

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3



Tallys Newton Fernandes de Matos
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2020

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3



Tallys Newton Fernandes de Matos
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Eivaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza

Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Avanços na neurologia e na sua prática clínica

3

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário: Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Luiza Alves Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Tallys Newton Fernandes de Matos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

A946 Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3 [recurso eletrônico] /
Organizador Tallys Newton Fernandes de Matos. – Ponta Grossa
PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-288-3

DOI 10.22533/at.ed.883201208

1. Neurologia. 2. Sistema nervoso – Doenças. I. Matos, Tallys
Newton Fernandes de.

CDD 616.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior | CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br


Ano 2020

APRESENTAÇÃO

A dinâmica da saúde pública, na atualidade, ganha destaque pelas novas demandas oriundas de inúmeros e complexos contextos sociais. É importante, nesta situação, reconfigurar parâmetros frente ao desenvolvimento de tecnologias, comunicação e competição internacional, em um cenário na aceleração de informações.

Todavia, a importância da saúde pública, na dinâmica do cotidiano, se dá pela casualidade em que a problemática do adoecimento já passou a ser considerado “o novo normal” através das representações sociais, reconfigurada pelo sistema atual. Destaca-se, neste processo, a influência de um sistema de crenças e valores. Por conseguinte, tal percepção social passa a ser problemática, pois substitui a ideia de saúde por doença, modificando, também, hábitos e comportamentos, possibilitando novas demandas biopsicossociais frente ao cenário multiprofissional de saúde.

Neste aspecto, destaca-se a Neurologia, uma especialidade da Medicina que estuda as doenças estruturais do Sistema Nervoso Central e do Sistema Nervoso Periférico, na complexidade anatômica e funcional, por meio das alterações psíquicas; alterações motoras; alterações da sensibilidade; alterações da função dos nervos do crânio e da face; manifestações endócrinas por comprometimento do hipotálamo ou hipófise; alterações dependentes da função do sistema nervoso autônomo; manifestações devidas ao aumento da pressão intracraniana; crises epiléticas, com ou sem convulsões motoras, com ou sem alterações da consciência; e manifestações de comprometimento das meninges, principalmente rigidez de nuca; dentre outras.

Neste sentido, a obra “Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3” aborda temas relacionados a infecções virais e bacterianas que afetam o sistema nervoso, doenças neurodegenerativas, doenças motoras, doenças sexualmente transmissíveis de impacto neural, e atuação do profissional de medicina.

Os tipos de estudos explorados nesta obra foram: revisão narrativa, relato do caso, revisão integrativa de literatura, estudo epidemiológico transversal, revisão de literatura, revisão de literatura sistematizada, pesquisa bibliométrica, estudo transversal, pesquisa etnográfica, relato de experiência e estudo reflexivo.

Neste âmbito, a obra “Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3” explora a diversidade e construção teórica e científica no segmento da Medicina, através de estudos realizados em diferentes instituições e organizações de ensino superior no contexto nacional.

É de extrema importância a exploração, divulgação, configuração e reconfiguração do conhecimento através da produção científica, sendo este, de fato, um ciclo contínuo. Tais características fundamentam o desenvolvimento social e possibilitam o bem-estar e qualidade de vida da população.

Para tanto, a Atena Editora possui uma plataforma consolidada e confiável, sendo referência nacional e internacional. Ressalta-se, também, seu fator de impacto no meio científico para que estes pesquisadores explorem e divulguem suas pesquisas.

Tallys Newton Fernandes de Mato

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
NEURITE ÓPTICA BILATERAL SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO	
Maria Clara Neres Iunes de Oliveira	
Amanda Vallinoto Silva de Araújo	
Matheus Sousa Alves	
Rita Helena Vallinoto Silva de Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.8832012081	
CAPÍTULO 2	6
O RETARDAMENTO DO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL CAUSADO PELO ZIKA VÍRUS NA INTERAÇÃO COM UMA PROTEÍNA	
Elisabeth Soares Pereira da Silva	
Rayssa Ferreira Sales de Prado	
Joerica da Silva	
Gilvan Carlos Xavier Candido	
DOI 10.22533/at.ed.8832012082	
CAPÍTULO 3	11
ANÁLISE ETIOLÓGICA DOS CASOS CONFIRMADOS DE MENINGITE SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA ENTRE OS ANOS DE 2016 E 2018	
Jessica Fernanda Gomes Rolim	
Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa	
Ada Cristina Mendes Freitas	
Bruna Caroline Rodrigues da Silva	
Camila Souza Maluf	
Emille Ananda Lucena Pereira	
Flávia Carneiro Pereira	
João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa	
Maria Arlete da Silva Rodrigues	
Valéria Carvalho Ribeiro	
Yasmim Campos Rodrigues	
Eliza Maria da Costa Brito Lacerda	
DOI 10.22533/at.ed.8832012083	
CAPÍTULO 4	19
MENINGITE CRIPTOCÓCCICA EM PACIENTE COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE NATALIZUMAB – RELATO DE CASO	
Kamilla d’Aveiro Fernandez	
Felipe da Rocha Schmidt	
Cristina Benicio Henriques	
Mariana Spitz	
DOI 10.22533/at.ed.8832012084	
CAPÍTULO 5	24
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA PARALISIA FLÁCIDA AGUDA EM PACIENTES NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ALTAMIRA-PARÁ	
Felipe da Costa Soares	
Ana Beatriz Costa da Silva	
Nathan Henrick Sirqueira Kretli	
Gustavo Sales de Oliveira Lopes	
Osvaldo Correia Damasceno	
Ademir Ferreira da Silva Júnior	

CAPÍTULO 6 33

DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: CRITÉRIOS CLÍNICOS E USO DE BIOMARCADORES

Ludmila Souza da Cunha
Raquel Carolina de Souza da Silva
Marcilene Maria de Almeida Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.8832012086

CAPÍTULO 7 47

DOENÇA DE PARKINSON: ATUALIDADES SOBRE A ETIOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Naime Diane Sauaia Holanda Silva
Débora Luana Ribeiro Pessoa
Bruno Araújo Serra Pinto
Consuelo Penha Castro Marques
André Costa Tenorio de Britto
João de Jesus Oliveira Junior
Marilene Oliveira da Rocha Borges
Antonio Carlos Romão Borges

DOI 10.22533/at.ed.8832012087

CAPÍTULO 8 56

FATORES DE RISCO E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DO AVC ISQUÊMICO NO BRASIL – REVISÃO SISTEMÁTICA

Cristianne Confessor Castilho Lopes
Norberto Luiz Cabral (In Memoriam)
Paulo Henrique Condeixa de França
Marcelo Pitombeira de Lacerda
Daniela dos Santos
Eduardo Barbosa Lopes
Lucas Castilho Lopes
Vanessa da Silva Barros
Viviane Dorgievicz
Marivane Lemos
Paulo Sérgio Silva
Youssef Elias Ammar
Heliude de Quadros

DOI 10.22533/at.ed.8832012088

CAPÍTULO 9 78

ANÁLISE DO IMPACTO DO USO DE IMUNOTERAPIA, GAMMA KNIFE E ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) NO TRATAMENTO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO

Gabriela Coutinho Amorim Carneiro
Anna Marieny Silva de Sousa
Bruna Brito Feitosa
Cláudio Ávila Duailibe Mendonça
Déborah Calado Coelho
Eduarda Felipe Meinertz
Gabriel Costa Ferreira Andrade
Glória Maria Grangeiro Ferreira
Lucas Carreiro de Freitas
Thatiane Francielly de Almeida
Vitor Palmeira Salomão
Vitória Rios Bandeira Castro

DOI 10.22533/at.ed.8832012089

CAPÍTULO 10 105

ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Dalberto Lucianelli Junior
Juliano Mateus de Almeida
Ivanildo Siqueira Melo Júnior
Israel Souza Nascimento
Paulo Fernando Sandes Soares
Fernanda Nogueira Valentin

DOI 10.22533/at.ed.88320120810

CAPÍTULO 11 112

SÍNDROME DE GERSTMANN: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Luis Felipe Haberfeld Maia
Thiago Duque Pinheiro
Rafael Prudêncio de Lemos
Thiago Aguiar Rodrigues
Gabriel Rodriguez de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.88320120811

CAPÍTULO 12 118

PANORAMA DAS PESQUISAS BRASILEIRAS SOBRE AS MAIS RELEVANTES DOENÇAS NEUROLÓGICAS EM HUMANOS: UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA NA BASE SCOPUS

Renato Moran Ramos
Érica Vanessa Brum Lobo da Gama
Renato Faria da Gama

DOI 10.22533/at.ed.88320120812

CAPÍTULO 13 132

EFEITO DA DUPLA TAREFA NA MARCHA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

Regiane Luz Carvalho
Luciana Auxiliadora de Paula Vasconcelos
Giovana Gabrielly Alves Granito Botura
Tatiane Cristina Felix

DOI 10.22533/at.ed.88320120813

CAPÍTULO 14 140

PERCEPÇÃO ACERCA DA RESOLUTIVIDADE DO CAPS II E DO CAPS I NO CONTEXTO DE ALTAMIRA

Renata Cardoso Costa
Tamires Castro Chaves
Thayse de Oliveira Brito
Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli
Dalberto Lucianelli Junior

DOI 10.22533/at.ed.88320120814

CAPÍTULO 15 145

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SUBNOTIFICAÇÃO DA HANSENÍASE NO ESTADO DO TOCANTINS

Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa
João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa
Yasmim Campos Rodrigues
Jessica Fernanda Gomes Rolim
Camila Souza Maluf
Valéria Carvalho Ribeiro

Emille Ananda Lucena Pereira
Ada Cristina Mendes Freitas
Flávia Carneiro Pereira
Anderson Cândido Costa Silva
Alisson Cândido Costa Silva
Eliza Maria da Costa Brito Lacerda

DOI 10.22533/at.ed.88320120815

CAPÍTULO 16 153

RELATODE CASO: ASSOCIAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA FUNCIONAL À ETNA® NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE PARSONAGE-TURNER

Nicole Modesto Murad
Isabella Santos Silva
Marcos Lacerda Zimmermann
Lucas Lobato Isaac Gonçalves
Lucca Pereira Duvanel
Breno Villela Mendes
Gustavo Felipe Ribeiro Assis
Laila Cristina Moreira Damázio

DOI 10.22533/at.ed.88320120816

CAPÍTULO 17 161

NEURALGIA TRIGEMINAL ASSOCIADA A DOR ODONTOGÊNICA

Karine da Cruz da Silva Feitosa
Débora Furtado da Silveira
Elias Soares da Silva Neto
Evilen Cristina dos Santos Santana
Gustavo Antônio Bernardes Alves
Mariana Fernandes de Sousa
Rufino José Klug

DOI 10.22533/at.ed.88320120817

CAPÍTULO 18 168

ADAPTAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE “TESTE RÁPIDO” PARA SÍFILIS EM AMOSTRAS DE LÍQUOR PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROSSÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM HIV

Isabelle de Carvalho Rangel
Ricardo de Souza Carvalho
Walter de Araújo Eyer Silva
Beatriz Pereira de Azevedo
Dulcino Pirovani Lima
Alexandre de Carvalho Mendes Paiva
Fernando Raphael de Almeida Ferry

DOI 10.22533/at.ed.88320120818

CAPÍTULO 19 177

FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE CEFALÉIA PÓS PUNÇÃO LOMBAR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Ricardo de Souza Carvalho
Isabelle de Carvalho Rangel
Larissa Cristine de Souza Lopes
Walter de Araújo Eyer da Silva
Marcos Vinicius da Silva Coimbra Filho
Flávio Marques de Carvalho
Fernando Raphael de Almeida Ferry

DOI 10.22533/at.ed.88320120819

CAPÍTULO 20	185
BENEFÍCIOS DA MICRODISCECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO PACIENTE COM HÉRNIA DISCAL LOMBAR (HDL): RELATO DE CASO	
Samuell Felipe Silva Lima	
Rogério Rodrigues Veloso	
José Roberto Lopez Rivero	
DOI 10.22533/at.ed.88320120820	
CAPÍTULO 21	193
O PRIMEIRO CONTATO DO ACADÊMICO DE MEDICINA COM O PROTOCOLO DE MORTE ENCEFÁLICA: PERCEPÇÃO SOBRE AS QUESTÕES ÉTICAS E MORAIS	
Tamires Castro Chaves	
Renata Cardoso Costa	
Matheus Duarte de Castro Moita	
Eliaquim Almeida dos Santos	
Thayse de Oliveira Brito	
Francisco Bruno Teixeira	
DOI 10.22533/at.ed.88320120821	
CAPÍTULO 22	199
NEUROFOBIA: REFLEXÕES SOBRE AS CAUSAS DO DESINTERESSE DE JOVENS MÉDICOS POR UMA ESPECIALIDADE TÃO PROMISSORA	
Renato Faria da Gama	
Sayonara Nogueira de Souza	
Camilla Cristina Alves Ribeiro	
DOI 10.22533/at.ed.88320120822	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	211
ÍNDICE REMISSIVO	212

ANÁLISE DO IMPACTO DO USO DE IMUNOTERAPIA, GAMMA KNIFE E ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) NO TRATAMENTO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de Submissão: 06/05/2020

Gabriela Coutinho Amorim Carneiro

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/2751300259103868>

Anna Marieny Silva de Sousa

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/8552170182747155>

Bruna Brito Feitosa

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/9702789829519064>

Cláudio Ávila Duailibe Mendonça

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/7073925260415010>

Déborah Calado Coelho

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/4274378879204777>

Eduarda Felipe Meinertz

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/5463928789600962>

Gabriel Costa Ferreira Andrade

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/3540905964899773>

Glória Maria Grangeiro Ferreira

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/4759341527543616>

Lucas Carreiro de Freitas

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/5418691875101574>

Thatiane Francielli de Almeida

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/7006750255703418>

Vítor Palmeira Salomão

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/9443580232623221>

Vitória Rios Bandeira Castro

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/1998820693117563>

RESUMO: Tumores do sistema nervoso central permanecem representando uma parcela considerável das neoplasias atualmente, com 20,59 casos para cada 100.000 habitantes, sendo que, pelo menos, 1 desses será um glioblastoma, variação extremamente agressiva e de difícil tratamento. Por conta disso, diversas novas terapias vêm surgindo a cada dia a fim de facilitar o manejo dessas patologias, como a imunoterapia; a radiocirurgia por Gamma Knife, comumente indicada para tumores benignos, como meningiomas; e o ácido 5-aminolevulinico (5-ALA), idealizado para tumores de difícil identificação macroscópica, em especial os glioblastomas, que se misturam em meio ao tecido cerebral e tornam a ressecção de difícil efetividade. Este estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura sistemática de 64 artigos selecionados. As bases de dados escolhidas para a pesquisa de artigos com informações a respeito do tema consistiu nos bancos de dados internacionais PubMed, Medscape, SciELO e Google Scholar, disponíveis em serviços online. A partir disso, foi observado, então, que a imunoterapia obteve boas respostas em pesquisas, se mostrando um futuro importante para o tratamento de tumores do sistema nervoso central, porém ainda necessitando de melhores evidências e aperfeiçoamento. Em relação a radiocirurgia com Gamma Knife, ela mostrou-se uma boa terapia para tumores em localizações complexas, sendo sua indicação uma opção a se considerar. Sobre o uso do 5-ALA, também foi indicado como uma boa terapia, principalmente quando se trata de gliomas, corroborando para uma ressecção mais efetiva, problema principal relacionado a esse tipo de tumor.

PALAVRAS-CHAVE: 5-ALA, Gamma Knife, Imunoterapia, Tumores, Neurocirurgia.

IMPACT ANALYSIS OF THE USE OF IMMUNOTHERAPY, GAMMA KNIFE AND 5-AMINOLEVULINIC ACID (5-ALA) IN THE TREATMENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS: A REVIEW

ABSTRACT: Tumors of the central nervous system still represent a considerable portion of neoplasms today, with 20.59 cases per 100,000 habitants, at least 1 of which will be a glioblastoma, an extremely aggressive and difficult to treat variation. Several new therapies are emerging every day in order to facilitate the management of these pathologies, such as immunotherapy; Gamma Knife radiosurgery, commonly indicated for benign tumors, such as meningiomas; and 5-aminolevulinic acid (5-ALA), idealized for tumors that are difficult to identify macroscopically, especially glioblastomas, which mix itself in the middle of brain tissue and makes resection difficult to be effective. This study is characterized by a systematic literature review of 64 selected articles. The databases chosen to search for articles consisted of the international databases PubMed, Medscape, SciELO and Google Scholar, available on online services. It was observed that immunotherapy registered good responses in research, showing itself as an important future for the treatment of tumors of the central nervous system, however the best evidence and improvements are still needed. Regarding radiosurgery with Gamma Knife, it presented a good therapy for tumors in complex locations, making its indication an good option to consider. Regarding the use of 5-ALA, it was also indicated

as a good therapy, especially when it deals with gliomas, corroborating for a more effective resection, the main problem related to this type of tumor.

KEYWORDS: 5-ALA, Gamma Knife, Immunotherapy, Tumors, Neurosurgery.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Imunoterapia

A imunoterapia é uma técnica promissora para o tratamento de tumores. A partir de estudos, foram criados anticorpos monoclonais específicos (MAb), os quais podem ser incorporados nas células tumorais, levando a morte das mesmas. O objetivo deste método é uma terapia altamente sensível e específica para a patologia. Essa imunoterapia, associada à terapia citotóxica, é utilizada como forma terapêutica para inúmeras malignidades, como o glioma de alto grau. (RECHT, 1990; REARDON et al., 2015).

Um dos mecanismos, com os quais os agentes citotóxicos potencializariam esse ataque imunológico antitumoral, seria justamente a indução da morte celular, resultado desses três segmentos: 1. Translocação de calreticulina do retículo endoplasmático para a superfície celular, onde ativa células dendríticas (DCs); 2. ATP release, que recruta e amadurece DCs e regula moléculas de coestimulação CD40, CD80 e CD86; e 3. Liberação extracelular da proteína de grupo de alta mobilidade B1, que liga-se ao receptor de reconhecimento de padrões, receptor de receptores toll-like 4 (TLR4) em DCs, e aumenta a apresentação cruzada e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Por essa razão, torna-se benéfica a associação de ambas as terapias. (REARDON et al., 2015).

Um antígeno estudado é o receptor de transferrina (TfR). Células de glioblastoma (GBM), por exemplo, expressam este receptor e se mostram extremamente sensíveis às toxinas criadas a partir de anticorpos anti-TfR. Contudo, este receptor não é exclusivo dos tumores cerebrais, uma vez que células do endotélio cerebral também o apresentam, fazendo, assim, com que a hiperexpressão dele pelas células tumorais seja importante para a eficácia da terapia com anticorpos monoclonais. (RECHT, 1990).

A imunologia dos tumores cerebrais é diferente (“O paradigma do privilégio do sistema imune no SNC”). Hoje, já se sabe que há um caminho: o caminho glial-linfático (“glymphatic”). Esse caminho liga o parênquima cerebral ao líquido cefalorraquidiano (LCR). Desde 2015, sabe-se da existência de uma circulação linfática que escoar as meninges. Hoje, a ideia de que o cérebro é selado hermeticamente já foi derrubada, inclusive com a constatação de células T e imunidade de vigilância. Observou-se, também, que as células da micróglia podem variar sua conformação e quantidade de acordo com a situação no momento (ex: inflamações). (SAMPSON, 2019).

A imunoterapia é usada no tratamento de câncer através de vias distintas (como inibidores de ponto de replicação (ICIs), vírus oncolíticos, vacinas e terapia celular

adotiva), com desenvolvimento baseado nos mecanismos de fuga do tumor, influenciando o reconhecimento e ataque as células cancerígenas. Elas apresentam um potencial de indução a longas respostas em várias das malignidades, tanto sólidas, quanto hematológicas, além de expressarem perfis de toxicidades singulares contra o câncer, a depender do mecanismo de ação. Essas toxicidades necessitam de tratamento específico, incluindo o uso de medicamentos esteroides e terapia imunomoduladora. (KENNEDY et al., 2020).

Existem várias formas de usar a imunoterapia, dentre elas está a imunoterapia passiva, que consiste na administração de anticorpos ou toxinas para pacientes, sem induzir especificamente a resposta antitumoral. Outro tipo de imunoterapia é a ativa, que consiste em imunização do paciente para aumentar a resposta imune antitumoral. Por último, temos a imunoterapia adotiva, que é a retirada de células efetoras e reintrodução dessas células no paciente. (MITCHELL et al., 2008).

Dentre a imunoterapia passiva temos: a mAbs como modificadora da resposta biológica, mAbs como sistema de administração através da oferta de radionucleotídeos (introdução de anticorpos conjugados que desempenham um papel fundamental na tumorigênese) e introdução de imunotoxinas melhoradas. (MITCHELL et al., 2008)

Dentre a imunoterapia ativa, temos: a terapia DC, que vai atuar introduzindo antígenos das células tumorais, retirados do tumor e reintroduzidos no paciente. (MITCHELL et al., 2008).

Entre a imunoterapia adotiva, que vai atuar introduzindo células manipuladas para pacientes, temos: as PBMCs, células assassinas ativadas por linfocinas LAKs, células assassinas ativadas por miogênico MAKs, linfócitos infiltrantes TILs, antígenos específicos e CTLs não selecionadas. Todos os tratamentos são administrados ou via sistêmica ou dentro da cavidade do tumor. (MITCHELL et al., 2008).

Existem diversos tipos de imunoterapias sob estudo, dentre elas as principais são: as que tem como alvo apenas um tipo celular ou antígeno, que são as específicas; as não específicas, que estimulam todo o sistema imune e que tem possibilidade de serem usadas juntamente com outros tratamentos para a destruição do câncer; as que marcam um tipo celular e não provocam danos as outras; e até as vacinas contra o câncer. (GIACOMINI et al., 2012).

O maior ponto a ser discutido nesse tipo de intervenção é o prejuízo que pode ser causado através da agressão às células saudáveis e do alto custo de produção. O uso da vacina, apesar de parecer, em tese, a melhor opção para a diminuição de mortes por câncer em todo o mundo, ainda é feito em pequena escala e sua produção para a população é bastante limitada graças ao alto custo e tempo de produção. Dessa forma, tem-se buscado por mais evidências de seus benefícios, redução de custos e tempo para produção da vacina. (GIACOMINI et al., 2012).

1.2 Radiocirurgia Gamma Knife (GK)

A radiocirurgia, consiste num tratamento com dose única de radiação ionizante em uma lesão alvo. Nela, utiliza-se radiações de maneira precisa para obter o resultado esperado, evitando o envolvimento de tecidos adjacentes. O avanço da tecnologia propiciou o desenvolvimento do exame de imagem, isso possibilitou melhoras no planejamento da cirurgia, a fim de formar um resultado eficaz do procedimento radiocirúrgico. (CANTERAS, 2005).

O principal uso da radiocirurgia são para os tumores com localização de alto risco cirúrgico ou em pacientes com contraindicação para cirurgia, podendo ser utilizados como terapia inicial ou complementar. Além disso, pacientes mais jovens e que desejam evitar os riscos de uma cirurgia aberta muito frequentemente dão preferência a essa terapia. A regra geral está relacionada com o tamanho do tumor, que não deve exceder 3cm, e suas indicações são para tumores benignos, como: meningiomas, schwannomas, tumores de hipófise, entre outros, que apresentem crescimento em imagens seriais, tanto iniciais, quanto residuais. Vale lembrar que existe a opção de abordagem multimodal em combinação com a ressecção subtotal, que representa uma boa conduta para tumores localizados em áreas críticas. (PAYNE et al., 2000; CHANG et al., 2003; CANTERAS, 2005; SHEEHAN et al., 2011; CLARKE et al., 2012; SPINA et al., 2016; GATTERBAUER et al., 2017; FLANNERY et al., 2019).

Atualmente, três técnicas de radiocirurgia são utilizadas: a Gamma Knife; a LINAC, que consiste em raios X gerados por aceleradores lineares; e o ciclotrons, irradiação de partículas pesadas produzidas nos grandes aceleradores de partícula. O aparelho Gamma Knife é o protagonista da radiocirurgia, ele é responsável pela destruição não-invasiva de um tumor intracraniano através de radiação ionizante. Os raios gama são gerados por múltiplas fontes do elemento cobalto-60. Ela envolve vários isocentros com diferentes diâmetros de feixe com o objetivo de obter um planejamento cuja isodose de prescrição esteja conformada ao contorno irregular da maioria dos alvos. A curva de isodose delimita a região que está recebendo a mesma dose de radiação. Na radiocirurgia de um adenoma hipofisário, por exemplo, a prescrição será determinada na curva de isodose que englobe todo o volume tumoral, em detrimento das curvas de isodose cujos volumes deixem de envolver o volume tumoral. Na técnica LINAC, nos aceleradores lineares, os arcos de irradiação são utilizados e o cruzamento desses feixes é determinado no isocentro, este número varia em função do tamanho e formato da lesão. A melhor técnica de radiocirurgia depende de fatores, como: planejamento, tempo de irradiação, localização, tamanho e formato do tumor. Fazendo uma comparação entre os métodos, o Gamma Knife apresenta uma certa vantagem em relação ao LINAC, principalmente no tratamento de lesões irregulares. (CASTRO et al., 2006).

Em relação ao procedimento da radiocirurgia por Gamma Knife, no período que

antecede a radiocirurgia, é necessária a interrupção da terapia de supressão tumoral para evitar radiorresistência. O procedimento se dá em um único dia. Inicialmente, o halo é fixado no crânio do paciente e é feita anestesia local nos pontos de fixação. O paciente deve estar sob leve sedação. Após o posicionamento do halo, o paciente é submetido a exames de imagem. A localização precisa do alvo para o planejamento é obtida através da ressonância magnética e tomografia computadorizada com contraste. As imagens são realizadas em planos axiais e coronais. Os microadenomas aparecem como lesões hipointensas na ressonância em T1. O contraste gadolínio realça a glândula e resalta a lesão. Já os macroadenomas, são isointensos em T1 e aparecem de forma homogênea. A tomografia axial computadorizada da região selar serve como referência para as estruturas ósseas, além de minimizar alterações da ressonância magnética. Após o término do procedimento, a alta ocorre no mesmo dia e o seguimento é clínico e radiológico. Faz-se necessária ressonância magnética a cada 6 meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, o exame passa a ser anual. (CASTRO et al., 2006).

1.3 Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA)

O Ácido 5-Aminolevulinico (5-ALA) é um reagente derivado de aminoácidos, que é absorvido facilmente pelas células e metabolizado na mitocôndria. Quando submetido a um comprimento de onda apropriado, leva a protoporfirina IX (PPIX) a se tornar fluorescente, fazendo com que as células tumorais sejam discernidas visualmente no intraoperatório. (UTSUKI et al., 2007).

Por conta dessa propriedade, o 5-ALA tem sido utilizado em cirurgias neurológicas a fim de guiar os cirurgiões na visualização de gliomas malignos, além de poder diferenciar tecido cerebral normal de tecido doente. Uma vantagem importante é que o 5-ALA é administrado por via oral e tem poucos efeitos colaterais. Além de ser metabolizado naturalmente pela via metabólica da hemoglobina, ele pode penetrar na barreira hematoencefálica e na interface de tumores cerebrais. Depois da absorção do 5-ALA pelas células malignas do glioma, este é metabolizado no metabólito fluorescente protoporfirina IX (PpIX) para que as células tumorais cerebrais malignas possam ser visualizadas, na tonalidade vermelho violeta, quando excitadas com uma luz azul. Vale lembrar que é necessário que tenha uma produção elevada de PpIX. O acúmulo em células malignas do glioma acontece por ter uma diminuição dos níveis de ferrocelatase e pela captação seletiva, realizada por um transportador ABC (ATP-binding cassette), o qual consiste em proteínas que utilizam a energia da hidrólise do ATP para bombear substrato através de uma membrana biológica contra o gradiente de concentração. (HADJIPANAYIS et al., 2015; ROSS et al., 2017).

A administração de 5-ALA é utilizada em casos de gliomas malignos, para facilitar a identificação do tecido doente e corroborar para a ressecção correta, e em casos suspeitos de linfoma, para selecionar os pacientes que não necessitam de histopatologia

intraoperatória. Em ambos os casos, auxilia também na redução do tempo de operação e dos custos relacionados. No futuro esse método também deve ser considerado para biópsias táticas para suspeita de linfoma intracraniano. (KIESEL et al., 2018).

Vimos que o glioma é o principal alvo do 5-ALA. O glioblastoma é um tumor cerebral primário, de grau IV, altamente agressivo e extremamente comum em adultos, atingindo uma incidência de cerca de 15,6% de toda a totalidade dos tumores cerebrais primários. Na população pediátrica, temos uma incidência maior de gliomas de baixo grau. Ao ser diagnosticado, estipula-se uma sobrevida de 14 a 16 meses, isso levando em conta o uso do protocolo de tratamento padrão, idealizado a fim de aumentar a sobrevida do paciente, que vai incluir a ressecção cirúrgica máxima seguida de quimioterapia com Temozolomida e 60 Gy de radioterapia por feixe externo (EBRT). Seu tratamento é difícil, uma vez que os quimioterápicos apresentam dificuldade para atravessar a barreira hematoencefálica, além do fato de a radioterapia ter ação somente de controle do tamanho, promovendo necrose do mesmo por radiação, mas produzindo novas mutações nas células tumorais. Tudo isso oferece a característica do glioblastoma de apresentar um alto índice de recidivas, uma vez que, pela dificuldade da distinção entre tecido neoplásico e tecido saudável nas margens da ressecção, o local de recorrência normalmente é perto de onde foi feita a ressecção anterior, além de ser uma doença de caráter difusa e infiltrativa (HEPPNER et al., 2005; KRIEG et al., 2010; BHATIA et al., 2014; LARSON et al., 2014; HDEIB et al., 2017; ROSS et al., 2017; AHMED et al., 2018; HU, 2020).

É importante lembrar que o glioblastoma é composto por três microambientes: região perinecrotica (PN), caracterizada por hipóxia grave e por conter uma zona hiper celular de células pseudopaliçadas, que são enriquecidas pelas células-tronco do glioma; tumor a granel (BT), caracterizado por folhas densamente compactadas de células de glioma infiltrantes com alta atividade miótica; e margem infiltrativa do tumor (TM), caracterizada por ser a inserção entre tumor infiltrante e cérebro normal. Assim, há uma distribuição desigual de eventos oncogênicos e redes de sinalização entre os três microambientes, sendo que o tecido neoplásico mais relevante, clínica e terapêuticamente, seria a margem do tumor, que permanece no cérebro. (ROSS et al., 2017).

À vista disso, a margem do tumor é caracterizada por um microambiente pró-sobrevivência em comparação com a região perinecrotica, com maior expressão de proteínas anti-apoptóticas e proteínas envolvidas na via PI3K/Akt/Mtor, indicando que a regulação positiva dessas proteínas pode representar um mecanismo pelo qual as células tumorais residuais na margem do tumor se tornem terapêuticamente resistentes e recorrentes. Por outro lado, a região perinecrotica exibe sua própria regulação positiva biológica de proteínas, que tem a função na modulação das respostas ao estresse e na cascata de coagulação, além da hipótese de que a região perinecrotica central possa produzir um ambiente pró-coagulante que apoia ainda mais o desenvolvimento de necrose e subsequente surgimento de doenças distintas. (ROSS et al., 2017).

2 | METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura sistemática, assim como outros tipos de estudo de revisão; trata-se de uma forma de pesquisa que utiliza, como fonte de dados, a literatura sobre determinado tema. As bases de dados escolhidas para a pesquisa de artigos com informações a respeito do tema consistiu nos bancos de dados internacionais PubMed, Medscape, SciELO e Google Scholar, disponíveis em serviços online.

A pesquisa na base de dados iniciou-se com a busca dos seguintes descritores, em língua inglesa, combinando dois termos: 5-ALA, Gamma Knife, immunotherapy, tumors e central nervous system. Developmental coordination disorder, assessment, scale, diagnosis, instruments. E, em língua portuguesa, combinando dois termos: 5-ALA, Gamma Knife, imunoterapia, tumores e sistema nervoso central. Os resumos obtidos nos bancos de dados foram comparados entre si para a verificação de superposição de artigos. Por fim, atingiu-se a quantidade de 64 artigos a serem analisados.

3 | REVISÃO

3.1 Imunoterapia e suas Evidências

O sistema imune responde a células cancerosas através de uma reação contra antígenos tumorais específicos, que são moléculas originais das próprias células cancerígenas, ou de uma reação contra antígenos associados ao tumor, que são moléculas expressas diferentemente. Este sistema possui dois tipos de células T: as CD4+, que reconhecem os antígenos ligados às moléculas de classe II do complexo MHC, e as citotóxicas CD8+, que distinguem antígenos tumorais pelas moléculas de classe I do MHC. Através de estudos, descobriu-se a existência de antígenos específicos de alguns tumores, como o antígeno específico do melanoma, o MAGE-1. Foi apontado, então, que o sistema imune poderia responder aos antígenos tumorais, proporcionando a identificação de uma lista de antígenos conhecidos atualmente. (GIACOMINI et al., 2012).

O rápido avanço na abordagem imunoterapêutica, em associação aos tratamentos convencionais de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, é uma nova arma contra os tumores do sistema nervoso central. A terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) e a terapia vacinal em gliomas de alto grau (HGG), por exemplo, mostraram-se eficazes pela agilidade no tempo de resposta contra o tumor em adultos, auxiliando a ampliação da pesquisa desse tratamento alternativo. (CURTIN, 2016; WANG, 2019).

O tratamento de tumores malignos é um dos principais focos da imunoterapia e a prevenção através desse método também é o objetivo de diversas pesquisas. Sabe-se que o sistema imunológico é capaz de reconhecer e tentar combater células tumorais,

entretanto os tumores também conseguem vencer a barreira imunológica, chegando até a interferir nas respostas imunes contra eles. Desenvolver estratégias imunomoduladoras para aumentar as respostas antitumorais tem sido o grande objetivo da imunoterapia nos últimos anos. (GIACOMINI et al., 2012).

A grande dificuldade do uso de imunoterapia em Glioblastomas, atualmente, é que a anatomia, a barreira hematoencefálica e a liberação de imunossupressores pelos tumores dificultam a entrada de células imunológicas no Sistema Nervoso. Outras grandes dificuldades encontradas foram que a imunoterapia não é eficaz para todos os tipos de tumores e, mesmo nos responsivos, a maioria dos pacientes não respondem a terapia e a ativação do sistema imunológico por imunoterapias, geralmente resultando em efeitos colaterais autoimunes e levando a danos em tecidos saudáveis. (YOUNG et al., 2019).

Junto a imunoterapia, pode-se fazer, também, o uso de terapia adjuvante, como o uso de quimocinas/citocinas, que irão atuar recrutando células apresentadoras de antígeno e linfócitos para os tumores. Também foi observado que, quando associada à terapia antiangiogênica, a imunoterapia também mostrou benefícios, baseados na ação de inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) para promover a diminuição das propriedades imunossupressoras dos tumores, e, conseqüentemente, ampliar a atividade antitumoral dos imunoterápicos. Isso ocorre porque o VEGF é classificado como o principal fator de crescimento pró-angiogênico, já que é capaz de induzir a apoptose de células CD8+, ampliar atividade Treg e inibir a infiltração de células T através do endotélio tumoral. (REARDON et al., 2015; YOUNG et al., 2019).

3.1.1 Imunoterapia de células T

Recentemente, foi descoberto que células T adentram o sistema nervoso central (SNC) por meio de vasos linfáticos, que revestem os seios durais que conectam o líquido cefalorraquidiano (LCR) aos linfonodos cervicais profundos. Assim, antígenos do SNC podem ser apresentados para células T por meio de células apresentadoras de antígenos (APC), que retornam ao SNC por meio do sistema perivascular. (MAJD, 2020).

A terapia com células T adotivas (ALT) é considerada inovadora e se refere ao uso de células T específicas para atingir as células tumorais e reconhecer antígenos de tumores, fazendo com que as células neoplásicas morram com a resposta imunológica. Esta terapia lança mão do uso de três tipos de linfócitos: infiltrantes de tumor (TIL), receptor de células T (TCR) e receptor de antígenos quiméricos (CAR), sendo este último mais eficaz contra tumores cerebrais. Este tipo de terapia faz uso das células T do próprio paciente, reprojctadas e carregadas com receptores e co-estimuladores que reconhecem antígenos tumorais, como o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), subunidade 13 do receptor da IL13R α 2, efrina-A2, entre outros, no caso de glioblastomas, atacando as células tumorais. Estudos apontam que a terapia com este tipo de célula

leva a produção de citocinas, como interferon γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral α (TNF α), e exibe atividade citolítica devido ao ambiente pró-inflamatório. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020).

Outra forma de imunoterapia é a transferência ativa de células imunes que alavancam a atividade antitumoral. Com isso, o uso de células T do receptor de antígeno quimérico (T CAR) é usado, uma vez que essas visam um alvo específico em células tumorais e montam respostas antitumorais mediadas por células T. Em pesquisa realizada por Brown e sua equipe, foi feito um procedimento em um homem de 50 anos com GBM multifocal, introduzindo IL13R α 2-alvo, células T CAR, por meio de injeções intracavitárias. Eles alcançaram o controle local do tumor, mas houve crescimento dele no leptomeníngeo espinhal, o que os levou a administrar o tratamento por cateter intratecal, colocado nos ventrículos laterais. Com este tratamento, houve remissão completa do tumor em cerca de 7 meses. A eficácia deve ser devido a localização das células cancerígenas no LCR e a facilidade da distribuição de células T CAR no compartimento intratecal. (MAJD, 2020).

A terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) mostrou-se eficaz pela agilidade no tempo de resposta contra o tumor em adultos, auxiliando a ampliação da pesquisa desse tratamento alternativo. (CURTIN, 2016; WANG, 2019).

3.1.2 Terapia com Células Natural Killers (NK)

As Células Natural Killers (NK) têm, como função, a liberação de substâncias que levam à indução da morte por apoptose de células-alvo. Neste sentido, são materiais de estudos com o objetivo de utilizá-las como ferramentas no combate ao câncer através da imunoterapia. (BORTONCELLO et al., 2013).

O crescimento de um tumor é um processo complexo que envolve várias interações entre as células tumorais e os tecidos adjacentes. Apesar da interação com o sistema imune, a infiltração de linfócitos no tumor não é de total eficiência, sendo correlacionada com o tempo de sobrevida prolongado nos pacientes com câncer. As células NK não são encontradas em números significativos em cânceres avançados, indicando que essas células, na maioria das vezes, não migram de forma eficiente para os tecidos malignos e que um baixo número de células NK pode ser o motivo pelo qual as células metastáticas escapem dos mecanismos de controle do sistema imune. (BORTONCELLO et al., 2013).

Dessa forma a imunoterapia com células NK tem sido vista como uma alternativa promissora para combater diferentes tipos de tumores. Por outro lado, ainda são necessários mais estudos para entender completamente a ação das células NK, bem como quais as moléculas ou substâncias que podem ser usadas para auxiliar e potencializar seus efeitos. (BORTONCELLO et al., 2013).

3.1.3 *Terapia com Receptores de Transferrina (TfR)*

Estudos apontam que imunoterapia direcionada ao receptor de transferrina (TfR) é eficaz na modulação do crescimento tumoral. A imunoterapia tumoral leva as seguintes observações em consideração: 1) gliomas malignos expressam TfR, conforme determinado por métodos bioquímicos; 2) células de glioblastoma multiforme (GBM) *in vitro* são muito sensíveis aos efeitos das imunotoxinas criadas a partir da conjugação da toxina vegetal ricina para transferrina ou MAb anti-TfR; e 3) radioimunoensaio de glioma maligno e normal circundante ao cérebro indica que há uma reatividade muito maior no tecido tumoral para anti-TfR. (MAJD, 2020).

Foi realizado um estudo onde foram coletadas amostras de tumores cerebrais em 27 pacientes e amostras do córtex e do cerebelo em 2 pacientes, para que as reações, quando expostas a MAb, fossem analisadas. Nas análises histológicas dos tecidos de cerebelo e córtex normal, a imunorreatividade à TfR foi observada em células endoteliais, todos os microvasos apresentaram resultados positivos. Contudo, nos tumores cerebrais, a reatividade ao TfR foi maior, nos mostrando que essas células apresentam maior quantidade de receptores de transferrina expressas. Esse processo se dá pelo aumento celular, uma vez que a expressão do TfR é regulada pelos mecanismos de crescimento das células. (RECHT, 1990).

3.1.4 *Vacina Peptídica*

Consiste na vacina a partir de peptídeos dos antígenos tumorais. Elas oferecem alta especificidade e facilidade na geração de antígenos, contudo há pouca imunogenicidade. Elas podem atuar contra um único alvo ou em antígenos tumorais predeterminados, fazendo a ativação das células dendríticas (DCs) inicialmente inativas. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020).

Foi realizada uma revisão com base em um ensaio clínico a respeito do tratamento optativo com a vacina de células dendríticas (ICT-107) pulsada com peptídeos de primeira classe associados a antígenos de tumores (TAA) presentes nos pacientes com glioblastoma multiforme (GBM) em associação com o tratamento padrão recomendado. A imunoterapia com ICT-107 age ativando o sistema imunológico através de leucócitos do próprio paciente para leucoforése e isolamento de monócitos para a diferenciação, para, assim, atacar as células tumorais dos GBM que ainda resistem após cirurgia e quimioterapia padrão. A via de administração utilizada foi a intradérmica, prosseguindo com análise e comparação de amostras das células mononucleares do sangue periférico (PMBCs) do paciente antes (7 dias) e após (56 dias) a aplicação da vacina. Mais especificamente, foi realizada a quantificação das subpopulações de CD8hi e CD8lo e citocinas melhoradas com a administração de ICT-107. (PHUPHANICH et al., 2013; FECCI et al., 2014; HDEIB et al., 2017).

Os pacientes que obtiveram uma pontuação significativa pós-vacinal, ou seja, 1,5 vezes maior em relação as amostras anteriores ao uso da vacina, foram objetos do estudo dividido em três fases. Nos resultados já obtidos, a vacina ICT-107 apresentou-se como um tratamento alternativo seguro e viável com bons resultados na luta com o GBM, possibilitando um aumento na sobrevida destes pacientes em relação ao uso dos tratamentos padrões cirúrgicos e radioquimioterápicos simultâneos. Outro estudo realizado também compactuou com o resultado exposto, indicando que a terapia vacinal mostrou-se eficaz pela agilidade no tempo de resposta contra tumores. (FECCI et al., 2014; CURTIN, 2016; HDEIB et al., 2017; WANG, 2019).

Vale lembrar que também existem as vacinas de células dendríticas (DC), as quais atuam introduzindo antígenos das células tumorais retirados do tumor e reintroduzindo eles no paciente. Essa vacina, apesar de existir, foi pouco mencionada nos artigos selecionados. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019).

3.1.5 Anticorpos monoclonais para EGFRvIII:

A presença de gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está ligada à malignidade dos tumores e é a alteração genética mais frequente em glioblastomas (cerca de 50 a 60% apresenta a variante do tipo III do gene). Não há evidências da expressão de EGFRvIII em tecidos normais, assim, este pode ser usado como antígeno para uma terapia antitumoral direcionada. Este antígeno promove a proliferação celular, inibe a apoptose, aumenta a angiogênese e induz a invasão. (HU, 2020).

Segundo algumas pesquisas atuais, os anticorpos direcionados ao EGFRvIII para o tratamento de gliomas incluem as drogas: ABT-414 e AMG-595. O depatuxizumabe (ABT-414) é uma droga conjugada, composta por anticorpo anti-EGFRvIII e um inibidor de microtúbulos (essenciais para a divisão celular). Estudos pontam que este medicamento pode matar células tumorais com superexpressão de EGFRvIII de maneira seletiva. O AMG-595 é um conjugado de anticorpo monoclonal anti-EGFRvIII e um derivado semi-sintético de maitansina (DM1). Este fármaco atua com o anticorpo ligando-se ao EGFRvIII e ativando o DM1, que inibe a função mitótica celular. (HU, 2020).

3.1.6 Inibidores de Pontos de Checagem

Estas moléculas exercem papel essencial na atenuação da força e da duração das respostas imunes mediadas por células T. São responsáveis pela autotolerância e impedem reações auto-imunes, contudo, essas são superexpressadas nos tumores, reduzindo a reação imune no microambiente tumoral. Assim, estudos apontam que o bloqueio delas induz a regressão tumoral e promove a sobrevida a longo prazo em estudos feitos em laboratório. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020)

A imunoterapia através dos “Inibidores de Pontos de Checagem” revolucionou o tratamento de vários tumores malignos. Nos GBM, estas drogas apresentaram interessante resultado em testes pré-clínicos. Contudo, o resultado clínico é ínfimo ou inexistente, na maioria dos casos. (SANDERS, 2020)

O tratamento tradicional do GBM permaneceu imutável por anos, sendo feito a partir de uma cirurgia de ressecção seguida de radioterapia e administração de Temozolamida (TMZ). A imunomodulação dos paciente não apresentou vantagens nos pacientes acometidos por GBM (apenas como adjuvante). (SANDERS, 2020)

Os diversos desafios para o tratamento do GBM com estas drogas incluem: Barreira Hemato-encefálica (BHE), Heterogeneidade dos Tumores, o Microambiente Imunossuprimido dos GBM, natureza altamente infiltrativa, entre outros. Para ultrapassar a barreira, o agente deve ser mais lipofílico, com menos polaridade ou reduzir sua capacidade de ligar hidrogênio. Outra alternativa para ultrapassar a BHE seria utilizar-se de uma ligação com um agente de fácil passagem, em uma técnica conhecida como “Cavalo de Tróia”. A expressão de proteínas de checkpoint como a CTLA4, PD1 e PD-L1 poderia contribuir para o funcionamento destas drogas no microambiente imunossucesso dos GBM. (SANDERS, 2020)

Os estudos mais recentes foram feitos com as drogas Ipilimumab e Nivolumab, os quais não apresentaram resultados satisfatórios. As possíveis causas do insucesso destas drogas são as mesmas listadas anteriormente. O uso do Pembrolizumab também não obteve resultados satisfatórios. Conclui-se que o uso dos ICI no tratamento dos GBM pode ser uma importante forma de terapia adjuvante, mas não apresenta resultados significativos se usado individualmente, mas ainda há a necessidade de mais estudo. (SANDERS, 2020)

As metástases cerebrais são as malignidades intracranianas mais comuns e vêm tendo maior incidência com o passar dos anos, de forma diretamente proporcional aos avanços terapêuticos que controlam a doença sistêmica. Os 3 cânceres primários associados à metástase cerebral são: pulmão, mama e melanomas. Estudos apontam que o tratamento baseado em inibidores do ponto de verificação e quimioterápicos citotóxicos apresentam melhora na sobrevida do paciente com metástase cerebral. Estes inibidores se apresentam mais eficazes em metástases cerebrais do que em GBM devido à baixa carga de mutação que este apresenta, além do alto poder de imunossupressão local e sistêmica e a natureza infiltrativa do mesmo no parênquima cerebral. (MAJD, 2020)

3.1.7 Contrapontos encontrados relacionados a Imunoterapia

Segundo um estudo realizado, os tratamentos convencionais radioterápicos, como o uso de temozolomida, são mais eficientes para o aumento da sobrevida de pacientes com glioblastoma multiforme (GBM), quando comparados aos tratamentos com terapia

imunológica. Isso se deve ao fato de que, ainda que a imunoterapia permita uma rápida abordagem e resultados eficientes no tratamento de diversos tipos de câncer, tanto a organização imunológica singular, quanto a barreira hematoencefálica (BHE), restringem significativamente opções adjuvantes de tratamento ao glioblastoma. Mesmo que sejam aprovados por conselhos internacionais, como o FDA, e tenham apresentado um uso crescente do anticorpo monoclonal antagonista (mAb), conhecido como ipilimumab, e modulador de morte programada 1 (PD-1), para bloquear o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), o controle sistêmico dessas substâncias podem suprimir alguns tumores, porém exibe baixa efetividade em tumores cerebrais. O que evidencia como maiores impedimentos na terapia com inibidores são: resistência tumoral, toxicidade e a impossibilidade em transpor a barreira hematoencefálica. (RIBAS, 2007; PARDRIDGE, 2016; LIM, 2018; GALSTYAN; ISRAEL, 2019).

Sendo assim, para garantir um bom efeito na aplicação da imunoterapia nos GBM, faz-se necessário penetrar a barreira hematoencefálica e alcançar o tumor envolvendo a ativação imunológica local. Assim, um estudo buscou, através da nanotecnologia, o uso de medicamentos como poli (ácido β -L-málico) (PMLA), um polímero natural de Iodo Physarum polycephalum em um imunoconjugado em nanoescala (NIC). Os nanoterapêuticos a base de PMLA atravessam a barreira hematoencefálica mediada por um receptor de transferrina (TfR). Não há conhecimento a respeito dos receptores que permitem a passagem pela barreira hematoencefálica, porém estima-se que possam agir fornecendo ativação do sistema imunológico cerebral por meio de uma estimulação imunológica sistêmica, comprovado pela verificação imunoquímica da capacidade de ligação de seus substratos, reproduzindo as condições naturais de a-CTLA-4 e a-PD-1 e aprovando seu uso em remédios sistêmicos e tratamento de Gliomas. (GALSTYAN, 2019).

Foi observado que algumas das toxicidades, como a alta dosagem de citocina IL-2, decorrem em diversos efeitos nas células T e nas células natural killer (NK), provocando vazamento capilar e efeitos sistêmicos com traços sépticos, que, no aumento da sua gravidade, resultam no colapso de variados órgãos. Já os ICIs, modulador de morte programada 1 (PD-1) e seu ligante PDL-1, o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), desarranjam a função antitumoral das células T, o que pode ocasionar variados efeitos colaterais inflamatórios ou espectro de efeitos colaterais inflamatórios (irAEs) em diversos órgãos. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Também foi apontado sobre os efeitos tóxicos dermatológicos, os quais são comumente relatados, dentre os quais erupções cutâneas estão mais associadas ao uso de nivolumabe e pembrolizume; mais de 7% dos pacientes com melanoma apresentam vitiligo quando tratados com as substâncias já mencionadas. A dermatite de contato é ligada a uma eficácia de tratamento imunoterápico. Nas variadas manifestações, há erupção cutânea maculopapular ou papulopustular, resposta de hipersensibilidade dérmica,

dermatomiosite, distúrbios bolhosos, erupção cutânea acneiforme, fotossensibilidade, dentre outras. Os casos mais simples (toxicidade grau 1) são tratados com hidratantes, corticosteróides tópicos e/ou anti-histamínicos orais. Já nos casos mais graves, deve ser considerada a suspensão imediata do tratamento e encaminhamento a clínica dermatológica. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Além disso, observou-se que os danos tóxicos no sistema digestivo geralmente surgem após a terceira aplicação, porém há relatos de aparição logo após a primeira aplicação em alguns casos. Diarreia e colite são bastante relacionadas ao tratamento com CTLA-4 e, quando conjugado ao PD-1, aumenta a gravidade de colite. Nos casos mais graves e/ou persistentes, foi indicado que a imunoterapia deva ser interrompida e se inicie a administração de corticosteroides sistêmicos imediatamente. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

A hepatite também é relatada no estudo, mais provável estar associada a terapia combinada e a depender da dosagem das medicações. Pode ser apresentada uma clínica assintomática com elevações dos níveis de AST e ALT e com aumento ou não de bilirrubina. A grande maioria dos casos apresentaram resolutividade apenas com a interrupção do tratamento. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Dessa forma, alguns estudos indicaram que, apesar de possuir um grande potencial terapêutico, a imunoterapia ainda possui benefícios relativamente curtos. Isso se deve a imunogenicidade insuficiente ou a qualidade desajustada de superar fatores imunossupressores explorados pelos tumores. Regimes combinatórios individualmente projetados possivelmente serão necessários para promover uma resposta imune antitumoral consideravelmente potente para promover um amplo ataque imunológico. Essa combinação é necessária, uma vez que sua eficácia depende tanto da imunogenicidade, quanto da estratégia autoprotetora tumoral de imunossupressão. (REARDON et al., 2015).

3.2 Gamma Knife e suas Evidências

Vimos que a radiocirurgia consiste em um tratamento com dose única de radiação ionizante em uma lesão alvo, evitando acometimento de tecidos adjacentes. A sua principal indicação é para tumores com localizações de risco ou para pacientes com contraindicação para cirurgia, tanto como terapia principal, quanto como complementar. Dos artigos analisados, a maioria utilizou a terapia para gliomas, apesar de ser utilizada, também, para outros tipos de tumores. (CANTERAS, 2005)

O tratamento convencional do glioma maligno envolve um certo grau de ressecção cirúrgica, que, geralmente, é seguida por radioterapia. Embora o benefício de sobrevida de uma cirurgia extensa possa ser incerto, o tempo de sobrevida pode aumentar com a elevação da dose fracionada de radioterapia. Uma análise multivariada mostrou que um menor grau patológico, menor idade, maior Karnofsky Performance Score (KPS) inicial, menor volume tumoral e tumor unifocal foram associados a uma sobrevida

significativamente maior a partir da data da radiocirurgia. (LARSON, 1996)

Para saber qual o melhor prognóstico do tratamento, é levada em consideração a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-RPA), que inclui histopatologia do tumor, idade, KPS, função neurológica e tratamentos iniciais. Alguns estudos mais relevantes levaram em conta o tipo de tratamento empregado, o RTOG-RPA e a avaliação da sobrevida. Neles, 11 pacientes foram tratados com Gamma Knife e bevacizumabe, como resgate, e obtiveram sobrevida maior que 33.2 meses após o diagnóstico inicial de glioblastoma multiforme (GBM). Esses pacientes obtiveram escores do KPS \geq 70. Vale ressaltar que quatro, dos onze pacientes com tratamento de bevacizumabe, foram classificados na classe RPA V + VI por terem mais de 50 anos e terem recebido biópsia somente quando diagnosticados inicialmente, o que determina uma sobrevida bem menor. (LARSON et al., 2014)

Fatores prognósticos extras que podem melhorar a vida incluem: menor volume do tumor, lesões unifocais, uso de terapias adicionais de resgate e metilação do promotor O6-metilguanina-DNA metil-transferase (MGMT). A radionecrose ou o edema, induzido por radiação, são um desafio para o tratamento repetido da radiação conformal, bem como o resgate agressivo por GKRS. (LARSON et al., 2014)

Para a instituição de uma nova terapêutica, um estudo visou analisar os dados sobre a eficácia a longo prazo das cirurgias por Gamma Knife em pacientes com gliomas de baixo grau e, assim, concluir a função do seu papel no tratamento dessas lesões, através do resultado de pacientes submetidos a essa técnica. A partir dessa pesquisa, concluiu-se que o papel da cirurgia por Gamma Knife é de adjuvante no tratamento cirúrgico de gliomas de baixo grau, pois fornece controle satisfatório da doença, além da maioria dos pacientes tratados apresentarem remissão radiológica completa a longo prazo, caracterizando um tratamento seguro para esse tipo de glioma e sendo uma opção no tratamento multimodal nesses pacientes, podendo ser considerado para doença residual ou recorrente. (HEPPNER et al., 2005)

Foram demonstradas vantagens de pacientes que passaram pela radiocirurgia Gamma Knife (GKRS) de resgate com ressecção total bruta, mediana de 21 meses, ou sem ressecção total bruta, mediana de 18 meses. A maioria desses pacientes estavam na classe IV. Além disso, observaram que tumores de volume pequenos, mediana de 1,35mL (intervalo de 0,37 a 6,2mL), apresentaram uma sobrevida de 26,1 meses após GKRS de resgate com repetição da seção para pacientes com GBM recorrente (rGBM). A sobrevida mais longa foi associada ao tratamento de resgate combinado de bevacizumabe ou tratamento cirúrgico repetido, enquanto a menor sobrevida foi devida a uma dose de radiação mais baixa do resgate do GKRS ou não foi relatado nenhuma informação sobre outros modos de terapia de resgate para rGBM. (LARSON et al., 2014)

Mesmo existindo a premissa de que, apesar das condutas terapêuticas, a sobrevida média em quadros de GBM é de cerca de 8 a 12 meses, um estudo registrou o primeiro

paciente que foi tratado com sucesso mediante radiocirurgia Gamma Knife em três ocasiões após a recorrência e sobreviveu por 7 anos desde o diagnóstico inicial. Após a primeira terapia, ele foi acompanhado clinicamente, além de exames de ressonância magnética em intervalos de 2 a 3 meses e adjuvante mensal de temozolomida (5 dias a cada ciclo de 28 dias). Com 4 meses, houve recidiva do quadro, que foi novamente tratado com Gamma Knife, tendo sucesso no procedimento. Entretanto, passados 14 meses de seu último tratamento, foi submetido a um terceiro tratamento, sobrevivendo ainda por 69 meses. Assim, um paciente que, até então, teria uma sobrevida de 1 ano, sobreviveu por 7 anos e com boa tolerância a terapia. Vale lembrar que devemos sempre considerar uma boa terapia individualizada, corroborando para uma boa qualidade de vida e evitando as sequelas da neurotoxicidade iatrogênica. (THUMMA et al., 2012).

Em um estudo comparativo de Mathiesen et al., observaram que pacientes com cirurgia não radical deliberada (Simpson grau IV) apresentaram uma taxa de recorrência tumoral de 72%, enquanto um tratamento combinado a Gamma Knife planejada após uma ressecção semelhante permitiu retornar a uma baixa taxa de recorrência de 10% em tumores com baixo índice proliferativo. (HASELSBERGER et al., 2009; MATHIESEN et al., 2014; FLANNERY et al., 2019).

Em caso de metástases cerebrais, esta técnica é eficiente, já que muitas lesões metastáticas são bem circunscritas. Foi observado que, para metástases individuais, a radiocirurgia, com ou sem radioterapia cerebral completa (WBRT), atinge resultados comparáveis aos da cirurgia convencional combinada com WBRT. Importante citar que a única limitação para a indicação de Gamma Knife em casos individuais é o tamanho da lesão, que deve ser inferior a 3cm em pacientes com uma a várias lesões, e menos de 2cm naqueles com lesões mais numerosas, ou seja, o número de lesões não é uma limitação, sendo o controle de tumores locais a principal meta da radiocirurgia em metastases cerebrais. (YAMAMOTO et al., 2003).

Apesar das vantagens obtidas, é importante mencionar que alguns artigos apontaram a indução de neoplasia como uma das complicações da radiocirurgia por Gamma Knife (GKRS) devido ao uso de radiação. Contudo, há controvérsias quanto ao seu poder de malignidade, já que a oncogênese é multifatorial e não uma relação direta de causa e efeito. Alguns casos levantados usaram um acelerador de partículas, e não a Gamma Knife, outros tratavam de tumores com alta predisposição à malignidade. Além disso, é importante o uso da técnica correta, ou seja, uma alta dose para um pequeno volume de tecido, assim, ao atingir um tecido saudável, há maior probabilidade de ocorrer a morte celular do que uma mutação. (GANZ, 2013).

Outras complicações analisadas ocorreram em casos específicos. No uso da Gamma Knife para meningiomas e em casos de epilepsia, foi frequente o desencantamento de edema cerebral, mas com uma boa resposta a dexametasona. Dando foco ao meningioma, a eficácia da GKRS resulta de uma combinação de perda da capacidade de replicação das

células tumorais e hialinização vascular, resultando em fibrose e necrose do local, isso tudo corrobora para uma taxa de controle superior a 90% na grande maioria dos estudos realizados. Já quando usada em schwannomas vestibulares, foi registrado paralisia facial, déficit trigeminal e perda auditiva, mas, ainda assim, em um percentual bastante reduzido. Em outra pesquisa realizada com o mesmo enfoque, foi identificada taxa de preservação auditiva de 70%, taxa de controle de crescimento a longo prazo de 90% e uma taxa de incidência de perturbação do nervo craniano na fase pós-operatória de muito menos que 3%. (YAMAMOTO et al., 2003; GANZ, 2013; KONDZIOLKA et al., 2015; FLANNERY et al., 2019).

Em relação a adenomas hipofisários, que correspondem a uma parcela de 15% dos tumores intracranianos, eles são tratados a partir de uma abordagem multidisciplinar. Evidências mostram uma vantagem na opção do tratamento baseado na radiocirurgia, mostrando uma eficácia no controle de crescimento tumoral e hormonal a longo prazo. Atualmente, a radiocirurgia é complementar à ressecção tumoral, embora possa ser o tratamento primário em alguns casos, reduzindo complicações, como vasculopatias, alterações visuais e hipopituitarismo. Se tratando de resposta lenta e gradual, o seguimento periódico tardio é necessário a fim de que ocorra a avaliação dos controles tumoral e hormonal, uma vez que podem causar efeitos compressivos e hipersecreção hormonal, ocasionando acromegalia e síndrome de Cushing, por exemplo. (CASTRO et al., 2006).

Foi realizada uma pesquisa e, segundo o Instituto de Radiocirurgia Neurológica, de 1999 a 2004, 26 pacientes com adenoma hipofisário foram submetidos a radiocirurgia pela técnica Gamma Knife. Os macroadenomas correspondiam a 70% dos casos e os microadenomas, 30%. Após seguimento mediano de 40,8 meses (10,8 a 73,9), verificou-se um controle radiológico (tumor estável ou com redução maior do que 20%) de 95,8%. O controle hormonal (normalização ou redução do nível hormonal maior do que 50%) foi obtido em 14 dos 20 pacientes com adenoma funcionante (70%). (CASTRO et al., 2006).

Também falou-se sobre o hemangiopericitoma (HPC), que é um tumor raro do sistema nervoso central, caracterizado pelo seu comportamento agressivo. A ressecção total do tumor afeta positivamente os pacientes, contudo, no caso de ressecção total, é necessário fazer terapias de radiação. Assim, a GKRS parece ser uma boa opção para o HPC, por fornecer uma dose acentuada de radiação e minimizar lesões adjacentes, além de retardar as recorrências do tumor. (PAYNE et al., 2000; CHANG et al., 2003; SOYUER et al., 2004; OLSON et al., 2010; SHEEHAN et al., 2011; CLARKE et al., 2012; SONABEND et al., 2014; SPINA et al., 2016).

3.3 Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA) e suas Evidências

Como vimos na introdução do artigo, o 5-ALA é um reagente derivado de aminoácidos, que, quando submetido a um comprimento de onda apropriado, leva a protoporfirina IX (PPIX) a se tornar fluorescente, fazendo com que as células tumorais sejam discernidas

visualmente no intraoperatório. Sua indicação ocorre com o intuito de facilitar a visualização de tumores de difícil identificação, como, por exemplo, os gliomas, aumentando a sobrevivência dos pacientes que a utilizam. (UTSUKI et al., 2007; KAMP et al., 2011).

Em uma revisão, foi relacionada a sua eficácia em diferentes diagnósticos cerebrais, o 5-ALA mostrou-se eficaz principalmente no uso em gliomas de alto grau (OMS III e IV), onde obteve-se a sensibilidade (85%) mais elevada, incluindo os 1.163 pacientes da revisão, definindo seu uso como valioso para a identificação bruta de tecido maligno. Ademais, a ressecção total bruta (GTR) foi feita com o uso de 5-ALA em 66,2% de todos os gliomas e em 69,6% dos meningiomas, com base na mesma amostra de pacientes, mostrando-se útil, tanto para o aumento da extensão da ressecção (EOR), quanto de ressecção total bruta (GTR) nesses pacientes. (FERRARO et al., 2016).

Foi realizado um estudo no qual administraram 1g de 5-ALA, via oral, 2h antes da indução da anestesia em 11 pacientes. A remoção de cada tumor durou cerca de 4-6h contando a partir da administração do medicamento. Os materiais coletados foram divididos em duas partes: uma corada em HE e outra analisada em microscópio de fluorescência. Dos 11 pacientes, 9 apresentaram fluorescência nos tecidos tumorais. Os 2 pacientes que não apresentaram tinham tumores metastáticos de CA de mama e pulmão. Histologicamente, as 9 amostras tumorais fluorescentes comprovaram ser tecidos metastáticos com vazamento da protoporfirina IX (PPIX) para tecidos adjacentes e consequente reação inflamatória tissular. (UTSUKI et al., 2007).

Quando os tumores são gliomas malignos, apresentam, na maioria das vezes, fluorescência vermelha sólida. Já nas margens dos tumores, a fluorescência é rosada. À respeito da fluorescência forte, ela corresponde a um tumor em proliferação sólida, ou seja, apresenta uma alta densidade de células tumorais. Já a fluorescência fraca, é um tumor infiltrante, ou seja, com densidade média de células tumorais. (FIGURA 1). (HADJIPANAYIS et al., 2015).

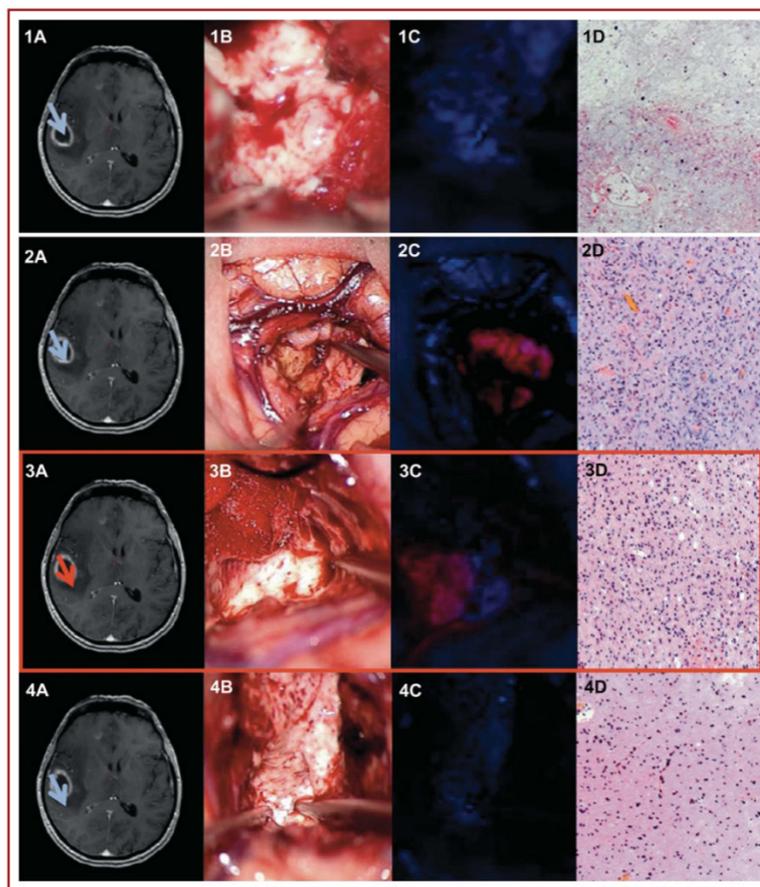


Figura 1: Comparação visual de áreas específicas intratumorais em gliomas malignos

Fonte: HADJIPANAYIS et al., 2015

Nos casos de fluorescência falso-negativa, que ocorre quando o glioma maligno está presente e não é visível pela fluorescência 5-ALA, há quatro circunstâncias específicas:

1. O VPN da fluorescência visível induzida por 5-ALA em gliomas malignos é limitado em regiões com infiltrado de células tumorais de densidade baixa. Já o VPL, pode ser aumentado usando espectrometria, ajudando a identificar a fluorescência em regiões que tem infiltrado celular de densidade baixa. Esse aumento do VPL tem sido muito utilizado para detectar a fluorescência de PPIX. Nesse caso, a espectrometria entraria como método quantitativo, fazendo isso através da detecção de vários comprimentos de onda, incluindo os que não são visíveis nitidamente pelo neurocirurgião;
2. Algumas barreiras estruturais podem interferir na visualização do tecido fluorescente maligno. Normalmente, pode ser ocultado por fotodegradação, sangue ou tecido cerebral pendente, o que obstrui a visão da cavidade da ressecção. Pode acontecer o fotobranqueamento, que é quando a fluorescência PPIX se deteriora sob a influência da luz (azul 400nm ou luz branca padrão). A iluminação inadequada pela luz azul do microscópio é outra razão pela qual o tecido tumoral fluorescente não é visível;
3. Quando administrado via oral, o 5-ALA, é absorvido na corrente sanguínea em 1h. Porém, níveis plasmáticos de PPIX atingem o pico cerca de 4h após a administração oral de 5-ALA (20mg/kg). Dessa forma, não é recomendado levar os pacientes para a cirurgia com menos de 2 horas da administração do 5-ALA ou esperar

por um longo tempo, uma vez que pode não apresentar fluorescência adequada. Segundo alguns autores, fluorescência tumoral suficiente ainda pode ser observada em gliomas malignos cerca 12h após a ingestão do 5-ALA; e 4. Outro ponto a se falar é que o uso de corticosteroides em pacientes resulta em uma alteração na marcação da fluorescência em tumores, fazendo com que nem todas as células tumorais sejam marcadas. Vale lembrar que porções necróticas de gliomas malignos apresentam ausência ou menos fluorescência de tumor. (HADJIPANAYIS et al., 2015; FERRARO et al., 2016; KIESEL et al., 2018).

Em casos de fluorescência falso-positiva, foram analisadas fluorescências em áreas saudáveis ao redor de células tumorais, mas não no cérebro normal distante, indicando uma autofluorescência de tecido cerebral normal. Apesar desse processo não ter uma causa conhecida, acredita-se que a protoporfirina IX (PPIX) é, posteriormente, liberada em fluido de edema, podendo extravasar do tumor para o tecido ao redor. (HADJIPANAYIS et al., 2015; FERRARO et al., 2016).

Foi realizado um estudo objetivando demonstrar a sensibilidade do 5-ALA na detecção de glioblastoma em comparação a outros métodos, como a ressecção Guiada por PET 18-FET, ressonância magnética com contraste T1. O PET foi usado como aminoácido marcador para a visualização da circunferência total de gliomas malignos. A observação dos pacientes participantes do estudo comprovou que a fluorescência do 5-ALA gera áreas de absorção ao final da ressecção do tumor e que os pontos de ressecção positiva com 5-ALA excedem as áreas de captação do 18F-Fet em exames de PET pós operatórios. Assim, a fluorescência residual intra-operatória de 5-ALA parece ser um marcador mais sensível para tumor residual em gliomas malignos. Da mesma forma, outro estudo também apontou o 5-ALA como método mais eficaz, quando comparado a ressonância magnética, neuronavegação ou ultrassonografia (US), uma vez que a neuronavegação se torna comprometida mediante mudança cerebral, a US possui uma baixa distinção das margens e a ressonância é de difícil demarcação dos limites, além de não ser disponível na maioria dos hospitais. Entretanto, também foi apontado que o 5-ALA, em associação a esses exames de imagem e outras técnicas cirúrgicas, parece ser uma excelente opção. (ROESSLER et al., 2012; CHAN et al., 2018).

Em outro estudo, a partir da análise de 16 cirurgias, foi observado que o uso do 5-ALA é significativo, não só para auxiliar na ressecção máxima do tumor, como também para a preservação do tecido cerebral normal, uma vez que em 15, das 16 cirurgias, a fluorescência foi percebida claramente. Além disso, em 68,75% dos pacientes, a extensão da ressecção (EOR) foi superior a 95% e todos os pacientes puderam ter mais de 90% do tumor ressecado. A prescrição de 5-ALA foi bem tolerada por todos os pacientes e não houve eventos adversos. Somente um dos pacientes apresentou hemiparesia esquerda durante o monitoramento da craniotomia acordada, mas foi consequência de um infarto profundo do tálamo direito, longe da área de ressecção. (SMITH et al., 2012; ZHAO et al., 2013; BARBOSA et al., 2016; CHAN et al., 2018).

Cerca de 80% dos gliomas são representados pelo glioblastoma multiforme (GBM), o tumor primário mais frequente do sistema nervoso central (SNC). Os tratamentos do GBM disponíveis atualmente incluem a cirurgia na forma de ressecção por radiocirurgia, radioterapia, terapia antiangiogênica, terapia gênica ou tratamento de suporte com agentes esteroides, além do uso de quimioterapia. (BADKE et al., 2014).

Sabe-se que a abordagem cirúrgica nem sempre é possível, uma vez que há grandes probabilidades de desenvolvimento de déficits neurológicos, piorando a sobrevida. O caráter infiltrativo da malignidade dos GBM torna a retirada total do tumor quase impossível, pela existência de altos índices de recidivas nas bordas tumorais. Então, para permitir a maior ressecção possível, reduzindo sequelas e danos, as técnicas modernas de abordagem vêm sendo muito utilizadas, dentre elas, o 5-ALA. Segundo um estudo feito com 139 pacientes submetidos ao método, foi demonstrada vantagem de 65% na obtenção da ressecção completa do tumor. Também foi evidenciada 41% da progressão livre da doença após 6 meses. (BADKE et al., 2014).

É muito falado, de fato, sobre o uso do 5-ALA para gliomas. Entretanto, foram realizados testes a fim de analisar o impacto desse ácido em cirurgias para meningiomas, que são tumores primários, normalmente benignos e bem delimitados, mas que podem causar consequências graves ao paciente, além de apresentarem uma taxa considerável de recidivas. Assim sendo, em um estudo, foi demonstrado que meningiomas histologicamente idênticos não respondem igualmente à administração de 5-ALA. Aparentemente, há uma mudança na resposta da fluorescência ao longo do tempo e uma variação da fluorescência em diferentes áreas do mesmo tumor, possivelmente devido a influência de tratamento adicionais. Com isso, concluiu-se que ainda é necessário investigar, através de estudos prospectivos protocolados de longo prazo, a eficácia do método, já que não se tem algo definitivo sobre o papel do 5-ALA na cirurgia para meningiomas. Assim, a ressecção assistida por 5-ALA na cirurgia de meningioma não substitui a ressecção do tumor sob luz branca, servindo apenas como informação adicional ao cirurgião, sendo inegável, porém, o princípio atrativo dessa técnica. (MOTEKALLEMI et al., 2015).

Diante do que foi exposto, podemos observar muitas vantagens relacionadas ao método 5-ALA. Entretanto, assim como toda terapia, existem alguns contrapontos que precisam ser evidenciados.

Por exemplo, foi realizado um estudo no qual identificaram que a maioria das metástases intracerebrais demonstrou áreas histológicas com expansão do tecido tumoral para as margens. Esse fator indica que o tecido cerebral precisa ser considerado como um alvo terapêutico, porém a sensibilidade do 5-ALA para a identificação de remanescentes de tecido tumoral metastático, na cavidade da ressecção após a ressecção completa, parece ser limitada. Logo, a maioria das metástases cerebrais é positiva para 5-ALA, o que indica uma possível ferramenta de visualização. Por outro lado, a partir desse mesmo estudo, o uso da ressecção guiada para essas metástases parece ser impedida pelos

padrões regionalmente heterogêneos, ou seja, apontando que a fluorescência 5-ALA é imprevisível no tecido metastático. (KAMP et al., 2011).

Da mesma forma, em um outro estudo, também relacionado a efetividade do 5-ALA para metástases cerebrais, foi observado, dentre um grupo de 1.163 pacientes, que o ácido não identificou nitidamente o tumor em aproximadamente metade das amostras de tecido. Dessa forma, podemos observar que esse precursor possui uma aplicação de pacientes limitada, como pacientes com déficit neurológico fixo (exceto com mapeamento acordado), além da dificuldade quando há uma maior proximidade entre o tumor e o ventrículo ou área funcional do cérebro, o que, conseqüentemente, dificulta a coleta de dados amostrais para produções científicas nesse tema. (FERRARO et al., 2016; CHAN et al., 2018).

4 | CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto ao longo do artigo, podemos chegar a algumas conclusões. Em relação a imunoterapia, ela parece ser o futuro do tratamento para tumores do sistema nervoso central, entretanto, ainda necessita de mais estudos, assim como mais aperfeiçoamento das técnicas existentes. Já a radiocirurgia com Gamma Knife representa uma ótima opção para tratamento de tumores em localizações complexas e, apesar de existirem seus contrapontos, eles são poucos e de baixa recorrência, sendo suas vantagens superiores as desvantagens. Por fim, temos o 5-ALA, que também consiste em uma terapia consideravelmente importante para a ressecção de tumores do SNC, em especial os gliomas, uma vez que o impacto no uso para esses tumores se mostrou consideravelmente importante, apesar de sua indicação para as demais categorias de tumores também possuir seu valor. Porém, vale lembrar, que, para uma boa efetividade, a associação da luz azul com a luz branca deve ser realizada a fim de promover uma melhor noção de ressecção por parte do neurocirurgião, já que existem registros de um grau de ressecção superior ao ideal. Além disso, a administração correta, no tempo e concentração corretos, devem ser considerados para uma boa dinâmica.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, Syed Ijlal et al. **CD133 expression in glioblastoma multiforme: A literature review**. Cureus, v. 10, n. 10, 2018.
2. BADKE, Guilherme Lellis et al. **Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica**. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery, v. 33, n. 01, p. 45-51, 2014.
3. BARBOSA, Breno José Alencar Pires et al. **Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: results from a volumetry-based retrospective cohort**. Clinical neurology and neurosurgery, v. 149, p. 104-110, 2016.

4. BHATIA, Alka; KUMAR, Yashwant. **Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review**. Expert review of clinical immunology, v. 10, n. 1, p. 41-62, 2014.
5. BORTONCELLO, Bianca Prates; ALMEIDA, Felipe Borges; PERES, Alessandra. **Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer**. Ciência em Movimento, v. 15, n. 30, p. 17-25, 2013.
6. CANTERAS, Miguel Montes. **Radiocirurgia**. Revista Neurociências, v. 13, n. 4, p. 190-195, 2005.
7. CASTRO, Douglas Guedes de et al. **Radiocirurgia nos adenomas hipofisários**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 6, p. 996-1004, 2006.
8. CHAN, Danny Tat Ming; SONIA, Hsieh Yi-Pin; POON, Wai Sang. **5-Aminolevulinic acid fluorescence guided resection of malignant glioma: Hong Kong experience**. Asian journal of surgery, v. 41, n. 5, p. 467-472, 2018.
9. CHANG, Steven D.; SAKAMOTO, Gordon T. **The role of radiosurgery for hemangiopericytomas**. Neurosurgical focus, v. 14, n. 5, p. 1-5, 2003.
10. CLARKE, Michelle J. et al. **Prone positioning for successful gamma knife radiosurgical treatment of far anterior skull base lesions: a technical note**. Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery, v. 73, n. 04, p. 243-248, 2012.
11. CURTIN, Sally C.; WARNER, Margaret; HEDEGAARD, Holly. **Increase in suicide in the United States, 1999-2014**. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2016.
12. FECCI, Peter E.; HEIMBERGER, Amy B.; SAMPSON, John H. **Immunotherapy for primary brain tumors: no longer a matter of privilege**. 2014.
13. FERRARO, Nicholas et al. **The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review**. Neurosurgical review, v. 39, n. 4, p. 545-555, 2016.
14. FLANNERY, Tom; POOTS, Jonathan. **Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma**. In: Leksell Radiosurgery. Karger Publishers, 2019. p. 91-99.
15. FLICKINGER, John C. et al. **Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma**. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, v. 56, n. 3, p. 801-806, 2003.
16. GAGLIARDI, Filippo et al. **Gamma knife radiosurgery for low-grade Gliomas: clinical results at long-term follow-up of tumor control and Patients' quality of life**. World neurosurgery, v. 101, p. 540-553, 2017.
17. GALSTYAN, Anna et al. **Blood-brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy**. Nature communications, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.
18. GANZ, Jeremy C. **Complications of gamma knife neurosurgery and their appropriate management**. In: Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders. Springer, Vienna, 2013. p. 137-146.
19. GANZ, Jeremy C. **Rare tumours and other lesions**. In: Gamma Knife Neurosurgery. Springer, Vienna, 2011. p. 349-352.
20. GATTERBAUER, Brigitte et al. **Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience**. Journal of neurosurgery, v. 127, n. 6, p. 1249-1256, 2017.
21. GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. **Técnicas e Perspectivas em Imunoterapia do Câncer**. Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 3, 2012.

22. HADJIPANAYIS, Costas G.; WIDHALM, Georg; STUMMER, Walter. **What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas?**. *Neurosurgery*, v. 77, n. 5, p. 663-673, 2015.
23. HASELSBERGER, Klaus et al. **Staged gamma knife radiosurgery for large critically located benign meningiomas: evaluation of a series comprising 20 patients**. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 10, p. 1172-1175, 2009.
24. HDEIB, Alia; SLOAN, Andrew. **Immunotherapy for malignant primary brain tumors with ICT-107, a dendritic cell vaccine**. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, v. 5, n. 1, p. 85-89, 2017.
25. HEPPNER, Peter A.; SHEEHAN, Jason P.; STEINER, Ladislau E.. **Gamma Knife Surgery for Low-Grade Gliomas**. *Neurosurgery*, [s.l.], v. 57, n. 6, p. 1132-1139, 1 dez. 2005. Oxford University Press (OUP).
26. HU, Wan-Ming et al. **Immunotherapy for Glioblastomas**. In: *Neurosurgical Procedures-Innovative Approaches*. IntechOpen, 2020.
27. ISRAEL, Liron L. et al. **A Combination of Tri-Leucine and Angiopep-2 Drives a Polyanionic Polymalic Acid Nanodrug Platform Across the Blood–Brain Barrier**. *ACS nano*, v. 13, n. 2, p. 1253-1271, 2019.
28. KAMP, Marcel A. et al. **5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study**. *Acta neurochirurgica*, v. 154, n. 2, p. 223-228, 2012.
29. KENNEDY, Lucy Boyce; SALAMA, April KS. **A review of cancer immunotherapy toxicity**. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 70, n. 2, p. 86-104, 2020.
30. KIESEL, Barbara et al. **5-ALA–induced fluorescence as a marker for diagnostic tissue in stereotactic biopsies of intracranial lymphomas: experience in 41 patients**. *Neurosurgical focus*, v. 44, n. 6, p. E7, 2018.
31. KONDZIOLKA, Douglas et al. **The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors**. *Neuro-oncology*, v. 17, n. 1, p. 29-44, 2015.
32. KRIEG, Carsten et al. **Imunoterapia com IL-2 aprimorada por estimulação seletiva de receptores de IL-2 em linfócitos e células endoteliais**. *Anais da Academia Nacional de Ciências*, v. 107, n. 26, p. 11906-11911, 2010.
33. LARSON, David A. et al. **Gamma knife for glioma: selection factors and survival**. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 36, n. 5, p. 1045-1053, 1996.
34. LARSON, Erik W. et al. **Clinical outcomes following salvage Gamma Knife radiosurgery for recurrent glioblastoma**. *World journal of clinical oncology*, v. 5, n. 2, p. 142, 2014.
35. LIM, Michael et al. **Current state of immunotherapy for glioblastoma**. *Nature reviews Clinical oncology*, v. 15, n. 7, p. 422-442, 2018.
36. MAJD, Nazanin; DASGUPTA, Pushan; DE GROOT, John. **Immunotherapy for Neuro-Oncology**. In: *Immunotherapy*. Springer, Cham, 2020. p. 183-203.
37. MATHIESEN, Tiit et al. **Meningiomas engaging major venous sinuses**. *World neurosurgery*, v. 81, n. 1, p. 116-124, 2014.
38. MITCHELL, Duane A.; FECCI, Peter E.; SAMPSON, John H. **Immunotherapy of malignant brain tumors**. *Immunological reviews*, v. 222, n. 1, p. 70-100, 2008.

39. MOTEKALLEMI, Arash et al. **The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas—a critical review.** *Neurosurgical review*, v. 38, n. 4, p. 619-628, 2015.
40. OLSON, Claire et al. **Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma Knife surgery.** *Journal of neurosurgery*, v. 112, n. 1, p. 133-139, 2010.
41. PARDRIDGE, William M. **CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery.** *Expert opinion on drug delivery*, v. 13, n. 7, p. 963-975, 2016.
42. PAYNE, B. R. et al. **Gamma surgery for hemangiopericytomas.** *Acta neurochirurgica*, v. 142, n. 5, p. 527-537, 2000.
43. PHUPHANICH, Surasak et al. **Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 62, n. 1, p. 125-135, 2013.
44. REARDON, David A. et al. **Immunotherapy for neuro-oncology: the critical rationale for combinatorial therapy.** *Neuro-oncology*, v. 17, n. suppl_7, p. vii32-vii40, 2015.
45. RECHT, Lawrence et al. **Transferrin receptor in normal and neoplastic brain tissue: implications for brain-tumor immunotherapy.** *Journal of neurosurgery*, v. 72, n. 6, p. 941-945, 1990.
46. RIBAS, Antoni. **Anti-CTLA4 antibody clinical trials in melanoma.** *Update on cancer therapeutics*, v. 2, n. 3, p. 133-139, 2007.
47. ROESSLER, Karl et al. **Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography (18F-FET PET) in glioblastoma surgery.** *Neurological research*, v. 34, n. 3, p. 314-317, 2012.
48. ROSS, James L. et al. **5-Aminolevulinic acid guided sampling of glioblastoma microenvironments identifies pro-survival signaling at infiltrative margins.** *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
49. SAMPSON, John H. et al. **Brain immunology and immunotherapy in brain tumours.** *Nature Reviews Cancer*, p. 1-14, 2019.
50. SANDERS, Stephanie; DEBINSKI, Waldemar. **Challenges to Successful Implementation of the Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Glioblastoma.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 8, p. 2759, 2020.
51. SHEEHAN, Jason et al. **Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas.** *Neurosurgery*, v. 51, n. 4, p. 905-911, 2002.
52. SHEEHAN, Jason P.; MARCHAN, Edward M. **Intracranial hemangiopericytoma: gamma knife surgery.** In: *Tumors of the Central Nervous system, Volume 3.* Springer, Dordrecht, 2011. p. 273-278.
53. SMITH, L. G.; NAKANO, Ichiro. **Fluorescence-guided brain tumor surgery.** *World neurosurgery*, v. 78, n. 6, p. 559, 2012.
54. SONABEND, Adam M. et al. **The role for adjuvant radiotherapy in the treatment of hemangiopericytoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis.** *Journal of neurosurgery*, v. 120, n. 2, p. 300-308, 2014.
55. SOYUER, Serdar et al. **Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature.** *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 100, n. 7, p. 1491-1497, 2004.

56. SPINA, Alfio et al. **The current role of Gamma Knife radiosurgery in the management of intracranial haemangiopericytoma.** Acta neurochirurgica, v. 158, n. 4, p. 635-642, 2016.
57. STUMMER, Walter et al. **Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study.** Journal of neurosurgery, v. 114, n. 3, p. 613-623, 2011.
58. STUMMER, Walter. **The fear of 5-ALA—is it warranted?.** World neurosurgery, v. 5, n. 81, p. e30-e31, 2014.
59. THUMMA, Sudheer R. et al. **Long-term survival after gamma knife radiosurgery in a case of recurrent glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature.** Case reports in medicine, v. 2012, 2012.
60. UTSUKI, Satoshi et al. **Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study.** Brain tumor pathology, v. 24, n. 2, p. 53-55, 2007.
61. WANG, Stacie Shiqi; BANDOPADHAYAY, Pratiti; JENKINS, Misty Rayna. **Towards immunotherapy for pediatric brain tumors.** Trends in immunology, 2019.
62. YAMAMOTO, Masaaki; BARFOD, Bierta E. **An overview of gamma knife radiosurgery: Focusing on brain metastasis.** Japan Medical Association Journal, v. 46, n. 4, p. 167-177, 2003.
63. YOUNG, Jacob S. et al. **Immunotherapy for high grade gliomas: a clinical update and practical considerations for neurosurgeons.** World neurosurgery, 2019.
64. ZHAO, Shiguang et al. **Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.** PloS one, v. 8, n. 5, 2013.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente Vascular Cerebral 41, 42, 57, 58, 60, 61, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 113

Alzheimer 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 53, 124

Arboviroses 1, 2, 5

B

Bibliometria 118, 128, 130

Brasil 2, 6, 7, 14, 18, 22, 26, 31, 32, 34, 36, 43, 45, 46, 48, 50, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 68, 72, 73, 74, 75, 118, 119, 124, 128, 129, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 152, 160, 170, 171, 174, 175, 189, 199, 201, 205, 206, 209, 210

C

Cefaléia 177, 178, 180, 182

Chikungunya 1, 2, 3, 4, 5, 7

CitationItems 72

Comportamento 17, 33, 35, 36, 38, 48, 50, 95, 106, 108, 109, 113

Cryptococcus Spp 19, 20, 21

Cuidado 63, 67, 76, 141, 144, 207

D

Diagnóstico 4, 5, 6, 14, 15, 18, 21, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 59, 63, 65, 67, 69, 70, 93, 94, 105, 107, 108, 109, 110, 112, 116, 146, 148, 151, 157, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 179, 180, 185, 188, 189, 193, 195, 196, 198

Distúrbio 47, 48, 50, 71, 113, 114, 153, 158, 177, 179, 181

Dor 2, 3, 50, 59, 60, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 189, 190

E

Educação 30, 62, 66, 194, 196, 199, 200, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 211

Epidemiologia 30, 31, 75, 146

Esclerose Múltipla 19, 20, 21, 114, 156, 200

Esquizofrenia 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111

Ética 27, 134, 171, 179, 194, 196, 198

Etiologia 12, 13, 15, 16, 17, 22, 47, 48, 49, 51, 52, 105, 107, 159, 164, 187

F

Farmacologia 48, 53, 54, 55

Fatores de Risco 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 72, 74, 76, 178, 187

G

Gamma Knife 78, 79, 80, 82, 85, 92, 93, 94, 95, 100, 101, 102, 103, 104

H

Hanseníase 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152

Hérnia 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192

I

Imunização 12, 17, 24, 25, 28, 30, 81

Imunoterapia 78, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 100, 101, 102

Infecções Oportunistas 19, 20, 181

Isquemia 58, 61, 113, 188

J

Jargonofasia 112, 113, 116

L

Linguagem 35, 37, 39, 62, 66, 107, 113, 114, 118, 199

M

Medicina 1, 11, 12, 24, 31, 33, 45, 47, 73, 76, 105, 111, 118, 139, 140, 142, 145, 153, 185, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 210, 211

Meningite 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26

Microcefalia 6, 7, 8, 10

Microdissectomia 185, 186, 187, 188, 191, 192

Morte Encefálica 22, 193, 194, 195, 196, 198

N

Natalizumabe 19, 20, 21, 22

Nervo 4, 20, 21, 95, 153, 155, 156, 157, 159, 161, 162, 163, 164, 165

Neurite Óptica 1, 2, 3, 4, 5

Neurocirurgia 79, 100, 165, 188, 192

Neurologia 2, 32, 41, 118, 119, 125, 127, 128, 130, 160, 165, 168, 177, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210

P

Paralisia Flácida Aguda 24, 25, 27, 28, 30, 31
Parkinson 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 129, 200
Pediatria 18, 205
Poliomielite 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 200
Punção Lombar 177, 178, 179, 180

R

Reforma Psiquiátrica 140, 141, 142, 143

S

Saúde 7, 8, 13, 15, 18, 26, 27, 31, 32, 35, 40, 45, 46, 53, 55, 57, 60, 62, 64, 65, 73, 75, 76, 77, 101, 105, 106, 108, 110, 111, 140, 141, 144, 146, 147, 148, 152, 163, 170, 174, 175, 198, 200, 205, 208, 209, 211
Saúde Mental 110, 141, 142, 143, 144
Síndrome de Down 132, 133
Síndrome de Gerstmann 112, 113, 116
Síndrome de Parsonage-Turner 153, 154, 155, 160

T

Tumor 55, 61, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 89, 91, 92, 93, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 164

Z

Zika Vírus 6, 7, 8, 10

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020