

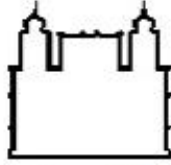
**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES DA GLIA  
INTERNADOS PARA TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO EM HOSPITAL  
TERCIÁRIO NO RIO DE JANEIRO**

**Luís Felipe Ribeiro Soares**

**Rio de Janeiro**

**Dezembro / 2019**



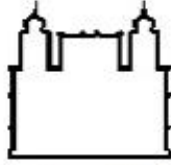
**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES DA GLIA  
INTERNADOS PARA TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO EM HOSPITAL  
TERCIÁRIO NO RIO DE JANEIRO**

**Luís Felipe Ribeiro Soares**

**Rio de Janeiro**

**Dezembro / 2019**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES DA GLIA  
INTERNADOS PARA TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO EM HOSPITAL  
TERCIÁRIO NO RIO DE JANEIRO**

**Luís Felipe Ribeiro Soares**

Dissertação apresentada à  
Pós-graduação em Pesquisa  
Clínica Aplicada à Saúde da  
Criança e da Mulher, como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre  
em Ciências

Orientador: Saint Clair Gomes Júnior

Coorientadora: Ana Maria Magalhães Costa

**Rio de Janeiro**

**Dezembro / 2019**

# FICHA CATALOGRÁFICA

## CIP - Catalogação na Publicação

Soares, Luís Felipe Ribeiro.

PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES DA GLIA INTERNADOS PARA TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO RIO DE JANEIRO / Luís Felipe Ribeiro Soares. - Rio de Janeiro, 2019.

67 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2019.

Orientador: Saint Clair Gomes Júnior.

Co-orientadora: Ana Maria Magalhães Costa.

Bibliografia: f. 48-51

1. Pediatria. 2. Oncologia Pediátrica. 3. Medicina Intensiva Pediátrica. 4. Tumores do Sistema Nervoso Central. 5. Neurointensivismo. I. Título.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às crianças portadoras de tumores do Sistema Nervoso Central, que suportam um longo curso de tratamento cirúrgico e oncológico com leveza e resiliência inabaláveis.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Saint Clair Gomes Júnior e Ana Maria Magalhães, por sempre acreditarem neste projeto, pela disponibilidade contínua e por conduzirem as etapas desta pesquisa com serenidade e ânimo.

À Fernanda Moraes Daniel Fialho Rodrigues, por ser o meu exemplo na assistência às crianças, associando competência técnica, carinho e empatia; por apoiar este projeto desde antes de sua confecção e por infundir o ânimo necessário para concluí-lo.

À amiga Mitsue Senra Aibe, companheira desde a residência médica, e que trilhou este caminho antes, pelos muitos conselhos ao longo de muitos almoços.

Aos professores da PGPASCM, que abriram janelas que levaram a visões de mundo que antes eu não tinha, e que me fizeram enxergar que o raciocínio crítico e científico leva a uma melhor assistência aos meus pacientes.

Aos amigos da pós-graduação, pelas contribuições ao longo dos seminários, e por tornarem estes dois anos mais divertidos.

À equipe multidisciplinar da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, em especial aos amigos Bruno Amaral, Wanuska Santiago e Igor Brandão, por acompanharem os passos desta pesquisa e ajudarem com as eventuais trocas de plantão e sobreavisos.

À Alessandra, Daniele, Dienife, Carla e Brenda, do Setor de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do IECPN, pela solicitude em encontrar os prontuários que foram a base desta pesquisa, e por disponibilizarem o espaço para que eu pudesse realizar a coleta dos dados.

À Ângela Maria Cascão, da Secretaria do Estado de Saúde, pelo auxílio na obtenção dos dados referentes à mortalidade dos pacientes sob estudo.

À Cynthia Magluta, pelas ideias propostas e pela forma generosa com a qual ajudou na confecção deste documento.

Aos meus pais, que sempre entenderam a educação como algo transformador e sempre transmitiram a ideia de que qualquer conhecimento adquirido tem de estar intimamente associado à ajuda ao próximo, à melhoria das condições de vida da população e ao retorno para o Estado.

À Lívia, que além de esposa e amiga, provou ser minha maior companheira e professora, me ajudando na transição de uma vida completamente focada na assistência aos doentes para uma visão acadêmica, com todas as dores e delícias que isto significa, e que ela conhece tão bem.

## RESUMO

Os tumores do Sistema Nervoso Central representam uma patologia com grande impacto no sistema de saúde e sua incidência tem aumentado nos últimos anos. A maior parte destes tumores deriva das células da neuroglia e o tratamento neurocirúrgico é, muitas vezes, o primeiro passo na linha de tratamento oncológico multimodal. O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil dos pacientes portadores de tumores da glia internados para tratamento neurocirúrgico em um centro terciário no Rio de Janeiro. Foram avaliados 74 registros de internação, com 70 pacientes entre 0 e 18 anos, através de revisão de prontuário, com resgate de informações referentes à história clínica, exame físico, exames de imagem, dados intra-operatórios e de internação em Unidade de Terapia Intensiva. No estudo, 57,1% dos pacientes pertenciam ao sexo masculino e a média de idade foi de 8,98 anos. A maioria dos tumores foi classificada como astrocitomas (50%) e a localização mais frequente foi a fossa posterior (54,28%), notadamente a região mediana do cerebelo. Não foi encontrada relação entre as características clínicas e o desfecho, mas a análise multivariada identificou quatro grupos que correspondem a perfis distintos, tanto no que se refere às características da lesão tumoral (histopatologia), tratamento neurocirúrgico (grau de ressecção, necessidade de reabordagens operatórias) e manejo peroperatório (duração da internação, complicações clínicas e cirúrgicas).

Palavras-chave: tumor cerebral, crianças, adolescentes, pediatria, oncologia, neurocirurgia, cuidado intensivo.



## ABSTRACT

*Central Nervous System tumors have a great impact on the health system and its incidence has increased in recent years. Most of these tumors are derived from the cells of the neuroglia and neurosurgical treatment is often the first step in the line of multimodal cancer treatment. The present study aims to describe the clinical profile of patients with glial tumors hospitalized for neurosurgical treatment at a tertiary center in Rio de Janeiro. A total of 74 hospitalization records were evaluated, with 70 patients between 0 and 18 years of age, through a review of medical records, retrieving informations on clinical history, physical examination, images, intraoperative and hospitalization in the Intensive Care Unit data. In the study, 57.1% of the patients were male and the average age was 8.98 years. Most tumors were classified as astrocytomas (50%) and the most frequent location was the posterior fossa (54.28%), notably the median region of the cerebellum. No relationship was found between clinical characteristics and outcome, but multivariate analysis identified four groups that correspond to distinct profiles, both regarding tumor lesion characteristics (histopathology), neurosurgical treatment (degree of resection, need for operative re-approaches) and perioperative management (length of stay, clinical and surgical complications).*

*Key Words: brain tumor, child, adolescent, pediatrics, oncology, neurosurgery, intensive care.*

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFP	Alfafeto-proteína
APJ	Astrocitoma Pilocítico Juvenil
$\beta$ -HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
CID10	Código Internacional de Doenças 10ª Edição
CEP	Comité de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
DVE	Derivação ventricular externa
IECPN	Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer
IFF	Instituto Fernandes Figueira
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IS	Intervalo de sintomas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Perímetro cefálico
PET	Programa Estadual de Transplantes
PIC	Pressão intracraniana
QT	Quimioterapia
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RT	Radioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC	Tomografia computadorizada
TVE	Terceiro-ventriculostomia endoscópica
UTIPed	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Lesão expansiva heterogênea (astrocitoma) acometendo a porção direita do bulbo e o pedúnculo cerebelar inferior deste lado, medindo cerca de 3,5cm (AP) x 3,5cm (T) x 2,8cm (L) e determinando compressão sobre o terço inferior do IV ventrículo, rechaçando a ponte superiormente. RNM realizada no IECPN (Astrocitoma evidenciado à histopatologia). ..... 10
- Figura 2 Grande lesão expansiva complexa, medindo cerca de 11,5cm (AP) x 7,2cm (T) x 8cm (L), fronto-parieto-temporal à esquerda, ocupando grande parte do hemisfério cerebral esquerdo. Efeito de massa sobre os ventrículos laterais, III ventrículo, pedúnculo cerebral esquerdo e mesencéfalo, com desvio da linha média para a direita em cerca de 1,6cm. RNM realizada no IECPN (Ependimoma anaplásico evidenciado à histopatologia). ..... 11
- Figura 3 Desproporção crânio-facial, com macrocefalia; volumosa lesão expansiva localizada aparentemente na região núcleo-capsular e no tálamo à direita, estendendo-se à região mesial temporal deste lado, heterogênea, medindo cerca de 6,7cm (L) x 6,6cm (AP) x 6,3cm (T), e determinando acentuada compressão sobre o ventrículo lateral direito com consequente ectasia do restante do sistema ventricular. RNM realizada no IECPN (Glioma de alto grau) ..... 12
- Figura 4 Fluxograma do processo de inclusão dos casos e configuração da amostra ..... 30
- Figura 5 Classificação histopatológica dos tumores gliais segundo o grau histológico (OMS 2007) ..... 36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Variáveis utilizadas no estudo em relação ao tipo, definição, resultados possíveis e objetivo.....	23
Tabela 2 Características demográficas e sociais da amostra (as variáveis categóricas foram expressas em valores totais e porcentagens e as variáveis numéricas com média e DP).....	31
Tabela 3 Sintomas iniciais referidos pelo paciente e/ou seu responsável legal .....	32
Tabela 4 Alterações ao exame neurológico durante a admissão no IECPN .....	33
Tabela 5 Localizações anatômicas das lesões encontradas na amostra (definida pelo exame radiológico e pelo relato neurocirúrgico) .....	34
Tabela 6 Classificação histopatológica dos tumores gliais da amostra, segundo a classificação da OMS (WHO, 2007) .....	36
Tabela 7 Características clínico-cirúrgicas dos grupos formados pela análise de cluter .....	39
Tabela 8 Comparação entre os grupos formados pela análise por cluster.....	41

## SUMÁRIO

1-	INTRODUÇÃO.....	1
2-	REFERENCIAL TEÓRICO .....	3
	2.1 O Sistema Nervoso Central (SNC).....	3
	2.2 Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC).....	4
	2.3 Tumores da Glia.....	7
	2.3.1 Astrocitomas.....	8
	2.3.2 Ependimomas .....	10
	2.3.3 Gliomas do tronco encefálico.....	12
	2.4 Tumores do SNC nos países em desenvolvimento.....	13
	2.5 A importância do diagnóstico precoce .....	13
	3.1 Objetivo geral .....	16
	3.2 Objetivos específicos .....	16
4-	JUSTIFICATIVA.....	17
5-	MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
	5.1 Tipo de pesquisa .....	21
	5.2 Local de realização do estudo .....	21
	5.3 Amostra.....	21
	5.3.1 Critérios de inclusão.....	22
	5.3.2 Critérios de exclusão .....	22
	5.4 Período de avaliação.....	22
	5.5 Coleta de dados .....	22
	5.6 Quadro de variáveis.....	23
	5.7 Processamento e análise dos dados.....	26
	5.8 Questões éticas .....	28

6- RESULTADOS.....	29
6.1 Estatística descritiva .....	29
6.2 Análise multivariada .....	37
7- DISCUSSÃO .....	42
8- CONCLUSÕES .....	48
9- REFERÊNCIASBIBLIOGRÁFICAS .....	51
ANEXO 1 .....	56
ANEXO 2.....	58

## 1- INTRODUÇÃO

As neoplasias de Sistema Nervoso Central (SNC) afetam 1:600 crianças ao ano e representam a segunda doença maligna mais prevalente na infância, após a leucemia. São os tumores sólidos mais comuns na criança e estão entre as maiores causas de óbito nesta faixa etária, gerando altos custos para o sistema de saúde.(1,2)

As taxas de mortalidade por tumores do SNC foram revisadas em 2003 por Monteiro e Koifman, que identificaram um aumento na mortalidade geral (3,35/100.000 habitantes ao ano), marcadamente na infância e em idosos. Acredita-se que isto se deva, ainda que parcialmente, a um maior acesso da população ao sistema de saúde e a técnicas de diagnóstico por imagem.(3)

O tratamento multimodal dos tumores de SNC (ressecção cirúrgica associado à radioterapia e/ou quimioterapia) é recomendado atualmente e, apesar de estar reconhecidamente associado a um aumento na sobrevida nas últimas décadas, também se relacionou a uma maior incidência de sequelas neurológicas evidenciada nos pacientes pediátricos, em especial naqueles submetidos à radioterapia.(1,2)

As sequelas neurológicas englobam déficits motores e/ou sensitivos, cefaleias, crises convulsivas, anormalidades vasculares e neoplasias secundárias, além de endocrinopatias. Até a década de 1970 estes efeitos eram pouco estudados, devido à baixa sobrevida destes pacientes. Com as mudanças nos protocolos de tratamento, o perfil clínico dos sobreviventes passou a ser alvo de estudos, e atualmente tem ficado evidente que a avaliação dos efeitos tardios relacionados à terapia tem impacto em decisões futuras, tanto para o ajuste dos protocolos clínicos quanto na qualidade de vida dos pacientes.(2,4)

O tipo histológico e o grau de ressecção cirúrgica são os principais fatores prognósticos nos pacientes com tumores intracranianos.(5,6) Recentemente, *Spentzas et cols.* correlacionaram a perda sanguínea estimada no período intraoperatório e a necessidade de intubação à admissão com uma maior permanência dos pacientes pediátricos na UTI.(7) Araújo e colaboradores observaram que a histologia, o grau de

ressecção cirúrgica e o tratamento radioterápico foram os fatores prognósticos com impacto na sobrevida em cinco anos.(8)

Os tumores da glia representam cerca de 30% de todos os tumores do SNC e 80% dos tumores cerebrais malignos. Por constituírem um grupo heterogêneo, com incidências variáveis e tratamentos específicos direcionados aos subtipos histológicos e imuno-histoquímicos, o seu prognóstico é variável.

Apesar de tão prevalente na faixa etária pediátrica, estudos, ainda que observacionais, direcionados à infância e adolescência são raros. A maioria da informação vem de relatos esparsos de instituições especializadas, sobretudo fora do território nacional. O Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) é uma instituição especializada no tratamento neurocirúrgico de diversas patologias e conta com uma unidade pediátrica com equipe multidisciplinar capacitada para o acompanhamento clínico e cirúrgico destes pacientes. Trata-se, portanto de um centro em posição privilegiada para a produção de informação acerca do tema.

Conhecer o perfil dos pacientes pediátricos com tumores de glia permitirá conhecer qual parcela dessa população se beneficiaria dos cuidados neurocirúrgicos para um melhor prognóstico e maior sobrevida.

Este trabalho pretende descrever o perfil dos pacientes pediátricos portadores de tumores encefálicos da glia, tratados cirurgicamente.



## 2- REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O Sistema Nervoso Central (SNC)

O Sistema Nervoso Central tem como função primordial relacionar o indivíduo com o ambiente que o cerca e, anatomicamente, pode ser dividido em sistema nervoso central (localizado dentro do esqueleto axial – cavidade craniana e canal vertebral) e periférico, localizado fora do esqueleto.

O sistema nervoso central, por sua vez, pode ser dividido em medula espinhal e encéfalo (composto por cérebro, cerebelo e tronco encefálico). Juntos, encéfalo e medula compõem o neuroeixo.

O tecido nervoso compreende basicamente dois tipos celulares: os neurônios e as células da glia (ou neuroglia). O neurônio é a célula com função de receber, processar e enviar informações ao passo que a neuroglia é composta por células com funções de sustentação, revestimento ou isolamento do neurônio, além de modulação da atividade neuronal e defesa celular.(9)

No SNC, a neuroglia é formada por astrócitos, oligodendrócitos, microgliócitos e células endoteliais.

Os astrócitos são abundantes e caracterizados por múltiplos prolongamentos, com função de sustentação e isolamento de neurônios, além de participarem do controle dos níveis de potássio extra-neuronal e representarem o maior depósito de glicogênio do SNC. (9)

Os oligodendrócitos são células menores, com alguns prolongamentos, que se situam próximos aos axônios dos neurônios e ajudam a compor a bainha de mielina, estrutura fundamental para a correta transmissão do estímulo nervoso.

Os microgliócitos têm origem em monócitos e têm função fagocítica; comportam-se como um tipo de macrófago, com função de remoção (por fagocitose) de células mortas, detritos celulares e micro-organismos invasores.

Por fim, as células endoteliais formam as paredes dos ventrículos cerebrais, aqueduto cerebral e canal central da medula espinhal; um tipo diferenciado de célula

ependimária compõe o plexo coroide, responsável pela formação do líquido cérebro-espinhal, que permeia todo o sistema nervoso central e auxilia na defesa do mesmo, além da manutenção do equilíbrio metabólico e hidrostático do encéfalo.(9)

Pesquisas recentes, conduzidas nos Estados Unidos da América, Europa e em países latino-americanos (Brasil, Argentina, Chile e Uruguai compõem o Instituto Sulamericano da Glia) descobriram uma nova população de células gliais, os polidendrócitos. Estas células funcionariam como precursoras de oligodendrócitos, mantendo sua capacidade proliferativa em adultos. Além disso, os astrócitos têm sido fruto de extensas pesquisas, que evidenciaram seu papel na modulação da sinapse neuronal. Eles têm sido descritos como componentes-chave no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e desordens neurológicas.(10)

É importante notar que, ao contrário dos neurônios, que são incapazes de se dividir após a diferenciação embrionária, as células da glia conservam a capacidade de mitose intacta, mesmo após a diferenciação. Isto é importante uma vez que, apesar de os neurônios serem a unidade fundamental do SNC, a maioria dos tumores do tecido nervoso é originada na neuroglia.

## 2.2 Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC)

O câncer é um conjunto heterogêneo de doenças que surgem de alterações de variados conjuntos de genes. Modificações do processo celular normal ou células-tronco cancerosas podem resultar num fenótipo de malignidade. Trata-se de um processo complexo, mas, em resumo, proto-oncogenes, presentes na estrutura da cadeia de DNA normal das células, podem ser ativados a oncogenes após amplificação, mutações pontuais ou translocação gênica. Além disso, alterações na regulação de genes supressores, como os da enzima p-53, também podem resultar na multiplicação celular anormal que caracteriza o processo oncológico. (11)

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) são um grupo heterogêneo de doenças que, coletivamente, representam a segunda malignidade mais frequente em crianças e adolescentes, com mortalidade em torno de 45% dos casos. São os tumores com as maiores taxas de morbidade na infância. (2,11)

Apesar de os tumores do SNC corresponderem a 1% de todos os casos de câncer nos Estados Unidos da América ao ano, eles representam a segunda causa de óbito neste país, atrás apenas das causas externas, na faixa etária pediátrica (0-18 anos). (1,2,11)

O número absoluto de crianças, adolescentes e jovens adultos com diagnóstico de tumor intracraniano é de aproximadamente 4.350 pacientes por ano, nos Estados Unidos da América. A identificação desta patologia tem aumentado na infância e a maioria dos autores concorda que isto se deve a uma melhoria da assistência médica, com técnicas diagnósticas menos invasivas. *Desmeulles et cols.*, revendo uma casuística de tumores cerebrais, concluiu que 20% dos tumores não teriam sido diagnosticados sem o auxílio de técnicas de neuroimagem. Outros estudiosos, no entanto, não descartam uma maior exposição da população pediátrica a substâncias carcinógenas. (3,12,13)

A etiologia ainda é desconhecida, mas já é reconhecido que algumas síndromes genéticas (síndromes de Turcot, Gorlin e Li-Fraumeni, e Neurofibromatose) e a exposição à radiação ionizante podem ser fatores envolvidos no desenvolvimento dos tumores em SNC na infância. Há uma predominância global pelo sexo masculino, com pico de incidência em menores de sete anos de idade. (1,2,11)

Os tumores do SNC são classificados em mais de 100 categorias histológicas e subtipos reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Destas, cinco tipos correspondem a 80% dos casos, a saber: Astrocitoma Pilocítico Juvenil (APJ), Meduloblastoma/PNET, Astrocitoma Difuso, Ependimoma e Craniofaringioma. (11)

Além disto, uma classificação de gravidade com base no grau de necrose e índice mitótico também já está estabelecida pela OMS. Desta forma, tumores classificados como grau I seriam lesões não-infiltrativas, com baixo potencial proliferativo e sem nenhum dos critérios histológicos a seguir: atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose; as lesões grau II representariam aquelas com atipias nucleares e baixo índice mitótico, mas ainda sem proliferação endotelial ou necrose. As lesões classificadas como grau III incluiriam aquelas com proliferação endotelial e necrose, e as grau IV, os tumores infiltrativos com três ou quatro dos critérios anteriores presentes. É importante notar que, apesar da classificação de

gravidade pela OMS, a malignidade da doença oncológica no SNC não se limita a critérios histopatológicos, uma vez que a localização do tumor pode influenciar no grau de ressecção cirúrgica e, portanto, no prognóstico da doença.

Uma revisão da classificação molecular destes tumores foi conduzida em 2016, com vistas à atualização dos protocolos assistenciais, uma vez que, atualmente, é reconhecido que a morfologia por si só não é capaz de explicar a heterogeneidade do comportamento clínico destas patologias. Desta forma, os marcadores biomoleculares passaram a integrar a categorização das lesões em SNC, com diagnóstico tumoral preciso guiando a estratificação e a aplicação de terapias-alvo. (12)

O diagnóstico dos tumores de SNC em crianças deve ser feito em caráter emergencial, através de um exame físico detalhado e minucioso, realização de exame de imagem e coleta de exames complementares, com foco em distúrbios endocrinológicos e na dosagem de gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ HCG) e alfa-feto proteína (AFP), que têm seus níveis aumentados nos tumores germinativos.

O diagnóstico precoce é de suma importância, uma vez que possibilita a otimização do tratamento, tanto do ponto de vista neurocirúrgico quanto oncológico. No entanto, isto muitas vezes não é possível, uma vez que a sintomatologia varia de acordo com a localização topográfica da lesão, do tipo histológico e da idade da criança. Pacientes muito jovens têm dificuldade em relatar os sintomas e estes podem ser erroneamente atribuídos a outras causas, já que muitos sintomas estão também presentes em patologias comuns da infância. (14)

Em menores de um ano de idade, predominam os tumores de localização supra-tentorial (sobretudo teratomas e tumores em plexo coroide). Entre um e 10 anos, há uma predominância de tumores infra-tentoriais (astrocitomas e meduloblastomas). Após os 10 anos de idade, os tumores mais comuns são os astrocitomas difusos, supra-tentoriais.

Um grande número de lesões do SNC pode potencialmente acarretar em obstrução da drenagem adequada de líquido cefalo-raquidiano, com hidrocefalia e hipertensão intracraniana. Tumores supra-tentoriais comumente causam sintomas

focais, como parestesias, parestesias e crises convulsivas. Tumores em fossa posterior estão relacionados a acometimento da coordenação motora e equilíbrio.

O tratamento é multidisciplinar e, na faixa etária pediátrica, há uma tendência a se utilizar mais a quimioterapia que a radioterapia. Atualmente, novas abordagens moleculares têm sido propostas, com base na revisão biológica dos tumores. É importante ressaltar que quanto mais precoce o diagnóstico, maiores as chances de cura. Entre todos os tipos de câncer infantil nos EUA, houve um aumento de sobrevivência de 56%, em 1974, para 81%, em 2000. Isso reflete a importância do rastreamento, do diagnóstico precoce e da atualização dos protocolos de tratamento oncológico nas últimas décadas.(11)

Revisão realizada por Monteiro e Koifman, em 2003, identificou uma tendência de aumento na mortalidade geral por tumores do SNC (3,35/100.000 habitantes ao ano), marcadamente na infância e em idosos. Postula-se que isto se deva a um maior acesso da população às técnicas de diagnóstico por imagem, com um aumento no número absoluto de casos, que antes não seriam identificados. É importante ressaltar, no entanto, que revisões mais recentes sobre o tema, com enfoque na população pediátrica, não corroboram estes dados.(3)

Um estudo publicado em 2016, por *Armstrong et cols.* sobre a redução da mortalidade tardia em sobreviventes de câncer infantil, encontrou relação entre este desfecho (redução nas mortes por neoplasias, causas cardiológicas e pulmonares) com as mudanças nas terapias, de acordo com as décadas estudadas (diminuição das taxas de radioterapia e exposição a antraciclina).(4)

## 2.3 Tumores da Glia

Os tumores originados das células da neuroglia compõem um conjunto heterogêneo de doenças, com características histológicas, sintomatologia, tratamento e prognósticos diversos. De maneira geral, podemos dividir os gliomas em seis grupos, a saber: astrocitomas, ependimomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, schwannomas e gliomas não especificados. Destes, os mais prevalentes na faixa etária pediátrica são os astrocitomas e ependimomas. (1,2,11)

Nos deteremos, por ora, na descrição dos astrocitomas, ependimomas e gliomas de tronco encefálico, mais prevalentes no serviço de neurocirurgia do IECPN.

### 2.3.1 Astrocitomas

Os astrocitomas são tumores heterogêneos originados nos astrócitos e correspondem a 40% dos casos de tumores do SNC. A maioria dos casos é esporádica, sem causa genética ou exposição ambiental aparentes. Pode ser classificado em Astrocitoma pilocítico (grau I), Xantastroctioma pleomórfico (grau II), Astrocitoma anaplásico (grau III) e Glioblastoma multiforme (grau IV), ou GBM, este último menos comum em crianças.

Os astrocitomas pilocíticos correspondem a 2% de todos os casos de tumores cerebrais e caracterizam-se pelo crescimento lento. Histologicamente, é caracterizado por astrócitos bipolares compactos, entremeados por áreas contendo microcistos e corpúsculos granulares eosinofílicos; figuras mitóticas são ocasionais. (2)

A RNM tipicamente demonstra um tumor bem delimitado, com componente cístico claro e de crescimento lento, com algum grau de captação de contraste, nos casos de astrocitomas pilocíticos. Nos casos mais graves (GBM), a imagem mostra uma lesão necrótica, com efeito de massa e edema peri-lesional, com possíveis focos de hemorragia e sinais de infiltração tumoral. (15)

São mais comumente encontrados no cerebelo, lobos cerebrais, tronco encefálico, medula espinhal e nervo óptico. A apresentação clínica é determinada pela idade do paciente, histologia e localização da lesão; em lactentes, os sintomas mais comuns são inespecíficos, como irritabilidade, aumento do perímetro cefálico ou macrocefalia e alteração do crescimento. Em crianças maiores, convulsões ou déficits motores e sensitivos focais podem estar presentes. Tumores mais agressivos tendem a apresentar progressão rápida dos sintomas, com possibilidade de aumento da pressão intra-craniana (PIC). (2)

Pacientes que apresentam sintomas de efeito de massa devem ser operados em caráter urgente; corticoterapia é comumente iniciada no peroperatório e o desmame é feito posteriormente. Apesar de uma alta prevalência de crises convulsivas

nestes doentes, anticonvulsivantes também podem ser iniciados, mas seu uso profilático não é feito rotineiramente. O planejamento cirúrgico (biópsia, redução da massa tumoral ou ressecção total) é influenciado pela característica de crescimento da lesão. Novo exame de imagem é desejado em 24-48h após a cirurgia, para determinação da extensão da ressecção tumoral, já que doença residual é um fator prognóstico importante. (2)

Existe uma associação inequívoca entre o grau de ressecção cirúrgica e o prognóstico dos pacientes portadores de astrocitomas; desta forma, quando a ressecção é satisfatória (ressecção radiológica completa ao exame de imagem de controle), terapias adjuvantes não são comumente utilizadas, uma vez que a lesão apresenta crescimento lento. Os astrocitomas apresentam uma taxa de sobrevida superior a 80% sem progressão da doença em cinco a dez anos, a depender da ressecção. (1,2)

Algumas séries de casos mostraram que o uso de radioterapia (RT) aumentaria a sobrevida livre de doença nos casos de ressecção incompleta, mas sem impacto na sobrevida global.

É importante ressaltar que, nas crianças, o controle das crises convulsivas é um dos principais objetivos no seguimento pós-operatório, visto que traz benefícios substanciais na qualidade de vida destes pacientes.

Para crianças maiores de 3 anos com gliomas de alto grau, o manejo tipicamente consiste na ressecção máxima da lesão seguida de RT do leito tumoral e margens de tecido nervoso.



*Figura 1 Lesão expansiva heterogênea (astrocitoma) acometendo a porção direita do bulbo e o pedúnculo cerebelar inferior deste lado, medindo cerca de 3,5cm (AP) x 3,5cm (T) x 2,8cm (L) e determinando compressão sobre o terço inferior do IV ventrículo, rechaçando a ponte superiormente. RNM realizada no IECPN (Astrocitoma evidenciado à histopatologia).*

### 2.3.2 Ependimomas

Os tumores originados nas células ependimárias são malignidades prevalentes na infância, atrás apenas dos astrocitomas e das lesões de origem embrionária (meduloblastomas), e correspondem a 9% de todos os tumores do SNC; são os tumores gliais circunscritos que mais comumente deslocam o cérebro, ao invés de infiltra-lo e são historicamente classificados pela OMS como tumores grau II. Em maiores de um ano de vida, a maioria dos tumores é confinada no IV ventrículo, seguida pela região supratentorial. (1,2,11)

Atualmente acredita-se que ependimomas originados em diferentes localizações são, de fato, diversos ao nível molecular, com anormalidades distintas anatomicamente. Histologicamente, os ependimomas mostram pseudo-rosetas perivasculares (as células ependimárias neoplásicas lançam prolongamentos aos vasos sanguíneos, ficando o núcleo à certa distância, com formação de estruturas radiadas). Há grande dificuldade de gradação destes tumores, uma vez que há pouca correlação entre as características histológicas e o prognóstico. A variante anaplásica (OMS III) é marcada por mitoses mais abundantes, proliferação microvascular e pseudonecrose. (2)

Os ependimomas apresentam-se, ao exame de imagem, como massas heterogêneas com focos de hemorragia, calcificação e necrose. As lesões



intraparenquimatosas (corticais) são comumente grandes e podem apresentar-se como massas sólidas com realce pelo gadolínio ou lesões císticas ou outras formas. (16)

Os sintomas estão geralmente relacionados ao aumento da pressão intracraniana (PIC) secundária à hidrocefalia, com cefaleia, náuseas e alterações da marcha. A duração dos sintomas pode ser variável, de acordo com a faixa etária, como exemplificado em estudo conduzido por Comi *et al*, que relatou uma duração de sintomas até o diagnóstico de 55 dias, em crianças até 23 meses de idade, e 34 dias, em pacientes com mais de 24 meses de idade. (1,17)

A ressecção cirúrgica completa é, sem dúvida, a modalidade de tratamento mais importante, embora isto não seja muitas vezes factível, devido à infiltração tumoral ao redor dos nervos cranianos. Nos ependimomas localizados na fossa posterior, a ressecção total deve ser perseguida como objetivo principal, uma vez que o padrão predominante de falha do tratamento é a recorrência local da lesão. O tratamento convencional complementar à ressecção cirúrgica nas crianças maiores de três anos de idade é a radioterapia (RT), com redução do risco de recorrência da doença, embora a dose ideal e via de administração ainda não sejam consenso. (1,2)

Com a combinação entre ressecção cirúrgica e RT, a sobrevida global é de 50-60%, embora a sobrevida sem progressão da doença ainda oscile entre 30 e 40%.

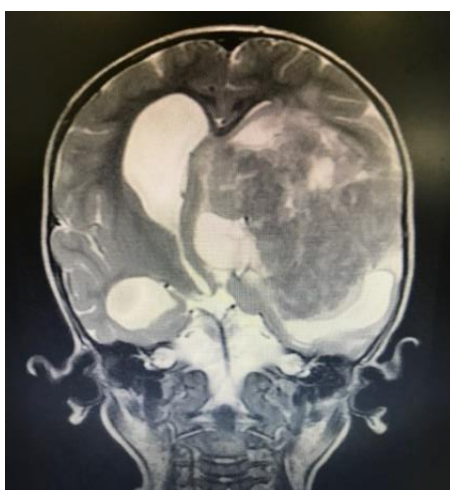


Figura 2 Grande lesão expansiva complexa, medindo cerca de 11,5cm (AP) x 7,2cm (T) x 8cm (L), fronto-parieto-temporal à esquerda, ocupando grande parte do hemisfério cerebral esquerdo. Efeito de massa sobre os ventrículos laterais, III ventrículo, pedúnculo cerebral esquerdo e mesencéfalo, com desvio da linha média para a direita em cerca de 1,6cm. RNM realizada no IECPN (Ependimoma anaplásico evidenciado à histopatologia).

### 2.3.3 Gliomas do tronco encefálico

Tumores mais comuns entre os três e dez anos de idade, apresentam histologia, localização e prognósticos variados; podem ser classificados em difusos ou focais. A minoria dos casos (15-20%) são astrocitomas de baixo grau, com características histológicas bem diferenciadas e evolução lenta; os demais casos (80%) são difusos, compostos por variados tipos histológicos e resposta uniformemente ruim à terapia, com prognóstico desfavorável, estando normalmente situados na ponte. (1)

Como a ressecção ampla e total é frequentemente impossível, devido aos possíveis danos às estruturas adjacentes, o tratamento preconizado para os gliomas difusos de ponte é a radioterapia fracionada, embora com resultados insatisfatórios. A hidrocefalia obstrutiva é comumente observada e deve ser abordada, seja por terceiro-ventriculostomia endoscópica (TVE), seja por derivação ventrículo-peritoneal (DVP).

O prognóstico permanece reservado, com sobrevida média entre cinco e seis meses e menos de 10% de sobrevida após dois anos do diagnóstico.



*Figura 3 Desproporção crânio-facial, com macrocefalia; volumosa lesão expansiva localizada aparentemente na região núcleo-capsular e no tálamo à direita, estendendo-se à região mesial temporal deste lado, heterogênea, medindo cerca de 6,7cm (L) x 6,6cm (AP) x 6,3cm (T), e determinando acentuada compressão sobre o ventrículo lateral direito com consequente ectasia do restante do sistema ventricular. RNM realizada no IECPN (Glioma de alto grau)*

## 2.4 Tumores do SNC nos países em desenvolvimento

Na última década, uma série de estudos relativos a tumores de SNC em crianças que habitam países em desenvolvimento foi realizada, visando estabelecer as principais semelhanças e diferenças em relação aos países desenvolvidos.

A revisão conduzida por Ezzat *et cols.*, em um centro médico do Cairo, não revelou diferenças entre os tipos histológicos mais prevalentes e a idade dos pacientes, quando comparados aos dados globais. A análise retrospectiva realizada por Suresh e colaboradores, na Índia, revelou que, apesar da alta incidência, apenas 56% dos casos foi adequadamente conduzido, e que em cerca de 25% dos casos houve abandono do tratamento. Os autores postulam que as altas taxas de abandono devem-se ao atraso no diagnóstico, à complexidade e alto custo do tratamento, e à falta de uniformidade entre os diferentes centros de referência oncológicos no país. (18,19)

Uma pesquisa realizada no Brasil por Reis e colaboradores, utilizando informações sobre a incidência do câncer pediátrico obtido entre os anos de 1991 e 2001 em 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), evidenciou que o câncer na população infantil representa entre 1,34% a 3,85% de todos os casos da doença no país. No que se refere aos tumores do SNC, as maiores taxas médias de incidência ajustadas por idade foram encontradas em São Paulo (1,67/100.000 para o sexo masculino e 1,48/100.000 para o feminino) e a faixa etária que apresentou maiores valores para incidência foi de um a quatro anos de idade. Estes dados vão de encontro à literatura internacional, que evidencia uma clara predominância pelo sexo masculino, o que não foi evidenciado nesta pesquisa, e um pico de incidência entre cinco e 10 anos de idade.(20)

## 2.5 A importância do diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce das lesões em SNC é de suma importância, uma vez que influencia de forma direta no prognóstico dos doentes na faixa etária pediátrica. A suspeição do diagnóstico, levando a um encaminhamento rápido para centro de

referência, pode acarretar em melhor ressecção cirúrgica, o que é um fator prognóstico já evidenciado neste perfil de pacientes. (8,14)

O intervalo pré-diagnóstico, ou intervalo de sintomas (IS), pode ser dividido em três fases: período desde o início dos sintomas até a primeira consulta médica, o período entre a consulta médica e o encaminhamento a um especialista, e o tempo decorrido desde a consulta com o especialista e o diagnóstico. (14)

Apesar de um melhor acesso a exames de imagem, houve pouco progresso na rapidez de diagnóstico de crianças com tumores neurológicos. Relatos internacionais evidenciam que o intervalo de sintomas era, em média, de seis meses entre 1935 e 1959, e de cinco meses na década de 1990. Um estudo israelense com 300 crianças com lesões em SNC, que demonstrou um IS de 7,7 meses, concluiu que um quarto destes pacientes poderiam ter tido um diagnóstico mais precoce e que o atraso diagnóstico estava relacionado a um atraso no encaminhamento à realização de exames de imagem. (21–23)

A principal dificuldade no diagnóstico relaciona-se ao fato de que os sintomas mais habitualmente apresentados por crianças portadoras de tumores em SNC estão relacionados a patologias comuns da infância, e ao fato de que crianças muito jovens não são capazes de informar suas queixas. Neste sentido, é importante que as equipes multidisciplinares que atuam na atenção primária à saúde, no SUS, estejam atentas a estes sintomas.

No âmbito internacional, *Wilne et cols.* Publicaram, em 2013, um protocolo para orientar os profissionais de saúde na assistência de crianças que podem ser portadoras de um tumor no SNC. A implementação deste guia pode, em teoria, auxiliar no diagnóstico precoce e encaminhamento para exame de imagem. (24)

Mais recentemente, Costa e colaboradores analisaram a adequabilidade e a plausibilidade de uma intervenção com agentes de saúde no contexto da atenção primária através de um programa de educação continuada focada na identificação precoce do câncer pediátrico. Na análise estratificada dos dados, os profissionais treinados referiram 3,6 vezes mais crianças ao hospital de referência por suspeita de

lesões em SNC, com aumento no número de casos confirmados no grupo de intervenção.(25)

No município do Rio de Janeiro, o Instituto Desiderata, uma Organização da Sociedade Civil de Interesse Público, atua junto a gestores públicos e organizações de saúde no desenvolvimento de estratégias para prevenção, diagnóstico e cuidado para a saúde de crianças e adolescentes. Através do programa Unidos Pela Cura (UPC), o instituto visa garantir a chegada precoce de crianças e adolescentes com suspeita de câncer a centros de diagnóstico e tratamento no Rio de Janeiro, através de ações de capacitação de profissionais de saúde, estabelecimento de fluxos para encaminhamento dos casos suspeitos e monitoramento dos casos. (26)

Em seu último boletim informativo, o programa UPC destaca que, entre 2009 e 2018, 1.564 crianças e adolescentes com suspeita de câncer foram encaminhados pelas unidades de atenção primária e, destes, 90% tiveram a consulta agendada em hospital especializado dentro de 72 horas. Dos 220 casos de neoplasias confirmadas, 150 tratavam-se de lesões malignas e, destas, 18,7% de tumores do Sistema Nervoso Central. Para ampliar estas ações, o UPC prevê a capacitação de 1.600 profissionais da Estratégia de Saúde da Família, totalizando 5.232 agentes na Atenção Primária. (26,27)

O modelo do UPC e do Instituto Desiderata vem ao encontro dos dados internacionais, alinhando-se à agenda mundial da Organização das Nações Unidas (ONU) formada pelos 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que destacam o diagnóstico precoce como uma das ações de impacto na saúde pública.

### 3- OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

O estudo visa descrever o perfil peroperatório dos pacientes pediátricos portadores de tumores encefálicos da glia, tratados cirurgicamente.

#### 3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Descrever o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o encaminhamento para o instituto

3.2.2 Descrever os sinais e sintomas na população em estudo

3.2.3 Descrever a localização das lesões da glia na população em estudo

3.2.4 Descrever o grau de ressecção cirúrgica macroscópico definido pelo cirurgião

3.2.5 Descrever as complicações clínicas e neurocirúrgicas mais frequentes neste perfil de pacientes

3.2.6 Quantificar o tempo médio de internação e os intervalos de tempo desde a admissão até a cirurgia, e entre a cirurgia e a alta hospitalar

3.2.7 Descrever os sintomas e as sequelas neurológicas no momento da alta hospitalar

3.2.8 Descrever a sobrevida em cinco anos

3.2.9 Classificar os pacientes em grupos com características similares relacionadas à demografia, sinais e sintomas, cirúrgicas e de desfecho clínico

2.2.10 Classificar os pacientes em grupos com características similares relacionadas à demografia, sinais e sintomas, cirúrgicas e de desfecho clínico

#### 4- JUSTIFICATIVA

O reconhecimento do cuidado multidisciplinar no tratamento de pacientes criticamente enfermos, com impacto na sobrevida e no desfecho clínico deste perfil de pacientes, deu origem, na década de 1970, à criação da *Society of Critical Care Medicine*, em Los Angeles. Desde então, esta área da medicina ganhou importância, alinhando o conhecimento técnico ao desenvolvimento de novas tecnologias.(28)

O surgimento de uma subespecialidade com foco no adequado manejo de pacientes com acometimento do sistema nervoso central (SNC), por lesão direta ou como consequência de doença sistêmica, começou a se esboçar na década de 1980, com Borel e Hanley. Desde então, o neurointensivismo vem se firmando como uma área da medicina intensiva com comprovado impacto no desfecho e na sobrevida de pacientes críticos.(29)

Não há, no entanto, dados referentes à população pediátrica, no que se refere aos cuidados neurointensivos. Isto se deve ao fato de não haver, até o momento, um escopo de estudos com relevância estatística que demonstrem qual parcela de pacientes se beneficiaria desta abordagem e quais as patologias do SNC com maior incidência sobre esta faixa etária, ao contrário da população adulta, em que o acidente vascular encefálico (AVE) e a hemorragia subaracnóide (HSA) são comprovadamente muito prevalentes.

Mais recentemente, pesquisadores como Tasker e Bell vêm tentando lançar luz sobre esta questão. No entanto, estudos adequadamente controlados e randomizados são esparsos e pouco factíveis. A produção intelectual sobre o tema vem de experiências em centros especializados, com pouco tempo de funcionamento.(29,30)

O impacto da estruturação de um serviço de neurointensivismo já está comprovado, tanto na redução dos custos hospitalares quanto no desfecho clínico deste grupo específico de pacientes. No que diz respeito ao neurointensivismo pediátrico, no entanto, há uma carência de publicações que corroborem a criação de unidades de tratamento intensivo especializadas.

A maioria dos serviços de neurointensivismo pediátrico atua num esquema de consultas com equipes multidisciplinares, dentro das UTIs gerais. Por este motivo, a criação de um serviço estruturado com foco no tratamento e cuidado específico de crianças com patologias neurológicas e neurocirúrgicas, nos moldes da UTIPed-IECPN, representa um avanço para a subespecialidade.(31,32)

A Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (UTIPed-IECPN) atualmente funciona como centro de apoio ao serviço de Neurocirurgia Pediátrica da instituição, recebendo internações no pré e pós-operatório. O IECPN não possui departamento de emergência, recebendo solicitações de internações eletivas através do Sistema Estadual de Regulação (SES).

A unidade dispõe de seis leitos, e a equipe multidisciplinar, por médicos intensivistas pediátricos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, odontólogos, fonoaudiólogos e terapeuta ocupacional. A equipe conta ainda com apoio das áreas de psicologia e serviço social.

O desenvolvimento de subespecialidades dentro da área da Terapia Intensiva Pediátrica, como o neurointensivismo, tem sido incipiente. Apesar de prevalentes na faixa etária pediátrica, estudos, ainda que observacionais, direcionados a este grupo de patologias, em crianças e adolescentes, são raros. A maioria da informação vem de relatos esparsos de instituições especializadas, sobretudo fora do território nacional.

Além disso, poucos são os estudos realizados com crianças portadoras de tumores do SNC nos países em desenvolvimentos. Em busca realizada na plataforma PubMed, com acesso à base de dados MEDLINE, com os termos “brain tumor”, “low income country” e “pediatric” (brain tumor[Title/Abstract]) AND low income[Title/Abstract]) AND country[Title/Abstract]) resultou em apenas dois artigos. A mesma pesquisa com o termo “middle income country” não resultou em nenhum trabalho. Busca realizada no portal BVS/BIREME, com os descritores “tumor cerebral”, “pediatria” e “países em desenvolvimento” (tw:(tumor cerebral)) AND (tw:(pediatria)) AND (tw:(países em desenvolvimento)) resultou em apenas um artigo de revisão sobre as características biológicas dos tumores cerebrais em crianças no continente africano.



Os principais trabalhos que versam sobre este tema na faixa etária pediátrica são relatos de caso, estudos de prevalência e análise da relação entre a ressecção tumoral e a morbidade. Uma característica em comum desses trabalhos é analisar os pacientes como um todo, sem considerar a variabilidade existente com relação aos tipos de tumor e de tratamento, resposta terapêutica e complicações. Dispor dessas informações é importante para o aperfeiçoamento no cuidado neurointensivo do doente pediátrico oncológico.

Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) do Instituto Nacional do Câncer (INCA) / Ministério da Saúde são centros de coleta, armazenamento, processamento e análise de informações de pacientes atendidos em unidades hospitalares com diagnóstico confirmado de câncer. Em funcionamento desde 1983, os RHCs são obrigatórios para os hospitais habilitados na Atenção Especializada em Oncologia pelo SUS (portaria 3.535 de 02/09/1998 do Ministério da Saúde). Eles desempenham um papel tanto clínico, com a aferição da qualidade do atendimento prestado e o acompanhamento da evolução dos doentes, quanto na gestão e planejamento da assistência a estes pacientes, identificando o perfil de clientela, dados demográficos da população atendida, e os recursos utilizados no tratamento e diagnóstico dos tumores. (33)

Os RHCs também foram os responsáveis pela padronização das rotinas e procedimentos, através do INCA, com a realização de oficinas de consenso com especialistas. Estas rotinas são a base dos Programas Estaduais de Vigilância do Câncer (PAV), principal eixo estruturante das ações das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). (33,34)

Com isto, estes centros têm assumido relevância crescente como fonte de dados sobre a assistência prestada ao paciente com neoplasia maligna, com importante papel no sistema de informação sobre o câncer.

A pesquisa no RHC mostra que, entre os anos de 2013 e 2017, foram registrados 1.872 casos de tumores em SNC no Brasil, em pacientes com idade entre 0 e 19 anos. No estado do Rio de Janeiro, no mesmo período, foram registrados 101 casos. Destes 101, esta pesquisa, com dados referentes ao intervalo de tempo entre 2013 e 2018, relacionou 84 casos de tumores da glia em crianças. Isto evidencia a posição do IECPN

como centro especializado no tratamento desta patologia, o que fortalece os resultados obtidos por esta pesquisa, em âmbito regional e nacional.

## 5- MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Tipo de pesquisa

Estudo descritivo transversal retrospectivo.

### 5.2 Local de realização do estudo

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer.

### 5.3 Amostra

Foram avaliados todos os pacientes internados na UTIPed do IECPN com diagnóstico de tumor da glia e submetidos a tratamento neurocirúrgico no referido instituto, entre setembro de 2013 (data de abertura da UTIPed do IECPN) e outubro de 2018.

Foram avaliados pelo pesquisador os prontuários dos pacientes que, no momento da internação, apresentaram o diagnóstico radiológico de neoplasia maligna do sistema nervoso central não-especificado (CID10 C729), neoplasia maligna do encéfalo e de outras partes do sistema nervoso central com lesão invasiva (CID10 C728), neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do sistema nervoso central não-especificado (D439), neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido de outras partes do sistema nervoso central (D437), neoplasia benigna do sistema nervoso central não-especificado (D339) e/ou neoplasia benigna de outras partes do sistema nervoso central (D337). A partir destas informações, o pesquisador selecionou os pacientes portadores de tumores encefálicos de origem glial, que tiveram seus dados analisados.

### 5.3.1 Critérios de inclusão

Todos os pacientes com tumores da glia em região encefálica, admitidos entre Setembro de 2013 e Outubro de 2018 e submetidos à ressecção neurocirúrgica no IECPN foram incluídos no estudo.

### 5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que, apesar de diagnóstico radiológico compatível com tumor de origem glial, não foram submetidos à cirurgia no IECPN, os pacientes cuja primeira abordagem foi realizada em outra instituição e os pacientes cujos tumores da glia localizavam-se em outros sítios que não o encéfalo (medula espinhal, por exemplo).

## **5.4 Período de avaliação**

Setembro de 2013 a outubro de 2018.

## **5.5 Coleta de dados**

Foram observados, nos prontuários dos pacientes incluídos neste estudo, a realização de exames complementares de imagem, a saber, TC de crânio (com contraste, quando necessário) e RNM de crânio e neuroeixo (com contraste e/ou protocolo de neuronavegação, quando estes se fizerem necessários). Também foram observados os exames para o pré-operatório (hemograma completo, coagulograma, bioquímica básica, gasometria arterial e telerradiografia de tórax).

Os dados referentes à mortalidade (causa básica de morte, data do óbito e local de ocorrência do óbito) foram obtidos junto à Secretaria de Estado da Saúde, após solicitação no sistema eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão (e-SIC), com o número de protocolo 4231.

O registro dos dados coletados foi armazenado em um banco de dados específico, utilizando-se o programa EpiInfo versão 7.2.2.6.

A folha para coleta dos dados, confeccionada pelo pesquisador, encontra-se anexada neste documento (anexo 1).

## 5.6 Quadro de variáveis

As variáveis do estudo estão descritas no quadro 1 em relação ao tipo, definição, resultados possíveis e objetivo.

*Tabela 1 Variáveis utilizadas no estudo em relação ao tipo, definição, resultados possíveis e objetivo.*

Variável	Tipo	Definição	Resultados possíveis	Objetivo
Sexo	Catégorica	Sexo do indivíduo	Masculino, feminino	3.1
Idade	Numérica	Idade do indivíduo em meses, definida pela data da internação menos a data de nascimento	Valores de 0 a 216	3.1
Intervalo de sintomas	Numérica	Tempo do início dos sintomas até a internação em meses	Valores de 0 a 120	3.2.1
Área de moradia	Catégorica	Localização do município de moradia, de acordo com a divisão do CEPERJ	Capital, baía da Ilha Grande, baixada litorânea, médio-paraíba, metropolitana 1, metropolitana 2, norte, serrana, outro estado	3.1
Uso de anticonvulsivantes	Catégorica	Uso de medicação prévia à internação	Sim, não	3.1
Uso de corticoterapia	Catégorica	Uso de medicação prévia à internação	Sim, não	3.1
Sintomas	Catégorica	Sintomas relatados pelo paciente/responsável	Cefaleia, náuseas, vômitos, convulsão, alterações visuais, sintomas motores, sintomas de	3.2.2

			sensibilidade, aumento do perímetro cefálico, inclinação da cabeça, irritabilidade, perda ponderal, estrabismo, ataxia, dismetria, hipoatividade, alterações pupilares, alterações de comportamento, perda de marcos do desenvolvimento	
Alterações ao exame físico	Catórica	Alterações observadas ao exame físico no momento da internação	Crises convulsivas, sintomas motores, sintomas sensitivos, alterações de nervos cranianos, alterações no nível de consciência, alterações visuais, HIC (hipertensão intracraniana)	3.2.2
Índice de massa corporal (IMC) atual, percentil	Numérica	Percentil de IMC para a idade e sexo segundo tabela da OMS 2007	<1 a >98	3.1
Localização da lesão	Catórica	Localização da lesão tumoral ao exame de imagem (TC ou RNM)	Frontal, parietal, temporal, occipital, cerebelo, ponte, bulbo mesencéfalo, IV ventrículo, núcleos da base, tálamo, vias ópticas, região selar, pineal	3.2.3
Tempo da internação à cirurgia	Numérica	Intervalo de tempo entre a admissão no instituto à realização do procedimento cirúrgico	1 a 11	3.2.6
Tempo anestésico	Numérica	Duração do procedimento anestésico em horas	1 a 14	3.1

Grau de ressecção	Categórica	Gradação da ressecção atribuída pelo neurocirurgião no ato operatório	Total, subtotal, parcial, biópsia	3.2.4
Sangramento no CC	Categórica	Relato de sangramento no intra-operatório, com necessidade de hemotransusão	Sim, não	3.2.5
Necessidade de VMI na chegada à UTI	Categórica	Relato de necessidade de ventilação mecânica na readmissão pós-operatória	Sim, não	3.2.5
Tempo para a extubação	Numérica	Tempo para a realização da extubação naqueles pacientes que necessitaram VMI na readmissão pós-operatória, em horas	0 a 432	3.2.5
Dispositivos	Categórica	Dispositivos instalados no intra-operatório	Acesso profundo, Monitorização invasiva de pressão arterial, sonda vesical de demora, dreno, DVE/DVP	3.1
Desfecho	Categórica	Desfecho clínico	Alta hospitalar, transferência, óbito	3.1
Tempo de internação	Numérica	Duração da internação hospitalar, definida pela data da alta/óbito/transferência menos a data de internação	4 a 101	3.2.6
Exame neurológico na alta hospitalar	Categórica	Alterações ao exame neurológico no momento da alta hospitalar	Convulsão, alterações visuais, sintomas motores, sintomas de sensibilidade, alterações de comportamento,	3.2.7

			alterações pupilares, mutismo cerebelar	
Complicações clínicas	Categórica	Complicações ocorridas durante a internação hospitalar, sem relação direta com o procedimento cirúrgico	Infecção, outras	3.2.7
Necessidade de reabordagem cirúrgica	Categórica	Necessidade de reabordagem cirúrgica da lesão tumoral na mesma internação	Sim, não	3.2.5
Necessidade DVP	Categórica	Necessidade de colocação de derivação ventrículo-peritoneal para correção de hidrocefalia na mesma internação	Sim, não	3.2.5
Definição histopatológica	Categórica	Classificação dos tipos tumorais segundo a OMS, 2016	Astrocitoma, ependimoma, glioma	3.1
Gradação da lesão	Categórica	Gradação dos tumores pela OMS segundo seu comportamento biológico	I, II, III, IV	3.1

## 5.7 Processamento e análise dos dados

Variáveis numéricas tiveram suas médias, medianas e desvios-padrão calculados, e variáveis categóricas foram descritas através de tabelas de frequências.

A análise estatística da amostra não conseguiu demonstrar relação entre as variáveis de exposição (notadamente o intervalo de início dos sintomas, os sintomas de apresentação inicial da doença, o tipo histológico e as características do tratamento cirúrgico) e o desfecho (alta/óbito), devido ao tamanho amostral.



A análise multivariada por agrupamentos (*clusters*) permite agrupar casos em função de sua similaridade; desta forma, cada objeto da amostra é semelhante aos demais do grupo, maximizando a homogeneidade dentro deste e a heterogeneidade entre os diferentes grupos. Como é uma técnica exploratória, permite estudar a estrutura dos grupos e levantar hipóteses sobre as associações entre os objetos.

O método multivariado de agrupamento *TwoStep Cluster* foi utilizado para classificar os registros de cirurgia oncológica de pacientes pediátricos com características similares quanto as características demográficas, sinais e sintomas, cirúrgicas e de alta.

Esta técnica permite trabalhar com grandes conjuntos de dados e é capaz de lidar com variáveis categóricas e numéricas simultaneamente. O algoritmo prevê a realização de uma etapa não hierárquica, semelhante ao k-means, e de uma etapa hierárquica de aglomeração, de modo a formar agrupamentos homogêneos. Desta forma, este método permitiu identificar e classificar os registros de cirurgia oncológica pediátrica a partir das variáveis que caracterizam o perfil demográfico, dos sinais e sintomas, do período de internação e das condições de alta de modo a formar agrupamentos homogêneos.(35–37)

A análise estatística multivariada por agrupamentos (*cluster*) permitiu a classificação dos valores da matriz de dados em grupos discretos. O número de agrupamentos pode ser definido considerando critérios de qualidade de ajuste tais como o Bayesian information criterion (BIC), Akaike information criterion (AIC) ou coeficiente Silhouette. Este último avalia a coesão e discriminação dos grupos formados e varia de -1 a +1, onde valores positivos superiores a 0,5 indicam uma partição razoável de dados e menores de 0,2 indicam que os dados não exibem estrutura de cluster. Neste trabalho, o número de agrupamentos final foi definido a partir do valor máximo do coeficiente Silhouette observado entre as diferentes partições da base de dados.

O SPSS® (versão 22) foi utilizado para realização das análises descritivas dos dados e, também, para a análise de agrupamento por cluster em *TwoStep*.

A sobrevida em cinco anos foi analisada a partir de estatísticas resumo numéricas (média, mediana, mínimo, máximo).

## 5.8 Questões éticas

O estudo oriundo deste projeto encontra-se em consonância com o estabelecido na resolução de número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e com o Código de Ética Médica de 1988 (artigos 122 a 130).

A resolução 466/2012, referente ao direito à privacidade dos pacientes, confidencialidade e sigilo de informações também serviu de norte para a realização da pesquisa. O pesquisador se compromete a manter o sigilo e confidencialidade da informação, recodificando todos os dados de identificação e armazenando os dados em local seguro. Os resultados foram divulgados de forma agregada de modo a impedir a identificação dos registros avaliados.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IECPN em 14 de julho de 2017 sob o número de parecer 2.786.763.

Uma vez que as informações foram obtidas através da análise dos prontuários, o autor confeccionou uma solicitação de isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), já anexado (anexo 2) ao projeto e aprovado pelo CEP IECPN.

## 6- RESULTADOS

### 6.1 Estatística descritiva

Foram identificados 84 prontuários de crianças internadas na UTIPed-IECPN com diagnóstico de tumores da glia, entre setembro de 2013 (data da abertura da unidade) e outubro de 2018. Destes, 70 eram de crianças submetidas à ressecção cirúrgica do tumor e dez eram de gliomas irresssecáveis, não sendo, portanto, submetidas à procedimento cirúrgico. Quatro foram reinternações para novas abordagens cirúrgicas e, deste modo, não incluídos nas análises estatísticas. Estes dados estão resumidos na Figura 4.

As quatro reinternações referiram-se a astrocitomas pilocíticos: duas lesões classificadas como grau I, uma como grau II e uma como grau III. Duas lesões localizavam-se em cerebelo, uma na pineal e uma em região supra-tentorial (lobo temporal). Em um dos casos, a lesão foi completamente ressecada, em dois casos a ressecção foi classificada como total e, em um caso, como parcial. Dos quatro pacientes, dois apresentavam recidiva da lesão, tendo tido a primeira abordagem neurocirúrgica em outra unidade de saúde, e dois pacientes foram reinternados para novo esvaziamento cirúrgico e, portanto, os dados da primeira abordagem encontram-se contemplados na análise descritiva dos 70 casos estudados.

Dos dez casos referentes a lesões não submetidas a procedimento cirúrgico, oito tinham como localização primária a ponte, e dois foram classificados como tumores difusos do tronco encefálico. Em um dos casos, o paciente chegou ao IECPN com critérios clínicos de morte encefálica, com o diagnóstico definitivo feito no instituto, após abertura de protocolo e contato com o Programa Estadual de Transplantes (PET). O tempo médio de início dos sintomas até o diagnóstico foi de 1,25 meses, notadamente mais baixo que o intervalo encontrado na análise dos 70 casos submetidos à cirurgia. Os sintomas mais frequentemente encontrados neste grupo de pacientes foram, em ordem decrescente: ataxia, cefaleia, sintomas motores e alterações de nervos cranianos.

A decisão de não realizar a cirurgia é, via de regra, da equipe neurocirúrgica, com base na localização da lesão e do grau de ressecção provável. Uma vez que os riscos

do procedimento superem os potenciais benefícios, estes pacientes são encaminhados ao serviço de Oncologia do INCA, para tratamento com radio e/ou quimioterapia.

Quarenta pacientes (57,1%) eram do sexo masculino e 24 (34,2%) residiam na capital do estado. A média de idade foi de 9,1 anos (DP 4,98), variando entre três meses e 17 anos. Os dados demográficos estão demonstrados na Tabela 2.

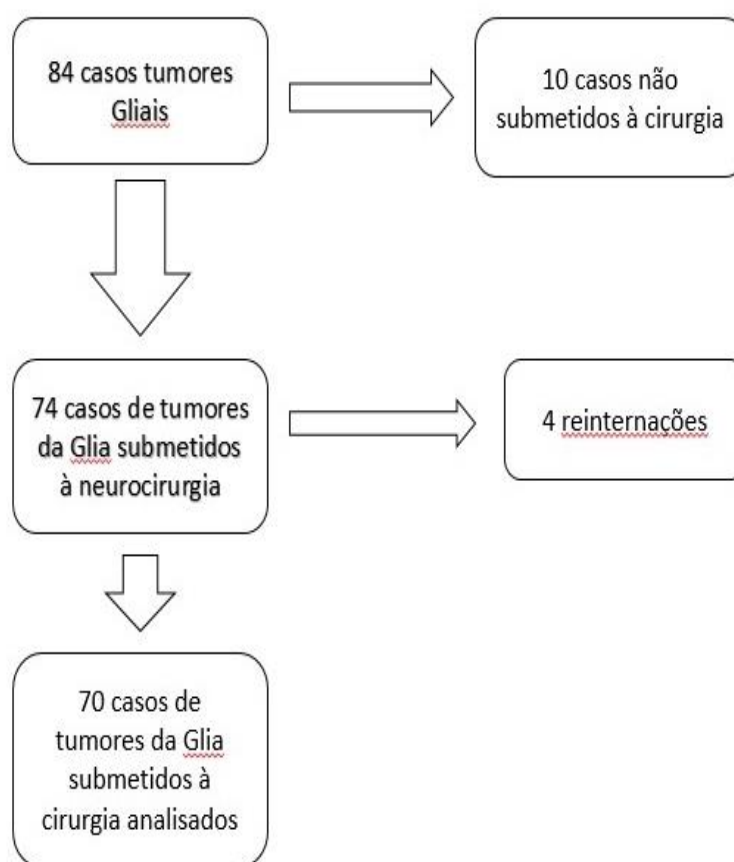


Figura 4 Fluxograma do processo de inclusão dos casos e configuração da amostra

Tabela 2 Características demográficas e sociais da amostra (as variáveis categóricas foram expressas em valores totais e porcentagens e as variáveis numéricas com média e DP)

Variáveis	N (%)	Média
Sexo		
Feminino	30 (42,86)	
Masculino	40 (57,14)	
Idade (em anos)		9,1 (4,98)
Escolaridade do paciente		
Não-alfabetizado	25 (35,71)	
Ensino Fundamental	32 (45,71)	
Ensino Médio	13 (18,57)	
Região de residência		
Capital	24 (34,29)	
Região Metropolitana	25 (35,71)	
Região Serrana	6 (8,57)	
Baixada Litorânea	7 (10,00)	
Médio-Paraíba	4 (5,71)	
Norte	1 (1,43)	
Baía da Ilha Grande	1 (1,43)	
Outros estados da Federação	2 (2,86)	

Observou-se um tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão no Instituto de  $8,25 \pm 17,2$  meses, variando entre zero e 120 meses. A maioria dos pacientes (78,5%) não havia sido submetida à colocação de derivação liquórica (DVP/DVE) antes da admissão e não fazia uso de corticoterapia sistêmica (90%) ou medicação anticonvulsivante (67,1%).

Os sintomas mais frequentemente relatados à internação (acima de 20% dos pacientes) foram a cefaleia, êmeses, sintomas motores (paresias e plegias), crises convulsivas e ataxia/sintomas cerebelares. A posição cerimoniosa da cabeça, sintomas sensitivos sensitivos e aumento do PC ocorreram em menos de 10% dos pacientes.

Durante o exame físico na admissão no Instituto, 38 (54,2%) pacientes apresentavam sintomas motores, sendo que 25 (65,7%), apresentavam paresias. Sintomas referentes à sensibilidade/afetividade foram evidenciados em 4 (5,7%) pacientes. Vinte e um pacientes (30%) apresentavam alterações em nervos cranianos, sendo o nervo vestibulo-coclear o mais comumente acometido, com oito registros (11,4% do total de admissões e 38% entre todos os pacientes com acometimento de pares cranianos). Cinco crianças (7,1%) apresentavam algum tipo de alteração do nível de consciência (torpor/coma). A tabela 3 descreve os sintomas da amostra de estudo.

*Tabela 3 Sintomas iniciais referidos pelo paciente e/ou seu responsável legal*

Sintomas	N (%)
Cefaleia	40 (57,14)
Vômitos	31 (44,29)
Sintomas motores	24 (34,29)
Crises convulsivas	20 (28,57)
Alterações visuais	10 (14,29)
Posição cerimoniosa da cabeça	5 (7,14)
Ataxia / Sintomas cerebelares	16 (22,86)
Sintomas sensitivos	3 (4,29)
Perda ponderal	6 (8,57)
Aumento do perímetro cefálico	3 (4,29)
Estrabismo	2 (2,86)
Outros *	9 (12,86)

\* *Outros sintomas: atraso na fala, hipoatividade, disartria, liberação esfinteriana, protrusão ocular, síncope, nistagmo, rebaixamento de sensorio e alterações no comportamento (todos com um relato, exceto protrusão ocular, com dois registros)*

A Tabela 4 descreve os sinais evidenciados ao exame físico destes pacientes à admissão na UTIPed.

Tabela 4 Alterações ao exame neurológico durante a admissão no IECPN

Sinais	N (%)
Sintomas motores *	38 (54,29)
Sintomas sensitivos **	5 (7,14)
Ataxia / Alterações cerebelares	11 (15,71)
Alterações de pares cranianos ***	21 (30,00)
Oculomotor (III PC)	7
Abducente (VI PC)	2
Facial (VII PC)	4
Vestibulococlear (VIII PC)	8
Outros <sup>1</sup>	4
Alterações da consciência (torpor/coma) <sup>2</sup>	5 (7,15)

\* Sintomas motores foram classificados como paresias e plegias; \*\* Sintomas sensitivos foram subdivididos em hipoestesias e parestesias; \*\*\* Alguns pacientes apresentavam acometimento de múltiplos pares cranianos e, por isso, o somatório dos acometimentos individuais não se iguala ao total; <sup>1</sup> outros nervos acometidos foram o nervo vago (2), nervo acessório (1) e nervo hipoglossos (1); <sup>2</sup> 2 pacientes foram admitidos em coma e 3 classificados como torporosos.

As lesões tumorais foram mais frequentemente encontradas na região infratentorial, representadas por 38 pacientes (54,2%). Nestes, o sítio mais acometido foi a região medial do cerebelo, com 13 pacientes acometidos, seguido, respectivamente, pela região lateral do cerebelo (nove pacientes), IV ventrículo (cinco pacientes) linha medial do bulbo (4 pacientes) e ponte (6 pacientes). Vinte e uma lesões (30%) eram localizadas na região supratentorial, sendo o lobo temporal o mais comumente acometido. Onze pacientes (15,7%) apresentavam tumores em outras regiões, como tálamo, vias ópticas, região supra-selar, núcleos da base e glândula pineal. Na admissão, 14 pacientes (20%) apresentavam hidrocefalia ao exame de imagem (TC/RNM). A tabela 5 sumariza as localizações das lesões encontradas na amostra estudada. É importante notar que tais localizações foram definidas pela análise dos

exames de imagem, conduzida pela equipe de radiologia do IECPN, em conjunto com a impressão do neurocirurgião no momento da ressecção.

*Tabela 5 Localizações anatômicas das lesões encontradas na amostra (definida pelo exame radiológico e pelo relato neurocirúrgico)*

Localização	N (%)
Infratentorial	40 (54,28)
Bulbo	4 (5,71)
Ponte	6 (8,57)
Mesencéfalo	1 (1,43)
Cerebello	22 (31,42)
IV Ventrículo	5 (7,14)
Supratentorial	21 (30,0)
Frontal	4 (5,71)
Parietal	7 (10,0)
Temporal	10 (14,29)
Outras localizações	11 (15,71)
Núcleos da Base	2 (2,86)
Sela túrcica	1 (1,43)
Tálamo	6 (8,57)
Vias ópticas	2 (2,86)

A média de dias decorridos entre a admissão na UTIPed-IECPN e a realização da cirurgia foi de 3,6 dias. O tempo anestésico nestas cirurgias foi de 7,7 horas, em média, e 48 pacientes apresentaram algum tipo de complicação no peroperatório, com 27 pacientes (38,5%) necessitando ventilação mecânica na chegada à UTIPed no pós-operatório, 13 pacientes (18,5%) apresentando algum grau de sangramento no intra-operatório, com necessidade de hemotransusão, e oito pacientes (11,43%) apresentando outros tipos de complicação, em sua maioria representadas por



instabilidade hemodinâmica. Nos pacientes em que não foi possível a extubação no pós-operatório imediato, a média de tempo de permanência em ventilação mecânica, até a extubação, foi de 53,55 horas.

A maioria das cirurgias representou ressecção total da lesão tumoral, segundo relato do neurocirurgião em campo, com 29 casos (41,4%). Nove ressecções foram consideradas subtotais (12,85%), 23 foram ressecções parciais (32,8%) e nove casos foram submetidos à biópsia da lesão tumoral (12,85%). É importante salientar que o grau de ressecção macroscópico é definido pelo neurocirurgião no momento do procedimento, podendo variar segundo a experiência do cirurgião assistente, a localização da lesão, as complicações no intra-operatório (notadamente sangramentos vultuosos e instabilidade clínica) e características intrínsecas à lesão (plano de clivagem, infiltração em estruturas adjacentes e necrose).

Sete pacientes (10%) foram submetidos à nova abordagem cirúrgica na mesma internação, para melhor esvaziamento tumoral. Ao exame de imagem de controle (TC), 14 pacientes (20%) apresentaram hidrocefalia e cinco pacientes (7,1%), sangramento/hemorragia. A média de tempo entre a realização da cirurgia e a alta hospitalar foi de 12,9 dias, com tempo médio de internação total de 16,6 dias.

O principal desfecho foi a alta hospitalar, com 66 pacientes (94,2%); dois pacientes (2,86%) foram transferidos para outras unidades hospitalares e dois pacientes morreram no período analisado.

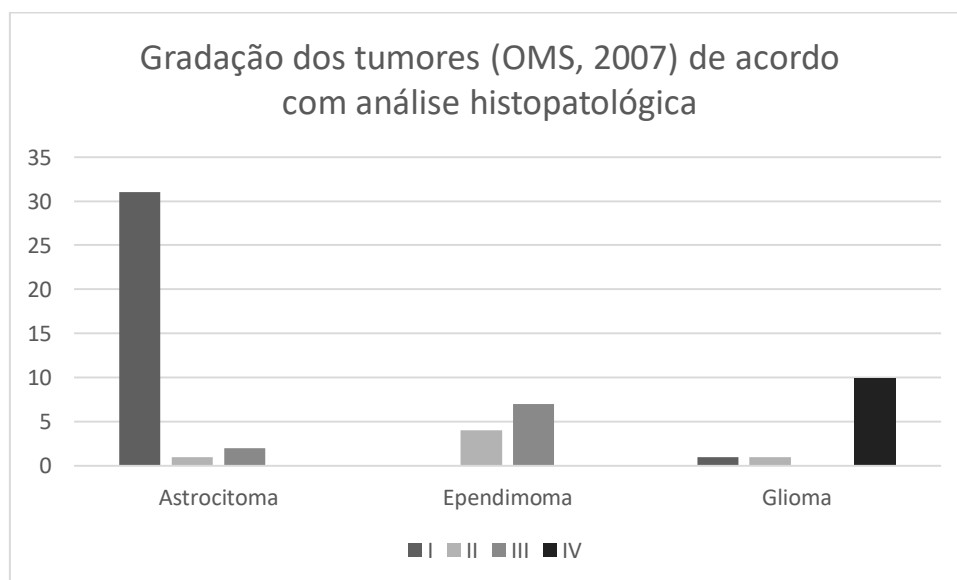
Na alta hospitalar, o sintoma mais comumente evidenciado ao exame físico foi o acometimento motor, com 17 casos (24,2%). Três pacientes (4,2%) apresentavam mutismo cerebelar e/ou alterações de comportamento. Três pacientes apresentavam sintomas visuais (4,2%) e 10 pacientes (14,2%) evidenciavam outros sintomas, como cefaleia, nistagmo, cervicalgia ou acometimento de nervos cranianos.

No que se refere ao tipo histopatológico, no período analisado, 35 casos referiram-se a astrocitomas (50%), 17 casos (24,2%) a gliomas e 11 casos (15,7%) aependimomas. Além disso, foram evidenciados cinco casos de Oligodendrogliomas, um caso de Astroblastoma e um caso de Schwannoma. Pela classificação da OMS (2007), as lesões foram designadas como grau I em 33 casos (51,5%), grau II em 11 casos (17,1%),

grau III em dez casos (15,6%) e grau IV em dez dos casos avaliados (15,6%). A maioria dos Astrocitomas foi classificado como grau I, enquanto os Ependimomas foram majoritariamente classificados como grau III e os Gliomas, como grau IV. A tabela 6 demonstra a distribuição de acordo com a histopatologia e a figura 5 mostra a subdivisão de acordo com os graus pela classificação da OMS.

*Tabela 6 Classificação histopatológica dos tumores gliais da amostra, segundo a classificação da OMS (WHO, 2007)*

Tipo tumoral	N (%)
Astrocitomas	35 (50,0)
Ependimomas	11 (15,71)
Gliomas	17 (24,28)
Outros	
Astroblastoma	1 (1,42)
Schwannoma	1 (1,42)
Oligodendroglioma	5 (7,14)



*Figura 5 Classificação histopatológica dos tumores gliais segundo o grau histológico (OMS 2007)*

Além dos dois óbitos ocorridos durante a internação, outros 14 pacientes faleceram, com média de sobrevida, neste grupo, de 462 dias (15,4 meses), variando entre 122 dias (4 meses) e 1.786 dias (4,96 anos). Dos 14 óbitos ocorridos, 12 tiveram, como causa básica, a lesão expansiva no SNC relatada pelo médico assistente; em um caso, a causa básica foi definida como “riscos não especificados à respiração” e em outro caso, como “neoplasia maligna dos ossos e cartilagens”.

## 6.2 Análise multivariada

A análise por grupamentos permitiu a identificação de quatro grupos com perfis clínicos distintos na amostra, com 69 pacientes arrolados nos grupos (e exclusão de um dos membros da amostra devido a dados faltantes) – 14 pacientes no grupo 1, 23 pacientes no grupo 2, 14 pacientes no grupo 3 e 18 pacientes no grupo 4. Houve a exclusão de um paciente devido a dados faltantes no banco (“missing”).

O grupo 1 foi formado em sua maioria por pacientes do sexo masculino (64,3%), com idade inferior a 10 anos (74,3%) e IS inferior a 3 meses (71,4%). Nenhum paciente deste grupo apresentou hidrocefalia no período anterior à internação hospitalar com necessidade de derivação ventricular (DVP ou DVE). Este grupo apresentou cefaleia e vômitos como sintomas mais frequentes (42,9, 64,3%, respectivamente), lesões localizadas em região supra-tentorial (42,9%), grau de ressecção cirúrgica classificada como total (42,9%) e presença de sangramento no intra-operatório (57,1%). A histopatologia mais frequente foi o glioma (57,1%), de alto grau (100%) e com tempo de internação inferior a 10 dias (42,9%). Observa-se que 35,7% dos pacientes deste grupo vieram a óbito em um tempo mediano de 293 dias (24,4 meses).

O grupo 2 caracterizou-se pela maior frequência de pacientes do sexo masculino (65,2%), com idade inferior a 10 anos (43,5%) e intervalo de sintomas acima de 3 meses (60,9%). Neste grupo, 30,4% dos pacientes apresentaram necessidade de DVP/DVE no período anterior à internação no IECPN. Estes pacientes apresentaram como principais sintomas a cefaleia, vômitos e sintomas motores (52,2, 47,8 e 52,2%, respectivamente). Foi identificada uma maior frequência de lesões infra-tentoriais (60,9%) e complicações, como sangramento intra-operatório (91,3%) e necessidade de

ventilação mecânica (VMI) na saída do centro cirúrgico (82,6%). O astrocitoma foi o tipo histológico mais comum (82,6%), com maioria das lesões classificadas como de baixo grau (95,7%). Observa-se que 73,9% ficaram menos de 10 dias internados e 91,3% não apresentaram registro de óbito.

O grupo 3 foi o único formado majoritariamente por pacientes do sexo feminino (78,6%). Neste grupo, a grande maioria dos pacientes é menor de dez anos de idade (92,9%), possui intervalo de sintomas superior a três meses (57,1%) e os sintomas mais comumente relatados foram a cefaleia e a ataxia (100% e 64,3%, respectivamente). As lesões foram mais frequentemente situadas em região infra-tentorial (92,9%) e ressecção parcial e subtotal correspondeu a 71,4% dos casos. A maioria apresentou sangramento no intra-operatório (64,3%), porém não necessitou VMI no pós-operatório imediato (14,3%). O tipo histológico mais frequente foi o astrocitoma (71,4%), com a maioria das lesões (85,7%) classificada como baixo grau (OMS I ou II). Este foi o grupo mais comumente submetido à nova ressecção cirúrgica durante a internação hospitalar (42,9%) e o que mais comumente apresentou hidrocefalia no pós-operatório, necessitando derivação liquórica em 92,7% dos casos. Isto se refletiu na duração da internação, que foi superior a dez dias em 92,9% dos casos. Neste grupo, 14,3% dos pacientes foi a óbito, com uma mediana de sobrevivência de 166 dias (13,8 meses).

O grupo 4 é composto por maioria de pacientes do sexo masculino (66,7%), com idade superior a dez anos (72,3%) e com intervalo de sintomas menor que três meses (55,6%). Uma minoria dos casos (11,1%) apresentava hidrocefalia no período pré-operatório, necessitando derivação liquórica (DVP ou DVE). O sintoma mais frequente foi convulsão (83,3%) e localização mais comum, a região supra-tentorial (72,2%). A ressecção total foi mais comum que nos demais grupos (55,6%), e a totalidade dos pacientes apresentou sangramento intra-operatório e necessidade de VMI. O tipo histológico mais frequente foi o glioma (66,7%), com 43,8% das lesões classificadas como alto grau. Apesar de uma maior frequência de complicações, estas não exerceram impacto na duração da internação (em todos os casos, a internação durou menos de 10 dias). Nenhum paciente foi submetido à reabordagem cirúrgica durante a internação no IECPN e 27,8% vieram a óbito, em um tempo mediano de 256 dias (21,3 meses).

As características de cada grupo estão reunidas na Tabela 7.

Tabela 7 Características clínico-cirúrgicas dos grupos formados pela análise de cluter

Variáveis	G1 (n=14)	G2 (n=23)	G3 (n=14)	G4 (n=18)
Sexo masculino (%)	64,3	65,2	21,4	66,7
Idade < 10 anos (%)	74,3	43,5	92,9	27,7
Intervalo de sintomas < ou = 3 meses (%)	71,4	39,1	42,9	55,6
Presença de DVP/DVE anterior à internação (%)	0	30,4	35,7	11,1
<b>Sintomas (%)</b>				
Cefaleia	42,9	52,2	100	44,4
Vômitos	64,3	47,8	57,1	16,7
Crise convulsiva	0	17,4	7,1	83,3
Perda ponderal	21,4	8,7	0	5,6
Alterações visuais	14,3	30,4	0	5,6
Sintomas motores	35,7	52,2	14,3	22,2
Ataxia	21,4	17,4	64,3	0
Paralisa de nervo craniano	50	26,1	57,1	0
<b>Localização da lesão (%)</b>				
Infra-tentorial	14,3	60,9	92,9	16,7
Supra-tentorial	42,9	8,7	0	72,2
Outra localização	42,9	30,4	7,1	11,1
Intervalo internação-cirurgia < 6 dias	64,3	95,6	85,7	66,7
<b>Grau de ressecção cirúrgica (%) *</b>				
Biópsia	14,3	4,3	7,1	27,8
Parcial	35,7	39,1	35,7	16,7
Subtotal	7,1	17,4	35,7	0
Total	42,9	39,1	21,4	55,6
Presença de sangramento no intra-operatório **	57,1	91,3	64,3	100
Tempo anestésico < ou = 6 horas (%)	28,6	8,7	14,3	55,6
Necessidade de TOT/VMI no pós-operatório imediato (%)	28,6	82,6	14,3	100
Mediana de tempo para extubação (em horas)	15	18	17	2,5
<b>Histopatologia (WHO 2007)</b>				
Astrocitoma	7,1	82,6	71,4	27,8
Ependimoma	35,7	4,3	28,6	5,6
Glioma	57,1	13	0	66,7
Alto grau (WHO 2007 III ou IV)	100	4,3	14,3	43,8
Necessidade de reabordagem cirúrgica (%)	7,1	0	42,9	0
Mediana de tempo para reabordagem (em dias)	12	-	13,5	-
Necessidade de DVP no pós-operatório	7,1	17,4	92,7	0
Mediana do intervalo de tempo para DVP (em dias)	4,5	7	12	-
Intervalo cirurgia-alta hospitalar < 10 dias (%)	57,2	86,9	35,7	100
Infecção nosocomial <sup>1</sup>	28,6	0	28,6	0
Tempo de internação < ou = 10 dias (%)	42,9	73,9	7,1	72,2
Óbitos	35,7	8,7	14,3	27,8
Mediana de tempo alta-óbito (em dias) <sup>2</sup>	293	1.325	166	256

\* grau de ressecção macroscópica definido pelo neurocirurgião no momento do procedimento operatório; \*\* presença de sangramento intra-operatório necessitando transfusão de hemocomponentes relatado na descrição do procedimento anestésico; <sup>1</sup> infecção definida por critérios clínicos (febre, leucocitose, elevação de proteína C reativa) associados à presença de agente infeccioso isolado em cultura de material (sangue, líquor, urina ou secreção traqueal); <sup>2</sup> mediana de tempo entre a alta hospitalar e o óbito, conforme dados obtidos com a Secretaria Estadual de Saúde (SES RJ)

Deste modo, a composição dos grupos permitiu a identificação de quatro perfis clínicos/cirúrgicos distintos. O grupo 1 é o mais heterogêneo, tanto no que se refere à idade dos pacientes quanto à localização da lesão tumoral e à classificação histopatológica desta. A identificação dos vômitos como sintoma mais prevalente pode explicar a maior prevalência de intervalo de sintomas menor que três meses nessa população. Apesar de todos os 14 pacientes possuírem lesões de alto grau pela classificação da OMS, a maior parte teve o tumor completamente ressecado e não necessitou reabordagem cirúrgica, contribuindo para um tempo de internação relativamente curto. No entanto, foi o grupo com maior percentagem de desfecho negativo (óbito).

Os grupos 2 e 3 assemelham-se no que se refere à sintomatologia mais frequentemente relatada (cefaleia), classificação histopatológica (astrocitomas e graduação da OMS 2007-2017 I ou II) e localização das lesões (fossa posterior), no entanto algumas diferenças importantes merecem ser ressaltadas. Enquanto o grupo II é formado majoritariamente por meninos, que tiveram a ressecção da lesão classificada como parcial ou total na maioria das vezes, o grupo III é composto por pacientes do sexo feminino que tiveram suas ressecções classificadas como parcial ou subtotal. Enquanto aquele grupo apresentou uma maior frequência de sangramento no intra-operatório e necessidade de ventilação mecânica na saída do centro cirúrgico, este apresentou necessidade de reabordagens cirúrgicas mais frequentes, o que contribuiu para uma maior duração da internação hospitalar no grupo. Não houve diagnóstico de infecção nos 23 pacientes do grupo II, mas 28,6% dos 14 pacientes do grupo III necessitaram tratamento com antimicrobianos. Por fim, o grupo II apresentou a maior mediana de sobrevida em cinco anos, enquanto o grupo III, a menor.

O grupo 4 é composto por 18 pacientes e, em teoria, reuniu os casos mais graves – a maioria dos casos foi classificada como glioma, o sintoma mais comumente relatado foram as crises convulsivas e todos os pacientes apresentaram sangramento no intra-operatório e necessidade de VMI, dois fatores reconhecidos de mau prognóstico. No entanto, nenhum paciente necessitou reabordagem cirúrgica, derivação líquórica após a ressecção tumoral, ou teve o diagnóstico de infecção nosocomial durante a internação. Este foi um dos grupos (juntamente com o grupo III)

em que se observou a menor duração de permanência hospitalar e a segunda pior mediana de sobrevivência em cinco anos (256 dias).

A comparação entre os grupos está reunida na Tabela 8.

Tabela 8 Comparação entre os grupos formados pela análise por cluster

Variável	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Sexo	♂	♂	♀	♂
Idade	Misto <sup>1</sup>	> 15 anos	5-9 anos	10-14 anos
Intervalo de sintomas <sup>2</sup>	<3 meses	>3 meses	>3 meses	<3 meses
Sintoma mais prevalente	Vômitos	Cefaleia	Cefaleia	Convulsão
Localização da lesão	Misto <sup>3</sup>	Infratentorial	Infratentorial	Supratentorial
Grau de ressecção cirúrgica	Total	Parcial	Parcial/Subtotal	Total
Sangramento intra-operatório *	57,1%	91,3%	64%	100%
Necessidade de VMI na UTIPed	28,6%	82,6%	14,3%	100%
Tempo anestésico	>6 horas	>6 horas	>6 horas	<6 horas
Histopatologia **	Glioma	Astrocitoma	Astrocitoma	Glioma
Grau histopatológico **	III	I	I	II
Necessidade de reabordagem	7,1%	0	42,9%	0
Tempo para reabordagem £	12	-	13,5	-
DVP pós-operatória	7,1%	17,4%	92,7%	0
Infecção ***	28,6%	0	28,6%	0
Intervalo internação-cirurgia	<2 dias	3-5 dias	3-5 dias	<2 dias
Duração da internação	>10 dias	<10 dias	>10 dias	<10 dias
Óbitos	5 (35,7%)	2 (8,7%)	2 (14,3%)	5 (27,8%)
Mediana de tempo alta-óbito	293 dias	1.325 dias	166 dias	256 dias

<sup>1</sup> idades mais prevalentes foram < 5 anos e entre 10-14 anos (35,7% cada grupo); <sup>2</sup> tempo decorrido entre o início de sintomas e a internação hospitalar; <sup>3</sup> localizações mais frequentes foram supra-tentorial e outras localizações (núcleos da base, sela túrcica, tálamo ou vias ópticas); \* sangramento com necessidade de hemotransfusão pelo relato anestésico; \*\* classificação OMS 2007-2017; \*\*\* infecção definida por critérios clínicos (febre, leucocitose, elevação de proteína C reativa) associados à presença de agente infeccioso isolado em cultura de secreção (sangue, líquido, urina ou secreção traqueal); £ mediana em dias.

## 7- DISCUSSÃO

Os resultados da análise descritiva deste trabalho vão ao encontro do que é referido na literatura internacional sobre o tema. A média de idade encontrada nesta pesquisa (8,9 anos) também se aproxima dos estudos conduzidos na Europa e na Ásia, em que variaram entre 7,8 e 8,1 anos, embora *Suresh et cols.* tenham encontrado uma média menor na Índia, em 2018 (4 anos).(18,38–40)

A maior incidência no sexo masculino também já é amplamente reconhecida, embora nesta série de casos, a razão entre os sexos masculino e feminino tenha sido discretamente menor (1,33:1) daquelas encontradas no Reino Unido, Coreia e China (1,4:1), na Itália (1,5:1) e na Índia (2,5:1).(18,38–41)

Com relação aos sintomas relatados, este estudo se aproxima da literatura atual, inclusive de uma metanálise publicada em 2007, com os sintomas mais frequentemente relatados sendo, em ordem decrescente, cefaleia, náuseas/vômitos, sintomas motores e crises convulsivas. Um estudo mais recente conduzido por *Stocco et cols.*, no entanto, evidenciou que, na Itália, os sintomas mais frequentes foram, além da cefaleia e dos vômitos, déficits visuais e alterações do comportamento.(40–42)

Os astrocitomas corresponderam a 50% de todas as lesões ressecadas no período do estudo, o que também vai ao encontro da literatura, uma vez que este é o tipo histológico mais comum. Na maioria dos relatos europeus e asiáticos, os astrocitomas contribuem com 25 a 40% de todos os tumores analisados. Relatos da Índia e do Jêmen são os únicos a mostrarem os meduloblastomas como os tipos histológicos mais frequentes. (18,38–40,43,44)

Além disso, uma pesquisa realizada no Brasil, em um único centro oncológico, reuniu dados de pacientes pediátricos portadores de tumores de SNC entre 1989 e 2009 e evidenciou que os astrocitomas foram os tumores mais frequentes em todas as faixas etárias, e os ependimomas foram os mais predominantes nos primeiros dois anos de vida.(45)

As lesões tumorais foram mais frequentemente encontradas na região infratentorial nesta amostra, o que difere da maioria dos estudos internacionais que



aborda os tumores de SNC em crianças. Isto guarda relação com o fato de que os demais estudos incluem todos os tipos histológicos, ao passo que, nesta série, nos limitamos aos tumores da glia, com uma maior incidência de astrocitomas, que são predominantemente encontrados na fossa posterior, notadamente no cerebelo. Estudo publicado em 2015, conduzido por Lima *et cols.*, no entanto, também evidencia uma predominância pela fossa posterior.(2,15,46)

Ao analisarmos o intervalo de sintomas, isto é, o tempo decorrido entre o início do primeiro sintoma (relatado pelo paciente e/ou familiares) e o diagnóstico da lesão, com indicação de internação hospitalar para ressecção cirúrgica, os dados diferem do que é relatado em outros centros. Nesta amostra, a média de intervalo de sintomas foi de 8,3 meses, mais alta que as encontradas em estudos na Suíça (2 meses), Itália (4 meses), Reino Unido (3,3 meses) e Canadá (7,3 meses). (40,41,47,48)

Estes dados, no entanto, devem ser colocados em perspectiva. Estudos conduzidos em países em desenvolvimento mostram intervalos de sintomas mais longos. Atrasos no diagnóstico podem estar relacionados à precariedade da rede de saúde, tanto material como de fluxo de pacientes, bem como à baixa escolaridade materna da população estudada. Nesta pesquisa, o motivo do atraso no diagnóstico na população estudada não pôde ser esclarecido com base na análise dos dados de prontuário e representa uma limitação do estudo.

Apesar de um intervalo de sintomas prolongado, a maioria dos pacientes submetida ao procedimento cirúrgico teve seu grau de ressecção operatória macroscópica definida como “total” pelo neurocirurgião assistente (41,4%), e isto não parece ter impactado na sobrevida em cinco anos, que, nesta amostra, correspondeu a 77,2% dos pacientes, mais elevado que o encontrado por Stocco *et cols.* (65,9%). No entanto, Pinho *et cols.*, num estudo em território nacional com pacientes arrolados entre 1989 e 2009, encontrou sobrevida de 78,6%, mais alta que a desta coorte. Como seria esperado que, com a maior disponibilidade de exames de imagem, melhoria do acesso à saúde e das técnicas operatórias, esta sobrevida fosse mais elevada após quase uma década, é possível que o atraso no diagnóstico das lesões tumorais, evidenciado pelo intervalo de sintomas prolongado, seja um dos fatores a influenciar este desfecho.(41,45)

A permanência do paciente na UTIPed também diferiu em relação aos dados internacionais, notadamente no estudo publicado em 2010 por Spentzas e colaboradores, em que a maioria dos pacientes permaneceu em ambiente intensivo por menos de um dia (69,5% dos casos). A maior duração da internação na UTIPed do IECPN (16,6 dias, em média) pode se dever ao fato de que atualmente o instituto não dispõe de leitos de enfermagem e, portanto, os pacientes permanecem na UTIPed até o momento da alta hospitalar. É possível também que a necessidade de reabordagem operatória e as intercorrências clínicas ou cirúrgicas (hidrocefalia, sangramento e infecção) possam ter contribuído para uma maior duração da internação hospitalar. (7)

A análise por grupamentos permitiu um enfoque diferenciado sobre a amostra, uma vez que identificou quatro perfis distintos de pacientes.

Como os tumores da glia, na população pediátrica, compartilham muitas características em comum, como a predominância pelo sexo masculino, a maior prevalência de astrocitomas e gliomas de baixo grau, e a localização anatômica, faz sentido que os conjuntos de objetos da amostra formados durante a análise multivariada tenham muitos pontos de interseção. O que os diferencia, e, portanto, deve ser ressaltado, são os pontos de divergência entre os grupos, que podem indicar perfis com comportamentos clínicos distintos.

Desta forma, foi possível identificar dois grupos de pacientes cuja principal característica foi a predominância de gliomas (grupos 1 e 4), enquanto os outros dois grupos (em que os astrocitomas representaram a histopatologia mais frequentemente encontrada) distinguiram-se com base na localização da lesão, grau de ressecção da mesma e incidência de complicações pré-operatórias, com aparente impacto no desfecho clínico e cirúrgico.

O grupo 1 caracterizou-se pela maior prevalência de gliomas de alto grau (III) e por um intervalo de sintomas (IS) menor que três meses. É possível que, uma vez que o sintoma mais frequentemente relatado neste grupo sejam vômitos, isto tenha contribuído para uma redução no IS, já que estudos comprovaram que IS maiores estão associados a sintomas mais indolentes, como posição viciosa da cabeça, redução da

acuidade visual, anormalidades endócrinas/atraso no crescimento e paralisias de nervos cranianos. (40)

Além disso, este foi o grupo com o maior número proporcional de óbitos, apesar de não ser o conjunto com maior prevalência de complicações perioperatórias ou necessidade de reabordagens cirúrgicas. Isto pode estar relacionado à histopatologia mais prevalente neste grupo – gliomas de alto grau. Já é estabelecido na literatura que um dos fatores prognósticos envolvidos na sobrevida dos pacientes com tumores de SNC é o diagnóstico histológico, bem como o grau de ressecção cirúrgico. Um IS menor também mostrou relacionar-se à pior sobrevida em estudo conduzido por Lima *et cols.*(8,46,49)

O grupo 1, portanto, parece ser composto pelos casos mais graves, de acordo com as características histológicas das lesões. Apesar de um tempo total de internação relativamente prolongado, as complicações perioperatórias não foram frequentes, podendo indicar que estes pacientes foram rapidamente encaminhados ao tratamento oncológico após a abordagem cirúrgica.

Em contraste, o grupo 4 é composto pelos gliomas supra-tentoriais de baixo grau (II), em que o sintoma mais frequente foi a convulsão. Observa-se, portanto, um IS menor que os grupos em que o sintoma inicial estava relacionado ou à hipertensão intracraniana (HIC) ou à lesão estrutural do parênquima cerebral. A lesão foi ressecada completamente durante a cirurgia, na maioria dos casos, e todos os pacientes tiveram complicações intra-operatórias – hemorragia e necessidade de ventilação mecânica na chegada à UTIPed. Isto, no entanto, não se refletiu em necessidade de reabordagens da lesão, tratamento da hidrocefalia ou taxas de infecção e, portanto, não influenciou no tempo de internação hospitalar. A sobrevida neste grupo foi de 72,2% e mediana de intervalo entre a alta hospitalar e o óbito foi a segunda pior (256 dias), superando inclusive a mediana do grupo 1, representado pelos gliomas de alto grau.

Os grupos 1 e 4, portanto, diferem basicamente na graduação histológica e localização anatômica da lesão, e também na média de idade.

O que os dados parecem apontar é que os pacientes portadores de gliomas compõem um grupo de maior gravidade, com sintomas mais evidentes (vômitos e crises

convulsivas), o que contribui para uma redução do IS. Isto está em consonância com o que já é estabelecido na literatura. (13,49)

Os gliomas de alto grau estariam relacionados a uma pior sobrevida, ao passo que os gliomas supra-tentóricos de baixo grau apresentariam uma mediana de sobrevida menor. É possível que a mortalidade esteja relacionada ao grau histológico da lesão primária ou à menor idade deste grupo de pacientes, ao passo que a velocidade de ocorrência do óbito possa ser influenciada por aspectos relacionados ao tratamento cirúrgico.

Os grupos 2 e 3 são compostos por pacientes com astrocitomas de baixo grau em região infra-tentorial, cujo sintoma inicial mais frequente foi a cefaleia, comumente relacionada à elevação da pressão intracraniana. O que distingue os dois grupos é o contexto do pós-operatório imediato na UTIPed.

Quase metade dos pacientes do grupo 3 necessitou de nova ressecção cirúrgica da lesão e 92,7% deles necessitou de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) para tratamento de hidrocefalia no pós-operatório imediato. Isto contribuiu para um maior tempo de permanência hospitalar e parece ter tido impacto no desfecho. Apesar de uma sobrevida em cinco anos de 85,7%, este foi o grupo em que a mediana entre a alta hospitalar e o óbito foi mais curta. Isto parece indicar que, apesar de não interferir na mortalidade, a morbidade pós-operatória pode influenciar na sobrevida e, possivelmente, na qualidade de vida deste grupo de pacientes.

Apesar de um estudo observacional retrospectivo em adultos, publicado por Zattra *et cols.*, não ter evidenciado aumento do risco de morbidades pós-operatórias após reabordagem neurocirúrgica, uma revisão conduzida por Rinaldo e colaboradores, também com pacientes adultos, mostrou que a necessidade de derivação líquórica pode estar associada a aumento do tempo de internação hospitalar e da taxa de reinternação, sobretudo nos pacientes com gliomas de alto grau. (50,51)

Desta forma, a presença de hidrocefalia no pós-operatório, com necessidade de *shunt* líquórico, mais que a necessidade de reabordagem da lesão primária, pode ser o fator que justifique a maior duração da internação dos pacientes do grupo 3, bem como a maior taxa de infecções nosocomiais (28,6%).

O grupo 2, por sua vez, apresentou maior percentagem de sangramento no intra-operatório, com necessidade de hemotransfusão. Além de ser fator preditor para aumento na duração da internação hospitalar, isto também parece estar associado a uma maior taxa de complicações neurológicas no pós-operatório imediato (notadamente náuseas e vômitos). A hemorragia intra-operatória, no entanto, não parece ter impacto na sobrevida dos pacientes, e os dados desta amostra parecem corroborar essas informações.(7,52)

O que os dados desta pesquisa parecem apontar, em consonância com os dados da literatura internacional, é que a presença de hidrocefalia no pós-operatório imediato pode ser um fator preditor para complicações infecciosas, aumentando o tempo de internação e os custos para o sistema de saúde, com impacto na mediana de sobrevida em cinco anos. Além disso, estes pacientes podem necessitar internações mais frequentes para intervenções nas DVPs, o que pode explicar uma maior taxa de reinternações relacionadas a lesões da fossa posterior encontradas em estudo observacional recente, uma vez que a hidrocefalia é reconhecidamente mais frequente em lesões infratentoriais. (52)

## 8- CONCLUSÕES

Os tumores do SNC representam uma patologia frequente na faixa etária pediátrica, com impacto na qualidade de vida destes pacientes e reflexos em todo o sistema público de saúde. Apesar disto, são poucos os estudos que abordam este tema, sobretudo em países em desenvolvimento.

O IECPN encontra-se em posição privilegiada no que diz respeito à produção de informação acerca do tema, uma vez que é um centro de referência regional, concentrado a maioria das ressecções neurocirúrgicas, como fica evidente após a consulta dos RHC do INCA/MS.

Os dados desta pesquisa, portanto, contribuem para o entendimento do comportamento clínico dos tumores gliais, do tratamento neurocirúrgico e do manejo clínico perioperatório, com seus impactos no tratamento multimodal dos usuários da rede estadual de saúde.

Os dados da análise descritiva encontrados nesta amostra, em geral, corroboram os encontrados em outras pesquisas, conduzidas internacionalmente, sobretudo no que se refere à média de idade dos pacientes envolvidos, sintomas mais prevalentes, tipos histológicos e predominância pelo sexo masculino.

Algumas diferenças, no entanto, merecem atenção: o IS foi consideravelmente maior nesta série que na maioria dos relatos, podendo indicar uma falha na identificação dos sinais de alerta (como os sintomas provocados por HIC) e/ou um atraso no encaminhamento para a realização de exames de imagem (TC/RNM). A localização infra-tentorial também foi mais frequente que em outros estudos, o que pode se dever à elevada incidência de astrocitomas na amostra.

As informações mais relevantes desta pesquisa estão na caracterização de grupos distintos de pacientes criados após a análise estatística multifatorial. Já é reconhecido que as características histopatológicas dos tumores do SNC e o grau de ressecção neurocirúrgica são os fatores prognósticos mais relevantes, porém, o que os

dados obtidos parecem indicar é que outras variáveis podem influenciar no pós-operatório imediato e no desfecho clínico destes pacientes.

Este trabalho traz como contribuição uma forma de análise em que se conseguiu agrupar os pacientes com perfis semelhantes a partir de um conjunto amplo de variáveis. A análise por agrupamentos permitiu um enfoque diferenciado sobre a amostra, uma vez que identificou quatro perfis distintos de pacientes. Desta forma, foi possível identificar dois grupos de pacientes cuja principal característica foi a predominância de gliomas (grupos 1 e 4), enquanto os outros dois grupos (em que os astrocitomas representaram a histopatologia mais frequentemente encontrada) distinguiram-se com base na localização da lesão, grau de ressecção da mesma e incidência de complicações pós-operatórias, com aparente impacto no desfecho clínico e cirúrgico.

Os pacientes portadores de gliomas compõem o grupo de maior gravidade, com IS mais curtos, devido à gravidade dos sintomas iniciais, e pior prognóstico. A mortalidade está relacionada ao grau da lesão (OMS), mas a mediana de sobrevida parece ser influenciada por fatores relacionados ao tratamento cirúrgico destas lesões.

Os pacientes cujas lesões são classificadas como astrocitomas, por sua vez, apesar de uma menor gravidade e maior sobrevida, parecem ter a duração da internação hospitalar e a mediana de sobrevida relacionadas à necessidade de reabordagens neurocirúrgicas e instalação de *shunts* liquóricos, com maior risco de complicações, notadamente infecções nosocomiais.

O presente estudo permitiu a identificação de perfis diversos de pacientes portadores de tumores encefálicos gliais, independente da classificação histológica, e levando em consideração os dados referentes aos cuidados peroperatórios. Esta pesquisa tem como pontos fortes a utilização de análise multivariada e a execução em um centro de referência.

A principal limitação do trabalho é a dificuldade de controle da precisão da informação dos óbitos, uma vez que os pacientes são contra-referenciados após a internação, para acompanhamento oncológico. A obtenção e sistematização deste dado é complexa, requer consultas a diferentes fontes e demanda um maior tempo para sua

consolidação. Assim, pode-se supor que hajam outros óbitos a serem registrados, não contabilizados neste trabalho.

Os resultados encontrados devem ser analisados com cautela. Uma vez que o IECPN representa um centro regional, recebendo a maioria das crianças com patologias neurocirúrgicas da capital do estado e adjacências, os dados refletem não apenas o manejo peroperatório da equipe multidisciplinar envolvida nos cuidados destes pacientes, mas as particularidades da rede de saúde pública estadual.

A análise dos perfis a partir das variáveis estudadas permitiu observar que o prognóstico dos pacientes pediátricos portadores de tumores gliais é multifatorial e não se restringe à classificação histopatológica. Novas pesquisas são necessárias para avaliação das relações causais e para a criação de escore de classificação prognóstica a partir do conjunto de variáveis analisados neste estudo.



## 9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnaldo Prata Barbosa, Cíntia Johnston, Werther Brunow de Carvalho. Neurointensivismo – Série Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal. Atheneu; 2011. 386 p. (Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal).
2. Robert F. Keating, James Tait Goodrich, Roger J. Packer. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. Segunda. New York - Stuttgart: Thieme; 549 p.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brazil), Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, organizadores. Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA : Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica - SOBOPE; 2008. 220 p.
4. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among Five-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 3 de março de 2016;374(9):833–42.
5. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1º de fevereiro de 1988;6(2):338–43.
6. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-Oncol*. dezembro de 2011;13(12):1339–48.
7. Spentzas T, Escue JE, Patters AB, Varelas PN. Brain tumor resection in children: neurointensive care unit course and resource utilization. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. novembro de 2010;11(6):718–22.
8. Araujo OL de, Trindade KM da, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FHC. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 30 de setembro de 2011 [citado 23 de agosto de 2018]; Disponível em: <http://www.jped.com.br/Redirect.aspx?varArtigo=2224>
9. Angelo Machado. Neuroanatomia Funcional. 2ª Edição. Atheneu; 2002.
10. Gomes FCA, Tortelli VP, Diniz L. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. *Estud Av*. 2013;27(77):61–84.
11. Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson, Richard E. Behrman, Bonita F. Stanton. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Saunders Elsevier; 2007. 3147 p.

12. CBTRUS - 2016 CBTRUS Fact Sheet [Internet]. [citado 23 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html>
13. Chintagumpala M, Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am*. fevereiro de 2015;62(1):167–78.
14. Goldman RD, Cheng S, Cochrane DD. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. *CMAJ Can Med Assoc J*. 27 de março de 2017;189(12):E459–63.
15. Rajan Jain, Marco Essig. *Brain Tumor Imaging*. Thieme; 2016. 261 p.
16. Ependymoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [citado 27 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/ependymoma>
17. Comi AM, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Clinical and neuroradiologic findings in infants with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurol*. 1º de janeiro de 1998;18(1):23–9.
18. Suresh SG, Srinivasan A, Scott JX, Rao SM, Chidambaram B, Chandrasekar S. Profile and Outcome of Pediatric Brain Tumors - Experience from a Tertiary Care Pediatric Oncology Unit in South India. *J Pediatr Neurosci*. setembro de 2017;12(3):237–44.
19. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, El-Beltagy M, Taha H, Refaat A, et al. Pediatric brain tumors in a low/middle income country: does it differ from that in developed world? *J Neurooncol*. janeiro de 2016;126(2):371–6.
20. Rejane de Souza Reis<sup>1</sup>, Marcell de Oliveira Santos<sup>2</sup>, e Luiz Claudio Santos Thuler<sup>3</sup>, Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Childhood cancer incidence in Brazil. Rev Bras Cancerol* 2007 531 5-15 [Internet]. [citado 10 de abril de 2019]; Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index2.php>
21. Delayed diagnosis of cancer Thematic review | Patient Safety Resource Centre - The Health Foundation [Internet]. [citado 11 de abril de 2019]. Disponível em: <https://patientsafety.health.org.uk/resources/delayed-diagnosis-of-cancer-thematic-review>
22. Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis in supratentorial tumors of infancy and childhood. *Acta Neurol Scand*. 29 de janeiro de 2009;57(6):445–70.
23. Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. janeiro de 2012;28(1):93–100.
24. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child*. julho de 2010;95(7):534–9.

25. Ana Maria Aranha Magalhães Costa; Cynthia Magluta; Saint Clair Gomes Júnior. Evaluation of continuing education of family health strategy teams for the early identification of suspected cases of cancer in children. BMC Medical Education.
26. Instituto Desiderata - Relatório Anual 2018 [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://desiderata.org.br/ra2018/>
27. Desiderata - Trabalho Coletivo Saúde em Foco. Panorama da Oncologia Pediátrica. Bol Inf. novembro de 2019;6:7.
28. Bell MJ, Carpenter J, Au AK, Keating RF, Myseros JS, Yaun A, et al. Development of a pediatric neurocritical care service. Neurocrit Care. 2009;10(1):4–10.
29. Borel C, Hanley D. Neurologic intensive care unit monitoring. Crit Care Clin. julho de 1985;1(2):223–39.
30. Tasker RC. Pediatric neurocritical care: is it time to come of age? Curr Opin Pediatr. dezembro de 2009;21(6):724–30.
31. Rincon F, Mayer SA. Neurocritical care: a distinct discipline? Curr Opin Crit Care. abril de 2007;13(2):115–21.
32. Goodman DJ, Kumar MA. Evidence-based neurocritical care. The Neurohospitalist. abril de 2014;4(2):102–8.
33. Ministério da Saúde. Registros Hospitalares de Câncer - Planejamento e Gestão. 2ª Edição Revista e Atualizada. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA : Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância de Câncer (CONPREV); 2010. 536 p.
34. Ministério da Saúde. Registros Hospitalares de Câncer - Rotinas e Procedimentos. 1ª Edição. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA : Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância de Câncer (CONPREV); 2000.
35. Sarstedt M, Mooi E. Cluster Analysis. In: A Concise Guide to Market Research [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [citado 25 de agosto de 2019]. p. 273–324. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-53965-7\\_9](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-53965-7_9)
36. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis [Internet]. Wiley.com. [citado 25 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-br/Finding+Groups+in+Data%3A+An+Introduction+to+Cluster+Analysis-p-9780471735786>
37. Almeida, R. T., Gomes Junior, S. C. S. Análise multivariada aplicada aos estudos clínicos: notas práticas para profissionais de saúde. J Bras Ginecol. 2017;110:6–14.

38. Cho K-T, Wang K-C, Kim S-K, Shin S-H, Chi JG, Cho B-K. Pediatric brain tumors: statistics of SNUH, Korea (1959–2000). *Childs Nerv Syst.* fevereiro de 2002;18(1–2):30–7.
39. Wong T-T, Ho DM, Chang K-P, Yen S-H, Guo W-Y, Chang F-C, et al. Primary pediatric brain tumors: Statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). *Cancer.* 15 de novembro de 2005;104(10):2156–67.
40. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr.* janeiro de 2012;171(1):87–93.
41. Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* dezembro de 2017;33(12):2109–16.
42. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* agosto de 2007;8(8):685–95.
43. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978–1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* setembro de 2006;42(13):2064–80.
44. Ba-Saddik IA. Childhood cancer in Aden, Yemen. *Cancer Epidemiol.* dezembro de 2013;37(6):803–6.
45. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol.* dezembro de 2011;33(8):605–9.
46. Lima ER, Resende JA, Ibiapina C da C, Oliveira BM de. Análise de sobrevida de pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central. 25(0):S10–6.
47. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr.* dezembro de 2002;161(12):663–7.
48. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery.* agosto de 2002;51(2):365–72; discussion 372–373.
49. Dodgshun AJ, Hansford JR, Sullivan MJ. Risk assessment in paediatric glioma—Time to move on from the binary classification. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1º de março de 2017;111:52–9.

50. Zattra CM, Zhang DY, Broggi M, Velz J, Vasella F, Seggewiss D, et al. Repeated craniotomies for intracranial tumors: is the risk increased? Pooled analysis of two prospective, institutional registries of complications and outcomes. *J Neurooncol*. 1º de março de 2019;142(1):49–57.
51. Outcomes following cerebrospinal fluid shunting in high-grade glioma patients in: *Journal of Neurosurgery* Volume 129 Issue 4 (2018) [Internet]. [citado 15 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/129/4/article-p984.xml>
52. Lonjaret L, Guyonnet M, Berard E, Vironneau M, Peres F, Sacrista S, et al. Postoperative complications after craniotomy for brain tumor surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 1º de agosto de 2017;36(4):213–8.

## ANEXO 1

### FORMULÁRIO COLETA DE DADOS – PACIENTES PEDIÁTRICOS / TUMORES SNC – IECPN

**FICHA NÚMERO:** \_\_\_\_\_

#### **1- IDENTIFICAÇÃO:**

INICIAIS: \_\_\_\_\_ PRONT: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ DATA NASCIM : \_\_\_\_\_

FUNDAM.  ENSINO MÉDIO  ANALFAB. MUNICÍPIO DE MORADIA: \_\_\_\_\_

/\T INÍCIO SINTOMAS: \_\_\_\_\_ /\T ENCAMINHAMENTO: \_\_\_\_\_

DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NO IEC: \_\_\_\_\_ DATA INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

PROVENINENTE (UNIDADE DE SAÚDE): \_\_\_\_\_

MEDICAÇÕES EM USO:  ANTICONVULSIVANTES  CORTICOTERAPIA  OUTROS: \_\_\_\_\_

DVP ANTERIOR À INTERNAÇÃO?  SIM  NÃO

#### **2- INTERNAÇÃO:**

##### SINTOMAS:

- |   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> CEFALEIA                           | <input type="checkbox"/> VÔMITOS        | <input type="checkbox"/> NÁUSEAS                          | <input type="checkbox"/> CONVULSÃO     |
| <input type="checkbox"/> COMA                               | <input type="checkbox"/> ALT VISUAIS    | <input type="checkbox"/> SINT MOTORES                     | <input type="checkbox"/> SINT SENSIBIL |
| <input type="checkbox"/> PERDA DE MARCOS DO DESENVOLVIMENTO | <input type="checkbox"/> ATAXIA         | <input type="checkbox"/> AUMENTO PC                       |  |
| <input type="checkbox"/> PERDA PONDERAL                     | <input type="checkbox"/> IRRITABILIDADE | <input type="checkbox"/> INCLINAÇÃO DA CABEÇA (HEAD TILT) |  |
| <input type="checkbox"/> MOV OCULARES ANORMAIS              | <input type="checkbox"/> ESTRABISMO     | <input type="checkbox"/> DISMETRIA                        | <input type="checkbox"/> HIPOATIVIDADE |
| <input type="checkbox"/> ALT COMPORTAMENTO                  | <input type="checkbox"/> ALT PUPILARES  |   |  |
| <input type="checkbox"/> OUTROS                             |   |   |  |

##### AO EXAME:

CRISES CONVULSIVAS?  S  N TIPO: \_\_\_\_\_

SINTOMAS MOTORES?  S  N TIPO: \_\_\_\_\_

SINTOMAS SENSITIVOS?  S  N TIPO: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÃO PARES CRANIANOS?  S  N QUAL: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÃO DE CONSCIÊNCIA (TORPOR/COMA)  HIC  ALTERAÇÃO VISUAL

PESO: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_

##### EXAME DE IMAGEM:

SUPRA-TENTORIAL:  FRONTAL  PARIERAL  TEMPORAL  OCCIPITAL  LAT /  LM

FOSSA POSTERIOR:  CEREBELO  PONTE  BULBO  MESENCÉFALO  LAT /  LM

TAMANHO: \_\_\_\_\_

EFEITO DE MASSA/URGÊNCIA?  S  N SANGRAMENTO?  S  N HIDROCEFALIA?  S  N

**3- CIRURGIA:**

∧T INTERNAÇÃO ATÉ A CIRURGIA (DIAS): \_\_\_\_\_

TEMPO ANESTÉSICO: \_\_\_\_\_

RESSECÇÃO:     TOTAL             SUBTOTAL             PARCIAL             BIÓPSIA

SANGRAMENTO/NECESSIDADE HEMOTRANSFUÇÃO CC:     SIM             NÃO

NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO À CHEGADA NA UTI:     SIM             NÃO

OUTRAS COMPLICAÇÕES:                     SIM                     NÃO

QUAIS: \_\_\_\_\_

**4- PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO:**ADMISSÃO PÓS-OPERATÓRIA:

TOT + VMI                     HEMOTRANSFUÇÃO                     DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS

HIC                     FEBRE                     DISTÚRBIOS DA GLICEMIA

CONVULSÃO

DISPOSITIVOS:  ACESSO PROFUNDO     PAI     SVD     DRENO HEMOVAC     DVE/DVP

∧T EXTUBAÇÃO (HORAS): \_\_\_\_\_

MELHORA DOS SINTOMAS INICIAIS?     SIM                     NÃO

TC CONTROLE:     SEM ALTERAÇÕES                     HEMORRAGIA                     HIDROCEFALIA

**5- INTERNAÇÃO E ALTA:**

DESFECHO:             ALTA HOSPITALAR                     TRANSFERÊNCIA                     ÓBITO

CAUSA MORTIS: \_\_\_\_\_

GRAU RESSECÇÃO (IMAGEM DE CONTROLE): \_\_\_\_\_

∧ T INTERNAÇÃO (DIAS): \_\_\_\_\_

EXAME NEUROLÓGICO:

CONVULSÃO                     ALT VISUAIS                     SINT MOTORES                     SINT SENSIBIL

ALT COMPORTAMENTO     ALT PUPILARES                     MUTISMO CEREBELAR

OUTROS: \_\_\_\_\_

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS:

INFECÇÃO                    CULTURA POSITIVA:     S     N                    SÍTIO: \_\_\_\_\_

OUTRAS: \_\_\_\_\_

REABORDAGEM TUMOR?                     S     N    ∧T DESDE A PRIMEIRA ABORDAGEM (DIAS): \_\_\_\_\_

DVP?                     S     N    ∧T DESDE A PRIMEIRA ABORDAGEM (DIAS): \_\_\_\_\_

SEGUIMENTO MULTIDISCIPLINAR:

FISIOTERAPIA             FONOAUDIOLOGIA             PSICOLOGIA             NEUROLOGIA             ONCOLOGIA

MEDICAÇÕES EM USO:  ANTICONVULSIVANTES     CORTICOTERAPIA     OUTROS: \_\_\_\_\_

PATOLOGIA: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO ONCOLÓGICO:

RT                     QT                     OUTROS: \_\_\_\_\_

∧T ALTA HOSPITALAR ATÉ TRATAMENTO ONCOLÓGICO: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Referência:** “Análise do Perfil Clínico e Prognóstico neurológico de pacientes pediátricos com tumores em sistema nervoso central e sua relação com o tratamento cirúrgico/oncológico”

**Pesquisador Responsável:** Luís Felipe R. Soares

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN):

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado “Análise do Perfil Clínico e Prognóstico neurológico de pacientes pediátricos com tumores em sistema nervoso central e sua relação com o tratamento cirúrgico/oncológico”.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Rio de Janeiro, 04 de Julho de 2017.