotalâmica.[2]
- Os astrocitomas subependimários de células gigantes geralmente surgem ao longo da lâmina terminal próximo ao forame de Monro.

Infratentorial

- 40% dos astrocitomas pilocíticos são encontrados no cerebelo [Fig-1]
e 9% no tronco encefálico.[2]
- Os astrocitomas do tronco encefálico são divididos em 4 categorias.[4]
 - Astrocitomas pontinos difusos: a maioria são anaplásicos e os restantes são glioblastomas.
 - Cervicomedulares: a maioria são astrocitomas de baixo grau (astrocitoma pilocítico ou difuso de grau II).
 - Focal: a maioria são astrocitomas de baixo grau (astrocitoma pilocítico ou difuso de grau II).
 - Dorsais-exofíticos: a maioria são astrocitomas pilocíticos.
- Existe uma tendência em direção a um grau mais baixo no tronco encefálico superior (mesencéfalo) (76% foram de baixo grau) em oposição ao tronco encefálico inferior (100% dos glioblastomas foram na medula).[5]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 35 anos de idade apresenta uma crise parcial que envolve movimentos espasmódicos de seu braço direito e o lado direito da face. Ele também relata cefaleia no lado esquerdo por alguns meses e falta de coordenação na mão direita. No exame físico, ele se mostra alerta e orientado. Ele tem uma paralisia facial sutil e um desvio pronador à direita.

Caso clínico #2

Uma mulher de 65 anos apresenta alterações cognitivas e de memória ao longo das últimas semanas, associadas a cefaleias na última semana. No exame físico, ela está apática, com pensamento lentificado e déficit de força à esquerda.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes podem apresentar déficits neurológicos focais de acordo com a localização ou sinais de hipertensão intracraniana (por exemplo, cefaleia, diminuição da consciência ou náuseas e vômitos). Pode ser difícil distinguir clinicamente os subtipos desses tumores ou mesmo de outros tipos de tumores cerebrais. Quando há suspeita de um tumor cerebral, devem ser realizados exames de imagem confirmatórios. Por fim, é necessária uma biópsia para a confirmação patológica. Os fatores de risco para o tumor cerebral astrocítico incluem: gênero masculino, ascendência branca, história de neurofibromatose do tipo 1, esclerose tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot ou história de exposição à radiação ionizante.

Déficits neurológicos de acordo com a localização

Frontal:

- Alteração de personalidade
- Declínio cognitivo
- Instabilidade emocional
- Disfasia produtiva (se o giro frontal inferior dominante estiver envolvido)
- Déficit motor (giro pré-central)

Temporal:

- Convulsões
- Quadrantanopsia
- Afasia receptiva (se o lobo dominante estiver envolvido)

Parietal:

- Déficits sensoriais
- Lobo parietal inferior do lado dominante: afasia expressiva
- Superior: síndrome de Gerstmann (acalculia, agnosia digital, confusão esquerda-direita, alexia sem agrafia)

- Lado não dominante: negligência, anosognosia
- Quadrantanopsia homônima contralateral inferior

Occipital:

- Hemianopsia homônima contralateral

Cerebelo:

- Vermis: ataxia de tronco
- Hemisfério: dismetria ipsilateral, nistagmo

Tronco encefálico:

- Paralisia do nervo craniano (NC) (NC III, IV, VI: diplopia; NC V: distúrbios sensoriais faciais; NC VII: paralisia facial; NC VIII: problemas auditivos ou de equilíbrio; NC IX: problemas sensoriais na garganta, problemas de deglutição; CN X : alteração vocal (ou seja, rouquidão), problemas de deglutição, NC XI: fraqueza dos músculos esternocleidomastoideo ou trapézio, XII: desvio da língua)
- Nistagmo
- Sinais cerebelares
- Sinais de trato longo

Lesões óptico-hipotalâmicas:

- Perda da visão
- Excesso ou deficiência de hormônios hipofisários
- Síndrome hipotalâmica

Medula espinhal (achados abaixo do nível da lesão)

- Motor (perda de força ipsilateral, hiper-reflexia, clônus, espasticidade)
- Sensorial (sensibilidade tátil ipsilateral, propriocepção, deficits de vibração/dor contralateral e deficits de temperatura)
- Alterações autonômicas
- Síndromes medulares (central, de Brown-Sequard, posterior, anterior)
- Dor dorsal
- Dor radicular
- Distúrbios esfinterianos

Convulsão

- 90% dos pacientes com astrocitoma de baixo grau terão convulsões, em comparação com 35% dos pacientes com glioblastoma.[33]

Geralmente, uma longa história de sintomas neurológicos sugere astrocitoma de baixo grau e sintomas neurológicos rapidamente progressivos sugerem doença de alto grau.

Hipertensão intracraniana e edema vasogênico

Os pacientes podem apresentar torpor, cefaleia (pior pela manhã), náuseas, vômitos e visão dupla. Eles também podem apresentar sinais de hipertensão intracraniana (paralisia do nervo craniano VI e papiledema).

Avaliação laboratorial

Um exame dos hormônios hipofisários deve ser solicitado se houver uma lesão hipotalâmica conhecida ou se o paciente apresentar sintomas ou sinais sugestivos de hipopituitarismo.

Tomografia computadorizada (TC)

Esta é a modalidade de exame de imagem mais útil para demonstrar calcificações (geralmente indicativas de baixo grau ou progressão de baixo grau) e hemorragia.

Não é mais usada rotineiramente no diagnóstico e acompanhamento de tumores astrocíticos por causa da superioridade da ressonância nuclear magnética (RNM). Mesmo se uma lesão de massa for diagnosticada na TC, uma RNM é obrigatória para avaliar com mais precisão o grau e a localização (a menos que haja uma indicação cirúrgica de emergência).

Uma TC é usada na maioria das vezes em situação de emergência (sintomas neurológicos novos agudos, suspeita de aumento da pressão intracraniana).

RNM

A RNM padrão com a administração de um agente de contraste para avaliar a integridade da barreira hematoencefálica é a modalidade de exame de imagem preferencial no diagnóstico desses tumores e pode auxiliar na avaliação do grau do tumor. Os astrocitomas são lesões intra-axiais geralmente centradas na substância branca.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-1]

A espectroscopia por RNM permite o estudo dos metabólitos cerebrais em uma região específica do cérebro. É usada para ajudar a diferenciar o cérebro normal e o tumor, para prever o grau histológico e para o planejamento cirúrgico.

- N-acetil-aspartato: pico mais alto no cérebro normal, marcador neuronal.
- Colina: marcador de síntese de membrana.
- Lactato: marcador de hipóxia.

A RNM com tensor de difusão reproduz mapas direcionais da substância branca cerebral. É usada mais comumente na investigação pré-operatória de tumores de área eloquente (ou seja, aqueles que afetam áreas do córtex relacionadas à fala e à compreensão).

A RNM por perfusão fornece uma avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo cerebral regional e do volume de sangue cerebral, refletindo a magnitude da angiogênese em um tumor (portanto, o grau do tumor).

A RNM funcional é o estudo das alterações regionais no fluxo sanguíneo relacionadas à função e é usada no planejamento cirúrgico de tumores de área eloquente.

Investigações histopatológicas

A biópsia ou ressecção e a análise patológica do tecido são recomendadas para todos os pacientes, exceto na suspeita de astrocitomas de grau I típicos e cirurgicamente inacessíveis e astrocitomas pontinos difusos típicos. Em ambos os casos o tratamento não seria alterado. Se o tumor for considerado acessível, a máxima ressecção segura é realizada independente da histologia, e as amostras depois são enviadas para a confirmação histológica antes de se iniciar o tratamento futuro.

Fatores de risco

Fracos

ascendência branca

- Nos EUA, os gliomas são mais comuns em pessoas brancas que em pessoas de outra ascendência racial.^[15]

sexo masculino

- Os homens são afetados 40% mais que as mulheres.^[23]

neurofibromatose do tipo 1

- Entre 5% e 19% dos pacientes com astrocitomas pilocíticos do nervo óptico têm neurofibromatose do tipo 1.^{[24] [25] [26]} Esses tumores geralmente são diagnosticados durante a infância e raramente progridem após o diagnóstico.^[27]

esclerose tuberosa

- Aproximadamente 6% a 15% das pessoas com esclerose tuberosa desenvolvem astrocitoma subependimário de células gigantes (considerado exclusivo desta síndrome).^{[10] [28]}

síndrome de Li-Fraumeni

- Associada ao astrocitoma difuso (terceiro tumor mais comum em indivíduos com essa síndrome).^[29]
- Os pacientes apresentam aumento do risco de desenvolver glioblastoma.

síndrome de Turcot

- Aumento do risco de desenvolver glioblastoma. O risco relativo de tumor cerebral primário é aumentado em 7 vezes.^[30]

radiação ionizante

- Associada a glioblastoma. O mecanismo é a mutação do ácido desoxirribonucleico (DNA).^[31] Os pacientes com história de alta dose de radiação terapêutica na cabeça apresentam aumento do risco de desenvolver glioblastoma.^[32]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco para o tumor cerebral astrocítico incluem: gênero masculino, ascendência branca, história de neurofibromatose do tipo 1, esclerose tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot ou história de exposição à radiação ionizante.

Outros fatores de diagnóstico

estado mental alterado (comum)

- Ocorre em 51% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]

cefaleia (comum)

- Ocorre em 50% dos pacientes com tumores cerebrais.[35]
- A cefaleia unilateral indica o lado da lesão em aproximadamente 80%.
- Tende a ser pior pela manhã e com a Valsalva.

náuseas e/ou vômitos (comum)

- Ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]

anormalidade de marcha (comum)

- Ocorre em 41% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]

ataxia (comum)

- Ocorre em 37% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Associada a lesões no cerebelo.

fraqueza (comum)

- Ocorre em 27% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Associada à lesão no lobo frontal posterior contralateral ou em qualquer local no trato corticoespinal descendente.

convulsões (comum)

- Varia de 90% na doença de baixo grau a 35% no glioblastoma.[33]
- Associada à lesão em íntima relação com o córtex cerebral. O tipo de convulsão depende da localização do tumor.

distúrbios visuais (comum)

- Ocorrem em 23% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Pode manifestar-se como diplopia (paralisia de nervo craniano), perda do campo visual (lesão cortical no lobo temporal, parietal ou occipital) ou perda da acuidade (lesão na região óptico-hipotalâmica).

deficit discursivo (comum)

- Presente em 21% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Associada à lesão no lobo temporal posterior dominante ou no lobo frontal anterolateral.

afasia/disfasia (comum)

- Ocorre em 12% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Encontrada em 37% a 58% dos pacientes com tumores no lado esquerdo.[36]
- Associada à lesão no lobo temporal posterior dominante ou no lobo frontal anterolateral.

deficit sensorial (comum)

- Encontrado em 19% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
Associado à lesão no lobo parietal anterior contralateral ou na via sensorial ascendente.

fraqueza motora (comum)

- Encontrada em 37% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
Associada à lesão no lobo frontal posterior contralateral ou em qualquer local no trato corticoespinhal descendente.

alteração visual (comum)

- Encontrada em 20% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
Pode manifestar-se como diplopia (paralisia de nervo craniano), perda do campo visual (lesão cortical no lobo temporal, parietal ou occipital) ou perda da acuidade (lesão na região óptico-hipotalâmica).

paralisia do nervo craniano (comum)

- Ocorre em 26% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
Paralisia do sexto nervo como uma consequência da hipertensão intracraniana ou da invasão direta do núcleo III, IV ou VI pela lesão do tronco encefálico.

papiledema (comum)

- Encontrado em 28% dos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro com um tumor cerebral.[34]
- Mais comum em pacientes com tumor na fossa posterior.

alterações de personalidade/instabilidade emocional (incomum)

- A alteração de personalidade está associada a astrocitomas grandes e/ou bilaterais no lobo frontal.
- A instabilidade emocional está associada a lesões grandes no lobo frontal.

declínio cognitivo (incomum)

- O declínio cognitivo está associado a astrocitomas grandes e/ou bilaterais no lobo frontal.

nistagmo (incomum)

- Associado à lesão da fossa posterior.

dismetria ipsilateral (incomum)

- Associada à lesão hemisférica cerebelar ipsilateral.

acalculia (incomum)

- Associada à lesão no lobo parietal dominante, parte da síndrome de Gerstmann (acalculia, agnosia digital, confusão esquerda-direita, alexia sem agrafia).

agnosia digital (incomum)

- Associada à lesão no lobo parietal dominante, parte da síndrome de Gerstmann (acalculia, agnosia digital, confusão esquerda-direita, alexia sem agrafia).

confusão esquerda-direita (incomum)

- Associada à lesão no lobo parietal dominante, parte da síndrome de Gerstmann (acalculia, agnosia digital, confusão esquerda-direita, alexia sem agrafia).

alexia (sem agrafia) (incomum)

- Associada à lesão no lobo parietal dominante, parte da síndrome de Gerstmann (acalculia, agnosia digital, confusão esquerda-direita, alexia sem agrafia).

negligência (incomum)

- Associada à lesão no lobo parietal não dominante.

síndrome hipotalâmica (incomum)

- Muito raramente associada à lesão hipotalâmica. Transtornos alimentares (caquexia ou hiperfagia), distúrbio de termorregulação (hipertermia), disfunção endócrina.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
avaliação oftalmológica; teste de campo visual <ul style="list-style-type: none"> • Solicitado se houver queixas específicas do paciente e/ou se houver achados específicos no exame físico ou evidências de compressão do quiasma óptico na ressonância nuclear magnética (RNM). 	possível perda de campo visual
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> • Solicitada se a manifestação for aguda e necessária para descartar processos como acidente vascular cerebral (AVC) e hemorragia. • Usada também quando não há RNM disponível ou se o paciente apresentar qualquer contraindicação à RNM. • A sensibilidade da TC com contraste é de 65% a 100% e a especificidade é de 72% a 100%. • Se a TC for normal, mas a história e o exame físico forem sugestivos de tumor cerebral, uma RNM deve ser realizada. • A TC pode ser solicitada para complementar a RNM quando houver suspeita de calcificação na lesão. 	área de hipodensidade; realce pelo contraste dependendo do tipo ou grau do tumor; hiperdensidade se houver calcificação ou hemorragia
ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio <ul style="list-style-type: none"> • Modalidade de exame de imagem mais sensível e específica. Principal ferramenta diagnóstica para tumores cerebrais. <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-1]</p>	área de hipointensidade em sequências T1 e hiperintensidade em sequências T2; realce pela captação de contraste com injeção de gadolínio

Exame	Resultado
espectroscopia por RNM de crânio <ul style="list-style-type: none"> Usada para ajudar a determinar o grau do tumor. 	o pico de lactato está correlacionado com a hipóxia cerebral; pico de N-acetil-aspartato (NAA) reduzido; pico de colina elevado; proporção col/NAA ≥ 2
RNM de perfusão do crânio <ul style="list-style-type: none"> Usada para ajudar a determinar o grau do tumor. 	perfusão elevada
biópsia <ul style="list-style-type: none"> Ferramenta diagnóstica definitiva. Uma das limitações da biópsia estereotáxica é o erro de amostragem no astrocitoma difuso (áreas diferentes do tumor podem exibir graus histológicos distintos). 	presença de células anormais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes de hormônios hipofisários <ul style="list-style-type: none"> Solicitados se houver uma lesão hipotalâmica conhecida ou se o paciente apresentar sintomas ou sinais sugestivos de hipopituitarismo. 	podem demonstrar hipopituitarismo
exame de imagem por tensor de difusão (DTI) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil no planejamento cirúrgico.[37] 	demonstra os tratos da substância branca em relação ao tumor

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Metástase cerebral	<ul style="list-style-type: none"> Pode ou não apresentar doença sistêmica e/ou história conhecida de câncer. Os sintomas sistêmicos incluem caquexia, problemas respiratórios, hemoptise, dor torácica e dor óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> RNM: geralmente, lesões mais localizadas que podem ser múltiplas e com edema proporcionalmente mais vasogênico. A tomografia computadorizada (TC) abdominal e torácica, a cintilografia óssea e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) fornecem evidências de doença sistêmica. A histologia fornece um diagnóstico definitivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Abscesso cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ou não apresentar sintomas sistêmicos como febre, caquexia e calafrios. • Os fatores de risco diferem e podem incluir anormalidades pulmonares, cardiopatia cianótica congênita, endocardite bacteriana e traumatismo crânioencefálico penetrante. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM demonstra uma cápsula mais fina em direção ao ventrículo, com difusão restrita de pus e nível de lactato elevado; pode exibir lesões múltiplas. • Exames de sangue sugestivos de infecção: por exemplo, contagem de leucócitos elevada, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada e proteína C-reativa elevada, com sensibilidade de 90% e especificidade de 77%.^[38] • A biópsia ou a aspiração fornecem o diagnóstico definitivo, demonstrando pus (células inflamatórias), ausência de células tumorais e uma cultura positiva de agente bacteriano ou fúngico.
Esclerose múltipla	<ul style="list-style-type: none"> • Normalmente se manifesta em mulheres na faixa etária de 20 a 40 anos, com sintomas neurológicos agudos com recidivas e remissões (disseminação no espaço e tempo): por exemplo, neurite óptica, mielite transversa (sintomas da medula espinhal) e sintomas neurológicos focais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM mostra lesões múltiplas na substância branca periventricular; pode ou não haver realce. • O líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra bandas oligoclonais. • A histologia fornece o diagnóstico definitivo, demonstrando lesões desmielinizadas, células inflamatórias e ausência de células tumorais, mas geralmente não é necessária.
Necrose	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor cerebral conhecido tratado com radioterapia no passado. • Pode se manifestar com sintomas neurológicos progressivos ou sem qualquer sintoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame de PET é negativo. • A histologia fornece o diagnóstico definitivo (ausência de células tumorais e necrose extensiva).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Acidente vascular cerebral (AVC) agudo	<ul style="list-style-type: none"> • Início agudo de sintomas neurológicos. • Geralmente em pacientes idosos com fatores de risco cardiovascular. • Raramente se apresenta com convulsões (3% a 5% apenas). 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM exhibe distribuição típica em território vascular e restrição da difusão.
Encefalite	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas sistêmicos presentes (febre e caquexia). 	<ul style="list-style-type: none"> • O LCR mostra leucocitose, anticorpos contra o vírus do herpes simples (HSV) e/ou eritrócitos. • O eletroencefalograma (EEG) é característico com descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. • A TC ou a RNM mostram lobos temporais edematosos e transformação hemorrágica. • A biópsia cerebral é definitiva com isolamento viral.
Oligodendroglioma	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de diferenças específicas no quadro clínico, exceto que os oligodendrogliomas são mais propensos a manifestarem-se com convulsões. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC demonstra calcificação em 90% dos casos. • Localização cortical na RNM. • A histologia fornece o diagnóstico definitivo com citoplasma em "ovo frito" clássico e vasculatura em "arame de galinheiro".
Tumor neuroepitelial disembrionário	<ul style="list-style-type: none"> • Normalmente ocorre em pacientes com idade <20 anos e manifesta-se com transtorno convulsivo crônico. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM demonstra uma lesão cortical com margens distintas. • A TC pode exibir deformidade sobre a calvária. • A histopatologia fornece o diagnóstico definitivo.
Ganglioglioma	<ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se nas 2 ou 3 primeiras décadas de vida com transtorno convulsivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM comumente demonstra lesão no lobo temporal medial com componentes císticos e/ou calcificações. • A histologia é definitiva com tipos celulares característicos: células ganglionares e gliais.

Critérios de diagnóstico

Aparência na ressonância nuclear magnética (RNM)

Grau I: lesão bem circunscrita, tipicamente cística com nódulos realçados (o realce não indica um prognóstico desfavorável, em oposição aos astrocitomas difusos infiltrantes).^[39]

Grau II: lesão com margens bem definidas, hiperintensa em T1, hipointensa em T2/recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR), sem realce.

Grau III: lesão com margens mal definidas, heterogêneas, hiperintensas em T2, hipointensas em T1, realce complexo ou não (40% das lesões sem realce são astrocitomas anaplásicos).

Grau IV: lesão mal definida, heterogênea, edema vasogênico significativo, realce, necrose (com realce em anel). Realce com gadolínio: contraste IV vazando dos vasos onde há uma quebra da barreira hematoencefálica.

Classificação patológica da Organização Mundial da Saúde (OMS)^[1]

Astrocitoma pilocítico (grau I)

Astrocitoma subependimário de células gigantes (grau I)

Astrocitoma difuso, com mutações em IDH (grau II)

Oligodendroglioma, com mutações em IDH e codeleção de 1p/19q (grau II)

Xantoastrocitoma pleomórfico (grau II)

Astrocitoma anaplásico, com mutações em IDH (grau III)

Oligodendroglioma anaplásico, com mutações em IDH e codeleção de 1p/19q (grau III)

Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (grau III)

Glioblastoma, do tipo selvagem de IDH (grau IV)

Glioblastoma, com mutações em IDH (grau IV)

Glioma de linha média difuso, com mutações em H3 K27M (grau IV)

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de tumores cerebrais astrocíticos difere dependendo do grau e da invasividade do tumor, de sua localização e da presença ou ausência de sintomas clínicos.[40] Se o tumor for considerado acessível, a máxima ressecção segura é realizada independente da histologia, e as amostras depois são enviadas para confirmação histológica antes de iniciar o tratamento complementar, se necessário. Os astrocitomas circunscritos (pilocíticos, subependimários de células gigantes e xantoastrocitoma) podem ser curados isoladamente com cirurgia.

Se o tumor não for acessível, então uma biópsia é realizada para permitir o tratamento apropriado, a menos que haja suspeita de a lesão ser um astrocitoma de grau I típico ou um astrocitoma pontino difuso típico.

Tratamento de emergência

Quando há suspeita clínica de um tumor astrocítico, recomenda-se o encaminhamento à neurocirurgia para o diagnóstico definitivo e tratamento. Determinadas manifestações exigem um tratamento de emergência.

Convulsões

- A terapia com anticonvulsivantes mais comumente usada no tratamento de convulsões relacionadas ao astrocitoma é a fenitoína, rotineiramente utilizada devido à sua disponibilidade por via intravenosa e sua eficácia em crises parciais.
- Atualmente, o levetiracetam é preferido, já que tem menos potencial de interações medicamentosas e é menos tóxico.
- A fenitoína ou o levetiracetam profiláticos podem ser usados no perioperatório, mas não de maneira rotineira para todos os tumores cerebrais recém-diagnosticados.[41] Estudos de medicamentos anticonvulsivantes tradicionais mais antigos como a fenitoína, o fenobarbital ou o ácido valproico como profilaxia perioperatória para pacientes que nunca tinham apresentado uma convulsão não demonstraram benefício nessa situação, mas agentes mais novos não foram sistematicamente estudados.

Edema vasogênico e hipertensão intracraniana

- Se um paciente apresenta evidências de edema vasogênico nos exames de imagem, a dexametasona é recomendada.
- Os sintomas manifestos de hipertensão intracraniana podem incluir torpor, cefaleia (pior pela manhã), náuseas, vômitos e visão dupla, ou, em casos mais graves, paralisia do sexto nervo craniano e papiledema.
- Para sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana grave, o manitol deve ser adicionado a doses altas de dexametasona.
- Na hipertensão intracraniana grave, se o paciente estiver comatoso e intubado, pode ser necessária a hiperventilação temporária.
- É recomendada uma consulta de emergência com neurocirurgião para uma possível cirurgia de descompressão para esses pacientes.

Tumores de grau I

A máxima ressecção segura é a base do tratamento se o paciente for sintomático e/ou se tiver um tumor cirurgicamente acessível. Caso isso seja possível, a cura pode ser obtida e a vigilância é recomendada.

Para uma lesão cirurgicamente inacessível em pacientes assintomáticos, o monitoramento com uma ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral pelo menos a cada 6 meses é recomendada. Os astrocitomas subependimários de células gigantes são bem circunscritos e quase exclusivamente localizados no forame de Monro, que é um local acessível. Entretanto, se o paciente for assintomático, a observação é aconselhável. Se o tumor estiver inacessível e o paciente for sintomático, a radioterapia ou a radiocirurgia podem ser realizadas.

O astrocitoma pilocítico é bem circunscrito, mas, se a lesão for inacessível e assintomática, ela deve ser acompanhada. No tronco encefálico, particularmente na placa tectal do mesencéfalo, a hidrocefalia geralmente é um problema e um procedimento de derivação em geral é suficiente. Se houver progressão ou sintomas que não sejam de obstrução do líquido cefalorraquidiano (LCR), outros tratamentos são apropriados, como a radioterapia e a radiocirurgia, se o tamanho e a localização forem adequados. Se uma lesão inacessível estiver causando os sintomas, então recomenda-se a radioterapia.

Se houver recorrência de tumores de grau I, a máxima ressecção segura deve ser repetida sempre que possível. Caso não seja possível, a radioterapia é considerada o tratamento padrão. Entretanto, a quimioterapia também tem sido usada para adiar o uso da radioterapia, especialmente em uma faixa etária de pouca idade.[42] A radiocirurgia pode ser considerada como uma alternativa se o tamanho e a localização do tumor forem apropriados. Se um astrocitoma pilocítico foi previamente irradiado, a quimioterapia deve ser usada. A temozolomida é o agente preferido; a carboplatina com vincristina é a escolha de segunda linha; e a nitrosourea é a escolha de terceira linha.[43] [44]

Tumores de grau II

Recomenda-se a máxima ressecção segura.[45] Se a ressecção for impedida pela localização, então o paciente deve ser tratado com radioterapia, ou radioterapia e quimioterapia.

Se o paciente for assintomático com suspeita de tumor de grau II, é aceitável acompanhar o paciente de forma regular, independentemente do local da lesão.

O tratamento adicional depende do subtipo do tumor. O xantoastrocitoma pleomórfico é bem circunscrito, enquanto outros tumores de grau II são difusos.

Xantoastrocitoma pleomórfico

- Para tumores com uma alta taxa mitótica, ou se a ressecção inicial for subtotal, recomenda-se o tratamento com radioterapia.
- Se um paciente apresentar epilepsia intratável decorrente de focos epileptogênicos, uma eletrocorticografia intraoperatória é recomendada.

Astrocitoma pilomixóide

- Dependendo do local da lesão, a ressecção cirúrgica é a estratégia de manejo primária. Tumores cerebelares geralmente são curados por uma ressecção completa, ao passo que tumores hipotalâmicos e supratentoriais geralmente não são passíveis de ressecção total macroscópica.[46]
- Para tumores com ressecção inicial subtotal ou em recorrência, recomenda-se o tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia.

Astrocitomas difusos

- Os pacientes com risco elevado de recorrência (por exemplo, >40 anos de idade e ressecção subtotal) são tratados com uma combinação de radioterapia e quimioterapia.[47]

Se houver recorrência após a terapia inicial, a estratégia recomendada é repetir a máxima ressecção segura se possível e adicionar radiocirurgia para o xantoastrocitoma pleomórfico, e quimioterapia para o astrocitoma difuso. Nessa situação, a temozolomida é o agente preferido, a quimioterapia baseada em nitrosourea é a escolha de segunda linha e a carboplatina, a escolha de terceira linha.

Tumores de grau III-IV

O tratamento é sempre indicado, mesmo se o paciente for assintomático. A máxima ressecção segura é a base do tratamento se o tumor for cirurgicamente acessível.[45] [48]

Os pacientes com tumores de grau IV são tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante com temozolomida, seguidas por temozolomida adjuvante. Se a ressecção total macroscópica for possível e a cavidade cirúrgica não estiver em contato com o sistema ventricular, também existe a opção de colocação de wafers biodegradáveis de carmustina no momento da cirurgia.[49] [50] 1[B]Evidence

A quimioterapia adjuvante baseada em nitrosourea pode ser usada para tumores de grau III. Entretanto, a maioria dos pacientes também é tratada com radiação e temozolomida concomitante e adjuvante por causa da boa tolerabilidade e de evidências de atividade antitumoral no momento da recorrência. Essa abordagem está sendo avaliada em ensaios clínicos.[52] [53]

Se houver recorrência, a máxima ressecção segura deve ser repetida, se possível com a colocação intraoperatória de wafers biodegradáveis de carmustina no caso de uma ressecção total macroscópica e/ou quimioterapia. Estudos de fase II da combinação de bevacizumabe e irinotecano para glioma maligno recorrente relataram taxas de resposta moderadas e um benefício na sobrevida livre de progressão de 6 meses. Entretanto, esses agentes podem não ter sido formalmente aprovados para essa indicação em muitos países. Nos EUA, em maio de 2009, o bevacizumabe obteve uma aprovação acelerada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de glioblastoma recorrente (grau IV).[54] Para tumores de grau III/IV, os regimes de segunda linha incluem carboplatina e quimioterapia baseada em nitrosourea. A irradiação repetida geralmente não é recomendada devido aos efeitos adversos neurocognitivos e aos riscos de radionecrose.

Astrocitoma pontino difuso independente do grau

Os astrocitomas difusos têm uma alta taxa de recorrência devido à invasividade do tecido cerebral adjacente, e isso é proporcional ao grau (o grau IV representa o mais invasivo). Esses pacientes são tratados independentemente do grau e da presença ou ausência de sintomas em decorrência da natureza agressiva do tumor. Com aparência radiológica típica, uma biópsia não é recomendada, pois o grau do tumor não é representativo de sua atividade biológica (em decorrência do erro de amostragem da biópsia). Esses tumores sempre se comportam como astrocitomas malignos. Os tumores são sempre inacessíveis e, portanto, a ressecção não é possível. Os pacientes normalmente são tratados com radioterapia focal.

Se houver recorrência, então o paciente é tratado com quimioterapia. A quimioterapia baseada em nitrosourea é preferida; a temozolomida é o agente de segunda linha; e a carboplatina de terceira linha. Devido à eficácia limitada desses agentes, a participação em ensaios clínicos é recomendada.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)			
hipertensão intracraniana ou edema vasogênico			
	1a	dexametasona ± manitol	
■ comatoso e intubado	mais	hiperventilação temporária	
■ com convulsões	mais	levetiracetam ou fenitoína	
Agudo (resumo)			
grau I: astrocitoma pilocítico			
■ acessível	1a	máxima ressecção segura	
■ inacessível e sem sintomas	1a	observação	
■ inacessível e com sintomas	1a	radioterapia ou radiocirurgia	
grau I: astrocitoma subependimário de células gigantes			
■ acessível e sem sintomas	1a	observação	
■ acessível e com sintomas	1a	máxima ressecção segura	
■ inacessível e sem sintomas	1a	observação	
■ inacessível e com sintomas	1a	radioterapia ou radiocirurgia	
grau II (exceto glioma pontino difuso): xantastrocitoma pleomórfico			
■ acessível e sem sintomas	1a	máxima ressecção segura ou observação	
■ acessível e com sintomas	1a	máxima ressecção segura	
	adjunto	eletrocorticografia intraoperatória	
	adjunto	radioterapia ou radiocirurgia	
■ inacessível e sem sintomas	1a	radioterapia ou radiocirurgia ou observação	

Agudo (resumo)			
<div><div></div><div>■ inaccessível e com sintomas</div></div>	1a	radioterapia ou radiocirurgia	
grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma pilomixóide			
<div><div></div><div>■ acessível</div></div>	1a	máxima ressecção segura	
<div><div></div><div>■ inaccessível</div></div>	1a	radioterapia	
grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma difuso			
<div><div></div><div>■ acessível e sem sintomas</div></div>	1a	máxima ressecção segura ou observação	
<div><div></div><div>■ acessível e com sintomas</div></div>	1a	máxima ressecção segura	
	adjunto	radioterapia e consideração de quimioterapia	
<div><div></div><div>■ inaccessível e sem sintomas</div></div>	1a	radioterapia ou radiocirurgia, observação ou consideração de quimioterapia	
<div><div></div><div>■ inaccessível e com sintomas</div></div>	1a	radioterapia	
grau III (exceto glioma pontino difuso)			
<div><div></div><div>■ acessível</div></div>	1a	máxima ressecção segura + radioterapia ± consideração para quimioterapia	
<div><div></div><div>■ inaccessível</div></div>	1a	radioterapia ± consideração de quimioterapia	
grau IV (exceto glioma pontino difuso)			
<div><div></div><div>■ acessível</div></div>	1a	máxima ressecção segura + radioterapia + quimioterapia	
<div><div></div><div>■ inaccessível</div></div>	1a	radioterapia + quimioterapia	
glioma pontino difuso			
	1a	radioterapia	

Em curso (resumo)			
grau I: astrocitoma pilocítico recorrente			

Em curso		(resumo)
	1a	repetição da máxima ressecção segura se possível + radioterapia/radiocirurgia/quimioterapia
grau I: astrocitoma subependimário de células gigantes recorrente		
	1a	repetição da máxima ressecção segura se possível + radioterapia/radiocirurgia
grau II (exceto glioma pontino difuso): xantoastrocitoma pleomórfico recorrente		
	1a	repetição da máxima ressecção segura + radiocirurgia/radioterapia
grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma pilomixóide recorrente		
	1a	radioterapia e/ou quimioterapia
grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitomas difusos recorrentes		
	1a	repetição da máxima ressecção segura, se possível, + radioterapia/quimioterapia
grau III recorrente (exceto glioma pontino difuso)		
	1a	repetição da máxima ressecção segura, se possível, ± wafers biodegradáveis de carmustina ou quimioterapia
grau IV recorrente (exceto glioma pontino difuso)		
	1a	repetição da máxima ressecção segura, se possível, ± wafers biodegradáveis de carmustina ou quimioterapia padrão
glioma pontino difuso recorrente		
	1a	quimioterapia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

hipertensão intracraniana ou edema vasogênico

hipertensão intracraniana ou edema vasogênico

1a

dexametasona ± manitol

Opções primárias

» **dexametasona**: 10 mg por via oral/intravenosa inicialmente, seguidos por 6 mg a cada 6 horas

OU

» **dexametasona**: 10 mg por via oral/intravenosa inicialmente, seguidos por 6 mg a cada 6 horas

-e-

» **manitol**: 0.25 a 1 g/kg por via intravenosa

» Um paciente que apresenta sintomas neurológicos focais associados a evidências de um tumor cerebral com edema vasogênico nos exames de imagem deve iniciar o uso de dexametasona.[55]

» Se o paciente apresentar cefaleia intensa, alteração do nível de consciência ou outros sintomas ou sinais de hipertensão intracraniana grave, dexametasona intravenosa em alta dose deve ser administrada concomitantemente com manitol intravenoso, sendo simultaneamente requisitada uma avaliação neurocirúrgica de emergência.

» Nesses casos também é recomendado avaliar a necessidade de assegurar a via aérea e de ventilação adjuvante.

■ **comatoso e intubado**

mais

hiperventilação temporária

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com hipertensão intracraniana grave que também estão comatosos e intubados, pode ser indicada a hiperventilação temporária.

■ **com convulsões**

mais

levetiracetam ou fenitoína

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Inicial

Opções primárias

» **levetiracetam**: 500 mg por via oral/intravenosa duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 1000 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

Opções secundárias

» **fenitoína**: 15-20 mg/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 4-7 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Os pacientes que apresentarem convulsões devem ser tratados com um medicamento anticonvulsivante.

» O levetiracetam é preferido por seu perfil mais favorável de efeitos adversos e de interações medicamentosas.

» O uso profilático é controverso, mas a maioria dos neurocirurgiões utiliza um medicamento anticonvulsivante no período perioperatório.[41] Estudos de medicamentos anticonvulsivantes tradicionais mais antigos como a fenitoína, o fenobarbital ou o ácido valproico como profilaxia perioperatória para pacientes que nunca tinham apresentado uma convulsão não demonstraram benefício nessa situação, mas agentes mais novos não foram sistematicamente estudados.

Agudo

grau I: astrocitoma pilocítico

■ acessível

1a

máxima ressecção segura

» Se cirurgicamente acessível, o tratamento definitivo é a ressecção total. Mesmo se a ressecção for subtotal, os tumores podem ser acompanhados, pois têm a tendência de permanecerem estáveis por um longo período de tempo.[56] Por definição, esse tumor é sempre de grau I e é bem circunscrito.

» Mesmo em caso de recorrência, a cirurgia deve ser considerada como a melhor opção de tratamento.[57]

■ inacessível e sem sintomas

1a

observação

» Por definição, esse tumor sempre é classificado como de grau I e bem circunscrito.

Agudo

■ inacessível e com sintomas

1a

» O paciente pode ser acompanhado com ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral seriada a cada 6 meses ou 1 ano.

radioterapia ou radiocirurgia

» Por definição, esse tumor sempre é classificado como de grau I e bem circunscrito.

» A radioterapia é recomendada.

» Se o tamanho e o local forem adequados, a radiocirurgia pode ser realizada. A dose de radiação mediana para a margem do tumor é de 15 Gy.[\[58\]](#)

» Se o tamanho e o local não forem adequados para a radiocirurgia, é recomendada a radioterapia focal convencional em doses de 45 Gy a 56 Gy.[\[59\]](#)

grau I: astrocitoma subependimário de células gigantes

■ acessível e sem sintomas

1a

observação

» Esses tumores são quase sempre acessíveis, já que são quase exclusivamente localizados no forame de Monro. Por definição, eles são sempre classificados como de grau I e bem circunscritos.

» Se assintomático, é necessária apenas observação (RNM cerebral a cada 6 meses ou 1 ano).

■ acessível e com sintomas

1a

máxima ressecção segura

» São quase sempre acessíveis, já que são quase exclusivamente localizados no forame de Monro. Por definição, esses tumores são sempre classificados como de grau I e bem circunscritos.

» Se houver hidrocefalia, a cirurgia radical é o tratamento de primeira escolha (abordagens transcortical, transcalosa ou endoscópica).[\[60\]](#)

» Não foi estabelecido um benefício claro da radioterapia para o tumor residual; reservada para a recorrência ou evolução.

■ inacessível e sem sintomas

1a

observação

» Se o paciente for assintomático, a observação é aconselhável.

■ inacessível e com sintomas

1a

radioterapia ou radiocirurgia

Agudo

» Se o paciente tiver um astrocitoma subependimário de células gigantes inacessível com sintomas, a radioterapia ou a radiocirurgia é recomendada.

grau II (exceto glioma pontino difuso): xantoastrocitoma pleomórfico

■ **acessível e sem sintomas**

1a

máxima ressecção segura ou observação

» Se o tumor for acessível, mas o paciente estiver assintomático, as opções possíveis incluem a máxima ressecção segura ou observação rigorosa.

■ **acessível e com sintomas**

1a

máxima ressecção segura

» Esse tumor é bem circunscrito.

» A máxima ressecção segura é o melhor tratamento.[45] [61]

» Se a ressecção total macroscópica for bem-sucedida, nenhum tratamento adicional é necessário, exceto se a taxa mitótica for elevada.

adjunto

eletrocorticografia intraoperatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Esse tumor é bem circunscrito.

» Se o paciente apresentar epilepsia intratável, a máxima ressecção segura será a base do tratamento do tumor. Entretanto, para maximizar o controle da convulsão, a eletrocorticografia intraoperatória é usada para garantir a remoção completa dos focos epileptogênicos.

adjunto

radioterapia ou radiocirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Esse tumor é bem circunscrito.

» Se a taxa mitótica for alta (correlacionada a uma taxa de recorrência local mais alta) ou se houver presença de tumor residual, é recomendado o tratamento adicional com radioterapia ou radiocirurgia se o tamanho (<3 cm) e a localização forem apropriados.

» A experiência com a quimioterapia para esse tumor é limitada e geralmente reservada para casos de recorrência.

Agudo

■ **inacessível e sem sintomas**

1a

radioterapia ou radiocirurgia ou observação

» Se o tumor for inacessível e o paciente não apresentar sintomas, as opções terapêuticas possíveis incluem radioterapia, radiocirurgia ou observação.

■ **inacessível e com sintomas**

1a

radioterapia ou radiocirurgia

» Esse tumor é bem circunscrito.

» O tumor cirurgicamente inacessível deve ser tratado com radioterapia. Se o tamanho e o local forem adequados, a radiocirurgia é uma opção; caso contrário, é utilizada a radioterapia fracionada convencional.

» A experiência com a quimioterapia para esse tumor é limitada e geralmente reservada para casos de recorrência.

grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma pilomixóide■ **acessível**

1a

máxima ressecção segura

» Dependendo do local da lesão, a ressecção cirúrgica é a estratégia de manejo primária. Tumores cerebelares geralmente são curados por uma ressecção completa, ao passo que tumores hipotalâmicos e supratentoriais geralmente não são passíveis de ressecção total macroscópica.^[46]

■ **inacessível**

1a

radioterapia

» Tumores cirurgicamente inacessíveis devem ser tratados com radioterapia.

grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma difuso■ **acessível e sem sintomas**

1a

máxima ressecção segura ou observação

» Se o tumor for acessível e o paciente for assintomático, as opções terapêuticas incluem a máxima ressecção segura ou observação

■ **acessível e com sintomas**

1a

máxima ressecção segura

» Recomenda-se a máxima ressecção segura.^[45] Nunca se demonstrou melhora na sobrevida, embora se tenha verificado uma tendência nesse sentido.

» O tumor totalmente ressecado macroscopicamente pode ser acompanhado.

Agudo

		adjunto	radioterapia e consideração de quimioterapia
			<p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A radioterapia é recomendada.</p> <p>» Recomenda-se que os pacientes de alto risco (>40 anos de idade e com ressecção subtotal) sejam submetidos à radioterapia, a qual melhora a sobrevida livre de progressão, mas não a sobrevida global.[62] [63]</p> <p>» A quimioterapia adjuvante à base de nitrosourea não demonstra um benefício para a sobrevida quando associada à radioterapia.[64] [65] Estudos clínicos estão avaliando o uso da temozolomida como tratamento primário após a ressecção.</p>
■	inacessível e sem sintomas	1a	radioterapia ou radiocirurgia, observação ou consideração de quimioterapia
			<p>» Se o tumor for inacessível e o paciente não apresentar sintomas, as opções terapêuticas possíveis incluem radioterapia, radiocirurgia, observação ou a consideração de temozolomida ou outra quimioterapia.[42] [64]</p>
■	inacessível e com sintomas	1a	radioterapia
			<p>» A radioterapia é recomendada.</p>
grau III (exceto glioma pontino difuso)			
■	acessível	1a	máxima ressecção segura + radioterapia ± consideração para quimioterapia
			<p>» Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.</p> <p>» Recomenda-se a máxima ressecção segura. O tratamento padrão é a radioterapia focal após ressecção.</p> <p>» Com base na boa tolerabilidade e atividade antitumoral nos tumores de grau IV, o esquema de Stupp pode ser considerado para tumores de grau III recém-diagnosticados. Entretanto, isso não foi testado em um ensaio clínico randomizado. O protocolo consiste de radioterapia de 60 Gy no leito do tumor com + 2 a 3 cm de margem com temozolomida diária concomitante, seguidos por 6 a 12 ciclos de temozolomida adjuvante por 5 dias a cada 28 (um estudo comprovou benefício de 6 ciclos).[66]</p>

Agudo

■ inaccessível

1a

» Se a ressecção total macroscópica for possível e a cavidade cirúrgica não estiver em contato com o sistema ventricular, também existe a opção de colocação de wafers biodegradáveis de carmustina no momento da cirurgia.[49] [50] [51] Após a cirurgia, a quimiorradioterapia concomitante com temozolomida, seguida por temozolomida adjuvante, pode ser considerada e está sendo avaliada em ensaios clínicos.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

radioterapia ± consideração de quimioterapia

» Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.

» Após o diagnóstico apropriado, os pacientes devem receber radioterapia de 60 Gy no leito do tumor com + 2 a 3 cm de margem.

» Com base na boa tolerabilidade e atividade antitumoral nos tumores de grau IV, o esquema de Stupp pode ser considerado para tumores de grau III recém-diagnosticados. Entretanto, isso não foi testado em um ensaio clínico randomizado. O esquema de Stupp envolve a radioterapia com temozolomida diária concomitante, seguida por 6 a 12 ciclos de temozolomida adjuvante por 5 dias a cada 28.[66]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

grau IV (exceto glioma pontino difuso)

■ acessível

1a

máxima ressecção segura + radioterapia + quimioterapia

» Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.

» Recomenda-se a máxima ressecção segura.[48] [67] A extensão da ressecção melhora o prognóstico em comparação com a biópsia isolada.[66]

» Após a cirurgia, os pacientes recebem radioterapia de 60 Gy no leito do tumor com + 2 a 3 cm de margem,[68] com temozolomida diária concomitante, seguida por 6 a 12 ciclos de temozolomida adjuvante por 5 dias a cada 28 (o estudo provou benefício para 6 ciclos).[66] [69]

Agudo

■ **inacessível**

1a

» Se a ressecção total macroscópica for possível e a cavidade cirúrgica não estiver em contato com o sistema ventricular, também existe a opção de colocação de wafers biodegradáveis de carmustina no momento da cirurgia.[49] [50] 1[B]Evidence

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

radioterapia + quimioterapia

» Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.

» Os pacientes recebem radioterapia de 60 Gy no leito do tumor com + 2 a 3 cm de margem,[68] com temozolomida diária concomitante, seguida por 6 a 12 ciclos de temozolomida adjuvante por 5 dias a cada 28 (o estudo provou benefício para 6 ciclos).[66]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

glioma pontino difuso

1a

radioterapia

» A ressecção cirúrgica é impossível, já que o tumor sempre é inacessível. A biópsia não é indicada se o quadro clínico e radiológico forem típicos (a histologia não está correlacionada com o desfecho clínico; todos se comportam como astrocitomas malignos).

» Atualmente, o tratamento padrão é a radioterapia focal.[70]

» Não há vantagem para a sobrevida com a adição de quimioterapia.[71]

Em curso

grau I: astrocitoma pilocítico recorrente

1a

repetição da máxima ressecção segura se possível + radioterapia/radiocirurgia/quimioterapia

» Esse tumor é bem circunscrito. A repetição da máxima ressecção segura deve ser considerada primeiro, se for viável.[57]

» Se o tamanho for apropriado (<3 cm), a radiocirurgia também pode ser considerada.[58]

Em curso

- » Caso contrário, a radioterapia focal é a alternativa usada para recorrências não passíveis de cirurgia.
- » Se o tumor foi previamente irradiado ou se a radiação foi adiada (por exemplo, devido à pouca idade), a quimioterapia deve ser usada. A temozolomida é o agente preferido; a carboplatina com vincristina é a escolha de segunda linha; e a nitrosourea é a escolha de terceira linha.[43] [44]
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

grau I: astrocitoma subependimário de células gigantes recorrente
1a repetição da máxima ressecção segura se possível + radioterapia/radiocirurgia

- » Esse tumor é bem circunscrito. A repetição da máxima ressecção segura deve ser considerada, seguida por radioterapia.
- » Se o tamanho (<3 cm) e o local forem apropriados, a radiocirurgia também pode ser considerada.

grau II (exceto glioma pontino difuso): xantoastrocitoma pleomórfico recorrente
1a repetição da máxima ressecção segura + radiocirurgia/radioterapia

- » Esse tumor é bem circunscrito. A repetição da máxima ressecção segura deve ser considerada primeiro. Se a ressecção não for razoavelmente segura, a radioterapia ou a radiocirurgia (se o tamanho [<3 cm] e o local forem apropriados) devem ser realizadas. Se houver um alto índice mitótico, a radioterapia deve ser administrada depois da cirurgia.

grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitoma pilomixóide recorrente
1a radioterapia e/ou quimioterapia

- » Para tumores com ressecção inicial subtotal ou em recorrência, recomenda-se o tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia.

grau II (exceto glioma pontino difuso): astrocitomas difusos recorrentes

Em curso

1a **repetição da máxima ressecção segura, se possível, + radioterapia/quimioterapia**

- » Deve-se tentar a repetição da máxima ressecção segura, se possível.
- » Se a cirurgia não for possível, é recomendada uma biópsia para avaliar a progressão do grau.
- » A radioterapia é o tratamento padrão recomendado, independente da cirurgia. Se o tumor evoluir (do grau III para o grau IV), a combinação de radiação com temozolomida pode ser usada (esquema de Stupp).
- » Se previamente irradiado, é recomendada a quimioterapia, com temozolomida como o agente preferido; quimioterapia baseada em nitrosourea como escolha de segunda linha; e carboplatina como escolha de terceira linha.[72]
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

grau III recorrente (exceto glioma pontino difuso)**1a** **repetição da máxima ressecção segura, se possível, ± wafers biodegradáveis de carmustina ou quimioterapia**

- » Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.
- » A máxima ressecção segura deve ser repetida quando possível. Os pacientes podem receber wafers biodegradáveis de carmustina, se possível (se a ressecção total macroscópica puder ser obtida e a cavidade cirúrgica não tiver comunicação com o sistema ventricular).[51] [73] [74] ou quimioterapia. A temozolomida é o agente preferido; a quimioterapia à base de nitrosourea é a escolha de segunda linha; e a carboplatina, de terceira linha.[75] [76]
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

grau IV recorrente (exceto glioma pontino difuso)**1a** **repetição da máxima ressecção segura, se possível, ± wafers biodegradáveis de carmustina ou quimioterapia padrão**

- » Esses tumores são tipicamente difusos por natureza.

Em curso

- » A máxima ressecção segura deve ser repetida quando possível.
- » Os pacientes devem receber wafers biodegradáveis de carmustina, se possível (se a ressecção total macroscópica puder ser obtida e a cavidade cirúrgica não tiver comunicação com o sistema ventricular),^{[51] [73] [74] [77]} uma combinação de bevacizumabe e irinotecano ou quimioterapia padrão (temozolomida, CCNU [lomustina], carboplatina). Dos agentes quimioterápicos padrão, a temozolomida é o agente preferido; a CCNU é a escolha de segunda linha; e a carboplatina, de terceira linha.
- » Estudos de fase II da combinação de bevacizumabe e irinotecano para glioma maligno recorrente relataram taxas de resposta moderadas e um benefício na sobrevida livre de progressão de 6 meses. Entretanto, esses agentes podem não estar formalmente aprovados para essa indicação em muitos países. Nos EUA, em maio de 2009, o bevacizumabe obteve uma aprovação acelerada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de glioblastoma recorrente e é usado depois da recidiva com temozolomida.^[54]
- » Os pacientes também podem ser inscritos em ensaios clínicos.
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

glioma pontino difuso recorrente

1a quimioterapia

- » Os pacientes são tratados com quimioterapia. A quimioterapia baseada em nitrosourea é preferida; a temozolomida é o agente de segunda linha; e a carboplatina de terceira linha. Devido à eficácia limitada desses agentes, a participação em ensaios clínicos é recomendada.

Novidades

ANG 1005

Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) concedeu designação de medicamento órfão e de procedimento rápido ("fast track") ao ANG 1005 para o tratamento de glioblastoma. Trata-se de um medicamento conjugado de paclitaxel/peptídeo que utiliza a via da proteína-1 relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP-1) para cruzar a barreira hematoencefálica. Há um ensaio clínico do ANG 1005 em andamento em pacientes com glioma recorrente de alto grau (NCT01967810).

Flucitosina de citosina desaminase codificadora do vetor de vírus retroviral/liberação prolongada

Um tratamento combinado criado para programar células cancerígenas para converter flucitosina em medicamento anti-câncer, fluoruracila, células de câncer eliminadoras e levar à ativação do sistema imune contra o tumor. A citosina desaminase codificadora do vetor de vírus retroviral é um vetor de replicação retroviral que codifica um gene de citosina desaminase modificado, que converte a flucitosina em fluoruracila em células que foram infectadas pelo vetor da citosina desaminase codificadora de vírus retroviral. A flucitosina usada é uma formulação nova de flucitosina de liberação prolongada. A FDA concedeu designação de medicamento órfão a esse medicamento combinado para o tratamento de glioma recorrente de alto grau, incluindo glioblastoma e astrocitoma anaplásico.

Marizomibe

A FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao marizomibe para glioma maligno. Marizomibe é um inibidor do proteossoma de segunda geração que previne a quebra de proteínas envolvidas em transdução de sinal, bloqueando crescimento e sobrevivência de células cancerígenas. Um estudo de fase 1/2 em pacientes com glioma maligno considerado de grau IV pela OMS está atualmente em andamento, com a fase 1 focada na combinação de marizomibe com bevacizumabe e a fase 2 avaliando marizomibe com agente único.[78]

Imunoterapia e inibidores de moléculas pequenas

Ensaio clínico atuais incluem imunoterapia (abordagens de vacinas) e uma variedade de inibidores de moléculas pequenas para o glioblastoma.[79]

Rindopepimut

Uma vacina direcionada à oncogene específica do tumor variante III do receptor do fator de crescimento epidérmico que pode ser expressa em 25% a 30% dos glioblastomas. Um ensaio clínico de fase II demonstrou que o rindopepimut induz a regressão do tumor e parece prolongar significativamente a sobrevida quando administrado com bevacizumabe em pacientes com glioblastoma recidivante.[80] No entanto, o estudo de fase III do rindopepimut em pacientes com glioblastoma recém-diagnosticado falhou ao demonstrar qualquer benefício adicional com a vacina.[81]

Terapia de campo elétrico

A terapia de campo elétrico de frequência intermediária e baixa intensidade foi descrita para pacientes com glioblastoma recorrente.[82] Um ensaio clínico de fase III desta modalidade sem quimioterapia revelou que a eficácia parece ser similar à dos regimes de quimioterapia comumente usados para glioblastoma recorrente. Um ensaio clínico de fase III mais recente do mesmo sistema (uma nova terapia contra câncer antimitótico aprovada recentemente para o tratamento de glioblastoma recorrente) demonstrou melhoras na sobrevida livre de progressão e sobrevida global em glioblastoma recentemente diagnosticado quando combinado com temozolomida.[83]

Recomendações

Monitoramento

O acompanhamento apropriado depende do grau do tumor, da extensão da ressecção e do tratamento atual, e geralmente é realizado por neuro-oncologistas.

Exames de ressonância nuclear magnética (RNM) são realizados imediatamente após a cirurgia, no final da radioterapia, e a cada 6 a 8 semanas enquanto estiver em tratamento ativo. Exames de RNM adicionais serão indicados mais precocemente se o paciente relatar uma cefaleia nova ou um sintoma neurológico focal novo.

Para tumores de grau I: 6 meses a 1 ano de acompanhamento clínico e radiológico.

Para tumores de grau II: 3 a 4 meses de acompanhamento.

Para tumores de grau III-IV: 2 a 3 meses de acompanhamento.

Dependendo da estabilidade dos pacientes com relação aos sintomas neurológicos e à RNM prévia, as consultas e exames de imagem são progressivamente espaçados.

Enquanto estiverem em quimioterapia, os pacientes devem realizar exames de sangue regularmente (hemograma completo a cada 2 semanas, testes de função hepática e renal a cada mês).

Se o tumor estiver localizado na região óptico-hipotalâmica, uma avaliação oftalmológica seriada e exames laboratoriais da função endócrina podem ser apropriados.

A avaliação neurocognitiva seriada pode ser apropriada para avaliar os efeitos adversos do tratamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a informar seu médico sobre qualquer alteração no estado clínico/neurológico, como o surgimento de cefaleia ou qualquer sintoma neurológico focal novo.

Enquanto estiverem em quimioterapia, os pacientes são aconselhados a marcar uma consulta se houver qualquer febre ou sintomas de infecção ou tendência de sangramento.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
tromboembolismo venoso	curto prazo	média
<p>Mais frequente no cenário pós-operatório e está associado à paresia. Relatado em 27.5% a 43% dos pacientes.[85] Pode ser decorrente de uma combinação de hipercoagulabilidade induzida por câncer, imobilidade (por exemplo, cirurgia longa, paresia).</p> <p>A terapia de anticoagulação deve ser instituída.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
convulsões	variável	alta
<p>As convulsões ocorrem devido à irritação do córtex cerebral (por exemplo, tumor, cirurgia). São mais frequentes no cenário agudo, mas podem ocorrer a qualquer momento. Relatadas em 35% a 90% dos pacientes.[33]</p> <p>Medicamentos anticonvulsivantes devem ser instituídos. Se ocorrerem convulsões agudas, deve-se administrar lorazepam intravenoso para interromper a convulsão.</p>		
hipopituitarismo	variável	baixa
<p>Os tumores óptico-hipotalâmicos podem resultar em uma deficiência de hormônios hipofisários.</p>		

Prognóstico

Astrocitoma pilocítico

Prognóstico em longo prazo excelente. A progressão está correlacionada ao tumor residual e à recorrência local. As taxas de sobrevida foram de 100% em 5 anos e de 95.8% em 10 anos após o diagnóstico.

Xantoastrocitoma pleomórfico

Os principais preditores de desfecho são o índice mitótico e a extensão da ressecção.

A sobrevida global é de 72% em 5 anos e de 70% em 10 anos.[84]

Astrocitoma subependimário de células gigantes

Prognóstico em longo prazo excelente.

Astrocitoma difuso

Os astrocitomas difusos têm uma alta taxa de recorrência devido à invasividade do tecido cerebral adjacente e à resistência à terapia. Os fatores prognósticos incluem o grau do tumor, a idade do paciente e o estado funcional clínico.

Astrocitoma de grau II

A sobrevida mediana é de 5 a 7 anos.

Astrocitoma anaplásico (grau III)

A sobrevida mediana é de 2 a 3 anos.

Glioblastoma (grau IV)

Sobrevida mediana no diagnóstico com o tratamento padrão: 15 meses

Sobrevida mediana na recorrência: 7 meses

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Control of pain in adults with cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Carmustine implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme (terminated appraisal)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

Europa

Improving outcomes for people with brain and other central nervous system tumours

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma

Publicado por: American Association of Neurological Surgeons;
Congress of Neurological Surgeons

Última publicação em:
2008

Nível de evidência

1. Taxa de sobrevida: existem evidências de qualidade moderada de que a inserção de wafers quimioterápicos na cavidade de ressecção no momento da cirurgia primária para glioma de alto grau está associada a um prolongamento da sobrevida sem um aumento da incidência de efeitos adversos.[51]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med*. 2016;374:1344-1355. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. June 2007. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 7 October 2016). [Texto completo](#)
- Ryken TC, Frankel B, Julien T, et al. Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: role of cytoreductive surgery. *J Neurooncol*. 2008;89:271-286. [Resumo](#)

Referências

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-820. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Burkhard C, Di Patre PL, Schuler D, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2003;98:1170-1174. [Resumo](#)
3. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, et al. Intracellular pleomorphic xanthoastrocytoma: case report. *Neurosurgery*. 2002;51:1079-1082. [Resumo](#)
4. Epstein F, Farmer JP. Brainstem glioma growth patterns. *J Neurosurg*. 1993;78:408-412. [Resumo](#)
5. Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE. Biopsy of pediatric brain stem tumors. *Childs Brain*. 1979;5:329-340. [Resumo](#)
6. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(suppl 2):ii12-ii17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:479-489. [Resumo](#)
8. Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*. 2007;9:319-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1995-1999. Hinsdale, IL: CBTRUS; 2002. [Texto completo](#)
10. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology*. 1992;183:227-238. [Resumo](#)

11. Kitange GJ, Templeton KL, Jenkins RB. Recent advances in molecular genetics of primary gliomas. *Curr Opin Oncol*. 2003;15:197-203. [Resumo](#)
12. Guthrie BL, Laws E. Supratentorial low-grade gliomas. *Neurosurg Clin North Am*. 1990;1:37-48. [Resumo](#)
13. Velema JP, Walker AM. The age curve of nervous system tumor incidence in adults: common shape but changing levels by sex, race and geographical location. *Int J Epidemiol*. 1987;16:177-183. [Resumo](#)
14. Prados MD, Gutin PH, Phillips TL, et al. Highly anaplastic astrocytoma: a review of 357 patients treated between 1977 and 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23:3-8. [Resumo](#)
15. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002;4:278-299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Rothman KJ. Health effects of mobile telephones. *Epidemiology*. 2009;20:653-655. [Resumo](#)
17. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology*. 2013;20:85-110. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Corle C, Makale M, Kesari S. Cell phones and glioma risk: a review of the evidence. *J Neurooncol*. 2012;106:1-13. [Resumo](#)
19. Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, et al. Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol*. 2008;86:71-78. [Resumo](#)
20. Myung SK, Ju W, McDonnell DD, et al. Mobile phone use and risk of tumors: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27:5565-5572. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Ahlbom A, Feychting M, Green A, et al. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. *Epidemiology*. 2009;20:639-652. [Resumo](#)
22. Samkange-Zeeb F, Schlehofer B, Schüz J, et al. Occupation and risk of glioma, meningioma and acoustic neuroma: results from a German case-control study (interphone study group, Germany). *Cancer Epidemiol*. 2010;34:55-61. [Resumo](#)
23. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol*. 1999 Jan;1(1):14-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Blatt J, Jaffe R, Deutsch M, et al. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer*. 1986;57:1225-1229. [Resumo](#)
25. Singhal S, Birch JM, Kerr B, et al. Neurofibromatosis type I and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child*. 2002;87:65-70. [Resumo](#)
26. Tao ML, Barnes PD, Billett AL, et al. Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:579-587. [Resumo](#)

27. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, et al. Natural history of optic nerve pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*. 1994;125:63-66. [Resumo](#)
28. Shepherd CW, Scheithauer BW, Gomez MR, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: a clinical, pathological, and cytometric study. *Neurosurgery*. 1991;28:864-868. [Resumo](#)
29. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250:1233-1238. [Resumo](#)
30. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:839-847. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, et al. Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1381-1387. [Resumo](#)
32. Gurney JG, Kadan-Lottick N. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends and epidemiology. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:160-166. [Resumo](#)
33. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 2003;30:49-52. [Resumo](#)
34. Snyder H, Robinson K, Shah D, et al. Signs and symptoms of patients with brain tumors presenting to the emergency department. *J Emerg Med*. 1993;11:253-258. [Resumo](#)
35. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001;344:114-123. [Resumo](#)
36. Whittle IR, Pringle AM, Taylor R. Effects of resective surgery for left-sided intracranial tumors on language function: a prospective study. *Lancet*. 1998;351:1014-1018. [Resumo](#)
37. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery*. 2007;61:935-948. [Resumo](#)
38. Grimstad IA, Hirschberg H, Rootwelt K. 99m Tc-hexamethyl propyleneamine oxime leukocyte scintigraphy and C-reactive protein levels in the differential diagnosis of brain abscess. *J Neurosurg*. 1992;77:732-736. [Resumo](#)
39. Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, et al. Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152:1263-1270. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii93-iii101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standard subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54:1886-1893. [Resumo](#)

42. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:2641-2647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Packer RJ, Lange B, Ater J, et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol*. 1993;11:850-856. [Resumo](#)
44. Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, et al. Treatment of pediatric low-grade gliomas with nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol*. 1997;32:235-241. [Resumo](#)
45. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62:753-764. [Resumo](#)
46. Tihan T, Fisher PG, Kepner JL, et al. Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58:1061-1068. [Resumo](#)
47. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med*. 2016;374:1344-1355. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:1211-1218. [Resumo](#)
49. National Institute for Health and Care Excellence. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. June 2007. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 7 October 2016). [Texto completo](#)
50. Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant gliomas: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:269-275. [Resumo](#)
51. Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007294. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:707-715. [Resumo](#)
53. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:916-926. [Resumo](#)
54. Buie LW, Valgus J. Bevacizumab: a treatment option for recurrent glioblastoma multiforme. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1486-1490. [Resumo](#)
55. Galicich JH, French LA. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema from brain tumors and brain surgery. *AM Pract Dig Treat*. 1961;12:169-174. [Resumo](#)
56. Fisher BJ, Leighton CC, Vujovic O, et al. Results of a policy of surveillance alone after surgical management of pediatric low grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:704-710. [Resumo](#)

57. Bowers DC, Krause TP, Aronson LJ, et al. Second surgery for recurrent pilocytic astrocytoma in children. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34:229-234. [Resumo](#)
58. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Gardner P, et al. Stereotactic surgery for pilocytic astrocytomas when multimodal therapy is necessary. *J Neurosurg.* 2002;97:56-64. [Resumo](#)
59. Pierce SM, Barnes PD, Loeffler JS, et al. Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic nerve glioma. Survival and long-term effects. *Cancer.* 1990;65:45-52. [Resumo](#)
60. Turgut M, Akalan N, Ozgen T, et al. Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: diagnosis and surgical characteristics of five cases with unusual features. *Clin Neurol Neurosurg.* 1996;98:217-221. [Resumo](#)
61. Fouladi M, Jenkins J, Burger P, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: favorable outcome after complete surgical resection. *Neuro Oncol.* 2001;3:184-192. [Resumo](#)
62. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: EORT-22845 with the Medical Research Council Study BR04: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:316-324. [Resumo](#)
63. Shaw EG, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:2267-2276. [Resumo](#)
64. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol.* 2012;30:3065-3070. [Resumo](#)
65. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al. A randomized trial of radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg.* 1993;78:909-914. [Resumo](#)
66. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-996. [Resumo](#)
67. Ryken TC, Frankel B, Julien T, et al. Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: role of cytoreductive surgery. *J Neurooncol.* 2008;89:271-286. [Resumo](#)
68. Buatti J, Ryken TC, Smith MC, et al. Radiation therapy of pathologically confirmed newly diagnosed glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 2008;89:313-337. [Resumo](#)
69. Olson JJ, Ryken T. Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: introduction. *J Neurooncol.* 2008;89:255-258. [Resumo](#)
70. Freeman CR, Farmer J-P. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:265-271. [Resumo](#)

71. Lashford LS, Thiesse P, Juvet A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2002;20:4684-4691. [Resumo](#)
72. Pace A, Vidiri A, Galie E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol*. 2003;14:1722-1726. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet*. 1995;345:1008-1012. [Resumo](#)
74. Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3239-3257. [Resumo](#)
75. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:2762-2771. [Resumo](#)
76. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010;28:4601-4608. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. National Institute for Health and Care Excellence. Carmustine implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme (terminated appraisal). June 2008. <https://www.nice.org.uk/> (last accessed 7 October 2016). [Texto completo](#)
78. ClinicalTrials.gov. Stage 1: marizomib + bevacizumab in WHO Gr IV GBM; Stage 2: marizomib alone. NCT02330562. September 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 7 October 2016). [Texto completo](#)
79. De Witt Hamer PC. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: a systematic review of clinical studies. *Neuro Oncol*. 2010;12:304-316. [Resumo](#)
80. Reardon DA, Schuster J, Dinh Tran D, et al. ReACT: overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma. 2015 ASCO Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr 2009). [Texto completo](#)
81. ClinicalTrials.gov. Phase III study of rindopepimut/GM-CSF in patients with newly diagnosed glioblastoma (ACT IV). NCT01480479. January 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 7 October 2016). [Texto completo](#)
82. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48:2192-2202. [Resumo](#)
83. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Tumor treating fields (TTFields): a novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma - first report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. 2015 ASCO Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr 2000). [Texto completo](#)

84. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? Cancer. 1999;85:2033-2045. [Resumo](#)
85. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GH. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. Neurosurgery. 1994;34:280-296. [Resumo](#)

Imagens

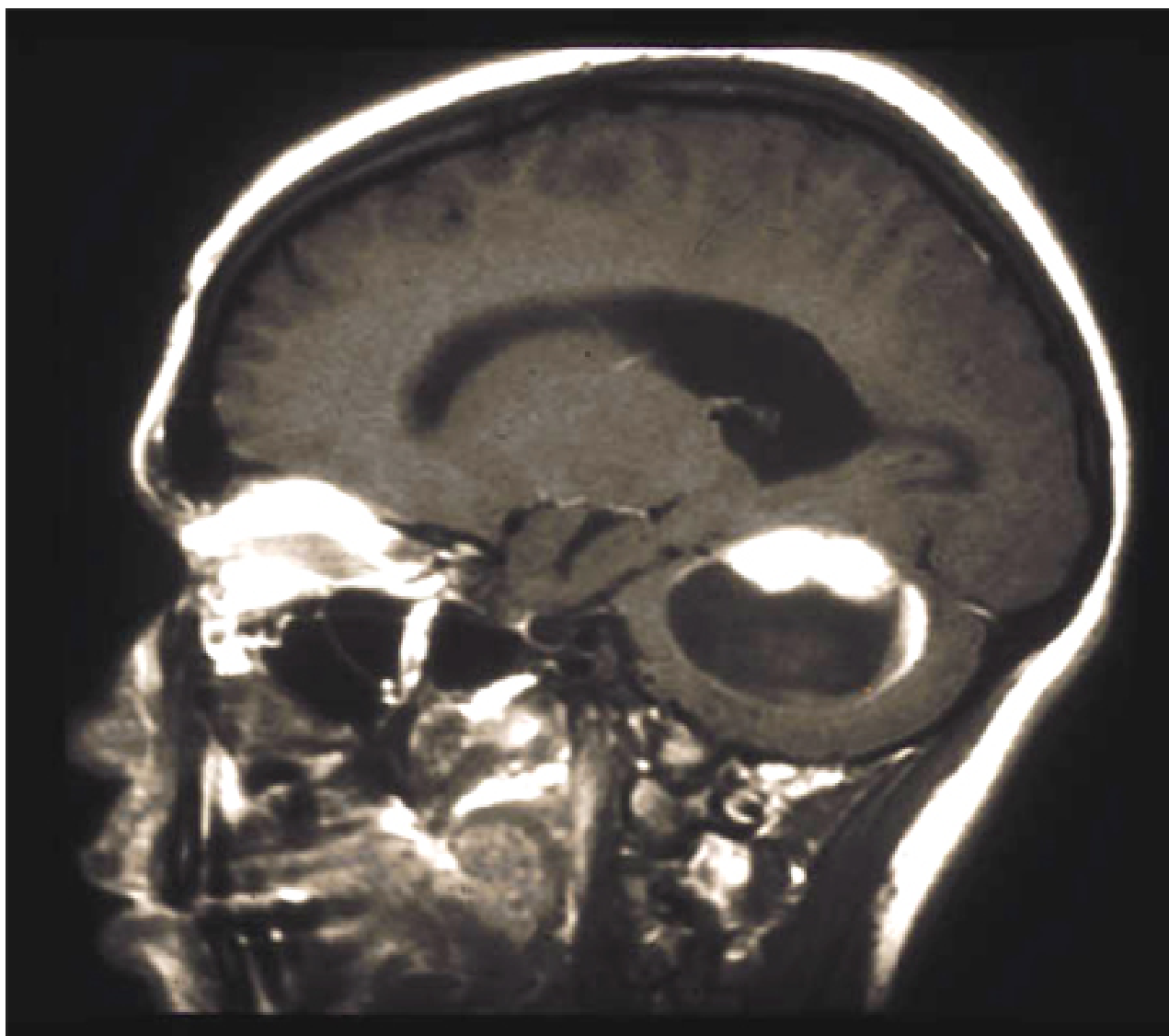


Figura 1: Ressonância nuclear magnética (RNM) demonstrando um astrocitoma pilocítico cerebelar (grau I)

Do acervo de Karine Michaud, University of California, São Francisco

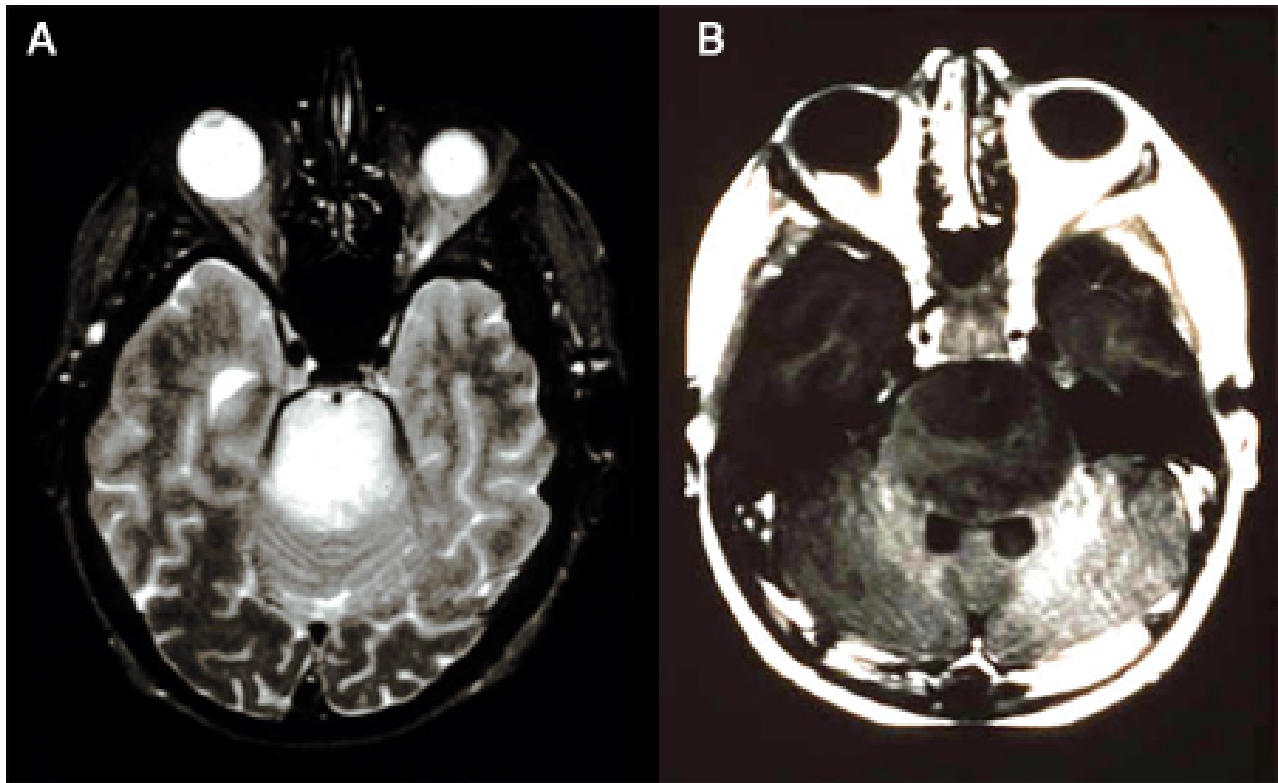


Figura 2: Ressonância nuclear magnética (RNM) ponderada em T2 sem (A) e com (B) contraste demonstrando um glioma pontino

Do acervo de Karine Michaud, University of California, São Francisco

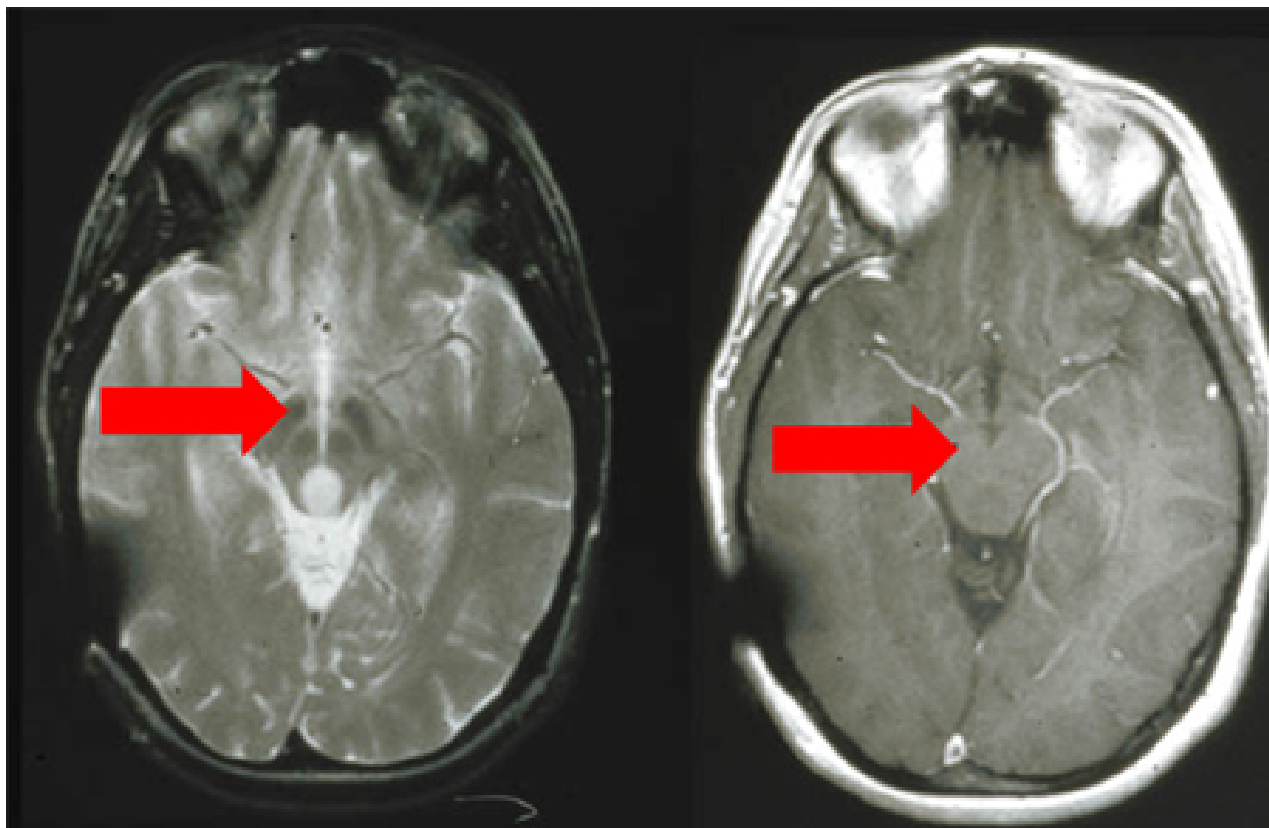


Figura 3: RNM: T2 e T1 pós-contraste, demonstrando glioma do teto mesencéfalo (grau II)

Do acervo de Karine Michaud, University of California, São Francisco

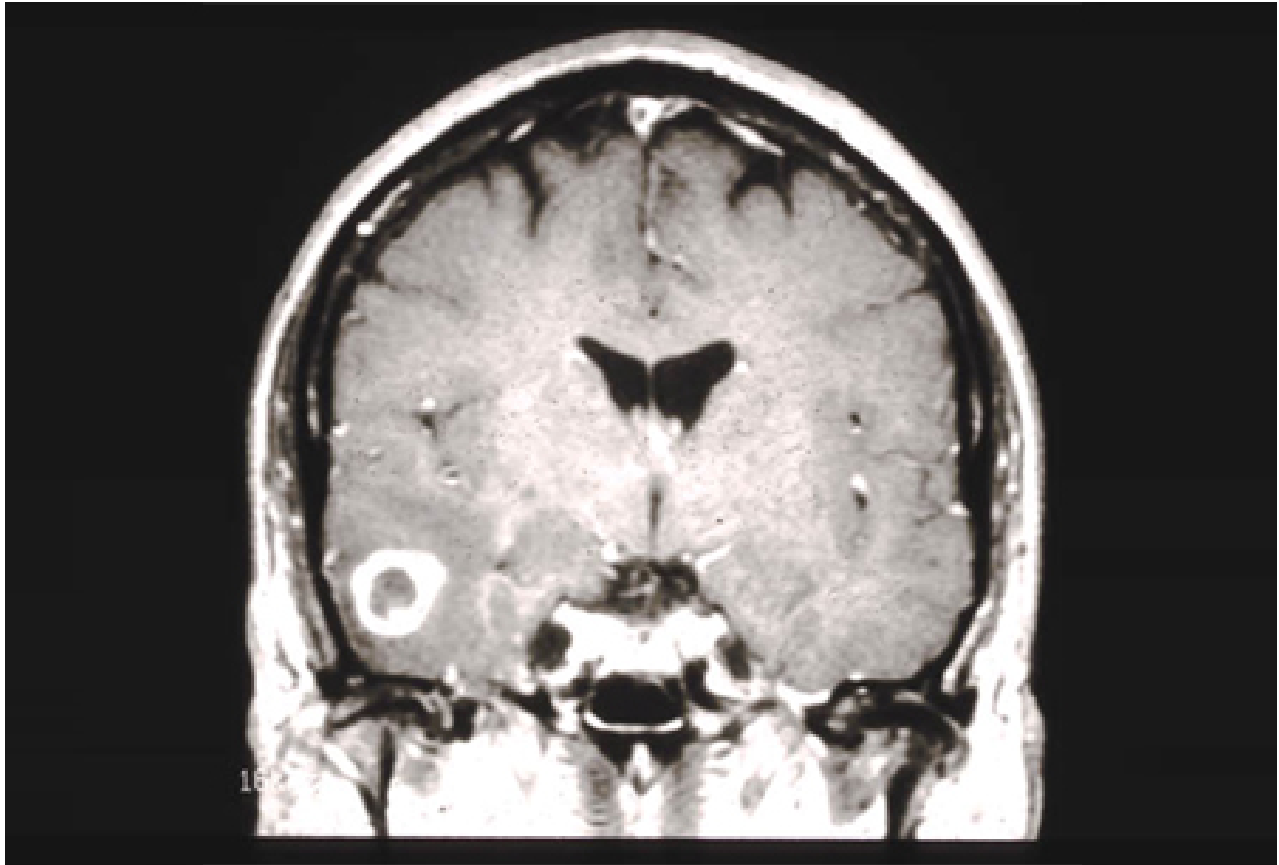


Figura 4: Ressonância nuclear magnética (RNM) demonstrando um glioblastoma temporal direito (grau IV)

Do acervo de Karine Michaud, University of California, São Francisco

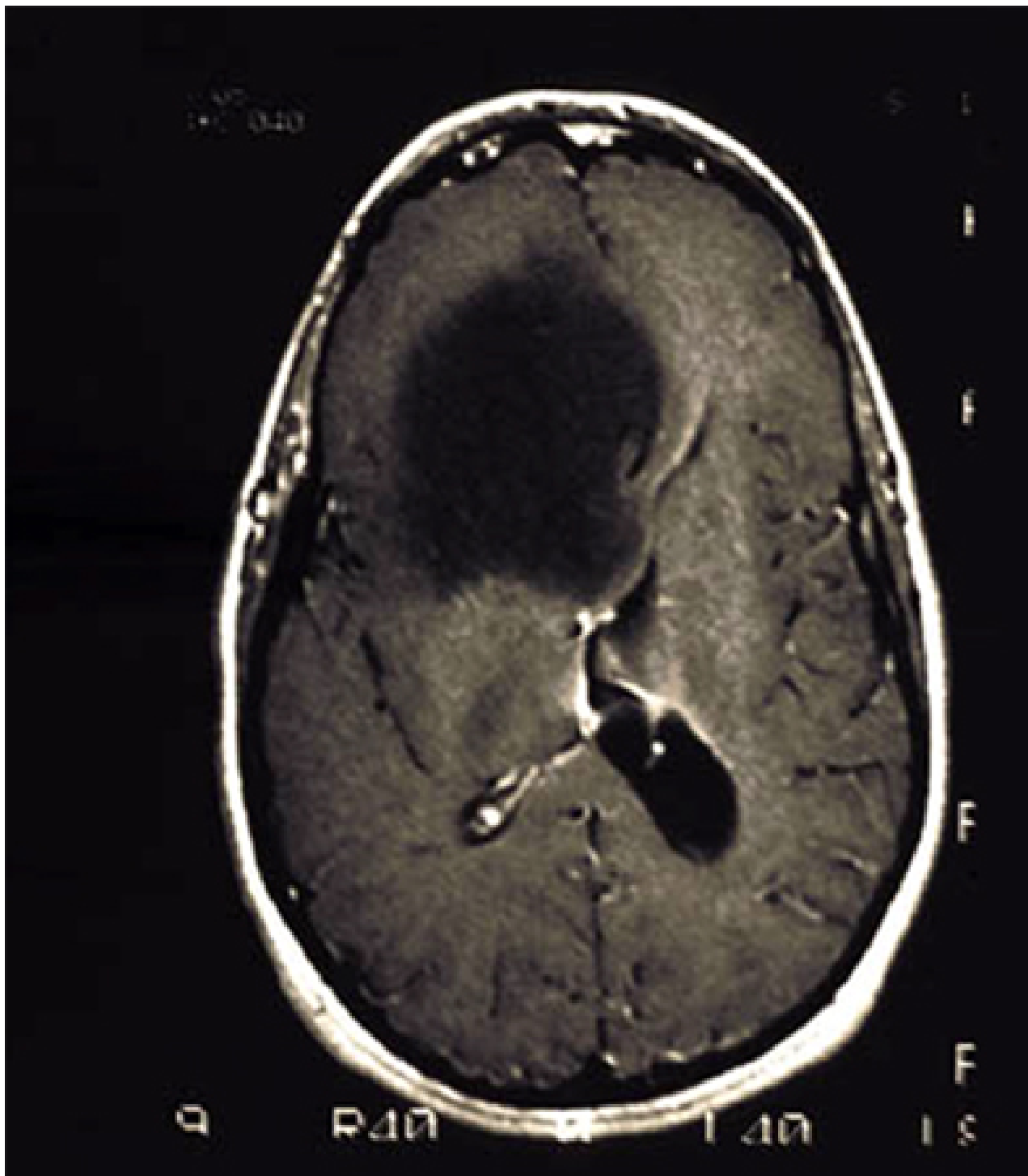


Figura 5: Ressonância nuclear magnética (RNM) demonstrando um astrocitoma difuso frontal direito de grau II

Do acervo de Karine Michaud, University of California, São Francisco

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Manmeet S. Ahluwalia, MD

Associate Professor of Medicine
Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: MSA has acted as a consultant for Elekta, Incyte, AstraZeneca, Novocure, Caris Life Sciences, Bristol-Myers Squibb, Monteris Medical, AbbVie, MRI Solutions, Elsevier, and Prime oncology. MSA has received clinical trial investigations grants from Tracon, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Novartis, and Novocure.

Susan Chang, MD

Professor of Neurosurgery
University of California, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: SC has received research support from Agios, Novartis, Quest, Roche, and Schering Plough.

// Reconhecimentos:

Dr Manmeet S. Ahluwalia and Dr Susan Chang would like to gratefully acknowledge Dr Karine Michaud, the previous contributor to this monograph. KM declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

David A. Reardon, MD

Associate Professor

The Preston Robert Tisch Brain Tumor Center, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: DAR declares that he has no competing interests.