

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CORTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA NO CHUPORTO: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS

Beatriz Rita Espinheira De Sousa

M

2022



**Corticoterapia no tratamento do glioblastoma no CHUPorto: avaliação da utilização
e efeitos adversos**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autora:

Beatriz Rita Espinheira De Sousa
beatriz.esp.sousa1997@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Dr. Alfredo Luís Graça Barreira de Soares Calheiros
Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto
Diretor do Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

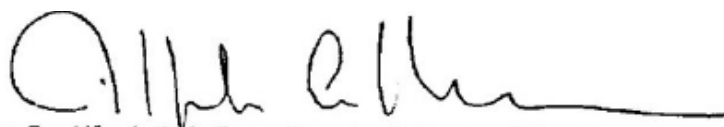
Coorientador:

Prof. Doutor Manuel Jorge Maia Pereira Correia
Assistente graduado sénior de Neurologia
Serviço de Neurologia
HGSA/Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE
Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel, Salazar,
Universidade do Porto
Mestrado Integrado de Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, 3 de junho 2022

Beatriz Rita Espinheira de Sousa

Estudante: Beatriz Rita Espinheira de Sousa

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alfredo', followed by a long horizontal line.

Orientador: Dr. Alfredo Luís Graça Barreira de Soares Calheiros

Coorientador: Prof. Doutor Manuel Jorge Maia Pereira Correia

DEDICATÓRIA

"I get so lost in where I want to go, I forget that the place I'm in is already quite magical"

Rupi Kaur

Aos meus pais, pela preocupação, pela paciência e por terem tornado tudo isto possível

À minha irmã por saber tão bem como melhorar todos os dias maus

À toda a minha família por nunca terem deixado de acreditar em mim

Às amigas, às de agora e às de sempre pela companhia e pelas *boas vibes*

A ele, porque apesar de tudo, sem ele duvido que cá que tivesse conseguido chegar sequer

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Alfredo Calheiros pela disponibilidade e por ter tornado possível a concretização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Manuel Correia pela disponibilidade demonstrada.

À Doutora Carolina Noronha pela paciência, pela calma e por toda a ajuda ao longo da realização deste projeto.

À Inês pela disponibilidade e por feito do complicado algo simples

RESUMO

Introdução: O glioblastoma, o tumor cerebral maligno primário mais frequente no adulto, é um tumor agressivo que frequentemente se acompanha por edema peritumoral, grande causa de agravamento neurológico e limitação funcional dos doentes. O seu controlo passa pelo uso de corticoterapia. Nos últimos anos, muitos são os estudos que apontam para os malefícios dos efeitos adversos da corticoterapia e possibilidade de um impacto prognóstico negativo nos doentes com glioblastoma.

Objetivos: Neste estudo, procuramos perceber qual o padrão de utilização de corticoterapia e a incidência dos seus efeitos adversos numa série cirúrgica. Adicionalmente, tentamos avaliar se a utilização de corticóides teve algum impacto no prognóstico.

Materiais e Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo, incluindo 202 doentes diagnosticados com glioblastoma entre 2013 e 2017 no Centro Hospitalar Universitário do Porto. Foram colhidos dados clínicos, imagiológicos e da abordagem terapêutica no diagnóstico e ao longo da progressão da doença.

Resultados: A corticoterapia foi utilizada em 69,8% dos doentes na nossa série. A necessidade de doses superiores a 16mg/dia de dexametasona no período peri-operatório foi mais frequente em doentes jovens ($p=0,0018$) e mais sintomáticos ($p=0,035$); e em tumores com desvio da linha média ($p=0,048$), efeito de massa ($p=0,010$) e diâmetro superior a 64mm ($p=0,057$). Naqueles submetidos a cirurgia, a necessidade de corticoterapia ao longo da progressão da doença foi significativamente menor ($p<0,001$). O número de infeções ($p<0,001$) e de episódios de descompensação de diabetes mellitus prévia ($p=0,031$) foram correlacionáveis com a dose diária de corticoterapia utilizada no internamento. Doses elevadas de corticoterapia no perioperatório não tiveram impacto prognóstico. Pelo contrário, os doentes sob corticoterapia no início da radioterapia e no momento da recidiva tiveram uma diminuição significativa na sobrevivência ($p<0,001$). A análise dos perfis de utilização de corticoterapia ao longo da doença mostrou significância para a estratificação do prognóstico ($p<0,001$).

Conclusão: É frequente a utilização de corticóides no tratamento de doentes com glioblastoma. Doses elevadas no perioperatório são mais frequentemente utilizadas em tumores com maior efeito de massa e, apesar de sem impacto no prognóstico, resultaram num maior número de efeitos adversos contribuindo para a morbimortalidade. Já o uso prolongado de corticoterapia durante o curso da doença influenciou negativamente o prognóstico dos doentes. Destaca-se assim não só a necessidade de atentar às doses utilizadas para controlo sintomático, mas também a importância de garantir o desmame adequado e atento de um esquema de corticoterapia.

Palavras-Chave: glioblastoma, corticoterapia, prognóstico

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma, the most common primary malignant brain tumor in adults, is an aggressive tumor that is often accompanied by peritumoral edema, a major cause of neurological worsening and functional limitation of patients. Its control involves the use of corticotherapy. In recent years, many studies have pointed to the harmful adverse effects of corticotherapy and the possibility of a negative prognostic impact in patients with glioblastoma.

Objectives: In this study, we sought to understand the pattern of corticotherapy use and the incidence of its adverse effects in a surgical series. Additionally, we tried to assess whether the use of corticosteroids had any impact on the prognosis

Materials and Methods: We conducted a retrospective study including 202 patients diagnosed with glioblastoma between 2013 and 2017 in the University Hospital Center of Porto. Clinical, imaging and therapeutic approach data were collected at diagnosis and throughout disease progression.

Results: Corticotherapy was used in 69.8% of patients in our series. The need for doses higher than 16mg/day of dexamethasone in the perioperative period was more frequent in young ($p=0.0018$) and more symptomatic patients ($p=0.035$); and in tumors with midline shift ($p=0.048$), mass effect ($p=0.010$) and diameter greater than 64mm ($p=0.057$). In those who underwent surgery, the need for corticotherapy throughout disease progression was significantly lower ($p<0.001$). The number of infections ($p<0.001$) and episodes of decompensation of prior diabetes mellitus ($p=0.031$) were correlated with the daily dose of corticotherapy used at hospitalization. High doses of perioperative corticotherapy had no prognostic impact. In contrast, patients on corticotherapy at the start of radiotherapy and at the time of relapse had a significant decrease in survival ($p<0.001$). Analysis of corticotherapy utilization profiles throughout the disease showed significance for prognostic stratification ($p<0.001$).

Conclusion: Corticosteroids are frequently used in the treatment of patients with glioblastoma. High perioperative doses are more frequently used in tumors with greater mass effect and, although without impact on prognosis, resulted in a greater number of adverse effects contributing to morbidity and mortality. The prolonged use of corticotherapy during the course of the disease negatively influenced the prognosis of patients. This highlights not only the need to pay attention to the doses used for symptomatic control, but also the importance of ensuring adequate and careful weaning from a corticotherapy regimen.

Key-words: glioblastoma, corticotherapy, prognosis

LISTA DE ABREVIATURAS

CCT – Corticoterapia

CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto

PFS – Período de sobrevivência Sem Progressão

OS – Sobrevivência Global

RT - Radioterapia

Índice

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE GRÁFICOS	vi
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	4
População em estudo	4
Desenho do estudo	4
Análise Estatística	5
RESULTADOS	6
Caraterização da população em estudo	6
Caraterização da utilização de corticoterapia na população	7
Utilização da corticoterapia no período peri-operatório e caraterísticas clínicas e imagiológicas	7
Utilização de corticoterapia aquando do início da radioterapia e caraterísticas clínicas e imagiológicas	9
Utilização de corticoterapia aquando da recidiva e caraterísticas clínicas e imagiológicas	9
Avaliação da prevalência de efeitos adversos e corticoterapia	10
Utilização de corticoterapia e impacto no prognóstico	11
Estudo do uso de corticoterapia em doentes diagnosticados com glioblastoma entre 2013 e 2017	12
CONCLUSÃO	19
APÊNDICES	20
Tabelas	20
Gráficos	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Caracterização da população quanto aos dados demográficos, clínicos, imagiológicos, intervenção cirúrgica e evolução da doença (Estabilização, PFS, necessidade de 2ª intervenção cirúrgica, OS e morte à data da colheita).

Tabela II – Caraterização da utilização de CCT no peri-operatório na população

Tabela III – Caraterização da utilização de CCT à data de início da radioterapia na população

Tabela IV – Caraterização da utilização de CCT à data da recidiva, na recidiva e 2 meses pós-recidiva na população

Tabela V – Efeitos adversos

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número dos sintomas ao diagnóstico

Gráfico 2 – Dose diária de corticoterapia no internamento e sexo

Gráfico 3 – Dose diária de corticoterapia no internamento e idade ao diagnóstico

Gráfico 4 – Dose diária de corticoterapia no internamento e sintomas ao diagnóstico

Gráfico 5 – Dose diária de corticoterapia no internamento e características da imagem

Gráfico 6 – Dose diária de corticoterapia no internamento e intervenção cirúrgica

Gráfico 7 – Dose diária de corticoterapia no internamento e tratamento complementar

Gráfico 8 – Corticoterapia na radioterapia e características demográficas: idade e género

Gráfico 9 – Corticoterapia na radioterapia e as desvio da linha média, carga tumoral e razão T1/FLAIR

Gráfico 10 – Corticoterapia na radioterapia e a intervenção cirúrgica inicial

Gráfico 11 – Corticoterapia na recidiva e intervenção cirúrgica inicial

Gráfico 12 – Corticoterapia com início na recidiva e características demográficas: sexo e idade

Gráfico 13 – Corticoterapia no pós- recidiva e intervenção cirúrgica inicial

Gráfico 14 – Efeitos adversos e características demográficas: género e idade

Gráfico 15 – DM de novo e descompensada e dose diária de corticoterapia no perioperatório

Gráfico 16 – Síndrome de Cushing e corticoterapia na recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva

Gráfico 17 –Infeções e dose diária de corticoterapia no peri-operatório

Gráfico 18 – Intervenção cirúrgica inicial e PFS e OS

Gráfico 19 – Tratamento complementar e PFS e OS

Gráfico 20 – Dose diária de corticoterapia no peri-operatório e PFS e OS

Gráfico 21 – Corticoterapia à data da recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva e PFS

Gráfico 22 – Corticoterapia à data da recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva e OS

Gráfico 23 – Dose diária de corticoterapia no pós-operatório e corticoterapia na radioterapia e OS e PFS

Gráfico 24 – Sobrevivência global e perfis de utilização de corticoterapia no perioperatório e na radioterapia

Gráfico 25 – Dose diária de corticoterapia no pós-operatório, corticoterapia na radioterapia e na recidiva e OS e PFS

Gráfico 26 – Sobrevivência global e perfis de utilização de corticoterapia no perioperatório, na radioterapia e na recidiva

Gráfico 27 – Evolução do uso de corticoterapia nos doentes diagnosticados com glioblastoma entre os anos 2013 e 2017

INTRODUÇÃO

Os gliomas são tumores cerebrais primários, classificados segundo a OMS em diferentes graus de acordo com as características histopatológicas, particularidades que traduzem a agressividade do tumor.¹

O glioblastoma é o glioma mais frequente entre os adultos, representando 47,7% de todos os casos, e registando-se sobre este uma incidência de 5-7 por 100,000 indivíduos por ano. O diagnóstico ocorre geralmente na 6ª década de vida e mais frequentemente entre os indivíduos do sexo masculino, particularmente em caucasianos. Como referido, este tumor caracteriza-se pela sua agressividade, é considerado um glioma grau IV segundo a classificação da OMS. Apenas aproximadamente 40% dos doentes sobrevivem após 1 ano do diagnóstico e apenas 17% no segundo ano após o diagnóstico.^{1,2}

Este tumor pode surgir *de novo*, sendo o subtipo mais frequente (90%) e mais comum entre os indivíduos mais idosos; ou evoluir a partir de gliomas grau II ou III. A estes segundos dá-se o nome de glioblastoma secundário, que representam apenas cerca de 10% dos glioblastomas diagnosticados, são mais frequentes em indivíduos mais jovens, com menos de 45 anos de idade.^{1,3}

A sintomatologia varia consoante a localização do tumor e a sua extensão no parênquima cerebral, sendo os sintomas mais típicos as cefaleias, crises convulsivas, disfunção cognitiva, ataxia ou vômitos. Outros sintomas menos frequentes são: síncope, vertigem, hipostesias e manifestações psiquiátricas; sendo estes últimos frequentemente fator confundidor e causa de atraso no diagnóstico.⁴

Quanto à imagiologia, os glioblastomas apresentam-se como uma imagem supratentorial única, infiltrativa e com demarcado destaque periférico, um grau variado de necrose central e edema vasogénico peritumoral.⁵

Anatomicamente o tumor pode assumir características expansivas, infiltrativas ou mistas, abrangendo todo o parênquima, o que dificulta qualquer procedimento cirúrgico, particularmente quando envolve áreas eloquentes do parênquima cerebral.⁴

O glioblastoma caracteriza-se por três características histológicas principais: necrose tumoral, presença de vasos anómalos e pleomorfismo celular. Ao longo da última década foram várias as abordagens a esta neoplasia, no sentido de definir subtipos com interesse terapêutico e prognóstico. Atualmente reconhecem-se 2 subtipos de glioblastoma: Glioblastoma IDH *wild type*, a forma mais frequente e associado a pior prognóstico, e o Astrocitoma grau IV, IDH mutado, por vezes uma desdiferenciação de tumores de baixo grau. Esta classificação depende da presença ou

ausência de determinadas características genéticas como a mutação IDH ou H3 e moleculares que podem ser ou não fatores de mau prognóstico.¹

O tratamento *standard* do Glioblastoma passa por cirurgia, com remoção cirúrgica máxima eficaz e segura, seguida de esquemas de radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Mesmo com a otimização do tratamento cirúrgico e sistêmico, o prognóstico permanece pobre, com sobrevivências globais descritas na maioria das séries de doentes e ensaios clínicos entre 16 a 20 meses após o diagnóstico.^{1,2}

A corticoterapia surge como opção terapêutica nos doentes com glioblastoma no sentido de controlar a morbidade associada ao edema peri-tumoral. A dexametasona é o fármaco mais utilizado para o efeito, em particular pela sua capacidade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica, mínima atividade mineralocorticóide, elevado tempo de semivida e elevada capacidade glucocorticóide. No entanto, os mecanismos pelos quais a dexametasona controla o edema são ainda pouco conhecidos.⁴

Ainda que altamente eficaz na diminuição do edema e no controlo sintomático, o uso de corticóides não é isento de riscos. Aliás, são vários e frequentes os efeitos adversos associados ao uso de corticoterapia em altas doses e/ou longas durações. Nos doentes com glioblastoma, a prevalência destes é relatada em cerca de 50% dos doentes, sendo os mais frequentes a hiperglicemia, fácies cushingóide e os sintomas psiquiátricos. De notar, que a gravidade destes efeitos adversos aumenta com o aumento da dose e da duração do tratamento, pelo que é aconselhado reduzir/cessar a terapêutica quando estes evoluem.

Atualmente são vários os estudos que relatam a controvérsia do uso de corticoterapia na abordagem do glioblastoma, relatando o seu impacto negativo no prognóstico. A bibliografia mais recente relata este impacto negativo do uso de corticoterapia de várias formas. Em parte, este impacto negativo passa pelos efeitos adversos da corticoterapia, nomeadamente a hiperglicemia e as alterações de contagem de leucócitos e linfócitos induzidas pelos cursos longos e com recurso a altas doses de corticoterapia. Relativamente à hiperglicemia, no estudo retrospectivo de Tieu et al., realizado com base nos dados de 393 doentes sob protocolo Stupp, verificou-se que valores médios de glicose superiores a 6,3 mmol/L promoveram uma diminuição estatisticamente significativa da sobrevivência dos doentes, em comparação com aqueles com valores médios de glicemia abaixo desse valor. Por outro lado, Dubinski et al. analisaram retrospectivamente 113 doentes com glioblastoma e verificaram que o uso de dexametasona no pré-operatório não diminuiu por si só a PFS e a OS, no entanto, nos casos em que os doentes realizaram tratamento com dexametasona no período pré-operatório e desenvolveram leucocitose, constatou-se uma redução significativa do

PFS e da OS. Hui et al. realizaram uma análise retrospectiva com 319 doentes também submetidos a tratamento complementar sob protocolo Stupp e verificaram que a exposição global a doses mais elevadas de corticoides durante o tratamento adjuvante constituiu um fator de risco independente para o desenvolvimento de linfopenia grave com repercussão negativa estatisticamente significativa com a diminuição da OS.^{3,5,6}

No entanto, o impacto da corticoterapia sob o prognóstico dos doentes parece ir para além dos seus efeitos adversos. Na análise retrospectiva de um ensaio clínico em doentes com glioblastoma recorrente tratados com campos elétricos alternados para tratamento de tumores (TTFields) ou quimioterapia convencional realizada por Wong et al., em ambos os grupos, independentemente do tratamento complementar, os doentes tratados com doses de dexametasona mais elevadas apresentaram uma OS significativamente mais baixa, relativamente àqueles tratados com doses diárias inferiores.⁷

Para além disso, são ainda vários os estudos que descrevem a influência do uso da corticoterapia na eficácia dos tratamentos complementares à cirurgia, quer a quimioterapia, quer a radioterapia. Kostopoulou et al. realizaram um estudo no qual foram utilizadas células primárias de GBM humano expostas a tratamento com dexametasona e um quimioterápico, o lomustine. A conclusão obtida indicou que o tratamento com o corticóide promoveu o desenvolvimento de um fenótipo celular que conferiu resistência à quimioterapia. Relativamente à interferência do uso de corticóides na radioterapia Pitter et al. realizaram um estudo em modelos de glioma em murinos, no qual verificaram que o aquando uso de dexametasona juntamente com a RT constatava-se uma diminuição estatisticamente significativa da sobrevivência.^{8,9}

Assim sendo, o objetivo principal desta dissertação é perceber qual o padrão de utilização de corticoterapia nos vários momentos de abordagem aos doentes com glioblastoma no CHUPorto entre 2013 e 2017, os seus efeitos adversos e o impacto prognóstico da terapêutica com corticóides neste grupo de doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo institucional, observacional e retrospectivo efetuado no Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto). Foram obtidas as devidas autorizações previamente, nomeadamente as aprovações cedidas pelo Departamento de Ensino Pré-Graduado, Serviço de Investigação Clínica e Comissão de Ética para a Saúde do CHUPorto. Foi também submetido e obtido o respetivo parecer favorável pela Direção Clínica e Comissão de Ética para a Saúde do CHUP para dispensa de consentimento informado dado tratar-se de um estudo retrospectivo. A colheita de dados foi anonimizada, relativa a dados do foro médico e incluindo quase na sua totalidade indivíduos falecidos com elevada probabilidade de não se conseguir contactar os familiares dos doentes, o que iria limitar o número da amostra do estudo.

População em estudo

O estudo incluiu os doentes diagnosticados com glioblastoma entre os anos 2013 e 2017 no CHUPorto. O tamanho da amostra é de 202 doentes.

Desenho do estudo

A colheita de dados teve início após confirmadas as devidas autorizações. Do registo clínico individual foram recolhidas informações: epidemiológicas e clínicas (sexo, idade ao diagnóstico, data de diagnóstico, sintomatologia apresentada definida pela existência ou não de 6 dos grupos sintomáticos mais prevalentes e característicos segundo a bibliografia: cefaleias, alterações do comportamento ou consciência, crises convulsivas sintomáticas, alterações motoras, sintomas de hipertensão intracraniana ou cefaleia refratária associada a vômitos, alterações de linguagem, e outros; características imagiológicas da ressonância magnética inicial (localização, maior diâmetro, multifocalidade, hemorragia intratumoral, desvio das estruturas da linha média, efeito de massa regional, invasão contralateral e razão T1/FLAIR); tratamento efetuado (intervenção cirúrgica inicial e extensão da remoção tumoral, tratamentos complementares e quais) e cálculo dos tempos de sobrevivência global (OS, definida entre a data da cirurgia e a data de óbito) e sobrevivência livre de progressão (PFS, definida entre a data da cirurgia e a data de agravamento clínico ou progressão confirmada na imagem, a motivar re-abordagem cirúrgica, alteração do tratamento complementar sistémico ou cessação do mesmo).

Considerámos doentes muito sintomáticos quando apresentavam ao diagnóstico pelo menos 2 sintomas de entre os avaliados e pouco sintomáticos quando apresentavam no máximo 1 dos sintomas. Para classificar os tumores quanto à infiltração ou expansão, foi calculada a razão

T1/FLAIR. Definiu-se como infiltrativo um tumor com razão T1/FLAIR entre igual ou inferior 0,4, misto para valores entre 0,4 e 0,6 e expansivo para valores iguais ou superiores a 0,6.

Tendo em consideração o diâmetro do maior eixo do tumor em milímetros, fomos classificar os tumores quanto à carga tumoral. Assim, consideramos uma maior carga tumoral quando este diâmetro foi superior a 60mm e menor carga tumoral para maiores eixos iguais ou inferiores a 60mm.

A utilização de corticoterapia foi avaliada em três momentos da doença, período peri-operatório, período durante a realização de radioterapia e na avaliação prévia ao momento da progressão tumoral.

No período peri-operatório, foram documentadas as doses de corticoterapia no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório. Os valores apresentados refletem a soma dos três períodos. A dose total de corticoterapia administrada durante o internamento reflete a soma aritmética dos três períodos, e a dose por dia a relação desta soma pelo número de dias de internamento.

Durante o curso da doença nos doentes com estabilização inicial da doença e que iniciaram tratamento complementares foi avaliada a evolução da utilização da corticoterapia. Nestes, foi documentada a realização de corticoterapia em dois momentos: aquando do início da radioterapia e na progressão da doença.

Quanto aos efeitos adversos foi estudado o número e a existência ou não de efeitos adversos do uso de corticoterapia, em particular: diabetes mellitus de novo ou descompensação de diabetes mellitus, leucocitose, síndrome de Cushing, infeção e o número de episódios infecciosos relatados.

Análise Estatística

Todas as variáveis foram introduzidas numa base de dados. Depois de validados, os dados foram tratados IBM SPSS utilizando o *software* Statistics® versão 28.0 e Microsoft Excel® 2022 do Office 365®.

A análise estatística tem início pela caracterização demográfica e clínica da amostra.

As variáveis nominais serão caracterizadas através de tabelas de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas e ordinais foram representadas como médias e desvio-padrão. Foram aplicados testes qui-quadrado para amostras de variáveis nominais. Em todos os testes foi considerado um nível de significância estatística de $p < 0,05$. Todos os valores de p são bicaudais.

RESULTADOS

Caraterização da população em estudo

Numa amostra de 202 doentes, 86 doentes (42,6%) eram do sexo feminino e 57,5% (n=116) do sexo masculino. A média da idade ao diagnóstico foi de $62,7 \pm 10,86$ anos, tendo o doente mais novo diagnosticado 26 anos e o mais velho entre eles 85 anos ao diagnóstico. (*Tabela I*)

A maioria dos doentes à data do diagnóstico relatava como sintomatologia cefaleias (46,5%), sendo os dois sintomas seguintes mais frequentes as alterações motoras em 45% dos doentes e as alterações de comportamento e consciência, relatadas em 45% dos doentes (*Tabela I*). Cada doente relatou ao diagnóstico em média $2,28 \pm 0,95$ sintomas (*Gráfico 1*). Na amostra, 158 doentes (78,2%) relataram pelo menos 2 sintomas dos estudados e cerca de 21,78% (n=44) apresentou-se ao diagnóstico sem sintomatologia ou referindo apenas um dos sintomas abordados (*Tabela I*). De notar ainda que a apresentação por cefaleia e síndrome de hipertensão intracraniana foram significativamente mais comuns entre os doentes mais jovens, ($p<0,001$ e $p=0,002$, respetivamente).

As localizações tumorais mais frequentes foram: lobo frontal (32,3%) e temporal (21,3%). 25,7% dos tumores tinham extensão a mais do que um lobo. (*Tabela I*).

Ainda na avaliação da RM inicial, com desvio da linha média foram identificados 8,4% (n=17) com hemorragia tumoral e 5,4% (n=11) com invasão contralateral, em 18,8% (n=38) foi reportado efeito de massa e em 11,9% (n=24) foram identificadas múltiplas lesões. Estudando a relação T1/FLAIR, concluiu-se que 44,3% dos tumores eram expansivos, 33,6% eram mistos e 22,1% eram infiltrativos. (*Tabela I*).

A primeira intervenção cirúrgica ao diagnóstico, foi biópsia da lesão em 41,6% (n=84) e 58,4% (n=118) foram submetidos a cirurgia. Dos doentes submetidos a cirurgia, em 8 (6,8%) foi conseguida apenas remoção parcial do tumor, 44,1% (n=52) foi submetido a remoção macroscópica subtotal da lesão e 33,1% (n=39) foi sujeito a exérese total da lesão macroscópica (*Tabela I*).

Quanto à mutação IDH do tumor abordado, foi apenas possível recolher esta informação no subgrupo de doentes diagnosticados entre 2015-2017 (n=70) e identificou-se nestes a presença desta mutação em 4,3% dos tumores. (*Tabela I*)

Sobre o curso da doença, a referir que 23,8% (n=48) dos doentes apresentaram progressão da doença logo após o diagnóstico (PFS=0), não chegando a iniciar tratamentos complementares. Nos restantes, a mediana do PFS foi de 7 meses, tendo o período livre de progressão máximo

registado sido 51 meses (*Tabela I*). Apenas 15,3% (n=31) do total de doentes foi submetido a uma segunda abordagem cirúrgica no momento da progressão. (*Tabela I*)

A mediana da sobrevivência global (OS) registada nesta amostra foi de 10 meses, tendo sido a sobrevivência global mínima observada um mês e máxima 81 meses. A sobrevivência global entre os doentes operados e submetidos a tratamentos complementares com radioterapia e quimioterapia conforme o protocolo de Stupp, correspondente a 71% da amostra, foi de 19 meses. De notar que, à data da colheita, apenas 3,47% (n=7) se encontravam vivos. (*Tabela I*)

Numa análise multivariada confirmaram-se os fatores independentes de prognóstico descritos na literatura, como idade ($p=0.010$), extensão da remoção cirúrgica ($p=0.019$) e tratamentos complementares (protocolo Stupp, $p<0.001$).

Caraterização da utilização de corticoterapia na população

A corticoterapia no período peri-operatório foi realizada em 69,8% dos doentes, destes 126 doentes (62,4%) realizaram corticoterapia no período pré-operatório e 171 (84,7%) realizaram corticoterapia no período pós-operatório. A média da dose de corticóide utilizada no período pré-operatório foi $31,98 \pm 10,118$ mg, no período intra-operatório $7,342 \pm 0,981$ mg e no período pós-operatório foi $63,96 \pm 19,736$ mg. A dose total média durante o período Peri-operatório foi de $103,28 \pm 24,69$ e a dose média por dia foi de $11,611 \pm 1,647$ (*Tabela II*). O corticóide mais utilizado em todos os momentos do peri-operatório foi a dexametasona, tendo sido utilizado em 110 (85,9%) dos 128 doentes no período pré-operatório, 135 (95,7%) dos 141 doentes no período intra-operatório e 146 (83,9%) dos 174 doentes no período pós-operatório. (*Tabela II*)

Dos doentes com indicação para tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia, 44,2% encontram-se sob corticoterapia à data de início da radioterapia. Verificou-se ainda que neste momento do curso da doença, o corticóide mais frequentemente prescrito foi a metilprednisolona, utilizado em pelo menos 49,1% dos doentes. (*Tabela III*)

Num terceiro momento do curso da doença, considerando os doentes com estabilização inicial da doença, 23,5% dos doentes estavam sob corticoterapia à data da recidiva ou progressão da doença. Em outros 37,3% dos doentes foi introduzida corticoterapia na recidiva e, no total dos 61,8% destes todos aos 2 meses após a recidiva ainda se encontravam sob corticoterapia (*Tabela IV*).

Utilização da corticoterapia no período peri-operatório e caraterísticas clínicas e imagiológicas

No sentido de perceber se o uso de corticoterapia diário no internamento cirúrgico é influenciado pelas caraterísticas demográficas dos doentes, fomos comparar a influência de

caraterísticas como o sexo e idade. Concluiu-se que a dose média diária não se correlaciona com o género do doente (*Gráfico 2*). Já no que respeita à idade do doente, a utilização de doses médias superiores a 16mg de dexametasona no período peri-operatório foi mais comum em doentes mais jovens ($p=0,018$). Constatou-se nos três subgrupos de utilização de corticoterapia, que a média das idades dos doentes sob doses inferiores a 6mg/dia foi $64,04 \pm 1,5$ anos, já para doses compreendidas entre os 6 e os 16mg/dia a média das idades foi $63,63 \pm 1,1$ anos e no subgrupo de doente sob doses superiores a 16mg/dia a média das idades foi $60,67 \pm 1,5$ (*Gráfico 3*).

As doses médias de corticoterapia também se associaram com a sintomatologia, nomeadamente com as cefaleias ($p=0,043$) e crises convulsivas ($p=0,047$). Doses moderadas de corticoterapia foram usadas em 28,3% dos doentes e doses altas em 36,8% dos doentes com apresentação por cefaleia. Já nas convulsões a relação inverte-se, sendo nos doentes com crise convulsiva à apresentação menos frequente (40%) o uso de doses moderadas a altas de corticoterapia quando comparando com doses baixas de corticoterapia (60%). Quanto ao número de sintomas à apresentação, também este foi correlacionável com as doses de corticoterapia no peri-operatório ($p=0,035$): naqueles com 2 ou mais sintomas 33% realizaram altas doses de corticoterapia e 48,7% doses moderadas. Já naqueles com menor carga sintomática, em 33,6% foram administradas baixas doses diárias de corticoterapia no internamento (*Gráfico 4*).

Já quando avaliada a presença de desvio da linha média foi possível perceber que tumores com desvio das estruturas da linha média estão associadas ao uso de maiores doses de corticoterapia ($p=0,048$). Em 43,4% dos casos foram usadas doses superiores a 16mg/dia de corticoterapia e apenas 4,8% destes casos os doentes foram submetidos a doses diárias inferiores a 6mg. Quando estudado o efeito de massa verificou-se que naqueles em que este é verificado o uso de corticoterapia diária no internamento foi significativamente maior ($p=0,010$). Apenas 7,9% necessita apenas de doses inferiores a 6mg/dia, já em 52,6% são necessárias doses moderadas de corticoterapia e em 39,5% as doses diárias de corticoterapia no internamento excedem os 16mg/dia. (*Gráfico 5*)

Criando duas subpopulações de igual tamanho para um *cut-off* de diâmetro tumoral de maior eixo de 64mm, verificou-se uma tendência ($p=0,057$) para o uso de doses moderadas (36,8%) a altas (43,4%) de corticoterapia para tumores de maior tamanho (*Gráfico 5*).

Nos doentes submetidos a cirurgia numa primeira abordagem terapêutica as doses de corticoterapia diária foram significativamente superiores quando comparadas com as utilizadas nos doentes submetidos a biópsia ($p<0,001$). De facto, 71% dos doentes submetidos a altas doses de corticoterapia no internamento foram submetidos a remoção cirúrgica do tumor. No entanto,

quando avaliados os doentes submetidos a remoção total *versus* remoção subtotal a diferença no uso de corticoterapia diária no internamento não variou de forma significativa. (*Gráfico 6*) (*Gráfico 7*)

Não houve relação entre as doses diárias de corticoterapia e a presença de mutação IDH ($p=0,531$).

Utilização de corticoterapia aquando do início da radioterapia e caraterísticas clínicas e imagiológicas

Num segundo momento, estudamos os doentes que se encontravam sob corticoterapia aquando do início da radioterapia. Assim, à semelhança da lógica seguida para a corticoterapia peri-operatório, fomos comparar esta variável com outras como as caraterísticas demográficas, clínicas e imagiológicas do doente.

A necessidade de corticoterapia na radioterapia não foi diferente entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p=0,68$), seguindo-se o padrão da amostra, com maior número de indivíduos do sexo masculino em ambos os grupos. Já quando estudados os doentes sob corticoterapia neste momento, tendência para os > 65 anos estarem sob corticoterapia ($p=0,072$). Nos doentes sob corticoterapia no momento da radioterapia, forma mais frequentes ao diagnóstico apresentações com alterações de linguagem e alterações motoras (alt linguagem $p=0,030$, alt motoras $p=0,046$). (*Gráfico 8*)

Quanto às caraterísticas da avaliação inicial imagiológica, não houve relação significativa com maior carga tumoral e/ou com efeito de massa. Foi, contudo, possível identificar uma tendência para maior necessidade de corticoterapia na radioterapia nos tumores infiltrativos, ainda que não de forma significativa ($p=0,442$). (*Gráfico 9*)

Já na intervenção cirúrgica inicial foram obtidos resultados significativos. Enquanto que, entre os doentes submetidos a cirurgia apenas 39,6% se encontravam sob corticoterapia neste segundo momento, 68,4% dos doentes biopsados realizava corticoterapia aquando do tratamento complementar ($p<0,001$). (*Gráfico 10*)

Utilização de corticoterapia aquando da recidiva e caraterísticas clínicas e imagiológicas

Nos 152 doentes com estabilização inicial e recidiva ou progressão de doença, fomos perceber quais as caraterísticas à data da recidiva que se correlacionaram com a necessidade de corticoterapia neste momento do curso da doença.

Quando avaliados os fatores demográficos, clínicos e imagiológicos ao diagnóstico, em nenhum destes se verificou relação estatística significativa com o uso de corticoterapia.

Dentro dos doentes submetidos a biópsia, 19 (24,4%) dos 45 dos doentes estavam sob corticoterapia na recidiva ou progressão da doença, enquanto que apenas 17 (15,9%) dos 107 doentes submetidos a intervenção cirúrgica estavam sob o uso de corticóides na recidiva ($p < 0,001$). Adicionalmente, quando considerados apenas os 107 doentes em que foi possível remoção tumoral cirúrgica, a extensão da remoção tumoral demonstrou-se ser estatisticamente relevante para a necessidade de corticoterapia na recidiva ($p = 0,018$). De notar que nos doentes submetidos a remoções parciais ou subtotais, 21,2% ($n = 11$) estavam sob corticoterapia na recidiva ou progressão da doença em comparação com os 13,5% ($n = 5$) com remoções totais. (*Gráfico 11*)

Os doentes com mais de 65 anos ($p = 0,047$) foram aqueles em que mais frequentemente se iniciou corticoterapia no momento da recidiva. (*Gráfico 12*)

Avaliação da prevalência de efeitos adversos e corticoterapia

O efeito adverso mais frequentemente observado na amostra foi a infeção, tendo sido registadas infeções em 15,3% ($n = 31$) dos doentes. Na amostra total a média total de infeções naqueles em que esta foi documentada, foi $1,67 \pm 0,84$. (*Tabela V*)

De seguida e por ordem decrescente, foram observadas as seguintes prevalências de efeitos adversos: Síndrome de Cushing em 9,4% ($n = 19$); Leucocitose em 7,9% ($n = 16$); Diabetes Mellitus de novo em 5,9% ($n = 12$) e diabetes mellitus prévia descompensada em 2,5% ($n = 5$). Por fim, a notar que a média do número de efeitos adversos relatados na amostra foi inferior a 1 ($0,4 \pm 0,71$). (*Tabela V*)

Quando avaliado o perfil demográfico e a clínica à apresentação da doença dos doentes com relato de efeitos adversos, nenhuma característica se revelou estatisticamente relevante.

O estudo dos efeitos adversos individualmente quanto ao perfil demográfico não mostrou características significativas. Assim, fomos tentar perceber se os diferentes momentos de uso de corticoterapia e a sua forma de utilização tiveram impacto na prevalência dos mesmos. Quer a diabetes mellitus de novo, quer a diabetes mellitus descompensadas foram mais frequentes em doentes sob altas doses de corticoterapia totais no internamento peri-operatório ($p = 0,046$ e $p = 0,026$). (*Gráfico 15*) Doentes com diabetes prévia sob doses diárias no internamento superiores a 10mg/dia descompensaram mais frequentemente ($p = 0,031$). (*Gráfico 15*)

O síndrome de Cushing foi tendencialmente mais frequente entre doentes sob corticoterapia à data da recidiva ($p=0,081$) e significativamente mais frequente nos doentes que iniciam corticoterapia na recidiva ($p=0,02$). (*Gráfico 16*)

Ainda que o número de infeções documentadas seja escasso, foi possível perceber que em 18,5% dos doentes sob corticoterapia em doses superiores a 16mg/dia, em 15% naqueles sob doses compreendidas entre os 6 e os 16mg/dia, e em apenas 10,9% daqueles sob doses inferiores a 6mg/dia tiveram pelo menos uma infecção. (*Gráfico 17*)

Utilização de corticoterapia e impacto no prognóstico

Quanto à abordagem terapêutica ao doente ao longo do seguimento da doença e o seu impacto no PFS e OS, concluiu-se que:

A dose diária de corticoterapia no peri-operatório não teve influência significativa sobre o PFS ($p=0,97$) ou OS ($p=0,911$). (*Gráfico 20*). No entanto, nos doentes sob corticoterapia na radioterapia a PFS e a OS foram significativamente menores ($p<0,001$). Também naqueles que iniciaram corticoterapia na recidiva o mesmo se verificou ($p>0,001$), assim como naqueles que 2 meses após a recidiva ainda se encontravam sob corticóide ($p>0,001$). (*Gráfico 21*) (*Gráfico 22*)

Depois de observado que a utilização de corticoterapia na radioterapia e na recidiva tinham impacto na sobrevivência dos doentes, ainda que o mesmo não se verificasse para a dose diária de corticoterapia no internamento, fomos tentar perceber se a utilização de forma contínua de corticoterapia ao longo da progressão da doença seria correlacionável com pior prognóstico e qual o momento de utilização crítico para a sobrevivência dos doentes.

Para este efeito, os doentes foram inicialmente agrupados em quatro perfis de utilização de corticoterapia. Em cada um destes perfis os doentes foram categorizados quanto à dose diária de corticoterapia no período perioperatório como alta ($>6\text{mg/dia}$) ou baixa ($<6\text{mg/dia}$) e quanto à realização ou não de corticoterapia no início da radioterapia. Do estudo destes quatro perfis iniciais é possível identificar uma vantagem na sobrevivência livre de progressão para doentes com doses baixas de corticóide e que não realizam corticoterapia no início da radioterapia ($p<0,001$). Adicionalmente, o gráfico da sobrevivência global permite a identificação de uma estratificação do prognóstico através da avaliação da corticoterapia nestes dois momentos ($p<0,001$), com uma vantagem significativa nos doentes que realizam baixas doses de corticoterapia e não realizam corticoterapia na radioterapia (low-no, mediana de OS 17 meses) e doentes que realizam altas doses no perioperatório mas não realizam corticoterapia na radioterapia (high-no, mediana de OS 14 meses), em comparação com os doentes que realizam baixas doses no perioperatório mas que

realizam corticoterapia na radioterapia (low-high, mediana OS 12 meses) e os que realizam altas doses do perioperatório e realizam também corticoterapia na radioterapia (high-yes, mediana de OS 10 meses). (*Gráfico 23*) (*Gráfico 24*)

Da mesma forma, no sentido de perceber se o mesmo se verificava para a utilização de corticoterapia num terceiro momento, fomos nestes quatro perfis estudar também a utilização de corticoterapia na recidiva nos doentes com estabilização inicial da doença. Da classificação dos doentes quanto ao uso de corticoterapia nestes 3 momentos - dose diária no peri-operatório, utilização de corticoterapia na radioterapia e utilização de corticoterapia na recidiva - resultaram 8 perfis de utilização de corticoterapia ao longo do curso da doença. Esta subdivisão permitiu identificar 3 subgrupos de melhor prognóstico (OS > 20 meses): (high-no-no e low-no-no, low-no-yes) doentes com doses baixas no peri-operatório, sem corticoterapia na radioterapia com ou sem corticoterapia na recidiva, e doentes com elevadas doses no perioperatório e sem corticoterapia na radioterapia e recidiva; bem como 2 subgrupos com mau prognóstico (OS<10 meses) : (low-yes-no e high-yes-yes) baixa dose perioperatório, com corticoterapia na radioterapia e sem corticoterapia na recidiva, e doses elevadas no perioperatório com corticoterapia na radioterapia e recidiva. Daqui concluímos que um fator diferenciador entre os perfis de bom e mau prognóstico é a realização de corticoterapia no início da radioterapia. (*Gráfico 25*) (*Gráfico 26*)

Estudo do uso de corticoterapia em doentes diagnosticados com glioblastoma entre 2013 e 2017

Quando comparado o uso de corticoterapia ao diagnóstico entre os anos 2013 e 2017 não se observou diferença estatística nas doses médias diárias de corticoterapia no internamento cirúrgico entre os anos estudados ($p=0,057$). (*Gráfico 27*)

No entanto, em 2013, 25,9% dos doentes encontravam-se sob corticoterapia na radioterapia, já em 2017 apenas 9,9% dos doentes estavam dependentes de corticóides nesta fase da doença. Verificou-se aqui uma redução significativa do número de doentes sob corticoterapia na radioterapia a partir do ano de 2016 ($p>0,001$). (*Gráfico 27*)

Já relativamente ao uso de corticoterapia na recidiva, esta diferença não se verificou ($p=0,494$). No entanto, de notar que enquanto que no ano de 2013, foi maior o número de doentes sob corticoterapia no momento da recidiva (19,4% vs 17,5%), em 2017 esta relação inverte-se, registando-se num menor número de doentes o uso de corticoterapia na recidiva (13,9% vs 28,6%). Note-se no entanto, que a recidiva ou progressão da doença ocorre frequentemente após o primeiro ano do diagnóstico, pelo que doentes diagnosticados num determinado ano, aquando da recidiva seguem a prática do ano em que recidivam e não aquela aquando o diagnóstico. (*Gráfico*

25).

DISCUSSÃO

O glioblastoma é um tumor cerebral que apresenta uma sobrevivência média de 15 meses após tratamento com cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Como tal, ao longo das últimas décadas tornou-se óbvia a necessidade de um maior investimento por parte da comunidade científica de forma contínua a procurar novas soluções para um melhor tratamento cirúrgico, adjuvante e sintomático, no sentido de melhorar o prognóstico desta neoplasia, tão caracterizada pela sua má sobrevivência, sintomatologia debilitante com necessidade de intervenções frequentes e opções terapêuticas limitadas. Assim, é essencial o estudo de todos os eventuais fatores com possível efeito prejudicial no curso da doença.^{9,10,11}

Neste estudo são avaliados alguns destes fatores, em particular a utilização de corticoterapia, opção terapêutica para controlo sintomático mais largamente utilizada na prática clínica, tentando perceber qual o padrão da utilização de corticoterapia e dos seus efeitos. É estudado ainda o período livre sem progressão de doença e a sobrevivência global e os diferentes aspetos com possível impacto nas mesmas.

A nossa amostra é representativa daquilo descrito na literatura no que respeita as características demográficas dos doentes: média de idades ao diagnóstico (62,7 anos) e maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino. À semelhança daquilo largamente descrito pela literatura quanto à apresentação clínica dos tumores cerebrais no adulto, também no nosso estudo as cefaleias foram o sintoma mais frequente (46,5%) entre os doentes em consideração. Sobre a localização, a localização tumoral mais frequente foi a frontal, seguida dos tumores com envolvimento dos lobos temporais e parietais, achados semelhantes aos reportados por estudos de base populacional sobre esta temática. Sobre a abordagem terapêutica dos doentes, também na nossa amostra se verificou aquilo largamente descrito: a maioria dos doentes da amostra foram submetidos a cirurgia (58,4%), e destes em pelo menos 54,2% foi possível a remoção macroscópica tumoral total. Entre estes a sobrevivência global, assim como o período livre sem progressão foi significativamente maior.^{11,12,13}

A avaliação das doses de corticoterapia total diária no internamento cirúrgico para abordagem ao tumor permitiu identificar que a dose média utilizada nos doentes estudados foi de 11,56 mg/dia e o fármaco mais utilizado em internamento foi a dexametasona. Atualmente considera-se que existe ainda pouca evidência científica que permita estabelecer uma dose diária adequada recomendada para a abordagem destes doentes, no entanto, reconhece-se que esta deve depender do impacto da sintomatologia, devendo variar de forma proporcional à gravidade

da sintomatologia entre os 4-8mg/dia e os 16mg/dia. A dexametasona é reconhecida como a primeira opção numa primeira abordagem dos doentes.¹⁰

No nosso estudo, foi possível verificar que os doentes sob altas doses de corticoterapia no peri-operatório são significativamente mais jovens e mais sintomáticos ao diagnóstico. Coloca-se aqui a hipótese de esta diferença no perfil de doente dever-se a uma maior probabilidade de nestes doentes mais jovens, ser maior o impacto sintomático do aumento da pressão intracraniana dado o maior volume cerebral, levando à necessidade de reajustes de corticoterapia para doses superiores. O internamento cirúrgico ocorre geralmente numa fase inicial da evolução da doença, sucedendo o diagnóstico em relativamente pouco tempo. Posto isto, é expectável que, tal como se observou no nosso estudo, em doentes com maior carga sintomática sejam reportadas maiores doses de corticoterapia no internamento. Nos doentes com maiores doses de corticoterapia foram particularmente mais frequentes queixas como cefaleias. No entanto, nos doentes com apresentação com crise convulsiva, o uso de corticoterapia em alta dose neste momento inicial do seguimento da doença foi significativamente menor. Enquanto que as cefaleias resultam do efeito de massa local e global gerado pelo tumor, a atividade epiléptica ocorre por alterações da atividade elétrica normal cerebral que podem ou não ser secundárias a este efeito de massa. Assim, hipotiza-se que nos doentes com apresentação ao diagnóstico com crises convulsivas, o efeito de massa do tumor possa ser menos marcado e, por isso, menor a necessidade de corticoterapia num momento inicial. Para além disso, de notar que os mecanismos de interação entre o corticóides e os fármacos antiepiléticos é ainda pouco conhecida, sendo aconselhado um cuidado redobrado no uso de corticóides e de antiepiléticos.¹⁴

Outros marcadores indiretos do volume da doença, e frequentemente do volume de edema peritumoral, são o desvio das estruturas da linha média nos tumores frontais e temporais e o efeito de massa local e à distância nas diferentes localizações. Assim, tal como seria de esperar, nos tumores da amostra que apresentaram estas características, o uso de maiores doses de corticoterapia foi significativamente mais frequente.¹⁵

Verificamos ainda que os doentes submetidos a cirurgia foram submetidos a doses de corticoterapia significativamente maiores durante o internamento. Em parte, isto poderá correlacionar-se com o facto de doses mais elevadas de corticoterapia se associaram a características imagiológicas como efeito de massa e desvio das estruturas da linha média, o que adicionando ao perfil de doentes mais jovens descrito, cria um subgrupo de doentes com maior probabilidade de serem propostos para intervenção cirúrgica. A dose elevada de corticoterapia no período peri-operatório não se correlacionou, no entanto, como esperado, com a extensão de

remoção cirúrgica. Ao avaliar a utilização de corticoterapia nos momentos pós-cirurgia, percebemos que a intervenção cirúrgica inicial foi o grande diferenciador entre os doentes com necessidade de corticoterapia ao longo do curso da doença, quer aquando da radioterapia, quer no momento da recidiva ou progressão da doença. Este resultado vai de encontro ao esperado, uma vez que, a intervenção cirúrgica com exérese tumoral máxima e, portanto, com redução máxima da carga tumoral, do efeito de massa do próprio e do seu edema periférico, é a abordagem de mais sucesso no controlo sintomático, visto serem estes os fatores causais tumorais primários da sintomatologia. Portanto, neste grupo de doentes a dificuldade de completar o desmame de corticoterapia no pós-cirúrgico é menor quando comparada com os doentes submetidos a biópsia apenas, nos quais o controlo do edema peritumoral e portanto, sintomatológico ao longo do curso da doença passa pela dependência de corticoterapia.

Tal como seria de esperar, a ocorrência de infeções foi mais frequente entre doentes sob doses diárias superiores de corticoterapia. Este resultado não foi estatisticamente significativo, uma vez que o número de doentes da amostra em que foi documentada infeção nos registos clínicos foi escasso, o que poderá ter influenciado este resultado. No entanto, dada a alta morbimortalidade associada a este efeito adverso de forma aguda e crónica, este resultado não deixa de ter interesse como alerta para o cuidado no uso de altas doses de corticoterapia. Já de forma estatisticamente significativa, concluiu-se que a diabetes mellitus de novo ou descompensada foi mais frequente entre os doentes sob altas doses totais de corticoterapia no internamento peri-operatório. Porém, dada a grande variabilidade do número de dias de internamento entre os doentes de amostra, a dose total de corticoterapia no internamento, não ajustada ao número de dias, é um dado cuja interpretação deve ser cuidada. Contudo, para doses diárias de corticoterapia no internamento peri-operatório superiores a 10mg, foram mais frequentes os episódios de descompensação da diabetes nos doentes com diagnóstico prévio. Assim, nos doentes com diabetes mellitus prévia ao diagnóstico de glioblastoma a corticoterapia deve ser usada com particular cuidado.

De modo a perceber se a utilização de corticoterapia ao longo da doença teve impacto no prognóstico dos doentes tivemos em consideração a dose total diária utilizada no peri-operatório num momento inicial da doença e a dependência continuada de corticoterapia ao longo do seguimento da mesma, marcada pela utilização da corticoterapia quer no momento de realização de radioterapia quer no momento da recidiva tumoral.

Os nossos resultados não mostraram impacto da dose total diária durante o peri-operatório sobre o PFS e o OS, mesmo avaliando diferentes valores como cut-off. Pelo contrário, o uso de

corticoterapia aquando da radioterapia e na recidiva mostraram ter impacto no prognóstico dos doentes da nossa série. Este resultado parece apontar para que o impacto negativo da corticoterapia no prognóstico dos doentes com glioblastoma passe, não pelas doses necessárias para o controlo sintomático no preoperatório, mas sim pela dependência e necessidade continuada destes fármacos ao longo do seguimento dos doentes. Assim, concluímos na nossa série que a utilização de corticoterapia para controlo sintomático agudo dos doentes, mesmo que em altas doses, não se refletiu numa menor sobrevivência ou mais rápida progressão, já o seu uso crónico ao longo do curso da doença refletiu-se num impacto negativo na sobrevivência destes doentes. Contudo, importa realçar que na avaliação dos perfis de utilização de corticoterapia ao longo da doença permitiu melhor estratificar o prognóstico, e identificar que dentro dos doentes que realizaram ou não corticoterapia durante a radioterapia, os com elevadas doses no perioperatório tinham sempre pior prognóstico.

Tendo em conta o habitual curto período de tempo entre a cirurgia e o início da radioterapia, prevê-se que o esquema de corticoterapia sob o qual se encontram no momento do início do tratamento complementar, seja ainda aquele instituído durante o internamento ou logo após este. Posto isto, percebemos que num provável grande número destes doentes sob corticoterapia no momento da radioterapia o desmame da corticoterapia iniciada durante o internamento não fora completado ou não tenha sido possível. Mostra-se assim que nos doentes altamente sintomáticos em que elevadas doses de corticoterapia sejam necessários à apresentação da doença e ainda que o uso de altas doses de corticoterapia neste contexto deva ser cuidado dada a incidência e o impacto dos seus efeitos adversos, aquilo que parece ter mais impacto no prognóstico dos doentes e que, portanto, deve ser pensado e garantido é o desmame adequado do esquema de corticoterapia. Além da realização ou não de cirurgia como já mencionado, verificamos na nossa amostra que o desmame até ao início da radioterapia é menos frequente em doentes mais velhos e naqueles que se apresentaram com défices neurológicos focais.

Por fim, entre os anos de 2013 e 2017 o número de doentes diagnosticados com glioblastoma no CHUPorto foi semelhante, variando entre os 35 e os 46 doentes por ano. Entre estes o uso de corticoterapia no peri-operatório ou no momento da recidiva não foi significativa diferente. No entanto, verificou-se uma diminuição significativa no número de doentes sob corticoterapia aquando da radioterapia a partir do ano de 2016. De notar que os primeiros estudos que demonstram o impacto negativo no prognóstico do uso de corticoterapia aquando da radioterapia remontam aos anos 2015 e 2016, podendo justificar-se assim este maior cuidado na perpetuação do uso de corticoterapia no pós-cirúrgico.

Sobre o estudo levado a cabo, devem ser tidos em consideração alguns fatores. Trata-se de um estudo retrospectivo, aplicado em doentes diagnosticados em vários momentos de evolução da doença, pelo que os resultados obtidos devem ser interpretados à luz das limitações introduzidas por estes fatores. Para além disso, a considerar ainda que não foi possível obter os dados referentes a todas as variáveis em todos os doentes por falta de informação ou por dificuldades no acesso ao registos clínicos dos doentes, em particular naqueles já falecidos e em que parte do seu seguimento era partilhado com outros hospitais.

CONCLUSÃO

A corticoterapia no período peri-operatório foi realizada em 69,8% dos doentes, tendo sido entre estes mais frequente o seu uso no período pós-operatório. O corticóide mais utilizado em todos os momentos do perioperatório foi a dexametasona e a dose média diária foi de 11,611mg.

Num momento inicial da doença os doentes mais jovens, com maior carga sintomática e em particular com sintomas diretamente decorrentes do efeito de massa tumoral, como as cefaleias; assim como nos tumores com características tradutoras de hipertensão intracraniana, foram mais frequentemente tratados com maiores doses CCT. Já ao longo do seguimento da doença, no momento da radioterapia doentes mais velhos e com défices neurológicos focais a admissão encontravam-se sob corticoterapia. Adicionalmente, percentagens menores de doentes submetidos a intervenção cirúrgica como primeira abordagem da doença estavam sob corticoterapia no momento de início da radioterapia e no momento da recidiva, mostrando que esta estratégia terapêutica teve impacto significativo na dependência de corticoterapia ao longo do curso da doença.

O número de efeitos adversos relatados na amostra foi escasso, pelo que qualquer conclusão deve ser cuidada. No entanto, verificou-se que nos doentes sob doses diárias de corticoterapia superiores no perioperatório, foram mais frequentes os episódios de infeção e naqueles com diabetes previamente diagnosticada, mais frequentes foram os episódios de descompensação. Assim, dada a elevada morbimortalidade associada a ambos estes efeitos adversos, relembra-se o cuidado necessário no uso de corticoterapia em altas doses em todos os doentes e em particular nos diabéticos.

Por fim, os nossos dados mostram que a necessidade de corticoterapia de forma repetida e crónica ao longo do curso da doença, e em particular aquando da radioterapia, foi um fator com influência negativa sob o PFS e o OS.

APÊNDICES

Tabelas

Tabela I - Caracterização da população quanto aos dados demográficos, clínicos, imagiológicos, intervenção cirúrgica e evolução da doença (Estabilização, PFS, necessidade de 2ª intervenção cirúrgica, OS e morte à data da colheita).

Sexo

Sexo feminino	86 (42,6%)
Sexo masculino	116 (57,4%)

Idade (anos) ¹ 62,7 ± 10,86

Idade máxima	85
Idade mínima	26

Sintomas

Cefaleias	94 (46,5%)
Alterações motoras	93 (46%)
Alterações do Comportamento e ou Consciência	91 (45%)
Crises convulsivas sintomáticas	50 (24,8%)
Alterações de linguagem	50 (24,8%)
Síndrome HIC	38 (18,8%)
Outros	45 (22,3%)
Número de sintomas relatados ao diagnóstico	2,28 ± 0,95
Número de doentes com < 2 sintomas ao diagnóstico	44 (21,78%)
Número de doentes com ≥ 2 sintomas ao diagnóstico	158 (78,2%)

Imagem ao diagnóstico

Efeito de massa nos doentes com tumores frontais e temporais	14 (12,8%)
Lesões múltiplas	24 (11,9%)
Desvio linha média	21 (10,4%)
Hemorragia tumoral	17 (8,4)
Invasão contralateral	11 (5,4)

Localização

Frontal	65 (32,3%)
Múltipla	52 (25,7%)

Temporal	43 (21,3%)
Parietal	23 (11,4%)
Occipital	3 (1,5%)
Outras	16 (17,9%)
Diâmetro do maior eixo (mm)¹	63,36 ±22,79
Relação T1/FLAIR	
Infiltrativo (≤ 0,4)	27 (22,1%)
Misto (0,4-0,6)	41 (33,6%)
Expansivo (≥ 0,6)	54 (44,3%)
Tipo de intervenção cirúrgica	
Cirurgia	118 (58,4%)
Cirurgia com remoção tumoral total	39 (33,1%)
Cirurgia com remoção subtotal	52 (44,1%)
Cirurgia com remoção parcial	8 (6,8%)
Sem informação	19 (16,1%)
Biópsia	84 (41,6%)
Média das idades (anos) ¹	64,45
Mutação IDH	3 (4,3%)
Tratamento complementar (Protocolo Stupp)	
Sim	120 (71,0%)
PFS (meses) ²	19
Não	49 (29,0%)
PFS	
PFS = 0/Sem estabilização	48 (23,8%)
Mediana (meses) ²	7
PFS mínimo (meses)	1
PFS máximo (meses)	51
Segunda intervenção cirúrgica ao tumor	
Sim	31 (15,3%)
Não	171 (84,7%)
Sobrevivência global (OS) (meses)²	13,96 ± 13,89
Mediana (meses) ²	10

OS mínimo (meses)	1
OS máximo (meses)	81
À data da colheita	
Falecidos	195(96,5%)
Vivos	7 (3,47%)

¹²Valores apresentados sob a forma de mediana, em meses

²Valores apresentados sob a forma de média $\pm$ desvio-padrão, em meses

Tabela II – Caracterização da utilização de CCT no peri-operatório na população

Dias de internamento¹	8,55 ± 7,85
Número de doentes sob corticoterapia no período pré-operatório	
Sim	126 (62,4%)
Não	74 (36,7)
Sem informação	2 (1%)
Número de doentes sob corticoterapia no período intra-operatório	
Sim	142 (71,0%)
Não	60 (29,7%)
Número de doentes sob corticoterapia no período pós-operatório	
Sim	171 (84,7%)
Não	29 (14,4%)
Sem informação	2 (1%)
Doses de corticoterapia totais para os doentes em que foi possível calcular a dose total (mg)¹	
Período pré-operatório	31,98 ± 10,118
Período intra-operatório	7,342 ± 0,981
Período pós-operatório	63,96 ± 19,736
Dose corticoterapia total	103,28 ± 24,69
Dose corticoterapia total/dia (mg/dia)	11,611 ± 1,647
Fármaco no pré-operatório	
Dexametasona	110 (85,9%)
Metilprednisolona	16 (12,5%)
Prednisolona	5 (3,9%)
Sem informação	2 (1,6%)
Fármaco no intra-operatório	
Dexametasona	135 (95,7%)
Metilprednisolona	5 (35,5%)
Hidrocortisona	1 (0,7%)

Fármaco no pós-operatório

Dexametasona	146 (83,9%)
Metilprednisolona	26 (14,9%)
Prednisolona	8 (4,6%)
Sem informação	1 (0,6%)

Corticoterapia à data de início de RT

Sim	53 (44,1%)
Não	67 (55,9%)

Fármaco utilizado à data de início de RT

Metilprednisolona	26 (49,1%)
Prednisolona	22 (41,5%)
Sem informação	5 (9,4%)

Sob CCT na recidiva	36 (21%)
----------------------------	----------

Com introdução de CCT na recidiva	56 (37%)
--	----------

Sob CCT 2 meses após a recidiva	57 (37,5%)
--	------------

¹Valores apresentados sob a forma de média $\pm$ desvio-padrão, em mg

Tabela III – Caracterização da utilização de CCT à data de início da radioterapia na população

Corticoterapia à data de início de RT

Sim	53 (44,2%)
Não	52 (43,3%)
Sem informação	15 (12,5%)

Fármaco utilizado à data de início de RT

Metilprednisolona	26 (49,1%)
Prednisolona	22 (41,5%)
Sem informação	5 (9,4%)

Tabela IV – Caracterização da utilização de CCT à data da recidiva, na recidiva e 2 meses pós-recidiva na população

Sob CCT na recidiva	36 (23,5%)
Com introdução de CCT na recidiva	57 (37,3%)
Sob CCT 2 meses após a recidiva	58 (37,9%)

Tabela V – Efeitos adversos

Efeitos adversos	
Infeção	31 (15,3%)
Número de infeções por doente¹	0,25 ± 0,68
Síndrome de Cushing	19 (9,4%)
Leucocitose	16 (7,9%)
Diabetes Mellitus de novo	12 (5,9%)
Diabetes Mellitus prévia descompensada	5 (2,5%)
Número de efeitos adversos por doente¹	0,4 ± 0,71

¹Valores apresentados sob a forma de média ± desvio-padrão, em número

Gráficos

Gráfico 1 - Número dos sintomas ao diagnóstico

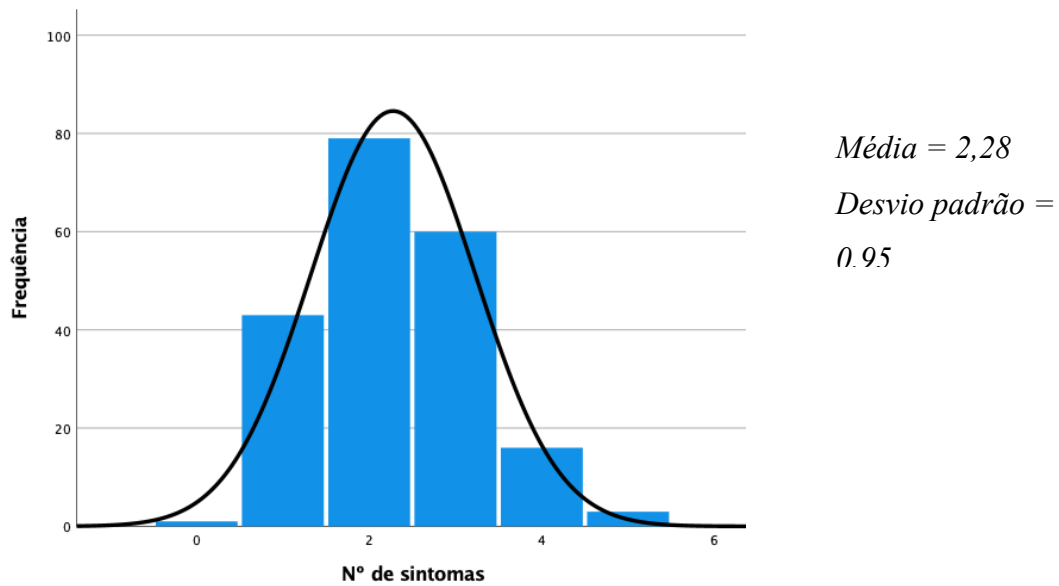


Gráfico 2 – Dose diária de corticoterapia no internamento e sexo

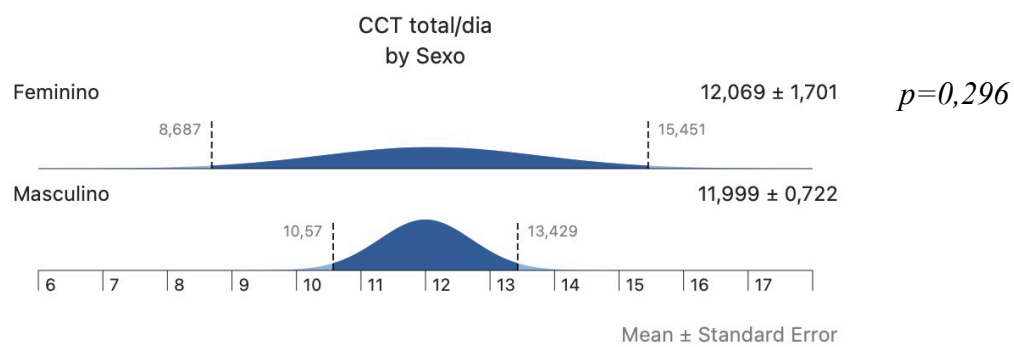


Gráfico 3 – Dose diária de corticoterapia no internamento e idade ao diagnóstico

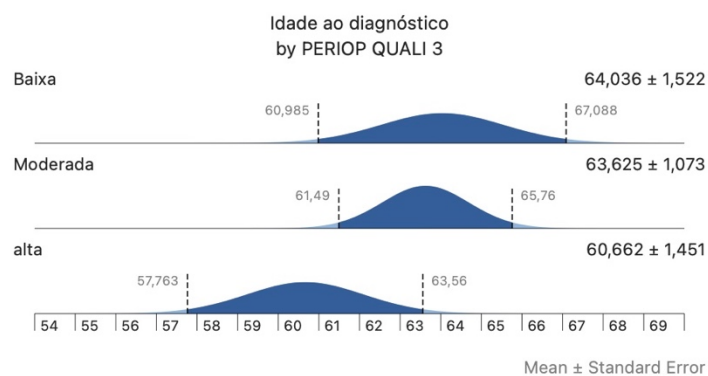
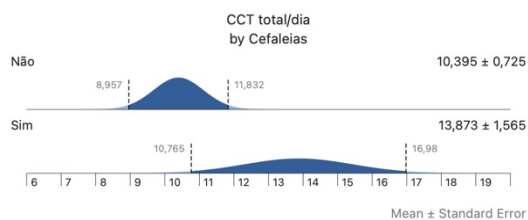
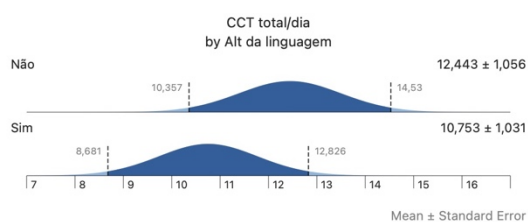


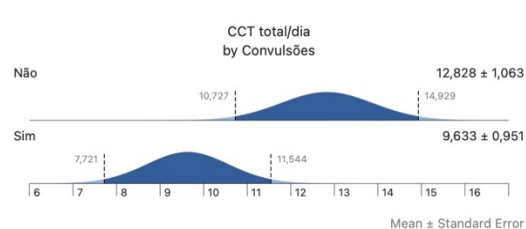
Gráfico 4 – Dose diária de corticoterapia no internamento e sintomas ao diagnóstico



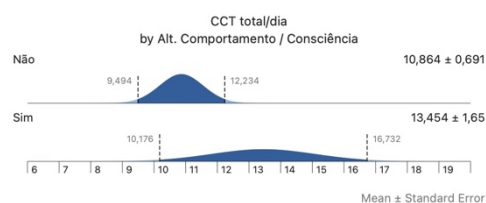
$p=0,018$



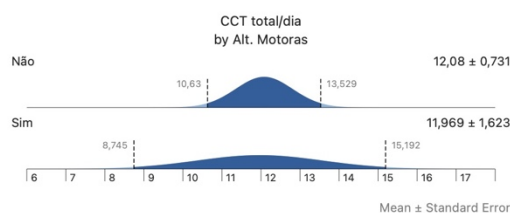
$p=0,388$



$p=0,042$



$p=0,174$



$p=0,187$

Gráfico 5 – Dose diária de corticoterapia no internamento e características da imagem

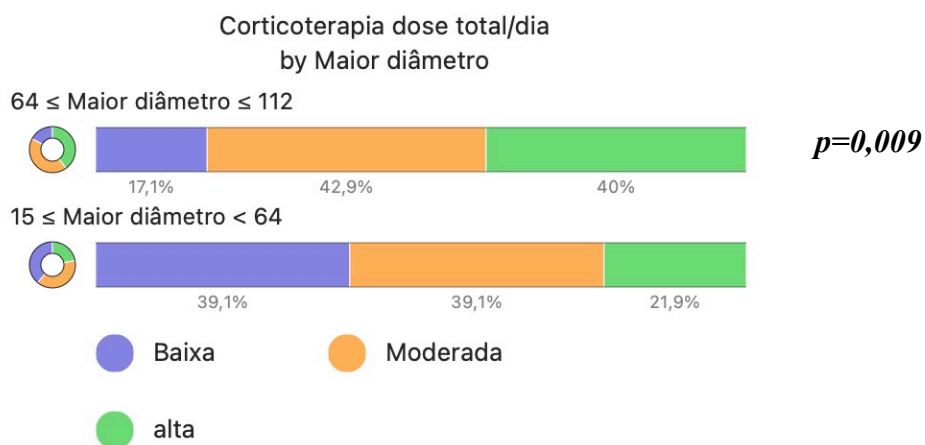
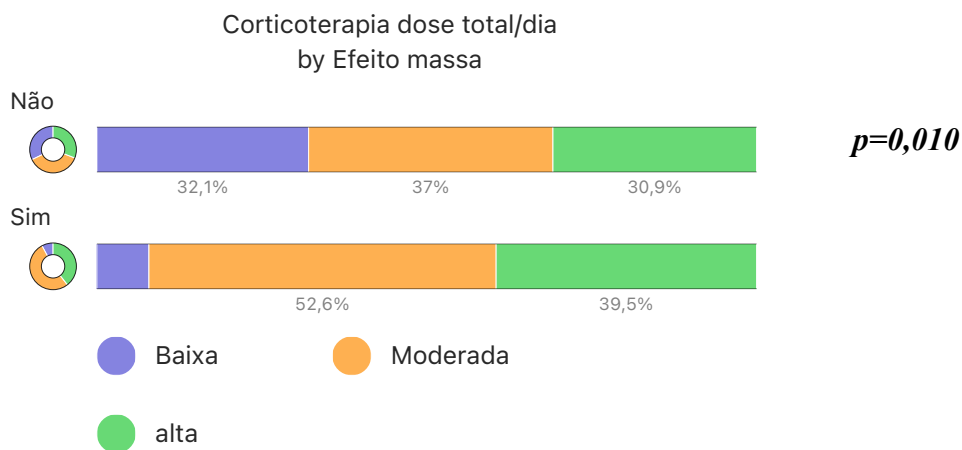
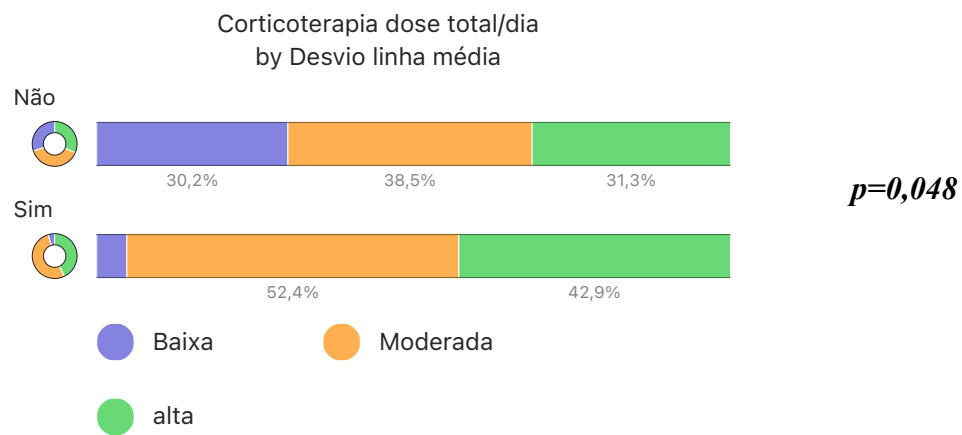


Gráfico 6 – Dose diária de corticoterapia no internamento e intervenção cirúrgica

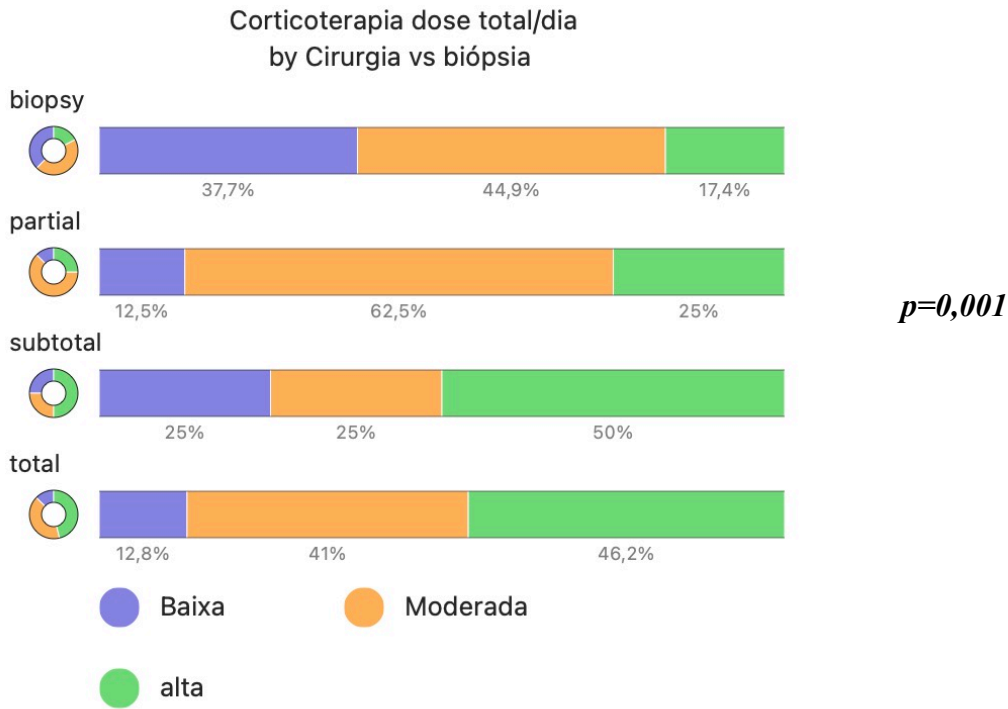
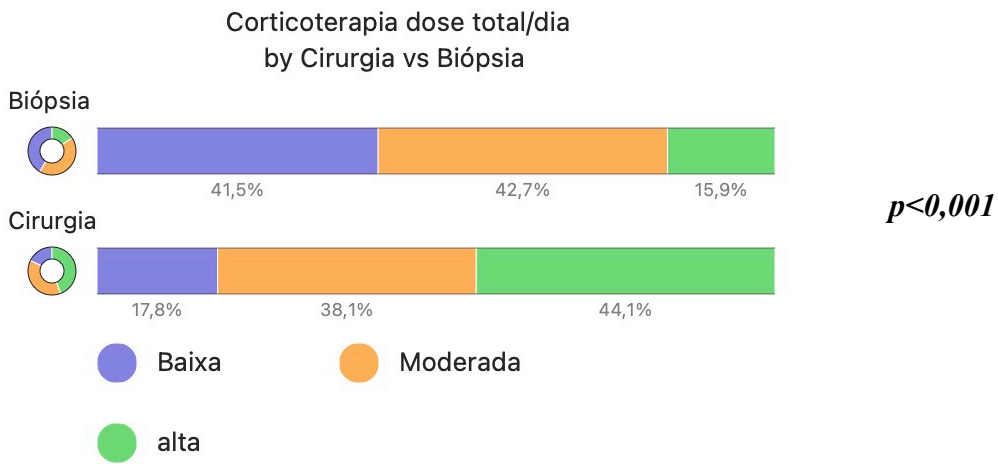


Gráfico 7 – Dose diária de corticoterapia no internamento e tratamento complementar

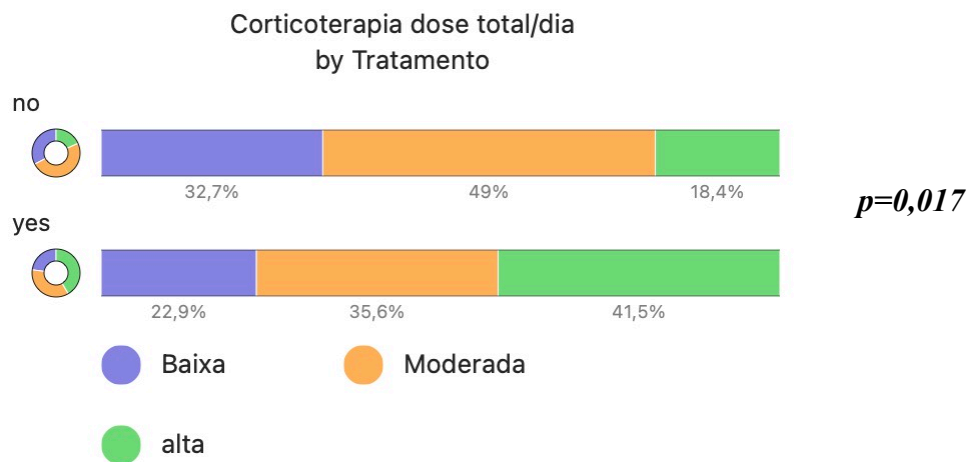


Gráfico 8 – Corticoterapia na radioterapia e características demográficas: idade e género

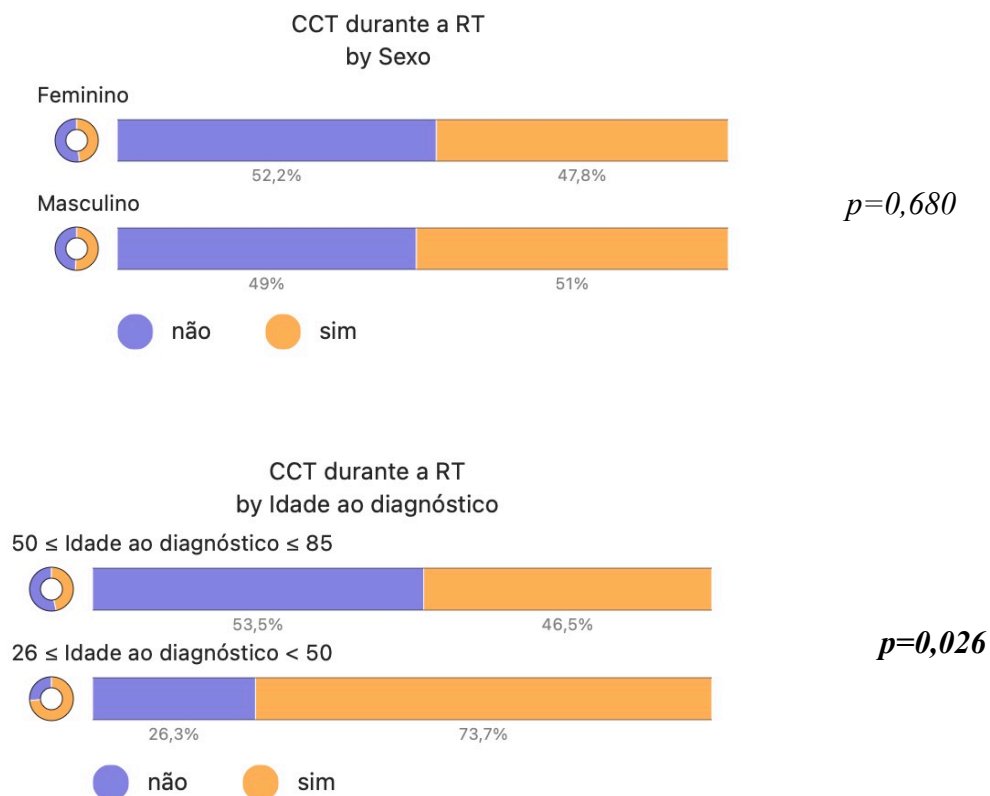


Gráfico 9 – Corticoterapia na radioterapia e as desvio da linha média, carga tumoral e razão T1/FLAIR

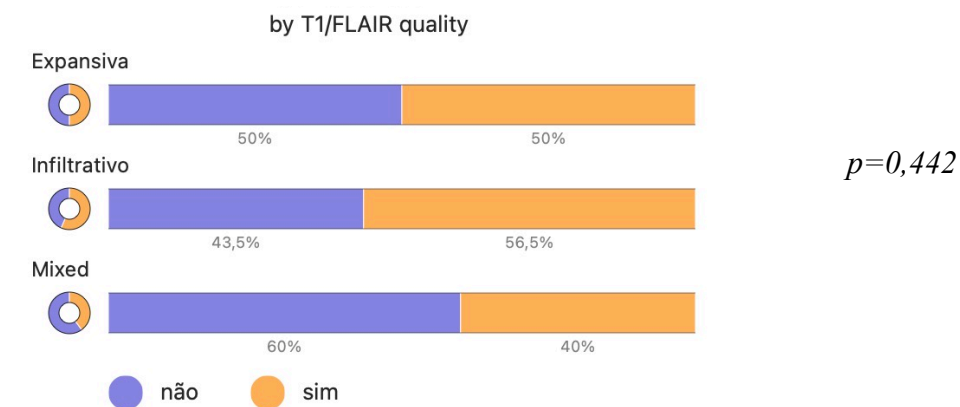
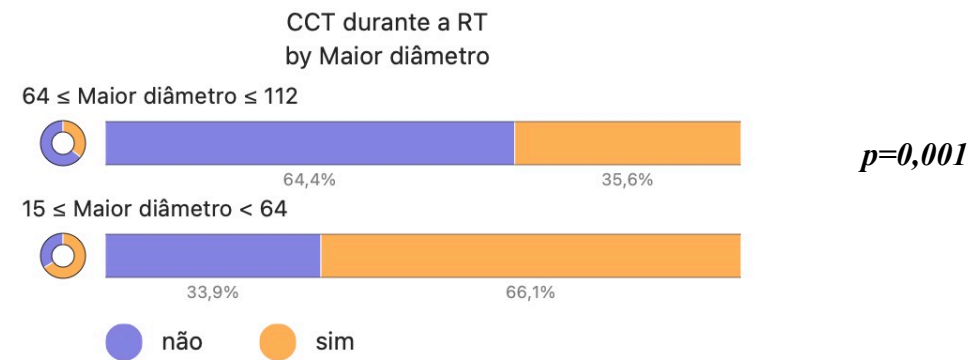
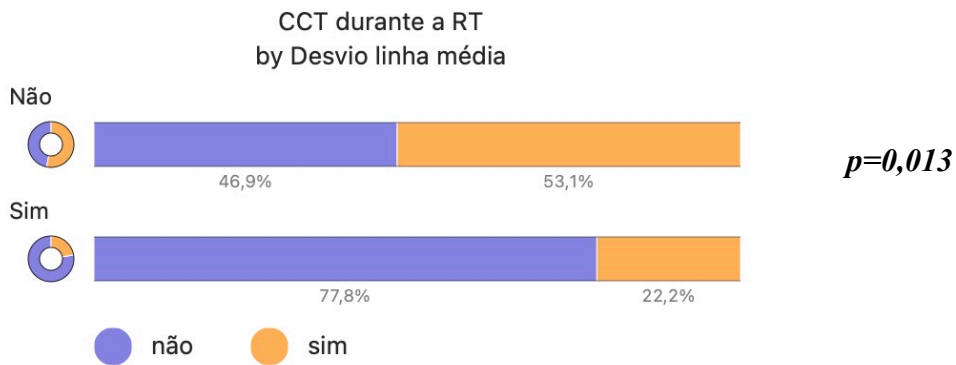


Gráfico 10 – Corticoterapia na radioterapia e a intervenção cirúrgica inicial

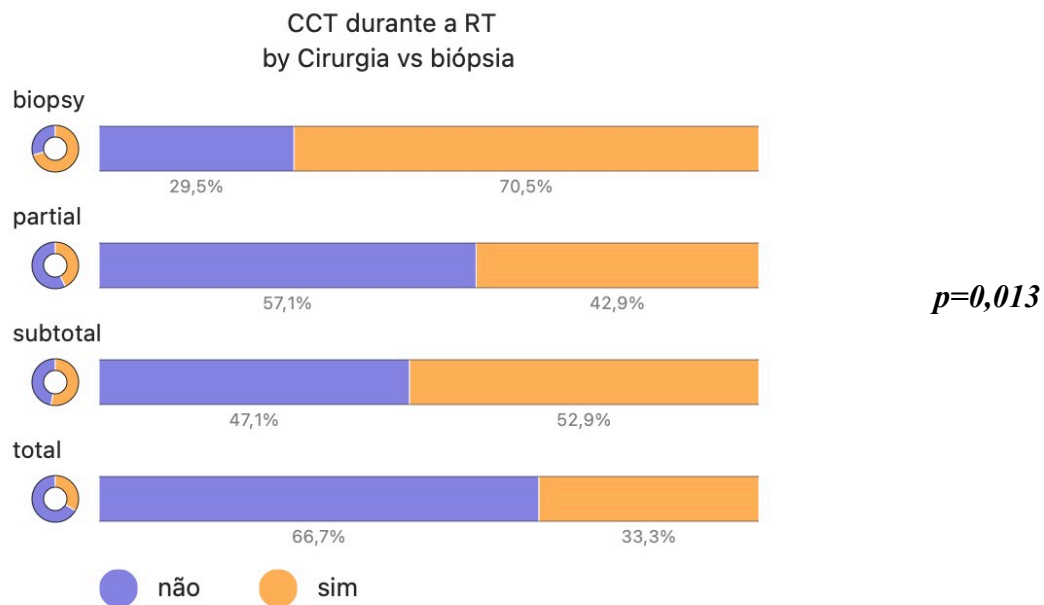
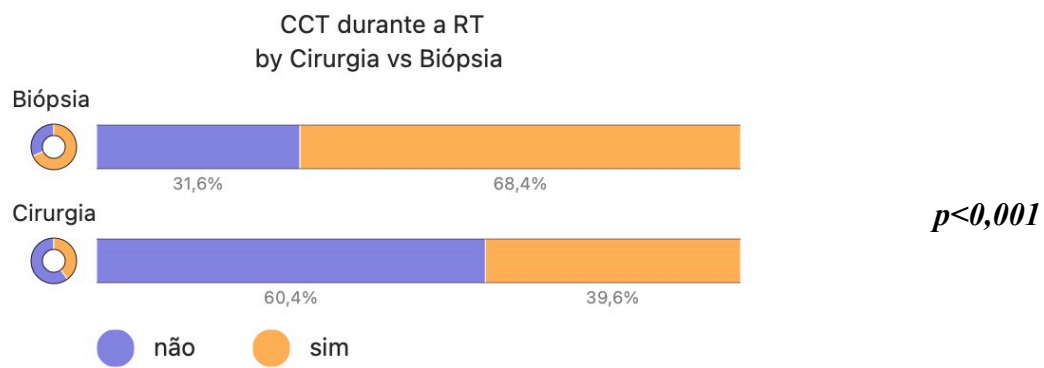


Gráfico 11 – Corticoterapia na recidiva e intervenção cirúrgica inicial

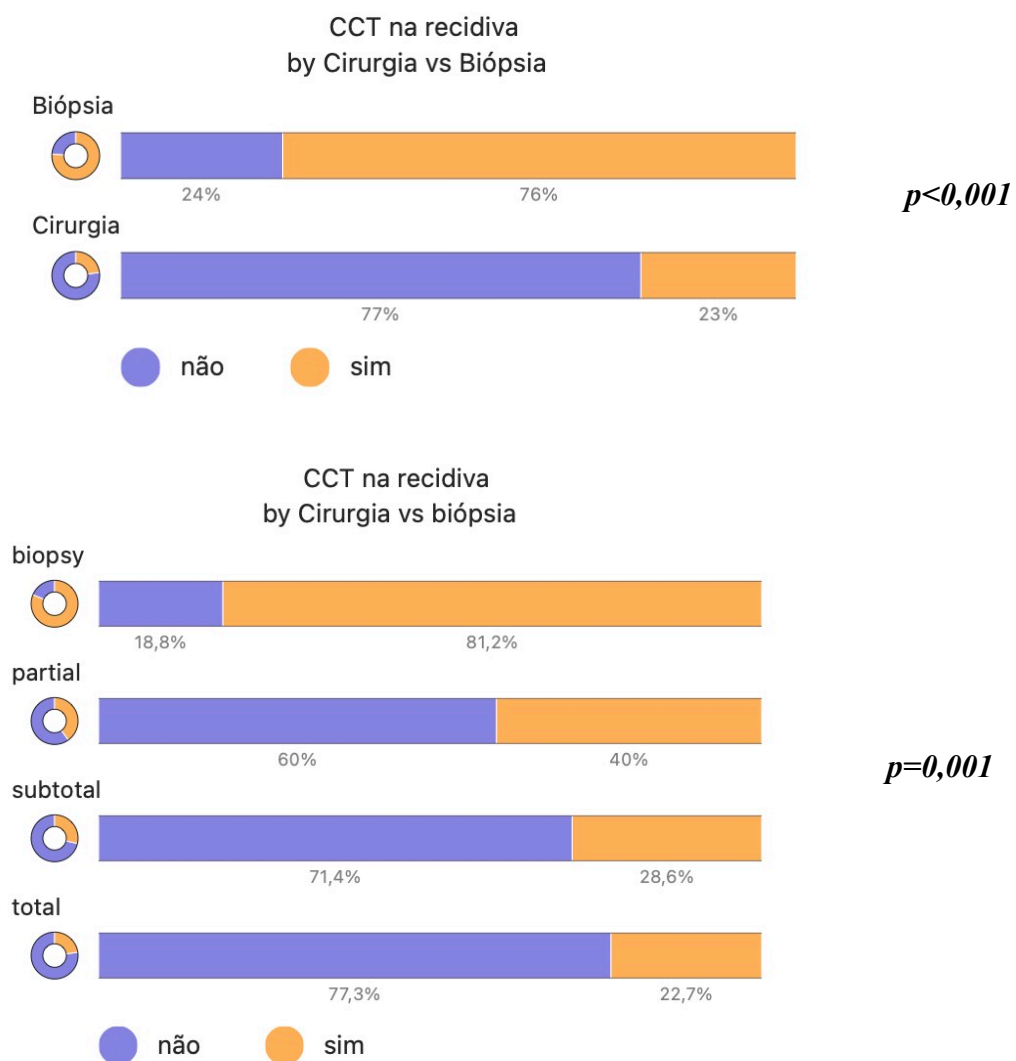


Gráfico 12 – Corticoterapia com início na recidiva e caraterísticas demográficas: sexo e idade

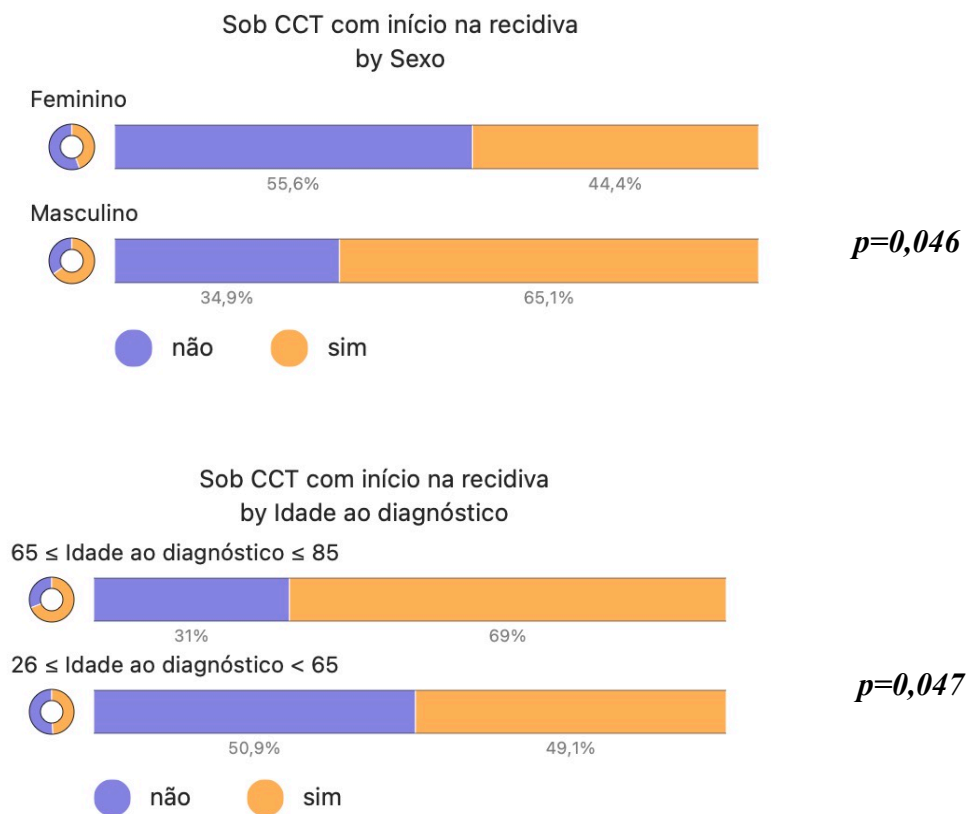


Gráfico 13 – Corticoterapia no pós- recidiva e intervenção cirúrgica inicial

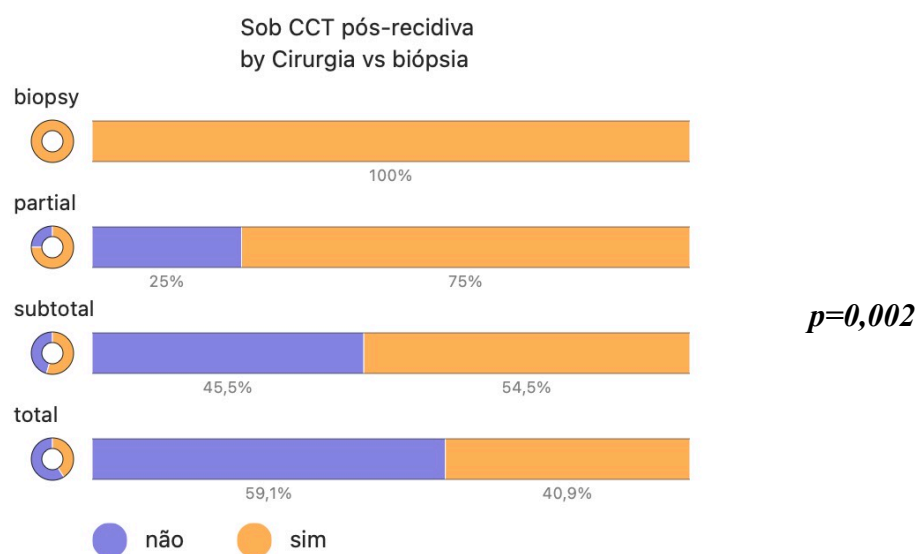


Gráfico 14 – Efeitos adversos e caraterísticas demográficas: género e idade

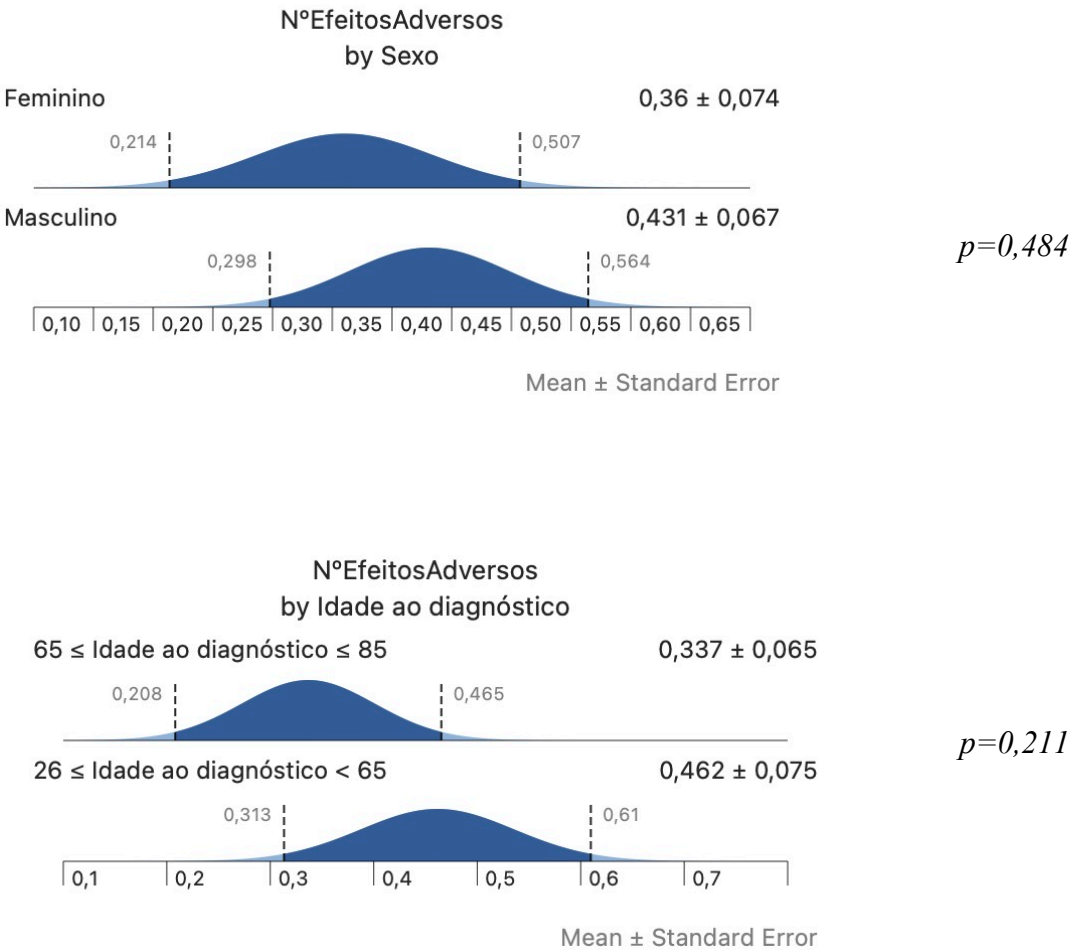


Gráfico 15 – DM de novo e descompensada e dose diária de corticoterapia no perioperatório

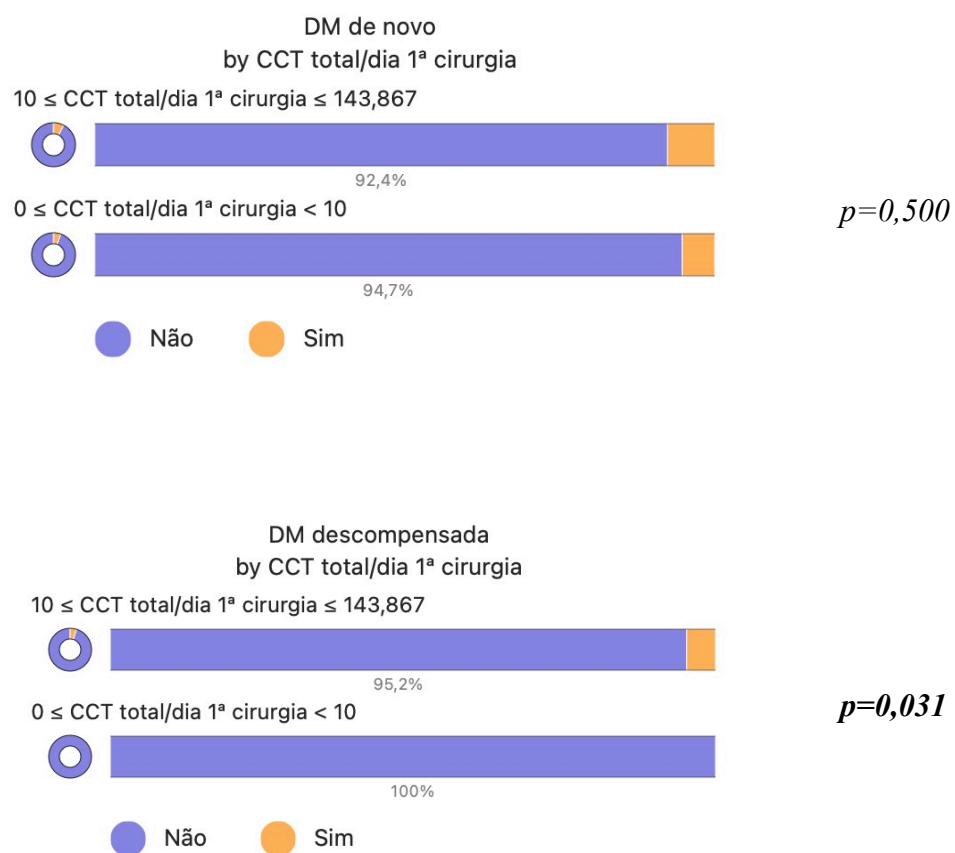


Gráfico 16 – Síndrome de Cushing e corticoterapia na recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva

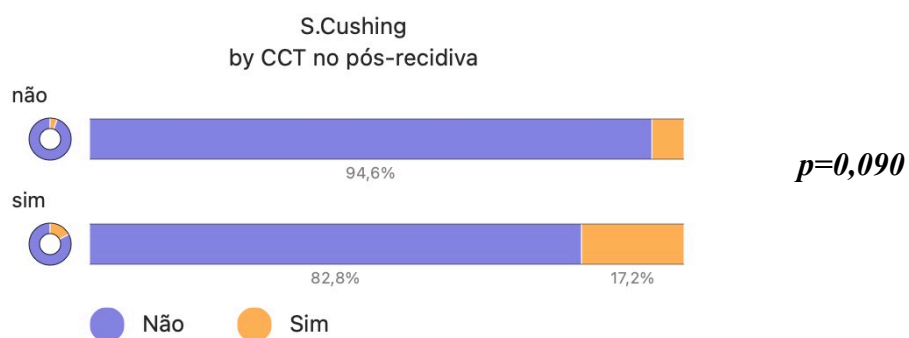
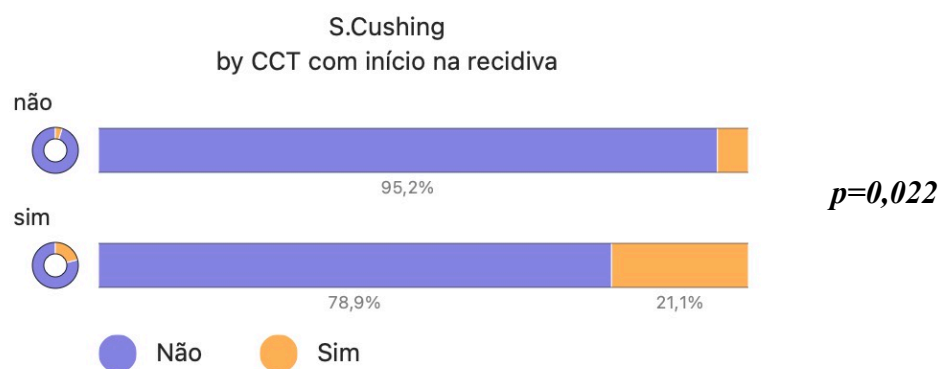
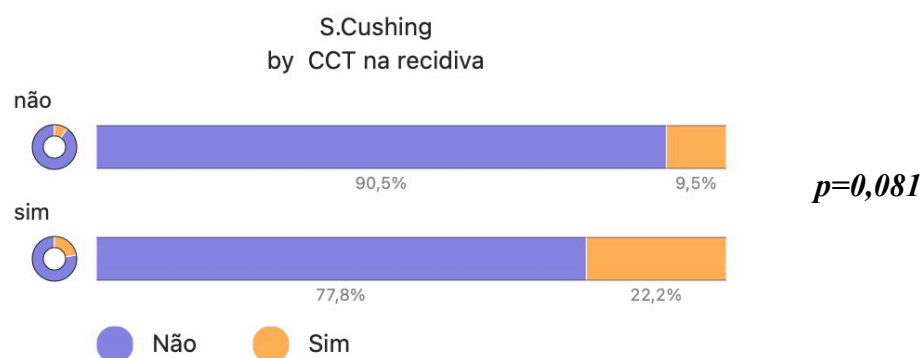


Gráfico 17 –Infeções e dose diária de corticoterapia no peri-operatório

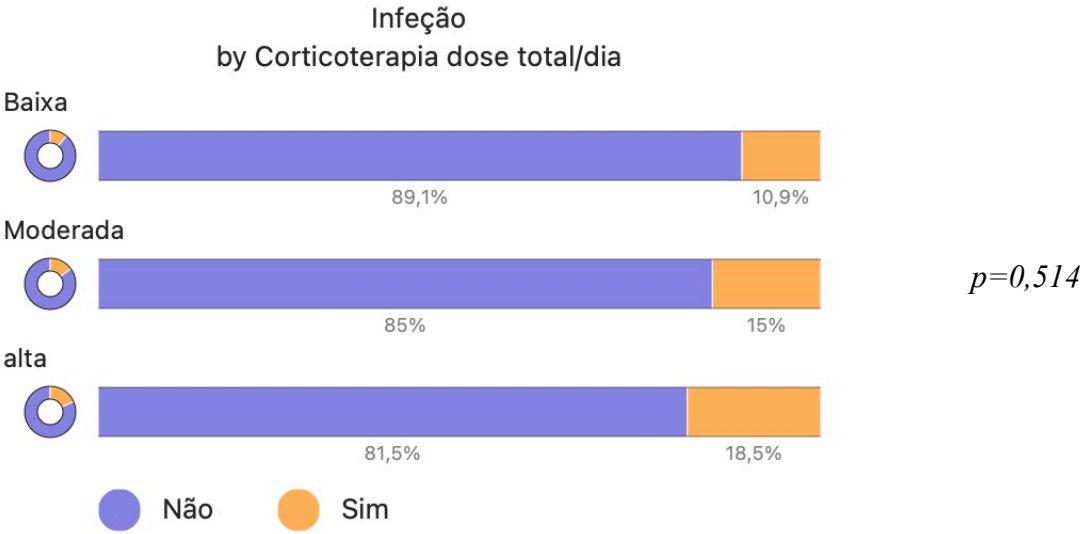


Gráfico 18 – Intervenção cirúrgica inicial e PFS e OS

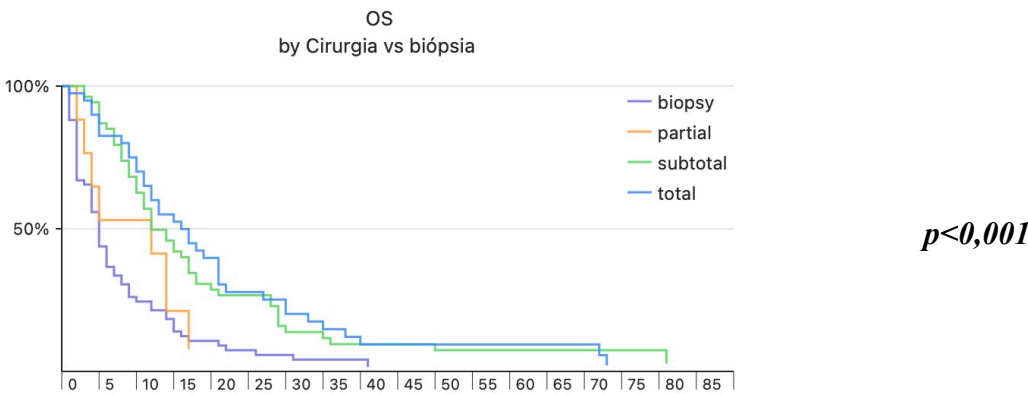
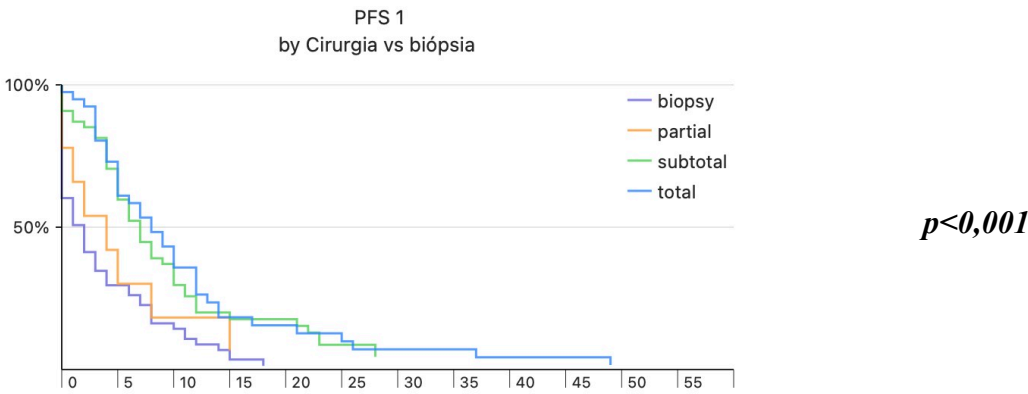
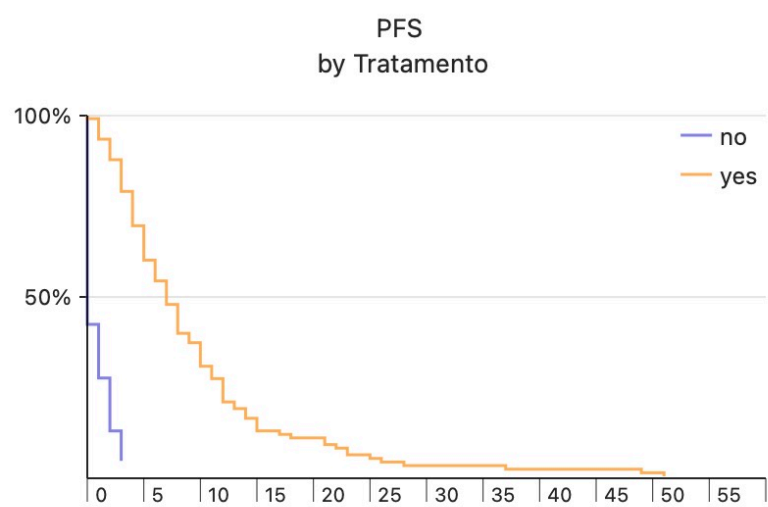
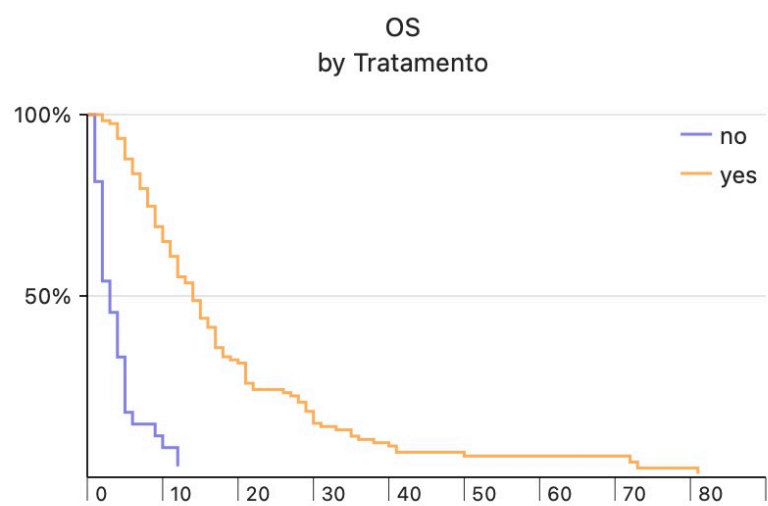


Gráfico 19 – Tratamento complementar e PFS e OS

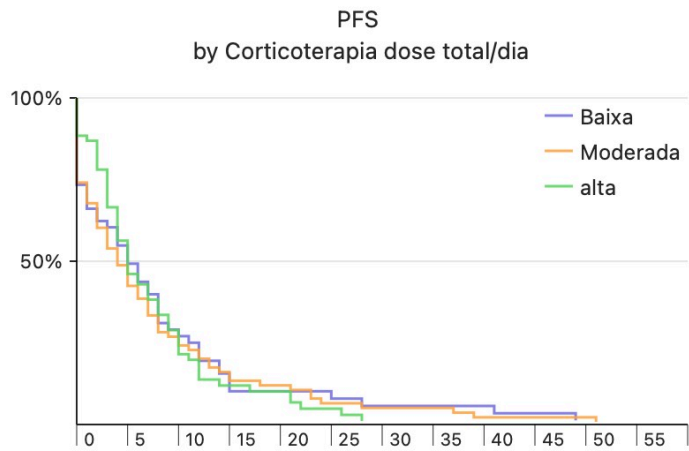


$p<0,001$

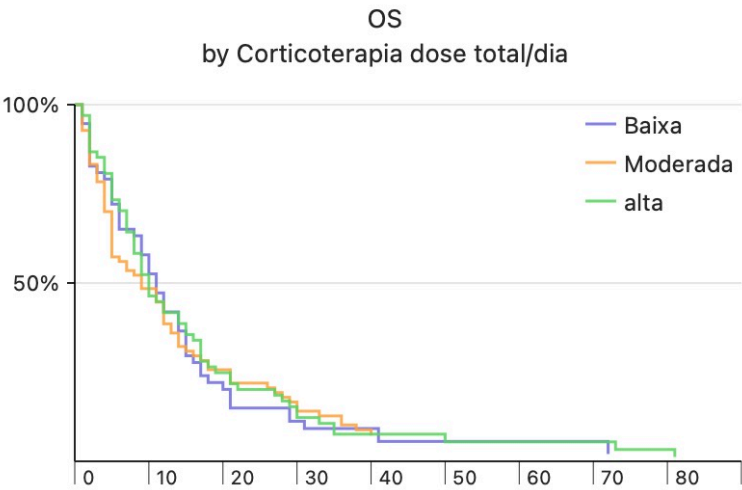


$p<0,001$

Gráfico 20 – Dose diária de corticoterapia no peri-operatório e PFS e OS

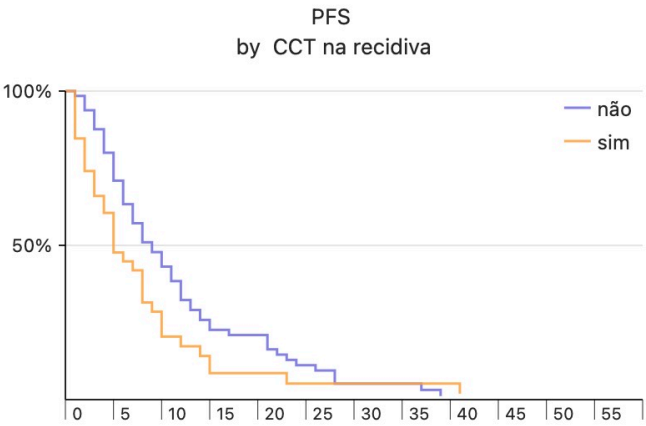


$p=0,961$

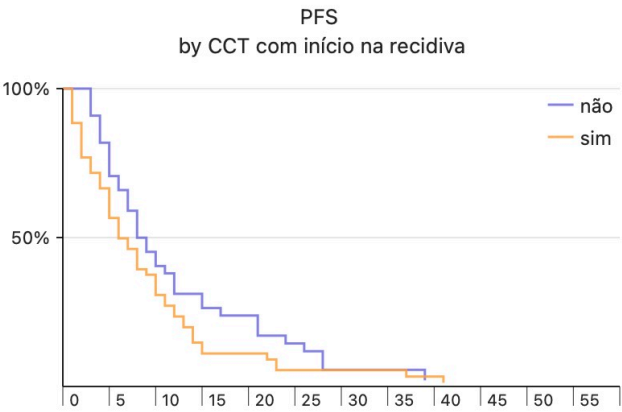


$p=0,911$

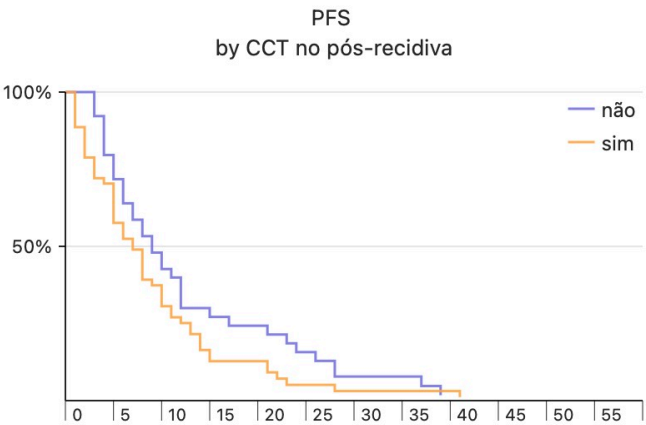
Gráfico 21 – Corticoterapia à data da recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva e PFS



$p<0,001$



$p<0,001$



$p<0,001$

Gráfico 22 – Corticoterapia à data da recidiva, com início na recidiva e no pós-recidiva e OS

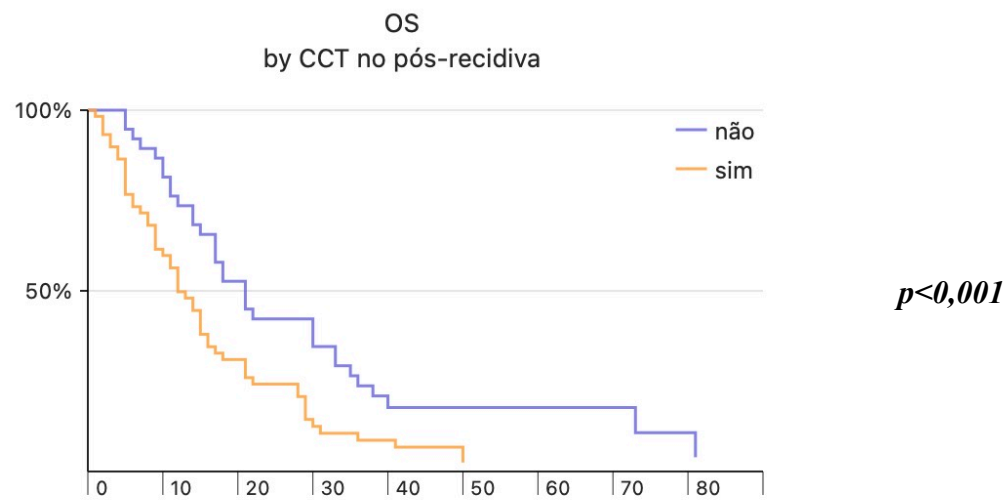
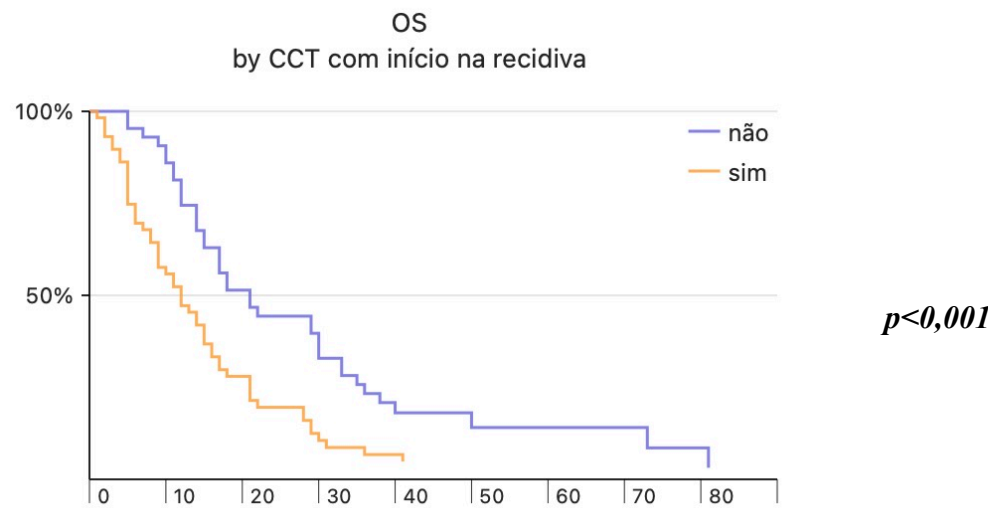
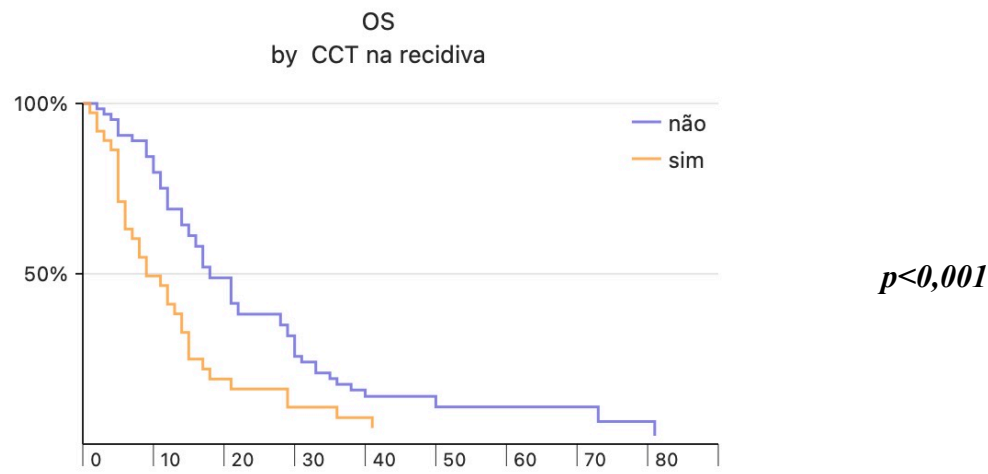


Gráfico 23 – Dose diária de corticoterapia no pós-operatório e corticoterapia na radioterapia e OS e PFS

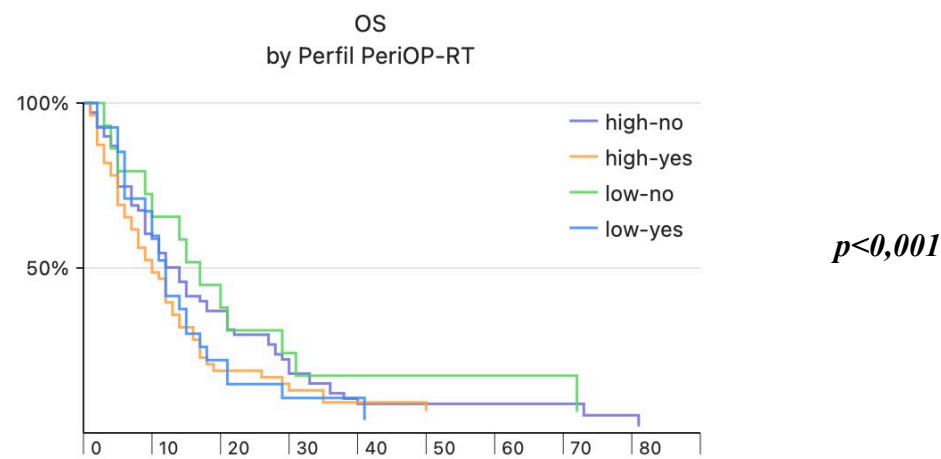
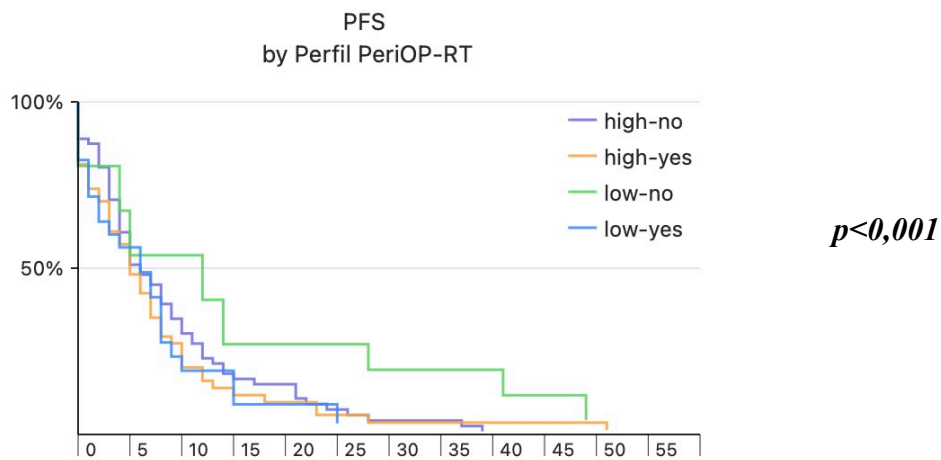


Gráfico 24 – Sobrevivência global e perfis de utilização de corticoterapia no perioperatório e na radioterapia

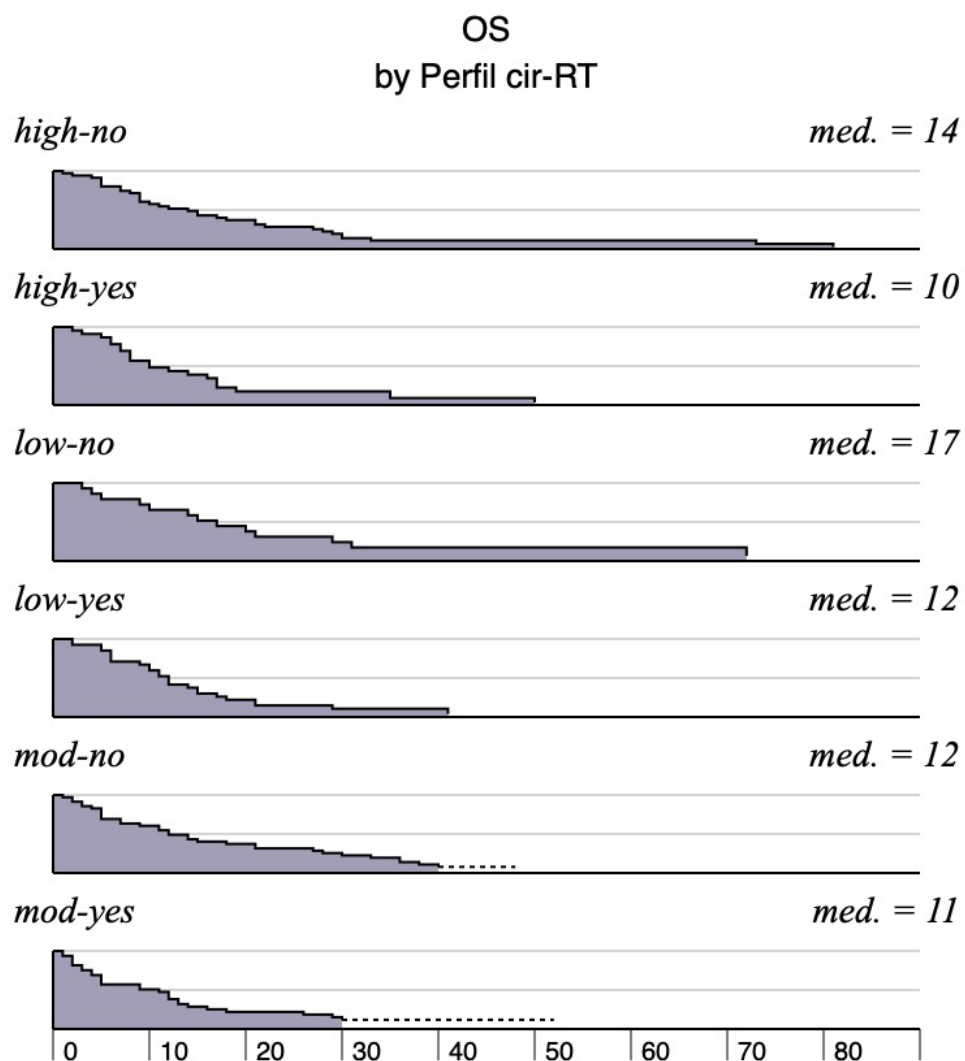
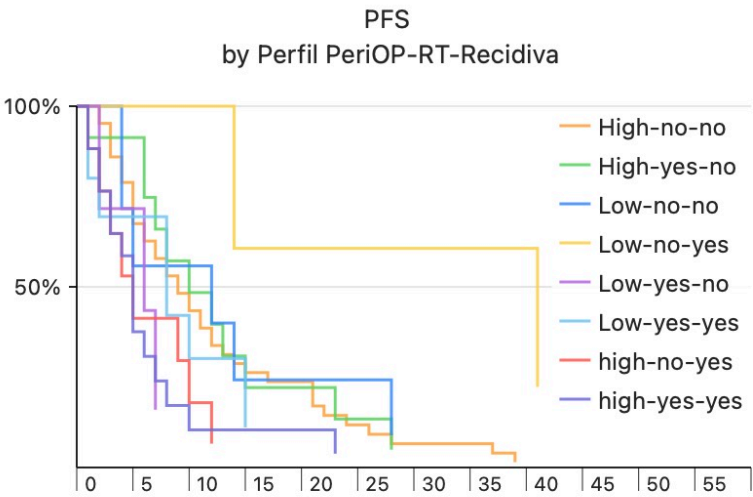
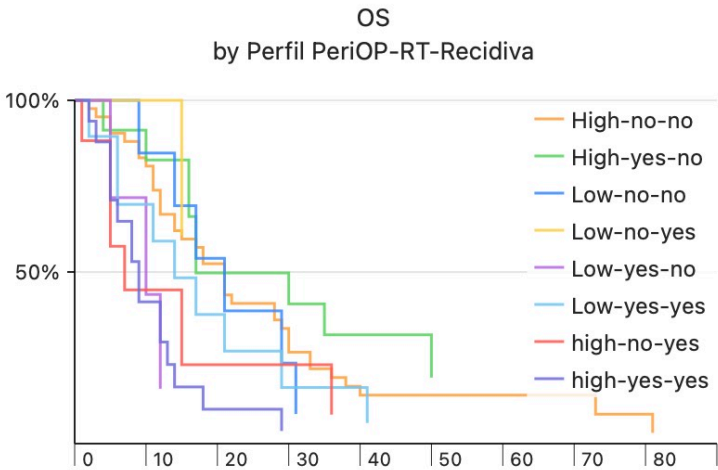


Gráfico 25 – Dose diária de corticoterapia no pós-operatório, corticoterapia na radioterapia e na recidiva e OS e PFS



p<0,001



p<0,001

Gráfico 26 – Sobrevivência global e perfis de utilização de corticoterapia no perioperatório, na radioterapia e na recidiva

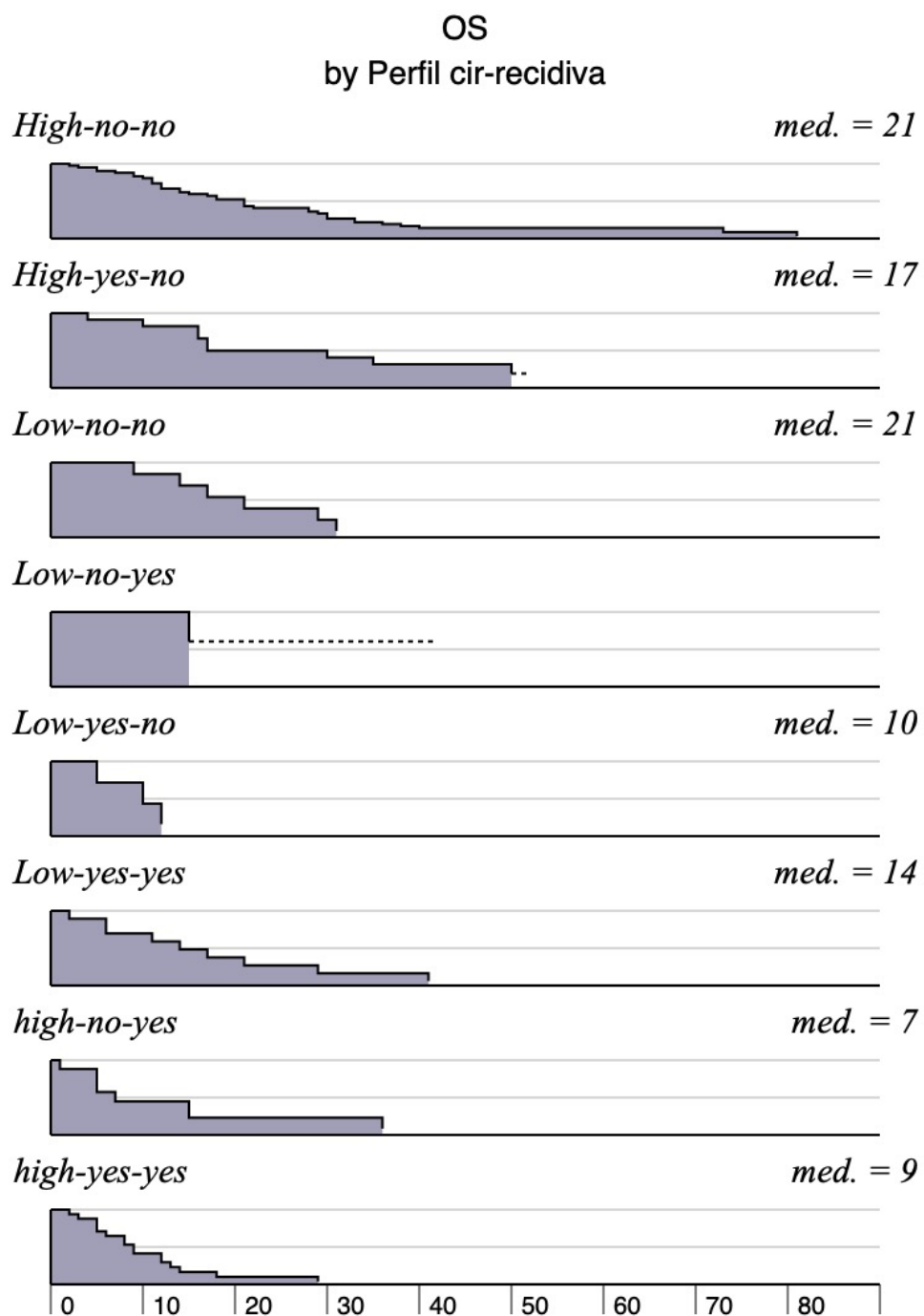
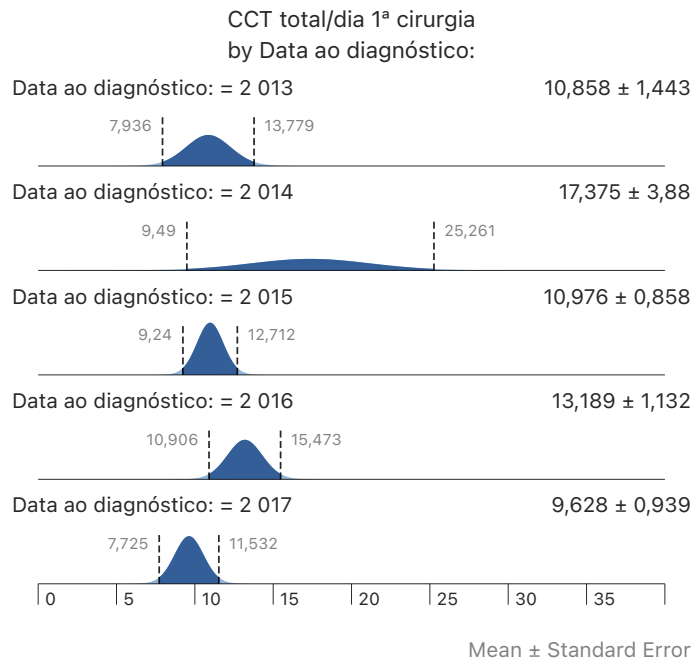
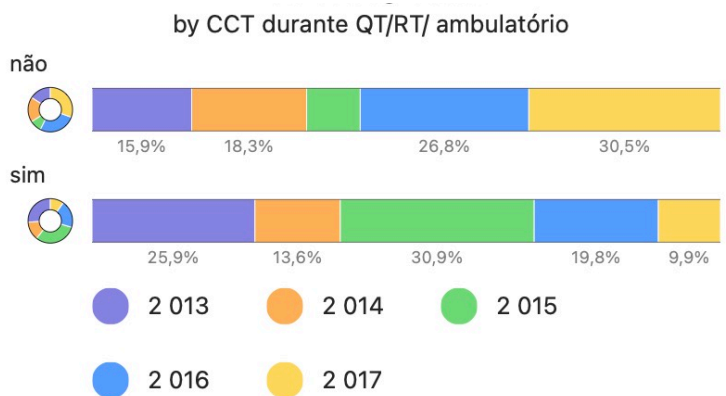


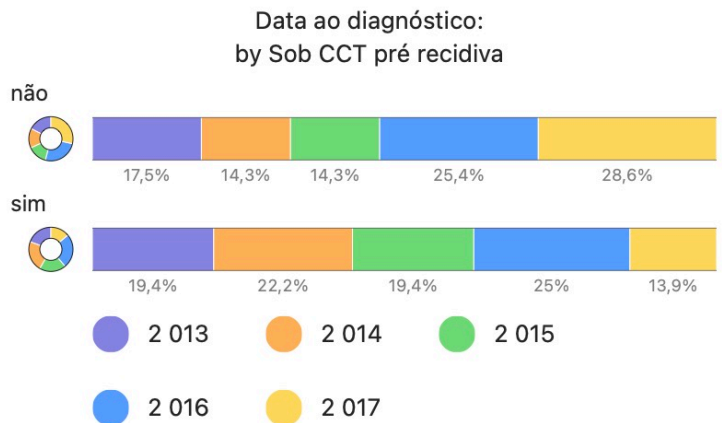
Gráfico 27 – Evolução do uso de corticoterapia nos doentes diagnosticados com glioblastoma entre os anos 2013 e 2017



p=0,057



p<0,001



p=0,494

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lah Turnšek, T., Jiao, X., Novak, M., Jammula, S., Cicero, G., Ashton, A. W., Joyce, D., & Pestell, R. G. (2021). An Update on Glioblastoma Biology, Genetics, and Current Therapies: Novel Inhibitors of the G Protein-Coupled Receptor CCR5. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4464. <https://doi.org/10.3390/ijms22094464>
2. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319. PMID: 24193082.
3. Dubinski, D., Hattingen, E., Senft, C., Seifert, V., Peters, K. G., Reiss, Y., Devraj, K., & Plate, K. H. (2019). Controversial roles for dexamethasone in glioblastoma - Opportunities for novel vascular targeting therapies. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(8), 1460–1468. <https://doi.org/10.1177/0271678X19859847>
4. Cenciarini, M., Valentino, M., Belia, S., Sforza, L., Rosa, P., Ronchetti, S., ... & Pessia, M. (2019). Dexamethasone in glioblastoma multiforme therapy: mechanisms and controversies. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 65.
5. Tieu M, Lovblom L, Mc Namara M, et al. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;124(1):119–126.
6. Hui, C. Y., Rudra, S., Ma, S., Campian, J. L., & Huang, J. (2019). Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*, 143(1), 129-136.
7. Wong, E. T., Wu, J. K., & Wen, P. Y. (2020). Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. *U: UpToDate, Loeffler JS, Wen PJ. UpToDate [Internet]*.
8. Kostopoulou, O. N., Mohammad, A. A., Bartek Jr, J., Winter, J., Jung, M., Stragliotto, G., ... & Landázuri, N. (2018). Glucocorticoids promote a glioma stem cell-like phenotype and resistance to chemotherapy in human glioblastoma primary cells: Biological and prognostic significance. *International Journal of Cancer*, 142(6), 1266-1276
9. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 2016; 139: 1458–1471.
10. Ryken, Timothy C MD, MS;; Kuo, John S MD, PhD; Prabhu, Roshan S MD, MS; Sherman, Jonathan H MD; Kalkanis, Steven N MD; Olson, Jeffrey J MD Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the

11. Chakrabarti, I., Cockburn, M., Cozen, W., Wang, Y. P., & Preston-Martin, S. (2005). A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(12), 2798-2806.
12. Wong, E. T., Wu, J. K., & Wen, P. Y. (2020). Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. *U: UpToDate, Loeffler JS, Wen PJ. UpToDate [Internet]*.
13. Wykes V, Zisakis A, Irimia M, Ughratdar I, Sawlani V, Watts C. Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021 Jan;82(1):75-86. doi: 10.1055/s-0040-1701635. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33049795
14. Bruna, J., Miró, J., & Velasco, R. (2013). Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(3), 333-344
15. Seidel, C., Dörner, N., Osswald, M., Wick, A., Platten, M., Bendszus, M., & Wick, W. (2011). Does age matter?-A MRI study on peritumoral edema in newly diagnosed primary glioblastoma. *BMC cancer*, 11(1), 1-8.
16. Iorgulescu, J. B., Gokhale, P. C., Speranza, M. C., Eschle, B. K., Poitras, M. J., Wilkens, M. K., Soroko, K. M., Chhoeu, C., Knott, A., Gao, Y., Lim-Fat, M. J., Baker, G. J., Bonal, D. M., Nguyen, Q. D., Grant, G., Ligon, K. L., Sorger, P. K., Chiocca, E. A., Anderson, A. C., Kirschmeier, P. T., ... Reardon, D. A. (2021). Concurrent Dexamethasone Limits the Clinical Benefit of Immune Checkpoint Blockade in Glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 27(1), 276–287. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2291>
17. Shields LBE, Shelton BJ, Shearer AJ, et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 2015; 10: 222.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

