

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE –
MESTRADO E DOUTORADO**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE

Erika Barreto Knod

**RELAÇÃO DOS POLIMORFISMOS NOS *GENES P2RX7,*
TERT E *EGFR* NA PROGRESSÃO E SOBREVIDA DE PACIENTES
COM GLIOMA**

Santa Cruz do Sul 2026

CIP - Catalogação na Publicação

Knod, Erika

RELAÇÃO DOS POLIMORFISMOS NOS GENES P2RX7, TERT E EGFR NA
PROGRESSÃO E SOBREVIDA DE PACIENTES COM GLIOMA / Erika Knod. –
2026.

118f. : il.

Dissertação (Mestrado em Promoção da Saúde) – Universidade de
Santa Cruz do Sul, 2026.

Orientação: Profa. Dra. Andreia Valim.

Coorientação: Profa. Dra. Lia Possuelo.

1. Glioma. 2. Polimorfismo de Nucleotídeo Único.. 3.
Genética. 4. Neoplasias do Sistema Nervoso Central. I. Valim,
Andreia. II. Possuelo, Lia. III. Título.

Erika Barreto Knod

**RELAÇÃO DOS POLIMORFISMOS NOS GENES *P2RX7*,
TERT E *EGFR* NA PROGRESSÃO E SOBREVIDA DE PACIENTES
COM GLIOMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Promoção da Saúde – Mestrado, Área de Concentração em Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Biodinâmica Humana, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Andréia Rosane de Moura Valim
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lia Gonçalves Possuelo
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elizandra Braganhol

Banca Examinadora

Dr^ª Andréia Rosane de Moura Valim
Professora Orientadora - UNISC

Dr^ª Lia Gonçalves Possuelo
Coorientadora- UNISC

Dr Alexandre Rieger
Professor Examinadora – UNISC

Dr^ª Marilu Fiegenbaum
Professora Examinadora externa– Universidade Federal de Ciências da Saúde

Santa Cruz do Sul, 2026

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço aos meus pais, Tatiane e Dário, por terem me proporcionado o maior privilégio que alguém pode receber: o acesso ao conhecimento. Nunca mediram esforços em relação à minha educação e sempre foram meus exemplos como pessoas e profissionais. Tudo o que sou e conquisto tem como base os valores e o incentivo que recebi de vocês.

Agradeço também às minhas amigas pesquisadoras. À Franciele, por ter sido a maior incentivadora a ingressar no mestrado. À Nayanna, que esteve ao meu lado desde os tempos da iniciação científica e que, anos depois, retornou à universidade compartilhando novamente essa jornada. Foram vocês que ouviram minhas angústias, minhas frustrações e também contribuíram de forma prática e afetiva durante todo esse processo.

À Samantha e à Eduarda, colegas que hoje tenho o privilégio de chamar de amigas. Talvez nossos laços tenham se fortalecido ao compartilharmos a mesma orientadora e o mesmo grupo de pesquisa, mas, acima de tudo, foi a parceria e o apoio de vocês que tornaram esses dois anos mais leves. Juntas, enfrentamos desafios e superamos cada obstáculo que surgiu ao longo do caminho.

Um agradecimento especial às minhas orientadoras. À professora Andréia Valim, com quem já tinha contato há anos, mas foi durante o mestrado que construímos uma proximidade maior. Sou grata por sua orientação presente, pelas discussões sempre enriquecedoras, pelas reuniões cuidadosas e pelo olhar crítico que contribuiu significativamente para o amadurecimento deste trabalho. Sua capacidade de conciliar excelência acadêmica com disponibilidade e organização é uma inspiração.

À minha coorientadora, professora Lia Possuelo, que me acolheu em 2020 ao me selecionar para a bolsa de iniciação científica, abrindo portas para um universo de conhecimento que eu sequer imaginava alcançar. Ao longo desses anos, foi mais do que orientadora: muitas vezes foi mãe, percebendo minhas dificuldades/angústias mesmo quando eu tentava disfarçá-las. Seu senso crítico, clareza e dedicação à formação de seus orientandos foram fundamentais para minha trajetória acadêmica. Sou imensamente grata por ter sido orientada por duas grandes referências na pesquisa.

À professora Elizandra Braganhol, que topou integrar o projeto, mesmo sem me conhecer inicialmente. Após nossa aproximação, minha admiração apenas cresceu, tanto por

sua competência científica quanto por sua generosidade. Agradeço também aos seus bolsistas que me receberam de braços abertos e contribuíram de maneira essencial para a realização das etapas experimentais.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro por meio da concessão da bolsa de fomento, fundamental para a realização deste mestrado. O investimento na formação de pesquisadores representa um compromisso com o desenvolvimento científico e educacional do país.

Por fim, dedico este título ao meu pai, Dário Knod, que infelizmente não estará presente para ver a finalização deste ciclo, mas que foi, desde o primeiro momento, quem mais se orgulhou e acreditou em mim. Foi por ele que encontrei forças para continuar nos momentos em que pensei em desistir. Sua presença, ensinamentos e amor permanecem como parte essencial de tudo o que conquisto.

RESUMO

Introdução: Gliomas são tumores do sistema nervoso central com alta letalidade, influenciados por fatores clínicos e moleculares. Polimorfismos nos genes *P2RX7*, *TERT* e *EGFR* têm sido investigados como potenciais marcadores prognósticos. **Objetivo geral:** Avaliar a relação dos polimorfismos nos genes *P2RX7*, *TERT* e *EGFR* com a progressão e a sobrevida de pacientes com glioma. **Manuscrito 1:** Estudo observacional retrospectivo de coorte com 44 pacientes diagnosticados entre 2018 e 2023. Foram analisados os SNPs rs3751143 e rs201921967 (*P2RX7*), rs2736100 (*TERT*) e rs2853669, rs4947986 e rs845552 (*EGFR*). A sobrevida global foi avaliada por curvas de Kaplan–Meier e regressão de Cox. **Resultados:** A maioria dos polimorfismos não apresentou associação significativa com a sobrevida. O SNP *TERT* rs2736100 associou-se a melhor prognóstico, com redução do risco de mortalidade no genótipo AC (HR = 0,200; IC95%: 0,064–0,623; p = 0,005). **Manuscrito 2:** Na mesma coorte, avaliou-se a associação entre sintomas clínicos ao diagnóstico e sobrevida. A paresia bilateral manteve associação independente com pior prognóstico (HR = 4,449; IC95%: 1,043–18,983; p = 0,044). **Resultados:** A paresia bilateral mostrou-se marcador clínico independente de pior sobrevida, reforçando a importância da avaliação neurológica na estratificação prognóstica. **Considerações finais:** Os achados indicam que o polimorfismo rs2736100 do gene *TERT* pode atuar como marcador prognóstico em gliomas, associando-se a melhor sobrevida, enquanto a paresia bilateral ao diagnóstico mostrou-se fator clínico independente de pior prognóstico. Em conjunto, os resultados reforçam a importância da integração entre marcadores moleculares e avaliação clínica na estratificação de risco desses pacientes, sendo necessários estudos com maior amostra para confirmação.

Palavras-chave: Glioma; Polimorfismo de Nucleotídeo Único; Neoplasias do Sistema Nervoso Central; Genética.

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are central nervous system tumors with high lethality, influenced by clinical and molecular factors. Polymorphisms in the P2RX7, TERT, and EGFR genes have been investigated as potential prognostic markers. **General objective:** To evaluate the relationship between polymorphisms in the P2RX7, TERT, and EGFR genes and the progression and survival of patients with glioma. **Manuscript 1:** Retrospective observational cohort study including 44 patients diagnosed between 2018 and 2023. The SNPs rs3751143 and rs201921967 (P2RX7), rs2736100 (TERT), and rs2853669, rs4947986, and rs845552 (EGFR) were analyzed. Overall survival was assessed using Kaplan–Meier curves and Cox regression. **Results:** Most polymorphisms showed no significant association with survival. The TERT rs2736100 SNP was associated with better prognosis, with reduced mortality risk in the AC genotype (HR = 0.200; 95% CI: 0.064–0.623; p = 0.005). **Manuscript 2:** In the same cohort, the association between clinical symptoms at diagnosis and survival was evaluated. Bilateral paresis remained independently associated with worse prognosis (HR = 4.449; 95% CI: 1.043–18.983; p = 0.044). **Results:** Bilateral paresis was identified as an independent clinical marker of poorer survival, reinforcing the importance of neurological assessment in prognostic stratification. **Final considerations:** The findings indicate that the TERT rs2736100 polymorphism may act as a prognostic marker in gliomas, being associated with improved survival, while bilateral paresis at diagnosis was identified as an independent clinical factor of worse prognosis. Together, the results reinforce the importance of integrating molecular markers and clinical evaluation in risk stratification of these patients, and further studies with larger samples are needed for confirmation.

Keywords: Glioma; Single Nucleotide Polymorphism; Central Nervous System Neoplasms; Genetics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
BHE	Barreira Hematoencefálica
CAR-T	Receptor Quimérico de Antígeno ao linfócito T
CBTRUS	Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
EGFRvIII	Variante III do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
EGFS	Sistema do Fator de Crescimento Epidérmico
GBM	Glioblastoma
GICS	Células Iniciadoras de Glioma
GSCS	Células-Tronco de Glioma
IDH	Isocitrato desidrogenase
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISCMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
MGMTO-6-metilguanina-DNA metiltransferase	
OMS	Organização Mundial da Saúde
P2RX7	Receptor Purinérgico P2X7
RNA	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNPs	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SVZ	Zona Subventricular
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TERT	Transcriptase Reversa da Telomerase
TMZ	Temozolomida
UFSCPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UNISC	Universidade de Santa Cruz do Sul

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. DA EPIDEMIOLOGIA A CARACTERIZAÇÃO DOS GLIOMAS.....	14
2.1. Epidemiologia.....	14
2.2. Classificação dos Gliomas pela Organização Mundial da Saúde.....	16
2.3. Etiologia, Sintomas e Diagnóstico	17
2.4. Tratamento e Resistência.....	19
2.5. Sobrevida e Prognóstico	22
2.6. Alterações Moleculares	23
2.6.1. Gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (<i>EGFR</i>)	26
2.6.2. Gene da transcriptase reversa da telomerase (<i>TERT</i>)	27
2.6.3. Receptor Purinérgico <i>P2X7</i> (<i>P2RX7</i>)	28
2.7. Interdisciplinaridade	29
2.8. Interconexão do projeto com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável 29	
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo geral	31
3.2. Objetivos específicos.....	31
4. PRODUTOS BIBLIOGRÁFICOS, TÉCNICOS E/OU TECNOLÓGICOS.....	32
4.1. MANUSCRITO 1- Association of <i>P2RX7</i> , <i>TERT</i> , and <i>EGFR</i> gene polymorphisms with overall survival in glioma patients from southern Brazil	32
4.2. MANUSCRITO 2- Association of Clinical Symptoms at Diagnosis with Overall Survival in Patients with Glioma	35

4.3. Capítulo de Livro.....	38
5. CONCLUSÕES GERAIS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
5.1. Conclusões Gerais	45
5.2. Considerações Finais	45
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	47
7. NOTA À IMPRENSA	48
8. RELATÓRIO DE CAMPO.....	49
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS.....	64
ANEXO A- Parecer aprovação comitê de ética em pesquisa	64
ANEXO B- Cópia das normas revista Journal of Molecular Neurobiology (manuscrito 1).....	68
ANEXO C- Cópia das normas revista Journal of Neuro-Oncology (manuscrito2).	69

APRESENTAÇÃO

Sou Erika Barreto Knod, biomédica formada pela Universidade de Santa Cruz do Sul. Durante os quatro anos da graduação, atuei como bolsista de iniciação científica, experiência que me proporcionou vivências práticas em laboratório e participação ativa em pesquisas. Nesse período, também contribuí para o diagnóstico da Covid-19, experiência que ampliou meu contato com a pesquisa científica e me fez olhar essa área com muito interesse.

Ao ingressar no mestrado, conciliei as atividades acadêmicas com minha atuação como patologista clínica, área cujo propósito central é auxiliar no diagnóstico e na previsão de doenças por meio de análises laboratoriais, um objetivo que se aproxima diretamente da proposta do meu projeto de pesquisa. As pesquisas sobre câncer sejam abundantes, essa pesquisa foi bastante desafiadora pois escolhi investigar um grupo de tumores sobre o qual eu tinha pouco conhecimento prévio: os gliomas, cânceres que acometem o sistema nervoso central. A busca pela literatura revelou uma falta de estudos nacionais sobre o tema, reforçando a necessidade de ampliar as pesquisas, especialmente considerando a diversidade genética da nossa população. Nesse contexto, a presente dissertação integra a linha de pesquisa em Biodinâmica Humana e teve como objetivo responder à seguinte questão: qual a relação dos polimorfismos nos genes P2RX7, TERT e EGFR com a progressão e a sobrevida de pacientes com glioma?

O conteúdo desta dissertação está dividido em cinco partes: introdução, marco teórico e apresentação dos objetivos, geral e específicos; dois manuscritos, sendo o primeiro manuscrito intitulado “Associação dos polimorfismos dos genes P2RX7, TERT e EGFR com a sobrevida global em pacientes com glioma” e o segundo “Associação entre sintomas clínicos no diagnóstico e sobrevida global em pacientes com glioma”; conclusões gerais da dissertação; nota à imprensa, enfatizando alguns resultados da pesquisa; e, por último, o relatório de campo.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores do sistema nervoso central, embora não sejam consideradas neoplasias frequentes, são responsáveis por resultados adversos e baixo potencial terapêutico, representando um desafio significativo para a assistência à saúde. Dentre eles, podemos citar os gliomas, que são os tumores cerebrais malignos primários mais comuns em adultos. Podem ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso central, mas são encontrados principalmente no cérebro, surgindo no tecido glial (Ostrom et al., 2014).

No ano de 2022, os tumores cerebrais totalizaram 321 mil novos casos, representando aproximadamente 1,7% de todos os tumores malignos em adultos (Bray et al., 2024). Desses diagnósticos, 54% são glioblastomas, o tipo de glioma mais comum e agressivo (Ostrom, 2019; Urbańczyk et al., 2014). Globalmente, a taxa média de incidência de gliomas é de 3,4 casos por 100.000 habitantes, enquanto a do glioblastoma é de 3,19 por 100.000 habitantes, com a idade média de diagnóstico sendo 64 anos.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os gliomas são classificados em graus que variam de I a IV, com base em critérios histológicos e em características como a atividade mitótica e o aumento da malignidade (WHO, 2021). Dentre esses, o glioblastoma (GBM, classificado como grau IV pela OMS) é o tumor maligno mais comum do sistema nervoso central (SNC), sendo responsável por 49% de todos os gliomas (Schaff & Mellinghoff, 2023).

O tratamento para gliomas envolve a ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia e quimioterapia com temozolomida (Stupp et al., 2005). Apesar dessas terapias, a sobrevida média de pacientes com gliomas de alto grau é de apenas 14,6 meses. Isso se deve, em parte, à capacidade das células do glioma de proliferar e migrar, o que devido à ressecção incompleta pode levar à recorrência do tumor (Liu et al., 2023).

Apesar dos avanços na compreensão da biologia dos gliomas, isso não trouxe melhorias significativas nas terapias ou nos desfechos (Ghaseddin et al., 2020). Entender as alterações moleculares em gliomas é crucial para prospectar novas abordagens. Os genes EGFR, P2X7 e TERT foram selecionados neste estudo para investigação de sua associação com gliomas de diferentes graus.

O gene *EGFR*, localizado no cromossomo 7p12-13, codifica um receptor de tirosina quinase essencial para a sinalização e crescimento celular (Pham et al., 2006). Sua expressão em pacientes com glioblastoma está relacionada a piores resultados, mas os mecanismos pelos quais polimorfismos no *EGFR* contribuem para o desenvolvimento do glioma ainda não são bem compreendidos (Bieńkowski et al., 2013).

A atividade da telomerase é outro fator molecular significativo no desenvolvimento de gliomas, sendo uma característica comum nos tumores humanos. O gene *TERT* é frequentemente regulado positivamente, prevenindo o encurtamento dos telômeros e inibindo a apoptose e a senescência (Hanahan, Weinberg, 2011).

Embora o gene *P2RX7*, também conhecido como *P2X7*, não tenha sido amplamente explorado em estudos sobre gliomas, sabe-se que a expressão do receptor *P2X7* está presente em diversos tecidos e células do sistema nervoso central (SNC) (Sadovnick et al., 2017). A estimulação do receptor *P2X7* aumenta a proliferação de células de glioma e a viabilidade celular (Gehring et al., 2012). A ativação do receptor *P2X7* é responsável pela morte induzida por ATP em vários tipos de células, tornando os tumores mais sensíveis ao tratamento radioterápico quanto maior a presença do gene no tumor (Gehring et al., 2012).

Associações entre polimorfismos genéticos e gliomas já foram descritas, mas ainda há dificuldade na compreensão da progressão e sobrevida dos pacientes (Wang et al., 2015; Wu et al., 2023). Muitos desses estudos foram conduzidos principalmente em populações específicas como a chinesa, o que reforça a importância de investigar a população brasileira, dada sua diversidade genética e necessidade de dados comparativos. Fatores socioeconômicos e demográficos, como renda, acesso à saúde, idade e histórico familiar, também influenciam o prognóstico do glioblastoma, porém a relação entre esses fatores e polimorfismos genéticos específicos ainda requer mais investigação (Di Nunno et al., 2024). Com base nestes aspectos, o presente estudo aborda a seguinte questão: qual a relação dos polimorfismos nos genes *P2RX7*, *TERT* e *EGFR* na progressão e sobrevida em pacientes com glioma?

2. DA EPIDEMIOLOGIA A CARACTERIZAÇÃO DOS GLIOMAS

Os gliomas são os tumores intracerebrais primários mais comuns em adultos (Ohgaki; Kleihues, 2005). Apesar de sua baixa frequência em comparação com outros tipos de câncer, a sua causa exata ainda é pouco compreendida, o que complica o desenvolvimento de terapias eficazes (Yang et al., 2022). Atualmente, não há uma cura definitiva para gliomas malignos, tornando crucial o avanço na pesquisa para identificar novos tratamentos que possam prolongar a vida dos pacientes e melhorar sua qualidade de vida (Xie et al., 2016).

2.1.Epidemiologia

Os gliomas correspondem a 26% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC) e a 81% dos tumores malignos nessa região, com uma taxa de incidência variando entre 4,67 e 7,3 a cada 100.000 habitantes (Ostrom et al., 2019). Dentre esses, os gliomas de alto grau (grau III–IV) representam cerca de 85% de todos os gliomas, enquanto os de baixo grau (grau I–II) compõem o restante (Rasmussen et al., 2017).

Em cinco anos, a taxa de sobrevivência entre os grupos de gliomas diferem significativamente conforme o subtipo molecular e o grau de malignidade. Para os gliomas de alto grau (grau III-IV), a sobrevivência varia de 6,9%, indicando um prognóstico desfavorável. Em contraste, os gliomas de baixo grau (grau I-II) apresentam taxas de sobrevivência muito mais favoráveis podendo chegar em até 83,2% (Ostrom et al., 2023).

Gliomas de baixo grau afetam pacientes com uma idade média de 38 anos, enquanto gliomas de alto grau acometem pacientes com em média 65 anos (Price et al., 2025). A sobrevida média dos pacientes com gliomas de baixo grau é de cerca de 120 a 180 meses (Eckel-Passow et al., 2015). Já para gliomas de alto grau a sobrevida média para todos os pacientes, independentemente da idade, é de até 15 meses, mesmo com tratamento agressivo que inclui cirurgia, radiação e quimioterapia (Stupp et al., 2005;Shah et al., 2024).

O fator socioeconômico influencia diretamente na taxa de mortalidade, pacientes com baixa renda podem ter menos opções em termos de bens e serviços, bem como menor acesso a centros de oncologia ou acessibilidade de tratamentos/medicamentos. Outros fatores, incluindo desemprego e pobreza, também podem influenciar a qualidade da assistência médica desse grupo de pacientes (Li et al., 2024)

A incidência de todas as lesões cerebrais primárias e tumores do SNC é estimada entre 18 e 23 casos por 100.000 habitantes por ano, com variações conforme sexo, faixa

etária e região geográfica (Price et al., 2025). No Brasil foi estimado que o triênio 2023–2025 teria aproximadamente 11.490 novos casos de câncer no SNC por ano, sendo 6.110 em homens e 5.380 em mulheres, com taxas de incidência de 5,80 casos por 100 mil homens e 4,85 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Os gliomas têm uma média global de 3 a 4 casos por 100 mil habitantes por ano. No Brasil, essa taxa é superior à média mundial, alcançando cerca de 5,8 casos por 100.000 habitantes. Essa incidência é ainda maior na região Sul do país, onde atinge 8,54 casos por 100 mil homens e 7,12 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2023). Nos Estados Unidos, dados recentes do Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) indicam que a incidência média anual ajustada por idade de tumores primários malignos do SNC foi de 6,89 casos por 100.000 habitantes no período de 2017 a 2021. Nesse contexto, os gliomas corresponderam a aproximadamente 22,9% de todos os tumores primários do SNC, enquanto o glioblastoma representou cerca de 51,5% dos tumores malignos, confirmando seu papel predominante na carga global dessas neoplasias (CBTRUS, 2025).

No Brasil, dados recentes indicam um aumento progressivo nas notificações de gliomas de alto grau ao longo dos anos, com destaque para o impacto da idade no perfil epidemiológico. Segundo Silva et al. (2024), a incidência desses tumores aumenta de forma significativa após os 50 anos, atingindo seu pico até 65 anos. Esses achados sugerem que, na população brasileira, os gliomas malignos tendem a se manifestar em faixas etárias mais precoces quando comparados a países como os Estados Unidos, onde a maior incidência é observada entre 75 e 84 anos (Schaff; Mellinshoff, 2023). O estudo brasileiro também aponta maior prevalência da doença entre indivíduos do sexo masculino e entre pessoas autodeclaradas brancas, em comparação com outras etnias (Silva et al., 2024).

De forma consistente com dados internacionais, observa-se que a incidência de gliomas é aproximadamente 1,6 vezes maior em homens do que em mulheres e cerca de duas vezes maior em indivíduos caucasianos quando comparados a populações africanas e afro-americanas, sendo ainda menor em asiáticos e indígenas americanos (Tamimi; Juweid, 2017; van't Hek et al., 2023). Essas disparidades epidemiológicas têm sido atribuídas a uma combinação de fatores biológicos e genéticos, incluindo possíveis influências hormonais. Evidências sugerem que o estrogênio exerce efeito protetor, especialmente antes da menopausa, o que pode contribuir para a menor incidência observada em mulheres, além de diferenças genéticas associadas à suscetibilidade tumoral (Yin et al., 2024).

Ao analisar a distribuição geográfica dos números absolutos de casos no Brasil, observa-se uma heterogeneidade na prevalência entre as Unidades da Federação (UF) do

país, considerando a população brasileira conforme dados do IBGE de 2017. A prevalência por 100.000 habitantes em cada UF seguia a seguinte ordem decrescente: São Paulo (SP) registrou 3.027 casos ou 24,2% do total; Minas Gerais (MG) registrou 2.311 ou 18,5% do total e Rio Grande do Sul (RS) registrou 1.186 ou 9,5% do total (Silva et al., 2024). Além disso, a variação entre as UF foi principalmente atribuída ao acesso limitado aos serviços de neurologia e neurocirurgia (Silva et al., 2024).

2.2. Classificação dos Gliomas pela Organização Mundial da Saúde

O câncer é atualmente o principal problema de saúde pública no mundo, figurando como uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida. O impacto da incidência e da mortalidade por câncer está aumentando rapidamente no cenário mundial (Sung et al., 2021).

O cérebro e a medula espinhal formam SNC, e os tumores do SNC resultam do crescimento de células anormais nesses tecidos. O câncer do SNC representa de 1,4 a 1,8% de todos os tumores malignos no mundo, sendo que cerca de 88% desses tumores ocorrem no cérebro (INCA, 2023). Dentro desse contexto, os gliomas representam aproximadamente 42,8% das neoplasias do SNC (Desjardins et al., 2009; Salari et al., 2023).

Recentemente a 5ª edição da classificação de tumores do SNC da OMS alterou o diagnóstico patológico de gliomas de puramente histológico para um diagnóstico integrado e multicamadas com biomarcadores moleculares necessários para classificação mais adequada. Foi destacado que o status mutacional da isocitrato desidrogenase (IDH) é crucial para a avaliação dos gliomas de baixo grau. Gliomas com IDH-tipo selvagem são considerados de alto risco, pois suas características moleculares e clínicas se assemelham às do GBM. Por outro lado, glioblastomas com IDH mutante são semelhantes ao astrocitoma anaplásico, embora este último não esteja mais na classificação da OMS. Assim, o tratamento dos gliomas depende significativamente do diagnóstico e da classificação molecular (OMS, 2021).

Tumores de grau I, como os astrocitomas, têm baixa proliferação e podem ser curados com cirurgia. Já os oligodendrogliomas de grau II, embora de baixa proliferação, têm alta infiltração cerebral e atipia citológica, podendo progredir para graus mais malignos, como os oligoastrocitomas de grau III, que exibem características de malignidade, como alta atividade mitótica e anaplasia (WHO, 2021).

Os glioblastomas, atualmente definidos como glioblastoma, IDH-selvagem, grau 4, referem-se exclusivamente a gliomas difusamente infiltrativos que não apresentam mutação no gene IDH. Do ponto de vista histopatológico, esses tumores caracterizam-se tipicamente pela presença de necrose tumoral e/ou proliferação microvascular (WHO, 2021).

Essas neoplasias apresentam comportamento altamente agressivo, com rápida progressão clínica e prognóstico desfavorável, resultando em sobrevida média de aproximadamente 15 meses, mesmo com tratamento multimodal, configurando-se como um dos maiores desafios da oncologia contemporânea. Estima-se que representem cerca de 50% dos tumores primários malignos do sistema nervoso central (Komori, 2022).

2.3. Etiologia, Sintomas e Diagnóstico

Em relação à etiologia dos gliomas, alguns estudos sugerem que a exposição a carcinógenos ambientais e alimentares, como formaldeído, chumbo, arsênico e compostos nitrosos, pode aumentar o risco. No entanto, nenhum desses estudos identificou um fator claramente relacionado ao surgimento da doença (Ohgaki & Kleihues, 2005; Ostrowski et al., 2025). Em contraste, autores afirmam que dois fatores relativamente raros demonstraram influenciar o risco de glioma: a exposição a altas doses de radiação ionizante e mutações hereditárias em genes altamente penetrantes, os quais causam uma alta probabilidade de desenvolver doenças ou condições associadas a síndromes raras (Ostrowski et al., 2025).

Estudos indicam que os gliomas podem se desenvolver por três vias diferentes (Figura 1). Na primeira via, há uma mutação no gene IDH, seguida por mutações no TP53 e perda do fator ATRX, resultando em astrocitomas. Na segunda via, há a perda dos cromossomos 1p e 19q, formando oligodendrogliomas. Na terceira via, as células mantêm o IDH normal, mas acumulam várias alterações genéticas complexas, levando ao desenvolvimento de glioblastomas, que são astrocitomas de grau IV (Louis et al., 2021).

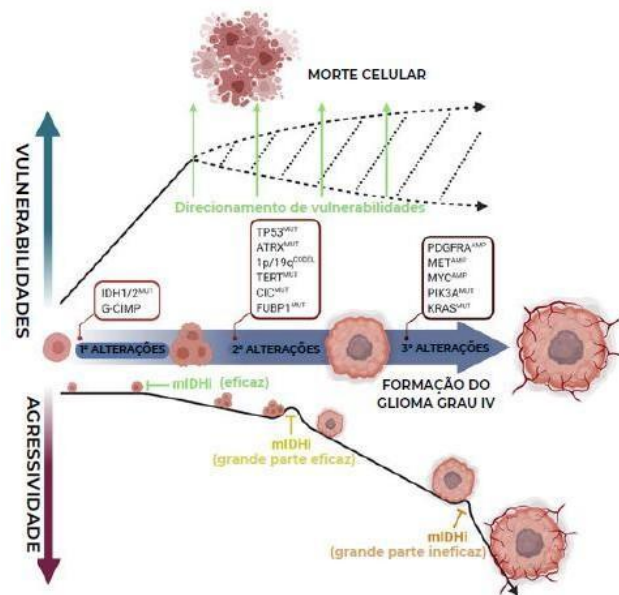


Figura 1. Etapas da Progressão de Gliomas Mutantes de IDH e vulnerabilidades seletivas

Fonte: adaptado de Kayabolen et al. (2021)

Os inibidores mutantes de IDH (mIDHi) são mais eficazes em gliomas de baixo grau, que apresentam apenas alterações genéticas primárias e secundárias. No entanto, esses inibidores têm eficácia limitada em glioblastomas secundários, onde surgem alterações terciárias mais complexas. A maioria das vulnerabilidades celulares ocorre logo após as mutações no gene IDH, tornando as terapias direcionadas a essas vulnerabilidades uma abordagem promissora para o tratamento de gliomas com mutações em IDH (Gatto et al., 2021).

A localização anatômica dos gliomas não só contribui para os sintomas, mas também influencia a escolha da abordagem cirúrgica e o prognóstico do paciente. O subtipo tumoral, os resultados clínicos e os padrões de crescimento do tumor frequentemente estão relacionados à sua localização (Steed et al., 2016).

Alguns pacientes com gliomas podem não apresentar sintomas ou apenas relatar dores de cabeça, o que leva a uma procura tardia por atendimento médico e, conseqüentemente, a um diagnóstico mais avançado e incidental (Boele et al., 2014) Quando os sintomas estão presentes, geralmente decorrem do aumento da pressão intracraniana e variam conforme a localização e o tamanho do tumor. Os sintomas mais frequentes incluem cefaleia, convulsões, mudanças de comportamento, náuseas, vômitos e perda de visão (Nayak; Reardon, 2017). Esses sintomas têm um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e podem influenciar as escolhas de tratamento (Weller et al., 2021; Wen et al., 2020)

O diagnóstico de gliomas malignos é realizado em pacientes cuja idade média no momento do diagnóstico é de aproximadamente 64 anos (Deltour et al., 2009; Ostrom et al., 2023) tendo como principal forma de diagnóstico a ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Esses estudos de imagem normalmente mostram uma massa que aumenta heterogeneamente com edema circundante. Glioblastomas tipicamente contém áreas centrais de necrose, possui paredes irregulares espessas, e está frequentemente cercado por edema vasogênico extenso além disso, diferentes graus de hemorragia são frequentemente observados (Pons-Escoda et al., 2024). Além das imagens, para um diagnóstico preciso da doença é necessário a biópsia do tumor, levando em consideração as características histopatológicas e moleculares (Schaff; Mellinshoff, 2023).

2.4. Tratamento e Resistência

A terapia padrão para gliomas recentemente diagnosticados inclui ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia e quimioterapia, com variações conforme o grau tumoral e o perfil molecular (Stupp 2005; Sanai & Berger, 2008). Em gliomas de baixo grau, especialmente aqueles com mutação em IDH, essa estratégia está associada à melhora significativa da expectativa de vida e ao controle da doença. Todavia, apesar de cada grau tumoral apresentar critérios prognósticos bem definidos que orientam a conduta clínica, a maioria dos gliomas de alto grau, permanece sem opções terapêuticas curativas, apresentando prognóstico desfavorável (Brat et al., 2018).

Stupp e colaboradores (2005) demonstraram um grande progresso farmacêutico para o manejo do GBM, combinando radioterapia e o agente alquilante temozolomida (TMZ) seguido de TMZ adjuvante. Este tratamento aumentou a mediana da sobrevida global de 12,1 até 15 meses em comparação com a dos pacientes que recebiam apenas radiação, radioterapia e terapia adjuvante com TMZ, tornando-se tratamento padrão para o tumor.

Apesar desse avanço, as decisões terapêuticas após a ressecção máxima segura do tumor dependem de múltiplos fatores clínicos e biológicos, incluindo a idade do paciente, o estado funcional, o status de metilação do promotor do gene MGMT e os objetivos do cuidado. Considerando os benefícios ainda limitados das terapias convencionais, as diretrizes da Rede Nacional Abrangente de Câncer (NCCN) recomendam fortemente a participação em ensaios clínicos para pacientes com bom estado funcional, independentemente da faixa etária (National Comprehensive Cancer Network, 2024).

A incurabilidade cirúrgica da maioria dos GBMs é sublinhada pela forma invasiva, difusa e mal definida desses tumores. Após a cirurgia, a radioterapia modulada ou guiada

por imagem é administrada, aumentando a sobrevida média de 3 para 12 meses. No entanto, a recorrência do tumor ocorre a partir de células tumorais invasivas que escaparam da remoção cirúrgica e evitaram a radiação letal, resultando em 90% dos tumores recorrendo no local da cirurgia (Jiang et al., 2020).

Ainda assim, as estratégias terapêuticas atuais para o tratamento de glioblastoma concentram-se predominantemente na redução da massa tumoral e no direcionamento as células-tronco de gliomas (GSCs). No entanto, a eliminação completa dos mesmos ainda requer mais estudos e testes, pois a quimioterapia/radioterapia juntamente com outras drogas ainda leva à recorrência de grau IV ou outros cânceres metastizados. Nesse sentido, terapias combinatórias, incluindo intervenções imunológicas e metabólicas, de acordo com terapias epigenéticas/genéticas, podem ser usadas para atingir GSCs, superando assim a heterogeneidade intratumoral e diminuindo os efeitos colaterais que acompanham a resposta aos medicamentos (Sahoo et al., 2024).

Um dos principais desafios na aplicação de terapias direcionadas para gliomas é a dificuldade em avaliar biomarcadores. A impossibilidade de realizar biópsias repetidas durante o tratamento torna difícil monitorar os efeitos iniciais do tratamento, o que, em outros tipos de tumores, serve como um guia valioso para ajustar a terapia conforme as características do tumor e do paciente. Dessa forma, no caso dos gliomas, o acompanhamento pós-tratamento é restrito às imagens radiológicas, que não são adequadas para medir os efeitos do tratamento em intervalos curtos, como a cada poucos dias (Ghiaseddin et al., 2020).

Mesmo que um medicamento quimioterápico consiga extravasar para o tecido tumoral, muitas vezes ele não consegue obter níveis terapêuticos nas células tumorais devido à regulação positiva das bombas de efluxo pelas células de gliomas (Robey et al., 2018). Além disso, regiões hipóxicas abundantes fornecem nichos perivasculares para células iniciadoras de glioma (GICs). Essas células autorrenováveis podem dar origem a tumores recorrentes que são potencialmente mais agressivos, uma vez que apresentam resistência tanto à radioterapia quanto à quimioterapia (Garnier et al., 2019).

Outros grandes desafios contínuos ao tratamento de gliomas de grau alto, incluem a sua ressecção incompleta, o alto grau de heterogeneidade genética e a administração de quimioterápicos através da barreira hematoencefálica (BHE) (Wu et al., 2021). A BHE é uma fronteira protetora entre o sistema circulatório e o espaço extracelular do SNC, composta principalmente por células endoteliais que formam uma barreira apertada ao longo da parede dos vasos sanguíneos. Essa barreira limita seletivamente a passagem de

compostos para o parênquima cerebral, dificultando a entrega eficaz de medicamentos ao cérebro (Daneman; Prat, 2015).

As imunoterapias, incluindo bloqueios de pontos de controle imunológico e terapias com células T CAR-T, mobilizam o sistema imunológico contra o GBM (Figura 2). Os raios e quimioterápicos, como a TMZ, interrompem a replicação do DNA em células tumorais de rápida divisão. Vacinas baseadas em antígenos associados a tumores e antígenos específicos de tumores estimulam respostas imunológicas direcionadas. Terapias com vírus oncolíticos, que utilizam vírus geneticamente modificados para combater o GBM, estão em desenvolvimento. Além disso, fitocompostos e exossomos derivados de células-tronco de glioma (GSC) estão sendo estudados por seus complexos papéis de sinalização. Essa abordagem multifacetada destaca a busca contínua por tratamentos eficazes para o GBM (Sahoo et al., 2024).

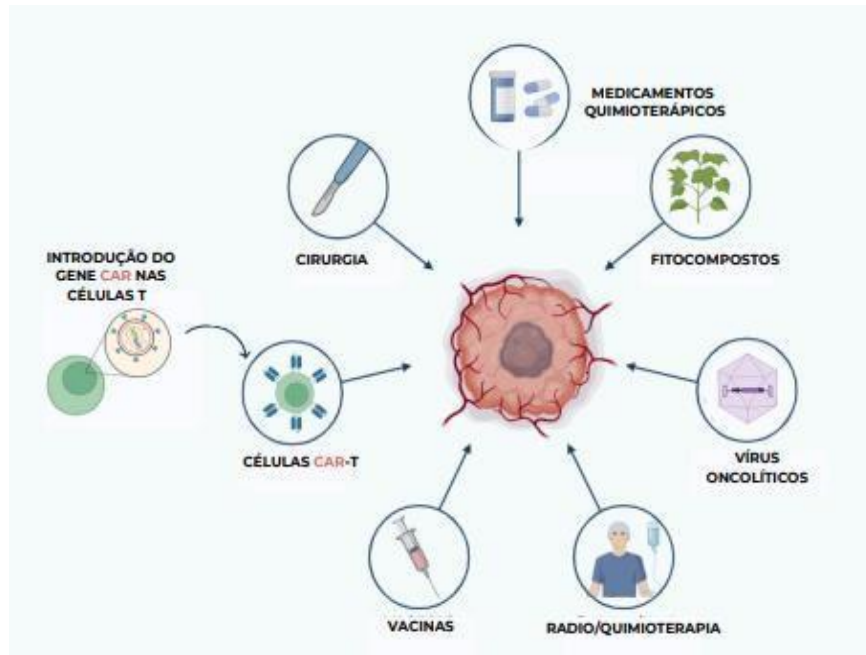


Figura 2. Terapias atuais para tratar o glioma de grau IV (GBM).

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

A O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) é uma enzima que corrige danos no DNA transferindo um grupo químico de volta à guanina. Quando o gene que codifica a MGMT está silenciado devido à metilação do seu promotor, a enzima não é produzida (Hegi et al., 2008). Isso faz com que os tumores se tornem mais sensíveis ao tratamento com agentes alquilantes, como o TMZ (temozolomida). Esse silenciamento pode prever uma resposta melhor ao TMZ, especialmente em pacientes mais velhos (Esteller et al., 2000). A partir dessa enzima é predisposto uma resposta terapêutica melhorada ao agente alquilante TMZ, especialmente em pacientes idosos (Stupp *et al.*, 2005). Contudo, encontra-se em 40% dos pacientes idosos com

glioma maligno, semelhante à porcentagem encontrada em pacientes mais jovens (Brandes; Franceschi, 2011).

A resistência terapêutica é crucial no tratamento do GBM, que se caracteriza como um tumor altamente agressivo e resistente comparado com os demais da classificação. O rápido avanço das descobertas genômicas, epigenéticas e proteômicas provavelmente integrará essas informações moleculares e histológicas na prática clínica, aprimorando o diagnóstico, o prognóstico, a resposta à terapia e a entrega de tratamentos mais especializados e direcionados (Agnihotri et al., 2013). Mas, para isso, será necessária uma melhor compreensão das diferenças biológicas entre as células-tronco normais e as cancerígenas (Wen; Kesari, 2008).

2.5. Sobrevida e Prognóstico

Diversos fatores afetam o tempo de sobrevida e o prognóstico dos pacientes, após o diagnóstico de gliomas, incluindo a idade do paciente, a extensão da ressecção, o grau histológico do tumor e o tratamento adjuvante (Wang et al., 2019). A idade é um fator de risco importante para prever o prognóstico, com correlação significativa com uma menor sobrevida livre de doença e global, especialmente em pacientes com mais de 50-60 anos (Ohgaki e Kleihues, 2005; Weller et al., 2020).

A idade avançada é o fator prognóstico mais importante para pacientes com glioma, uma vez que eles frequentemente não recebem o tratamento padrão. Após o diagnóstico, pacientes mais velhos apresentam uma expectativa de vida menor e são frequentemente considerados candidatos inadequados para cirurgia devido a uma escala de performance (ECOG) mais baixa e comorbidades adicionais. Como resultado, é comum observar uma propensão para tratamentos mais curtos nesses pacientes (Santos et al., 2019).

É importante considerar que pessoas com menos acesso a cuidados médicos podem ter uma menor probabilidade de receber o tratamento trimodal completo, resultando em desfechos mais negativos. Portanto, as diferenças nos resultados de sobrevivência estão mais relacionadas à falta de acesso a cuidados de saúde de qualidade do que ao nível socioeconômico em si (Ramapriyan et al., 2024).

Um estudo investigou a relação entre o tipo de seguro de saúde e a sobrevida global em pacientes com glioma de alto grau nos Estados Unidos. Os resultados mostraram que pacientes sem seguro e aqueles com seguro Medicaid tiveram uma sobrevida global mais curta em comparação com os segurados por planos não Medicaid (Rong et al., 2016). Embora existam diferenças entre os sistemas de saúde brasileiro e americano, o tipo de seguro médico, ou a falta

dele, pode influenciar os resultados de sobrevida no Brasil de forma semelhante (Moraes *et al.*, 2015).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por oferecer cobertura universal de saúde. No entanto, devido às crises econômicas e políticas em curso e à fragilidade do sistema, existem enormes diferenças regionais no acesso a instalações de saúde e na qualidade dos cuidados. Pessoas com menor nível socioeconômico e aquelas provenientes de regiões mais pobres frequentemente enfrentam maiores desvantagens, tendo um acesso limitado à assistência médica (Massuda *et al.*, 2021).

Marta e colaboradores (2021) conduziram um estudo sobre a sobrevida global de pacientes com gliomas no Brasil. Os dados revelaram que, apesar de perfis de tratamento semelhantes, os pacientes tratados no setor privado apresentaram uma sobrevida maior em comparação com aqueles tratados no setor público. Surpreendentemente, a proporção de pacientes mais jovens era maior no setor público. Embora os pacientes mais jovens tenham alcançado melhor sobrevida dentro dessa coorte, aqueles tratados no setor público ainda tiveram uma sobrevida menor.

Além da sobrevida global, há também diversos fatores relacionados ao tratamento que podem influenciar o prognóstico do paciente, como a abordagem cirúrgica adotada, a extensão da ressecção cirúrgica, a duração da intervenção, a radioterapia e a quimioterapia (Li *et al.*, 2016). Além disso, evidências sugerem que o desfecho dos pacientes com GBM também é influenciado por uma interação complexa entre idade e diversas alterações genéticas (Batchelor *et al.*, 2004; Rapôso *et al.*, 2021).

A metilação do promotor do gene MGMT e as mutações em IDH citada anteriormente, correlaciona-se com resposta mais favorável a agentes alquilantes, como a temozolomida, enquanto as mutações em IDH são indicativas de melhor prognóstico global, embora sejam menos frequentes em casos de glioblastoma recorrente (Szklenner *et al.*, 2022; Vaz-Salgado *et al.*, 2023). Além dele, marcadores de proliferação tumoral como o Ki-67, refinam ainda mais o prognóstico, uma vez que índices de marcação de Ki-67 mais elevados estão associados a maior agressividade tumoral e menores taxas de sobrevida (Kikuchi *et al.*, 2020).

2.6. Alterações Moleculares

Gliomas são tumores que apresentam heterogeneidade genética e epigenética que influenciam diretamente seu comportamento clínico e prognóstico. Alterações moleculares específicas passaram a desempenhar papel central não apenas na tumorigênese, mas também na estratificação diagnóstica, definição terapêutica e estimativa de sobrevida (Louis *et al.*, 2021).

Segundo os dados do Programa Atlas do Genoma do Câncer (TCGA), mutações genéticas e regulações epigenéticas desempenham um papel vital no enriquecimento do GBM (Cancer Genome Atlas Research Network, 2008). Com a publicação da 5ª edição da Classificação de Tumores do SNC da OMS, foi reforçada a importância dos biomarcadores moleculares como componentes essenciais do diagnóstico integrado, que combina achados histopatológicos e moleculares para uma classificação mais precisa dos gliomas (de Mendonça et al., 2025).

Um exemplo de marcador molecular são os chamados Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs). Devido à sua alta densidade, escalabilidade e distribuição em todo o genoma, os SNPs são considerados recursos genômicos ideais em estudos genéticos para a caracterização e identificação funcional de genes (Seeb et al., 2011). Antigamente, a maioria dos estudos dedicados à identificação e caracterização de alterações genéticas/cromossômicas em glioblastomas utilizavam-se técnicas citogenéticas e moleculares convencionais associadas a resoluções relativamente baixas. Como exemplo cita-se iFISH, utilizada para identificar e localizar simultaneamente a presença de sequências específicas de DNA e proteínas em células ou tecidos.

Análises de associação genômica ampla (GWAS) e revisões sistemáticas publicadas nos últimos anos identificaram variantes específicas associadas à suscetibilidade ao desenvolvimento de glioblastoma IDH-wildtype, bem como à agressividade tumoral e à resposta terapêutica (Gilioli da Costa Nunes et al., 2025; Tavares et al., 2020). Entre esses achados, destaca-se a associação de SNPs localizados em regiões regulatórias de genes envolvidos na manutenção genômica, sinalização celular e controle do ciclo celular, sugerindo que essas variantes podem atuar como biomarcadores genéticos preditivos e contribuir para a estratificação de risco dos pacientes (Alpen et al., 2024)

O aumento na utilização da técnica deve-se às matrizes SNP de alta densidade, recentemente disponíveis, que permitem estudar, com alta resolução, as alterações no número de cópias e a perda de heterozigiosidade em regiões codificantes e não codificantes do DNA em todo o genoma das células tumorais. Isso proporciona um mapa mais preciso das alterações genéticas associadas às mudanças no número de cópias em gliomas (Crespo et al., 2011).

Estima-se que os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) comuns de baixa penetrância, que aumentam ligeiramente o risco de desenvolver doenças, contribuem com cerca de 25% para a herdabilidade do glioma em indivíduos sem histórico familiar (Kinnersley et al., 2015). Além disso, genes associados a gliomas independente de seu grau, podem estar relacionados às comorbidades (Tabela 1), como doença pulmonar e esclerose múltipla, além de

outros tipos de câncer, como mama e intestino (Rice *et al.*, 2016). Isso sugere que esses genes podem influenciar não apenas a progressão de gliomas e a sobrevida global livre de progressão, mas também a suscetibilidade a outras condições e doenças (Liu *et al.*, 2016). A Figura 3 apresenta uma representação esquemática dos genes de interesse deste estudo, destacando suas principais funções biológicas e os polimorfismos investigados.

Tabela 1. Polimorfismos, genótipos, frequências alélicas dos genes *P2X7*, *TERT* e *EGFR*.

	ID SNP/Autor	Associação	Localização	Troca de Alelo	Amostra	Resultado
P2X7	rs3751143 Solini et al.,2015	Doença pulmonar obstrutiva crônica, Níveis de proteína C reativa e câncer de próstata	121184501	A/C	100 pacientes com câncer de próstata metastático; População europeia	Foi demonstrada uma interação genética significativa entre os polimorfismos do gene P2X7 que pode estar relacionada ao prognóstico (o aumento da sobrevida global) dos pacientes com câncer de próstata. Ainda não investigados em gliomas.
	rs201921967 Sadovnick et al.,2017	Níveis de proteína C reativa e Esclerose Múltipla	121162435	A/G	193 pacientes com esclerose múltipla; População caucasiana	Com as análises genéticas houve uma contribuição para a doença, apoiando ainda mais o papel desses receptores purinérgicos na esclerose múltipla e a ruptura dos canais catiônicos transmembranares, levando ao comprometimento da fagocitose como mecanismos patológicos da doença.
TERT	rs2853669 Mosrati et al. 2015	Câncer de mama/intestino e Glioblastoma	1295234	A/G	128 pacientes com glioblastoma primário; População sueca	Os SNPs foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de GBM. Portadores homocigotos do alelo C rs285366 apresentaram sobrevida global significativamente mais curta do que aqueles com o alelo de tipo selvagem
	rs2736100 Mosrati et al. 2015	Adenocarcinoma pulmonar e Glioma	1286401	A/C		
EGFR	rs4947986 Andersson et al. 2010	Emaranhados neurofibrilares	55153962	A/G	329 pacientes com glioma; População europeia	O SNP rs4947986 foram significativos tanto para o risco geral de glioma quanto para o risco de glioblastoma
	rs845552 Bin et al., 2016	Câncer de mama e glioma	55177814	A/G	269 pacientes com glioma; População chinesa	A presença do SNP impactou a sobrevida dos pacientes com glioma

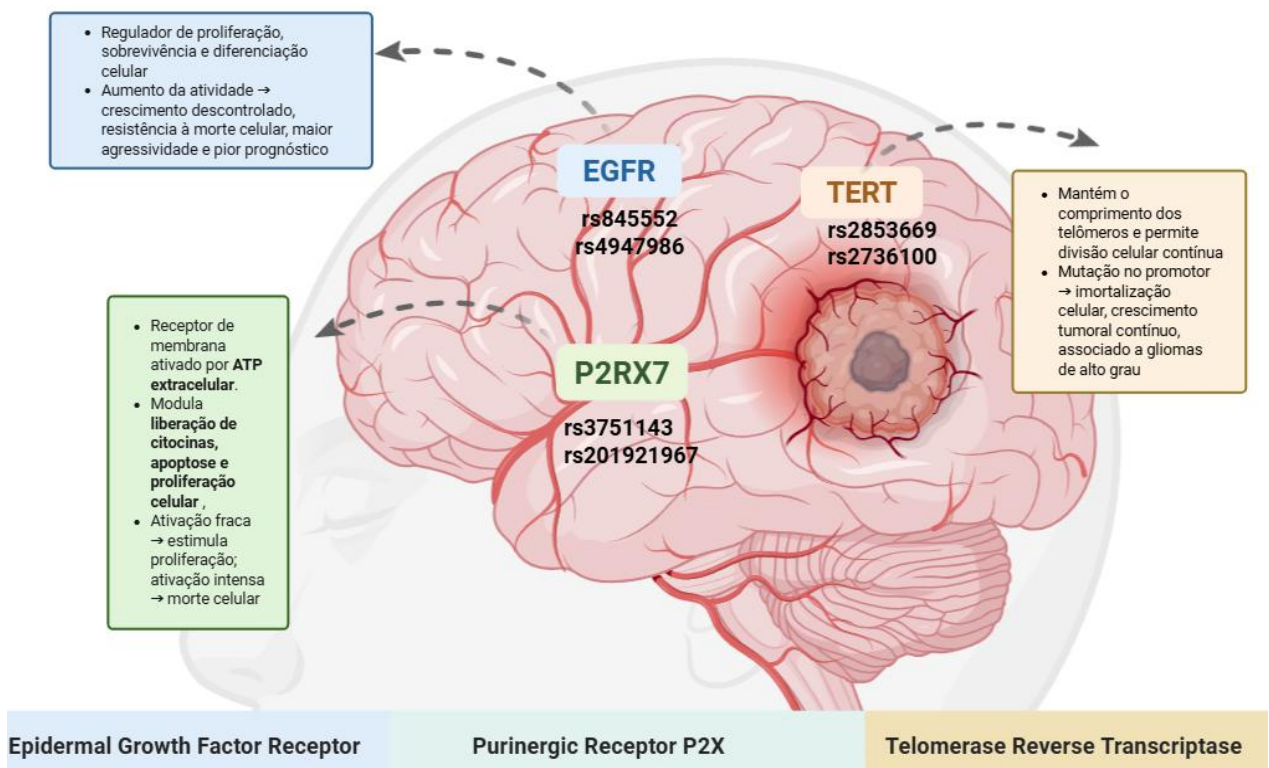


Figura 3. Representação esquemática dos genes EGFR, TERT e P2RX7, seus principais polimorfismos e vias biológicas associadas à progressão tumoral em gliomas..

Fonte: Elaborada pelo autor (2025)

2.6.1. Gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

O gene EGFR, também conhecido como receptor do fator de crescimento epidérmico, está localizado no cromossomo humano 7p12. Sua ativação desempenha um papel crucial nos processos de mitose celular, proliferação, sobrevivência, apoptose e anti-apoptose (Krishnamurti; Silverman, 2014).

Além disso, os fatores de crescimento epidérmico (EGFs), que são os principais ligantes da proteína EGFR, desempenham um papel importante no desenvolvimento cerebral, na sobrevivência e na função neuronal. Portanto, tanto a proteína EGFR quanto a expressão do gene EGFR e os polimorfismos associados podem ter um impacto significativo em distúrbios neurometabólicos (Krishnamurti; Silverman, 2014).

Aproximadamente metade dos tumores com amplificação do EGFR expressam uma variante constitutivamente ativa chamada EGFRvIII, que carece do domínio extracelular responsável pela ligação ao ligante (exons 2 a 7) (Andersson et al., 2010). Essa variante também demonstra uma resposta terapêutica, pois os inibidores de EGFR podem suprimir a proliferação das células-tronco de glioma (GSCs) e reduzir suas propriedades estimulantes, potencializando a eficácia da TMZ e da radioquimioterapia no tratamento do glioblastoma (Ezzati et al., 2024).

Os SNPs no gene EGFR estão se tornando cada vez mais reconhecidos por sua importância na etiologia, desenvolvimento e progressão do glioma. Muitos estudos demonstraram que o gene EGFR desempenha um papel crucial em tumores humanos ao regular processos celulares essenciais ([1, 2]. Além disso, pesquisas indicaram que polimorfismos genéticos no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) podem estar associados ao risco de glioma (Yu et al., 2017).

O estudo de Li e colaboradores (2016) indicou que idade, extensão da ressecção, quimioterapia e cinco SNPs diferentes (rs11506105, rs3752651, rs1468727, rs845552 e rs730437) no EGFR foram associados ao prognóstico de pacientes com glioma. Os autores recomendaram estudos com amostras maiores e de diferentes etnias para avaliar melhor a relação entre polimorfismos no EGFR e o prognóstico em pacientes com glioma e astrocitoma.

2.6.2. Gene da transcriptase reversa da telomerase (TERT)

A telomerase humana é um complexo enzimático ribonucleoproteico que requer um componente catalítico (isto é, a transcriptase reversa da telomerase TERT) e um modelo de RNA para alongamento de telômeros pela adição de repetições hexaméricas 5'-TTAGGG-3' em tandem nas extremidades cromossômicas (Cohen et al., 2007). O gene TERT contém 16 exons e 15 íntrons abrangendo cerca de 35 kb, mapeados no cromossomo 5p15.33 (Wick; Zubov; Hagen, 1999).

A manutenção dos telômeros depende de vários fatores, incluindo a enzima telomerase, formada pela proteína TERT e pelo componente de RNA TERC. A TERT utiliza o RNA da telomerase como molde para sintetizar DNA de fita simples na região telomérica dos cromossomos, evitando o encurtamento dessas regiões ricas em repetições de nucleotídeos (Valls et al., 2011). No entanto, durante a diferenciação celular, a atividade da telomerase é ausente, levando ao encurtamento progressivo dos telômeros. Esse encurtamento é limitado a um certo ponto, mas em células cancerígenas, a telomerase continua ativa, impedindo que essas células entrem em senescência e apoptose (Valls et al., 2011).

A maioria dos tumores malignos, incluindo os gliomas, escapa do encurtamento dos telômeros pela reativação da telomerase, permitindo a proliferação indefinida e a imortalização celular. Mutações ativadoras no promotor do gene TERT, presentes em 54% a 84% dos casos de gliomas malignos, são uma das alterações genômicas mais comuns nesses tumores (Killela et al., 2013).

Em um estudo realizado por He e colaboradores (2016) foi investigada a associação entre o polimorfismo genético TERT rs2853676 e o prognóstico de pacientes chineses com

glioma. Os resultados indicaram que o polimorfismo TERT rs2853676 está correlacionado com as taxas de sobrevivência e recorrência do glioma nessa população. Isso sugere que o polimorfismo TERT rs2853676 poderia potencialmente servir como um marcador prognóstico para pacientes com glioma (He et al., 2016).

2.6.3. Receptor Purinérgico P2X7 (P2RX7)

O gene P2X7, também conhecido como P2RX7, está localizado no cromossomo 12, na posição 12q24.31, e é altamente polimórfico. Ele apresenta mais de 11 polimorfismos que influenciam significativamente sua função, podendo resultar em perda de função ou em aprimoramento das suas características (Wesselius et al., 2013). Este gene é composto por 13 éxons que codificam uma subunidade de 595 aminoácidos (Barden et al., 2006).

Os receptores P2X, que incluem os subtipos P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 e P2X7, são receptores ionotrópicos. O P2X7, inicialmente classificado como P2Z, é não seletivo e formador de poros, induzindo atividades citolíticas em macrófagos e outras células, com a ativação deste receptor exigindo altas concentrações de ATP (El-Moatassim & Dubyak, 1993).

Os receptores P2RX7 também foram identificados em várias células cancerígenas e em células de neuroblastoma. Nessas células, o Ca^{2+} sustentado mediado pelo receptor P2RX7 é importante para manter a viabilidade celular e crescimento. Assim, estas descobertas não só levam a uma melhor compreensão dos papéis do receptor, mas também estimulam o desenvolvimento de P2RX7 mais potente, seletivo e seguro antagonistas seletivos. Esses antagonistas emergentes trazem nova esperança no tratamento de doenças neurodegenerativas induzidas por inflamação, bem como neuroblastoma (Zhang, 2021).

Além disso, P2RX7 é altamente polimórfico, com muitas substituições resultando em perda de função da proteína (Fuller et al., 2009). Foi observado em um estudo de Solini e Novak (2019) que o SNP rs3751143 apresentou o aumento da sobrevida global em pacientes com câncer de próstata (Solini; Novak, 2019). Já Guerini et al. (2022) afirmaram que o SNP rs1718119 teve um papel como modulador da gravidade da doença em pacientes com EM recorrente-remitente.

Após uma ativação prolongada, o receptor P2X7 forma um complexo com proteínas de membrana, resultando em um poro largo que induz a morte celular e aumenta a liberação de ATP para o meio extracelular. Este receptor é amplamente expresso no sistema nervoso central, incluindo o córtex frontal, hipocampo, amígdala e estriado, regiões associadas a doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos. Embora o papel do P2X7 em células gliais seja

bem estabelecido, sua presença e função em neurônios ainda são temas de debate (Andrejew et al., 2020).

Alguns estudos relatam que o motivo do aumento na proliferação e migração de células de glioblastoma tem sido atribuído à ativação do receptor P2RX7 (Ji et al., 2018). Já em um estudo realizado por Gehring et al. (2012) foi destacado que a ativação do receptor P2RX7 é responsável pela morte induzida por ATP em vários tipos de células, e quanto maior a presença do gene, mais sensível o tumor se torna ao tratamento radioterápico. Além disso, observou-se que pacientes que possuem P2RX7 mais expresso apresentam maior sobrevida.

2.7. Interdisciplinaridade

A interdisciplinaridade tem conquistado um espaço crescente no campo da promoção da saúde e da saúde coletiva (Costa et al., 2021). De acordo com Oliveira (2011) a interdisciplinaridade envolve, de certa forma, uma interação entre diferentes disciplinas ou campos de conhecimento. No entanto, essa interação pode ocorrer em diversos níveis de complexidade, variando desde uma simples cooperação entre áreas até a integração profunda de saberes para resolver problemas de forma conjunta e articulada.

Este estudo envolve a interdisciplinaridade, abrangendo áreas como biologia molecular, genética, bioinformática, epidemiologia e clínica médica, com o objetivo de compreender como variações genéticas influenciam a evolução de graus de glioma, um dos tumores cerebrais mais agressivos, mas também podendo auxiliar em outros demais câncer. Além disso, destaca-se a importância da atuação integrada de profissionais de saúde, como clínicos gerais, oncologistas e equipes multidisciplinares, que colaboram no acompanhamento do paciente, promovendo um cuidado mais holístico e personalizado ao longo do tratamento oncológico.

2.8. Interconexão do projeto com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

Além da interdisciplinaridade, a pesquisa irá realizar a identificação de polimorfismos específicos que possam influenciar a resposta ao tratamento ou a progressão dos gliomas pode levar ao desenvolvimento de terapias mais personalizadas e eficazes, contribuindo para a redução da mortalidade por doenças não transmissíveis e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, alinhada com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS).

A Agenda 2030, uma iniciativa da Organização das Nações Unidas (ONU) ratificada por 193 países em 2015, propõe um pacto global para promover o desenvolvimento sustentável, com foco no desenvolvimento humano e respeito ao meio ambiente. Composta por 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e 169 metas a serem alcançadas até 2030, a Agenda

aborda temas como erradicação da pobreza e fome, saúde, educação, igualdade de gênero, acesso à água, energia limpa, trabalho decente, sustentabilidade ambiental, e paz social (ONU, 2015).

A abordagem mencionada está em consonância com o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 da ONU, que visa promover a saúde e o bem-estar para todos (IPEA, 2019). Este objetivo inclui a melhoria das condições de saúde, a prevenção e o tratamento de doenças, incluindo o câncer. No contexto da pesquisa sobre câncer do sistema nervoso, o alinhamento com o ODS 3 destaca a importância de investigar e desenvolver novas estratégias para a detecção precoce, tratamento e manejo de tumores neurológicos, como gliomas e astrocitomas. Avanços nessa área não só contribuem para o aprimoramento das terapias e aumento das taxas de sobrevivência, mas também promovem uma maior qualidade de vida para os pacientes, alinhando-se assim aos objetivos globais de saúde e bem-estar.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a relação dos polimorfismos nos genes P2RX7, TERT e EGFR na progressão e sobrevida de pacientes com glioma.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a frequência dos polimorfismos rs3751143 e rs201921967 do gene P2XR7, rs2853669 e rs2736100 do gene TERT e rs4947986 e rs845552 do gene EGFR em pacientes com glioma;
- Identificar associações entre os polimorfismos que possam estar relacionados a características clínicas (tratamento, sintomas e comorbidades) e demográficas dos pacientes (idade, sexo e raça);
- Determinar a relação entre os polimorfismos nos genes P2RX7, TERT e EGFR e a resposta ao tratamento, incluindo cirurgia, quimioterapia e radioterapia;
- Associar a presença dos polimorfismos com a progressão da doença a partir da sobrevida global;
- Identificar associações entre características clínicas com a progressão da doença a partir da sobrevida global;

4. PRODUTOS BIBLIOGRÁFICOS, TÉCNICOS E/OU TECNOLÓGICOS

4.1.MANUSCRITO 1

Association of *P2RX7*, *TERT*, and *EGFR* gene polymorphisms with overall survival in glioma patients from southern Brazil

Revista: Molecular Neurobiology

Fator de Impacto: 4.3

Association of *P2RX7*, *TERT*, and *EGFR* gene polymorphisms with overall survival in glioma patients from southern Brazil

Erika Barreto Knod¹, Nayanna Dias Bierhals ², Augusto Ferreira Weber¹, Carolina Saibro Girardi², Elizandra Braganhol², Lia Gonçalves Possuelo^{1,3} and Andréia Rosane de Moura Valim^{1,3}

Affiliations

¹ Graduate Program in Health Promotion, University of Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brazil

² Graduate Program in Biosciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

³ Department of Life Sciences, University of Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brazil

ABSTRACT

Gliomas are primary neoplasms of the central nervous system characterized by high aggressiveness and poor prognosis, which are influenced by both clinical factors and molecular alterations. Among these alterations, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in cell proliferation, tumor immortality, and inflammation have been investigated as potential modulators of disease progression and survival; however, their impact remains insufficiently explored in Brazilian populations. This study aimed to evaluate the association between polymorphisms in the P2RX7, TERT, and EGFR genes and tumor progression and overall survival (OS) in glioma patients, as well as to explore potential relationships with clinical and sociodemographic variables. This retrospective cross-sectional study was conducted using brain tissue samples collected between 2018 and 2023 at a reference hospital in southern Brazil. A total of 44 patients were included. Six SNPs were analyzed, and the OS was estimated using the Kaplan–Meier method. Prognostic factors were assessed using multivariate Cox proportional hazards regression analysis. Most of the analyzed variants showed no significant association with overall survival. However, the TERT rs2736100 SNP was significantly associated with OS, with the heterozygous AG genotype conferring a survival advantage and an approximately 80% reduction in the risk of death (HR = 0.200; 95% CI: 0.064–0.623; $p = 0.005$). These findings suggest a protective effect of the AG genotype, indicating that genetic variants may influence not only glioma susceptibility but also disease prognosis.

Keywords: glioma; glioblastoma; TERT; single nucleotide polymorphism; overall survival;

4.2. MANUSCRITO 2- Association of Clinical Symptoms at Diagnosis with Overall Survival in Patients with Glioma

Revista: Journal of Neuro-Oncology

Fator de Impacto: 3,1

**Association of Clinical Symptoms at Diagnosis with Overall Survival in Patients
with Glioma**

Erika Barreto Knod¹, Nayanna Dias Bierhals², Elizandra Braganhol², Lia
Gonçalves Possuelo^{1,3} e Andréia Rosane de Moura Valim^{1,3}

Affiliations

¹ Graduate Program in Health Promotion, University of Santa Cruz do Sul (UNISC),
Santa Cruz do Sul, RS, Brazil

² Graduate Program in Biosciences, Federal University of Health Sciences of Porto
Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

³ Department of Life Sciences, University of Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa
Cruz do Sul, RS, Brazil

ABSTRACT

Objective: This study evaluated the association between initial clinical symptoms and overall survival (OS) in patients with glioma. **Methods:** This retrospective study included 44 patients diagnosed with glioma between 2019 and 2023. Clinical, histopathological, and molecular data were obtained from medical records. OS was defined as the interval between diagnosis and death or last follow-up. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. Cox proportional hazards models were applied to identify independent prognostic factors. **Results:** Grade IV glioma was observed in 72.7% of patients. IDH mutational status was significantly associated with OS, with IDH-wildtype tumors showing worse survival. Bilateral paresis was associated with a 3.7-fold increased risk of death in univariate analysis (HR = 3.740; 95% CI: 1.056–13.243; p = 0.041) and remained an independent predictor after adjustment for age, sex, and IDH status (HR = 4.449; 95% CI: 1.043–18.983; p = 0.044). Syncope was associated with reduced mortality risk in univariate analysis, although this finding should be interpreted cautiously. **Conclusion:** Bilateral paresis emerged as an independent clinical marker of poorer OS in patients with glioma, highlighting the importance of detailed neurological assessment in prognostic evaluation.

Keywords: Glioma; Overall survival; Prognosis; Bilateral motor deficit

4.3. Capítulo de Livro

Durante o desenvolvimento do mestrado, produzimos um capítulo de livro elaborado no âmbito de uma disciplina ofertada pelo programa de pós-graduação, publicado no **E-book Promoção da Saúde e Interdisciplinaridade: integração de saberes em diferentes cenários**.

Esse capítulo teve como propósito contextualizar a complexidade do glioblastoma, não apenas de técnica mas enfatizamos toda a evolução clínica, impacto na qualidade de vida e no fato de se tratar de uma doença sem cura, ressaltando a importância dos cuidados paliativos como componente essencial do cuidado integral. Tal produção contribuiu para a consolidação do conhecimento interdisciplinar e para a disseminação de informações relevantes sobre o manejo dessa condição no campo da saúde.

Cuidados paliativos para pacientes com glioblastoma – desafios e estratégias de assistência

Erika Barreto Knod¹

Nayanna Dias Bierhals²

Eduarda Goettert³

Lia Gonçalves Possuelo⁴

Andréia Rosane de Moura Valim⁵

Elizandra Braganhol⁶

O câncer é um dos principais desafios de saúde em escala global, sendo uma das principais causas de mortalidade e um obstáculo significativo para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo (WHO, 2021). Nesse cenário, os tumores do sistema nervoso, em particular os gliomas, destacam-se devido à sua complexidade e ao impacto clínico (Weller *et al.*, 2010).

Os gliomas se originam das células gliais ou de suas precursoras, constituindo uma das formas mais comuns e agressivas de tumores cerebrais primários malignos (Xue *et al.*, 2016). Também são

¹ Biomédica. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: erika1@mx2.unisc.br

² Farmacêutica. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: bierhals@mx2.unisc.br

³ Estudante do curso de Biomedicina, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: eduardagoettert@mx2.unisc.br

⁴ Bióloga. Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Docente do Departamento de Ciências da Vida e do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: liapossuelo@unisc.br

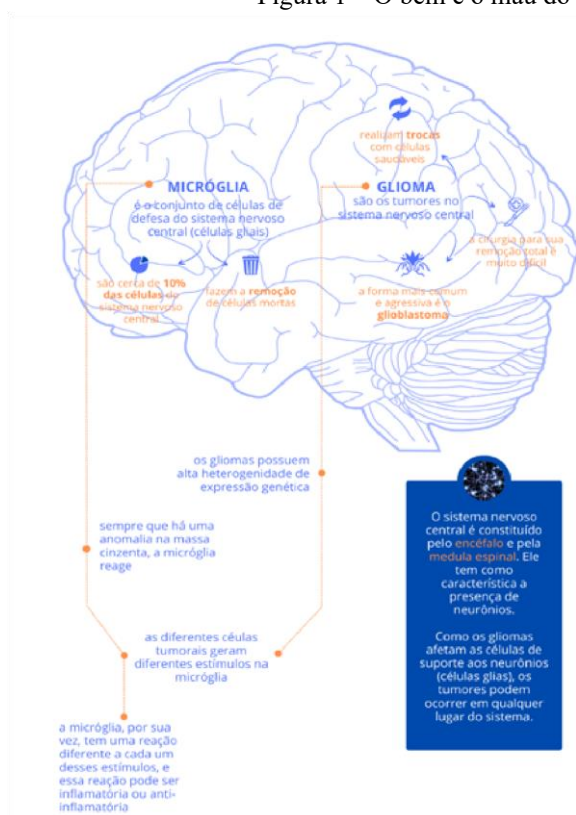
⁵ Farmacêutica. Doutora em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Docente do Departamento de Ciências da Vida e do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. E-mail: avalim@unisc.br

⁶ Farmacêutica. Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora de Pós-Graduação, Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação Adjunta, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: ebraganhol@ufcsa.edu.br

considerados um dos principais motivos de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo e do câncer refratário, no campo da neurocirurgia. Eles representam cerca de 30% de todos os tumores cerebrais e do sistema nervoso central (SNC), com uma incidência ainda mais significativa, abrangendo aproximadamente 80% dos tumores cerebrais malignos (Damien *et al.*, 2012).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), tumores do SNC são classificados de acordo com uma escala de malignidade. Os gliomas possuem uma classificação de quatro graus de malignidade, a saber: astrocitomas (grau I), caracterizado por baixa taxa proliferativa e pela possibilidade de cura apenas com ressecção cirúrgica; e oligodendrogliomas (grau II), caracterizado por alta capacidade de infiltrar o parênquima cerebral com atipia citológica, embora também apresente baixa proliferação. Todavia, alguns tumores de grau II podem piorar e se tornar mais graves com o tempo. Por exemplo, oligoastrocitomas (grau III) são tumores que mostram sinais de malignidade, como células anormais e crescimento rápido. Já os glioblastomas (grau IV) são ainda mais agressivos, com áreas de morte celular e crescimento de novos vasos sanguíneos. Esses tumores avançam rapidamente e frequentemente levam a um desfecho fatal (WHO, 2021).

Figura 1 – O bem e o mau do sistema nervoso central



Fonte: elaborada pelos autores.

Os gliomas, principalmente os glioblastomas, são caracterizados por extensa vasculatura, crescimento rápido e curto curso da doença. Devido à sua propensão para invadir os espaços perivascularares no tecido cerebral, e formar bordas irregulares, a remoção cirúrgica completa torna-se

desafiadora. Como resultado, os pacientes frequentemente enfrentam altas taxas de recorrência pós-operatória e períodos de sobrevida limitados (Zwinkels *et al.*, 2016).

Dessa forma, após o diagnóstico do paciente, o planejamento antecipado de cuidados é crucial, destacando a importância dos cuidados paliativos (CP) como parte integrante do processo de tratamento. Os cuidados paliativos emergem como uma abordagem inovadora na assistência à saúde e têm ganhado destaque no Brasil ao longo da última década. Distintos da medicina curativa, destacam-se pela sua ênfase no cuidado integral, concentrando-se na prevenção e no controle dos sintomas para todos os pacientes que enfrentam doenças graves e potencialmente fatais (Matsumoto, 2012).

Dessa forma, considerando a apresentação exposta, este capítulo objetiva investigar os desafios enfrentados na prestação de CP a pacientes diagnosticados com glioblastoma, bem como explorar estratégias eficazes para melhorar a assistência e a qualidade de vida desses pacientes.

A jornada diagnóstica e terapêutica do glioblastoma

O glioma possui causa desconhecida, embora pesquisadores sugiram uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Suspeita-se que fatores genéticos, como predisposição familiar e genes de suscetibilidade, possam desempenhar um papel ativo, junto a fatores ambientais adquiridos, como exposição à radiação ionizante (como raios X e raios gama), produtos químicos (incluindo solventes orgânicos como o benzeno), certos medicamentos e hábitos de vida, como tabagismo e consumo de álcool (Khan *et al.*, 2023).

Os sintomas associados aos tumores cerebrais malignos abrangem uma variedade de manifestações, dentre os mais comuns: dores de cabeça, convulsões, comprometimento neurocognitivo e déficits neurológicos focais (Schaff *et al.*, 2023). O exame diagnóstico primário é a ressonância magnética, além das avaliações por imagem. A confirmação e classificação do tumor são realizadas por meio da análise histopatológica da biópsia tumoral ou após a ressecção cirúrgica (Rousseau *et al.*, 2008).

O tratamento varia de acordo com o tipo de tumor e geralmente inclui uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Para pacientes com glioblastoma, a combinação de um medicamento – a temozolomida – com a radioterapia melhorou a sobrevida quando comparada à radioterapia isolada (Schaff *et al.*, 2023).

Epidemiologia e impacto do glioblastoma: letalidade e mortalidade

O câncer representa um dos maiores desafios globais de saúde pública, de modo que é considerado uma das principais causas de morte, principalmente em indivíduos entre 45 e 64 anos de idade (Lin *et al.*, 2021). Em 2020, foram notificados mais de 19 milhões novos casos de câncer em todo o mundo, resultando em aproximadamente mais de 10 milhões de mortes (Lortet-Tieulent *et al.*, 2020).

Com as atuais mudanças demográficas, comportamentais e ambientais, as taxas de incidência e mortalidade do câncer têm apresentado um impacto crescente. Estudos sugerem que um em cada cinco indivíduos desenvolverá câncer em algum momento de sua vida (Ferlay *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021).

Sabe-se que países com baixo e médio Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as taxas de incidência e mortalidade por câncer são mais expressivas, em razão da falta de informação nas formas de prevenção e rastreio. Isso frequentemente resulta em desfechos mais graves, devido ao diagnóstico tardio, independentemente do tipo de câncer (Lortet-Tieulent *et al.*, 2020; Sung *et al.*, 2021). Assim, em países em transição como o Brasil, estima-se que, anualmente, ocorrerão 704 mil novos casos de diversos tipos de câncer durante o período de 2023 a 2025, sobremaneira nas regiões Sul e Sudeste, que representam 70% da incidência.

Os cânceres do sistema nervoso central (SNC) englobam uma pluralidade de tumores malignos que podem surgir no cérebro, nas meninges cerebrais e espinhais, na medula espinhal, dos nervos cranianos, em outras regiões do sistema nervoso central e nas glândulas endócrinas localizadas na cavidade craniana. Além disso, ocupam a 11^a posição entre os tipos de câncer mais frequentes no país, com maiores taxas de incidência observadas na Região Sul (AIHW, 2017; INCA, 2023). Nos últimos 20 anos, houve um aumento significativo no número de casos de câncer no SNC, fato que ocorreu em decorrência do avanço e da precisão das novas ferramentas de diagnóstico (Ostrom *et al.*, 2014). Em 2020, foram calculados 170 mil novos casos em homens e 140 mil em mulheres, e, até 2025, estima-se que, no Brasil, haverá cerca de 11.490 novos casos de câncer no SNC anualmente. Destes, 6.110 casos são esperados em homens e 5.380 em mulheres, correspondendo a uma taxa de incidência estimada de 5,80 novos casos por 100 mil homens e 4,85 por 100 mil mulheres (Ferlay *et al.*, 2021; INCA, 2023; Sung *et al.*, 2021).

Os tumores cerebrais somam 310 mil novos casos, o que seria cerca de 2% de todos os tumores malignos em adultos, e 54% desses diagnósticos são classificados como glioblastoma, o tipo de glioma mais frequente e agressivo (Bauchet; Ostrom, 2019; Ferlay *et al.*, 2021; Urbančzyk *et al.*, 2014). Estima-se que, globalmente, ocorram cerca de 3 casos para cada 100.000 pessoas por ano, sendo 1,6 vezes mais comum em homens de meia-idade e idosos. Apesar desse tipo de câncer ser encontrado em jovens, as maiores frequências são a partir da quinta década de vida, e a idade média do diagnóstico é de 65 anos (Ostrom *et al.*, 2014, 2018a).

Os gliomas possuem uma média global de 3,4 casos para cada 100 mil habitantes, mas, no Brasil, essa estimativa é maior, apresentando uma média de 5,8 casos para 100 mil habitantes, e aumentando significativamente na região Sul do país com uma incidência igual a 8,54 casos em homens e 7,12 casos em mulheres para cada 100 mil habitantes (INCA, 2023). Já nos Estados Unidos, na Austrália e no Norte e Oeste Europeu, a incidência de glioblastoma é ainda mais alta. A média no país norte-americano, por exemplo, é de 9,23 por 100.000 habitantes (Leece *et al.*, 2017; Ostrom *et al.*, 2018b).

Apesar dos recentes avanços e estudos na área, o prognóstico para pacientes com glioblastoma continua sendo desfavorável e na sua grande maioria, um desafio para quem o enfrenta. A média de sobrevida é inferior a 15 meses e apenas 5% dos pacientes diagnosticados sobrevivem até 5 anos (Brown *et al.*, 2016; Delgado-López; Corrales-García, 2016; Ostrom *et al.*, 2018b). Dependendo da faixa etária

e do tratamento escolhido, o tempo de sobrevida pode aumentar para 20,9 meses, no entanto, em idosos essa média diminui drasticamente e geralmente é inferior a 4 meses (Keime-Guibert *et al.*, 2007; Stupp *et al.*, 2017).

Estudos populacionais já evidenciaram que indivíduos caucasianos com glioblastoma apresentam menor sobrevida, embora seja necessário destacar que esse grupo possui uma incidência duas vezes maior quando comparados com indivíduos negros e asiáticos (Ostrom *et al.*, 2018a; Patel; Lyon; Huang, 2019).

Entendendo os cuidados paliativos: sua relevância no tratamento do glioblastoma

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os cuidados paliativos são definidos como um conjunto de abordagens destinadas a melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias que enfrentam doenças potencialmente fatais. Esses cuidados envolvem a prevenção e o alívio do sofrimento por meio da identificação precoce, avaliação e tratamento da dor, bem como de outras condições relacionadas, incluindo problemas físicos, psicossociais e espirituais (WHO, 2021).

A oncologia paliativa emerge com um papel fundamental durante o tratamento oncológico, apresentando uma abordagem holística, que visa principalmente melhorar a qualidade de vida, além de promover dignidade e conforto, possuindo um potencial de influência positiva no curso da doença (Strang, 2022). Entre os benefícios dos cuidados paliativos, é possível identificar melhorias nos sinais e sintomas, diminuir os custos de saúde e as taxas de depressão e ansiedade, assim como aumentar a sobrevida daquele paciente. Ainda, é importante destacar que o foco do cuidado paliativo não é encontrar a cura nem substituí-la, mas sim inverter valores para poder priorizar o aumento e a manutenção da qualidade de vida (Bandieri *et al.*, 2020; Ghabashi *et al.*, 2021; Müller-Busch; Simon; Schildmann, 2007).

A fim de obter melhores resultados na conduta paliativa, é necessário incluir no plano de cuidado uma equipe de profissionais multidisciplinares composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, fisioterapeutas e outros especialistas que possam trabalhar de forma conjunta para garantir o máximo de suporte ao paciente em seu último estágio de vida, tendo em mente que cada profissão contribui com suas competências individuais (Walbert, 2014).

Os cuidados paliativos envolvem uma abordagem bio- -psico-socio-espiritual, exigindo que a equipe possua habilidades técnicas e competências sociais como compaixão, comunicação empática e apoio às necessidades psico- -socio-espirituais. É essencial saber gerenciar a dor, tratar sintomas não dolorosos, lidar com complicações, preparar para a fase final e compreender a estrutura dos cuidados paliativos (Gamondi; Larkin; Payne, 2013; Johnson, 2004).

O cuidado de pacientes diagnosticados com glioblastoma em seu último estágio de vida representa um árduo desafio, uma vez que o prognóstico da doença é muito variável e o tempo de sobrevida curto (Brown *et al.*, 2016; Ostrom *et al.*, 2018b). Além disso, os pacientes com glioblastoma não enfrentam apenas o câncer em si, mas também uma doença cerebral progressiva, o que os diferencia de pacientes que possuem outros tipos de tumores, visto que os gliomas interferem no comprometimento

cognitivo e, conseqüentemente, na tomada de decisões clínicas. Cerca de metade dos pacientes com glioblastoma apresentam problemas em decidir sobre o próprio tratamento, número que tende a aumentar conforme a morte se aproxima. Por isso, é de suma importância definir o plano de cuidado o mais breve possível, bem como conversar com familiares e cuidadores a respeito de suas preferências (Fritz *et al.*, 2016; Koekkoek *et al.*, 2014; Sizoo *et al.*, 2012).

Pacientes com tumores cerebrais apresentam uma alta carga de sintomas durante sua fase final devido ao aumento da pressão intracraniana, resultando em cefaleia, náusea, vômito, sonolência, convulsões parciais e generalizadas, agitação, visão prejudicada, delírios, além de deficiência motora e declínio cognitivo (Sizoo *et al.*, 2010, 2014; Walbert; Khan, 2014). A sonolência, nesse caso, pode evoluir para uma perda de consciência do indivíduo e, como resultado, causar uma disfagia. Por isso, é importante diminuir ou retirar medicamentos, nutrição e/ou fluidos por via oral e como medida paliativa, substituí-los por outras vias de administração, como nasal, subcutânea ou intravenosa. A aplicação de medicamentos por via intranasal, por exemplo, é mais conveniente, pois pode ser administrada pelo cuidador no ambiente extra-hospitalar. Para deixar o paciente mais confortável, é recomendado também a prescrição de medicamentos não opioides para alívio das cefaleias, além de anticonvulsivantes para evitar crises epiléticas e seus riscos, além de ajudar a prevenir a internação em ambiente hospitalar (Koekkoek *et al.*, 2014a, 2014b; Pace *et al.*, 2009).

A complexidade do glioblastoma limita a capacidade dos pacientes em determinar suas preferências, e, embora as necessidades sejam altamente diversas e únicas para cada paciente, é imprescindível que o paciente acredite nas medidas paliativas, tenha esperança de que ainda é possível melhorar a qualidade de vida no tempo que lhe resta, tenha acesso às informações do seu caso e oportunidade de comunicar seus desejos finais e, principalmente, disponha do apoio da família, amigos e cuidadores, para evitar o isolamento social e transtornos psicológicos (Chahine; Malik; Davis, 2008; Sterckx *et al.*, 2013).

Ainda, pacientes com gliomas de alto nível, em sua maioria, acabam sofrendo transtornos na personalidade, e três quartos desses pacientes precisam de intervenção psicossocial para melhorar o bem-estar emocional (Zwinkels *et al.*, 2016). Além disso, é importante destacar que a família e as pessoas próximas ao paciente terminal também fazem parte do plano central do cuidado paliativo, sendo imprescindível o suporte adequado às famílias antes e depois da morte do paciente, tendo em vista que esse processo auxilia a mitigar o luto após a perda, bem como a incentivar a participação desses indivíduos em grupos terapêuticos de luto e, assim, garantir a qualidade da saúde física e mental também dos enlutados (Marwit; Kaye, 2006; Morris; Moment; Thomas, 2020).

Conclusões

Podemos observar que, embora os cuidados paliativos sejam um tema amplamente discutido e cada vez mais valorizado, ainda há uma carência de ênfase específica no contexto do glioblastoma. No

entanto, é importante destacar que avanços significativos têm sido alcançados, com estudos recentes apresentando resultados promissores e contribuindo para a evolução das práticas na área.

A falta de informações sobre diagnóstico e tratamento é uma barreira significativa que afeta os pacientes. Isso ressalta a importância de fortalecer a comunicação e a educação sobre cuidados paliativos, tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde.

Estudos indicam que o planejamento antecipado de cuidados pode reduzir substancialmente as taxas de readmissão hospitalar e de admissão em terapia intensiva, destacando a necessidade de uma abordagem proativa e bem coordenada. Além disso, construir relacionamentos de confiança entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde é essencial para proporcionar um senso de controle e o suporte eficaz na comunicação sobre opções de tratamento.

Devemos citar que há um desafio persistente: a falta de preparo dos profissionais de saúde, o que evidencia a importância de integrar discussões sobre cuidados paliativos na formação acadêmica de maneira interdisciplinar. Isso pode transformar a prática clínica, tornando-a mais eficaz e humanizada. Vale ressaltar aos estudantes, aos profissionais da área da saúde e à comunidade que se informem sobre cuidados paliativos, reconheçam seus direitos e promovam uma educação contínua e estratégias de melhoria no ensino e na prestação de cuidados humanizados.

A criação de espaços para discussão e reflexão sobre cuidados paliativos é crucial, pois todos, em algum momento da vida profissional ou pessoal, podem se deparar com a necessidade de compreender e aplicar esses princípios. Portanto, é preciso aumentar a disseminação de informações sobre cuidados paliativos para promover um melhor entendimento e aplicação desses cuidados, especialmente em casos de glioblastoma.

Além disso, enfatiza-se a importância de iniciativas educacionais e institucionais que promovam práticas mais compassivas e centradas no paciente, melhorando a qualidade de vida daqueles que enfrentam esse diagnóstico desafiador. Com uma maior conscientização e uma abordagem mais humanizada, podemos oferecer um suporte mais eficaz e significativo para esses pacientes e suas famílias.

Referências

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE – AIHW.

Australian Institute of Health and Welfare 2017. *Brain and other central nervous system cancers*.

Canberra: AIHW, 2017. Disponível em: <https://www.aihw.gov.au/>. Acesso em: 25 out. 2025.

BANDIERI, E. et al. Early versus delayed palliative/supportive care in advanced cancer: an observational study. *BMJ Supportive & Palliative Care*, v. 10, n. 4, p. e32, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001794>.

BAUCHET, Luc; OSTROM, Quinn T. Epidemiology and molecular epidemiology. *Neurosurgery Clinics*, v. 30, n. 1, p. 1-16, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.010>.

5. CONCLUSÕES GERAIS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1. Conclusões Gerais

Este estudo teve como objetivo principal investigar a relação dos polimorfismos nos genes P2RX7, TERT e EGFR com a progressão e a sobrevida de pacientes com glioma.

Manuscrito 1

Os resultados demonstraram que, dentre os polimorfismos analisados, o SNP rs2736100 do gene TERT apresentou associação com aumento da progressão tumoral. Esse achado sugere que variantes relacionadas à manutenção telomérica podem influenciar o comportamento biológico do glioma, possivelmente contribuindo para maior instabilidade genômica e maior potencial proliferativo celular. Assim, os dados indicam que variantes do TERT podem exercer influência não apenas na suscetibilidade ao desenvolvimento do glioma, mas também em aspectos da evolução clínica da doença. A relevância desse resultado é reforçada pelo fato de o estudo ter sido conduzido em uma população brasileira, caracterizada por elevada diversidade genética e ainda sub-representada em investigações genômicas internacionais.

Por outro lado, os polimorfismos analisados nos genes P2RX7 e EGFR não apresentaram associação consistente com progressão ou sobrevida na amostra estudada, sugerindo que seu impacto isolado pode ser limitado ou dependente da interação com outros fatores moleculares e clínicos e levando em consideração o tamanho amostral pequeno.

Manuscrito 2:

Complementarmente, ao analisar variáveis clínicas associadas à sobrevida, observou-se que sintomas como déficit de memória, paresia bilateral e síncope apresentaram relevância nas análises iniciais. Entretanto, após ajuste para outros fatores clínicos e prognósticos, apenas a paresia bilateral manteve associação significativa com piora da sobrevida, indicando que o comprometimento motor bilateral pode refletir maior extensão tumoral ou comportamento biologicamente mais agressivo da doença.

5.2. Considerações Finais

De forma integrada, os achados demonstram que a progressão e o prognóstico dos gliomas resultam da interação entre fatores genéticos e clínicos, reforçando o caráter heterogêneo e multifatorial desses tumores. Conclui-se, portanto, que o polimorfismo rs2736100 do gene *TERT* apresentou associação com progressão tumoral, enquanto a paresia bilateral configurou-se como marcador clínico de pior sobrevida, evidenciando a importância de uma abordagem multidimensional na estratificação prognóstica dos pacientes com glioma.

Os achados reforçam a relevância de investigar associações entre fatores genéticos e manifestações clínicas no momento do diagnóstico, uma vez que essas interações podem fornecer informações prognósticas adicionais e contribuir para a estratificação de risco dos pacientes. A identificação de tais associações pode auxiliar no refinamento de modelos prognósticos e no direcionamento de estratégias terapêuticas mais individualizadas.

Assim, esta dissertação contribui para a compreensão do estado atual das evidências sobre marcadores genéticos associados ao prognóstico dos gliomas e destaca a necessidade de estudos futuros com maior poder amostral, desenho multicêntrico e estratégias integrativas. Tais abordagens são fundamentais para o desenvolvimento de modelos prognósticos mais robustos e para a consolidação de biomarcadores com potencial aplicação clínica, contribuindo para o avanço da medicina personalizada no manejo dos gliomas.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados gerados por esta pesquisa reforçam a importância de investigar o papel dos polimorfismos genéticos na progressão e no prognóstico dos gliomas, especialmente em populações geneticamente heterogêneas, como a brasileira. Apesar dos avanços obtidos, ainda persistem lacunas que exigem estudos mais amplos e metodologicamente robustos.

Para pesquisas futuras é necessário a inclusão de um número de amostras maiores ou até mesmo a inclusão de um grupo controle, a fim de aumentar o poder estatístico e fortalecer a interpretação dos achados. Além disso, análises funcionais das mutações identificadas, bem como abordagens de sequenciamento mais abrangentes, podem revelar variantes ainda não descritas na literatura, permitindo comparações mais precisas com os SNPs avaliados neste estudo.

Avaliar a relação entre variantes genéticas e a resposta a terapias inovadoras como imunoterapias e terapias-alvo também são ideias interessantes para olharmos. Diante da complexidade dos gliomas e da necessidade de abordagens interdisciplinares, espera-se que os resultados desta dissertação estimulem novas pesquisas e colaborações capazes de avançar no entendimento da doença e contribuir para a melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes.

7. NOTA À IMPRENSA

Pesquisa de estudante da Unisc revela como alterações genéticas podem influenciar tumores cerebrais

Uma pesquisa desenvolvida pelo Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde (PPGPS) da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), em parceria com a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), revelou que pequenas variações no DNA podem influenciar a evolução de pacientes com gliomas, sendo eles tumores cerebrais considerados agressivos.

O estudo foi realizado pela mestrandia Erika Barreto, sob orientação das professoras Andréia Rosane de Moura Valim e Lia Gonçalves Possuelo.

A pesquisa incluiu 44 pacientes diagnosticados com glioma para entender como pequenas alterações genéticas chamadas de **polimorfismos genéticos** que podem interferir na forma como o tumor cresce e no tempo de sobrevivência dos pacientes. E foram estudados três genes importantes que são genes relacionados a crescimento celular e processos inflamatório no organismo, P2XR7, TERT e EGFR, relacionado ao crescimento das células.

Os resultados mostraram que uma variação específica no gene TERT esteve associada a uma maior sobrevivência em pacientes que apresentavam esse polimorfismo. Isso significa que determinadas características genéticas podem influenciar o tempo de vida após o diagnóstico.

As descobertas destacam a importância de analisar diferentes populações, especialmente no Brasil, onde a população possui uma grande mistura genética. Entender essas diferenças é fundamental para identificar pacientes com maior risco, e assim fornecer orientações e tratamentos mais adequados para o enfrentamento do tumor.

8. RELATÓRIO DE CAMPO

O interesse pelo estudo dos gliomas foi o que fez eu realmente decidir tentar ingressar no mestrado. Durante a graduação, a participação de pesquisas voltadas às doenças infecciosas e virais despertou em mim o interesse pela biologia molecular, especialmente pela investigação de marcadores genéticos e polimorfismos e sua possível influência nos processos patológicos. Assim, ficou claro que, caso desse continuidade à pós-graduação, gostaria de atuar na área de biologia molecular aplicada à saúde.

Naquele momento, um projeto envolvendo pacientes com glioma estava sendo iniciado na universidade, em parceria com a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), instituição cuja trajetória acadêmica e linhas de pesquisa sempre admirei. Em conversa com minha coorientadora, vislumbrei a possibilidade de integrar essa proposta. No entanto, sabia que se tratava de um desafio significativo. Embora os gliomas sejam amplamente estudados, até mesmo pela universidade parceira eu particularmente não tinha contato direto com essa temática. Foi necessário aprofundar-me no entendimento da doença, sua fisiopatologia, impacto clínico e relevância científica, além de estruturar um projeto viável dentro da realidade disponível.

Após a confirmação da minha entrada no programa, iniciou-se o processo de alinhamento do projeto. Diversas reuniões foram realizadas com as orientadoras e com a professora colaboradora para definir objetivos, delimitar hipóteses e estabelecer os alvos moleculares a serem investigados. Ao longo do tempo, o projeto passou por reformulações, especialmente porque se tratava de um estudo retrospectivo, com limitações inerentes ao desenho metodológico. Além disso, o banco de dados ainda estava em construção, o que gerava incertezas quanto à viabilidade de algumas análises e conclusão dos objetivos inicialmente propostos.

Esse período foi particularmente desafiador. Durante o primeiro ano do mestrado, enquanto conciliava as disciplinas e a estruturação do projeto, enfrentei uma perda pessoal significativa: o falecimento do meu pai. Lidar com essa situação ao mesmo tempo em que mantinha o compromisso acadêmico exigiu muita resiliência e dedicação. Apesar das dificuldades, consegui dar continuidade ao trabalho, contando com o apoio das orientadoras e do ambiente acadêmico.

Na metade do primeiro ano, o projeto começou a ganhar maior definição. Os objetivos foram consolidados, os insumos laboratoriais necessários foram adquiridos e tive a oportunidade de realizar parte das etapas práticas no laboratório da professora colaboradora na UFCSPA, juntamente com sua equipe. Nesse período, foram coletadas e processadas as amostras, realizadas as extrações e conduzidas as análises moleculares previstas.

Após a conclusão da etapa laboratorial, iniciou-se a organização do banco de dados clínico. Como os prontuários dos pacientes não eram eletrônicos, foi necessário o auxílio de outros estudantes para a coleta e sistematização das informações, o que ocasionou certo atraso e a necessidade de apresentação de dados parciais inicialmente. Com o acesso completo aos dados, surgiram novas dúvidas e questionamentos sobre a melhor forma de conduzir as análises estatísticas, quais associações explorar e como interpretar os resultados. Diversos testes foram realizados até que se definissem os modelos mais adequados e as associações estatisticamente relevantes.

Nesse momento, os encontros com as orientadoras e com outros professores da universidade foram fundamentais para discutir as análises, revisar os resultados e estruturar os manuscritos. As análises estatísticas foram realizadas por mim e posteriormente revisadas pelo grupo, garantindo consistência metodológica e rigor científico. Os artigos passaram por leituras minuciosas e revisões sucessivas até atingirem um padrão adequado para finalização e submissão.

É importante destacar que este estudo integrou o projeto guarda-chuva “Implantação da estrutura para o desenvolvimento de imunoterápicos para câncer e infecções virais”, vinculado ao Programa de Redes Inovadoras de Tecnologias Estratégicas do Rio Grande do Sul (RITEs-RS) e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). O financiamento foi essencial para a aquisição dos insumos laboratoriais necessários à execução das etapas experimentais.

A colaboração com a UFCSPA, especialmente com o laboratório coordenado pela professora Elizandra Braganhol, foi determinante para o desenvolvimento da pesquisa. Essa parceria fortalece vínculos institucionais e abriu possibilidades para projetos futuros e continuidade das investigações. Sem essa cooperação, a realização do estudo não teria sido possível.

Embora tenha sido uma trajetória desafiadora, encerro este processo com orgulho e gratidão pelos resultados alcançados, pelo trabalho em equipe e pelo comprometimento das orientadoras, cujo senso crítico e dedicação foram fundamentais para o refinamento e consolidação deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- AGNIHOTRI, S. et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. **Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis**, v. 61, n. 1, p. 25–41, fev. 2013.
- Alpen, K., et al. (2024). Region-based analyses of existing genome-wide association studies identifies novel potential genetic susceptibility regions for glioma. **Cancer Research Communications**, 4(11), 2933–2946.
- ANDERSSON, U. et al. A comprehensive study of the association between the EGFR and ERBB2 genes and glioma risk. **Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 49, n. 6, p. 767–775, ago. 2010.
- BARCHANA, M.; MARGALOT, M.; LIPSHITZ, I. Changes in brain glioma incidence and laterality correlates with use of mobile phones--a nationwide population based study in Israel. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 13, n. 11, p. 5857–5863, 2012.
- BARDEN, N. et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. **American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 141B, n. 4, p. 374–382, 5 jun. 2006.
- BARKER, F. G. et al. Long-term outcome after operation for trigeminal neuralgia in patients with posterior fossa tumors. **Journal of Neurosurgery**, v. 84, n. 5, p. 818–825, maio 1996.
- BATCHELOR, T. T. et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 10, n. 1 Pt 1, p. 228–233, 1 jan. 2004.
- BERENS, M. E.; GIESE, A. "...those left behind." Biology and Oncology of Invasive Glioma Cells. **Neoplasia (New York, N.Y.)**, v. 1, n. 3, p. 208–219, ago. 1999.
- BIENKOWSKI, M. et al. Screening for EGFR amplifications with a novel method and their significance for the outcome of glioblastoma patients. **PloS One**, v. 8, n. 6, p. e65444, 2013.
- Boele, F. W., et al. (2014). Symptom management and quality of life in glioma patients. **CNS Oncology**, 3(1), 37–47.

BRANDES, A. A.; FRANCESCHI, E. Primary brain tumors in the elderly population. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 13, n. 4, p. 427–435, ago. 2011.

BRAT, D. J. et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. **Acta Neuropathologica**, v. 136, n. 5, p. 805–810, nov. 2018.

BREDEL, M. et al. High-resolution genome-wide mapping of genetic alterations in human glial brain tumors. **Cancer Research**, v. 65, n. 10, p. 4088–4096, 15 maio 2005.

BRENNAN, C. W. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. **Cell**, v. 155, n. 2, p. 462–477, 10 out. 2013.

CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. **Nature**, v. 455, n. 7216, p. 1061–1068, 23 out. 2008.

CENTRAL BRAIN TUMOR REGISTRY OF THE UNITED STATES (CBTRUS). Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States 2018–2022. Hinsdale, IL: CBTRUS, 2025. Disponível em: <https://www.cbtrus.org>. Acesso em: 13 fev. 2026.

CHA, S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology. **AJNR: American Journal of Neuroradiology**, v. 27, n. 3, p. 475–487, mar. 2006.

COHEN, S. B. et al. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. **Science (New York, N.Y.)**, v. 315, n. 5820, p. 1850–1853, 30 mar. 2007.

COSTA, L. A. P.; NUNES, N. R. de A.; MENDES, R. Interdisciplinaridade e as múltiplas dimensões do trabalho em saúde. **Tempus – Actas de Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 12, n. 2, 2021.

CRESPO, I. et al. Detailed characterization of alterations of chromosomes 7, 9, and 10 in glioblastomas as assessed by single-nucleotide polymorphism arrays. **The Journal of molecular diagnostics: JMD**, v. 13, n. 6, p. 634–647, nov. 2011.

DANEMAN, R.; PRAT, A. The blood-brain barrier. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, 5 jan. 2015.

DAVIS, L. SPONGIOBLASTOMA MULTIFORME OF THE BRAIN. **Annals of Surgery**, v. 87, n. 1, p. 8–14, jan. 1928.

DELTOUR, I. et al. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 24, p. 1721– 1724, 16 dez. 2009.

DESJARDINS, A.; REARDON, D. A.; VREDENBURGH, J. J. Current available therapies and future directions in the treatment of malignant gliomas. **Biologics : Targets & Therapy**, v. 3, p. 15–25, 2009.

DI NUNNO, V. et al. Economic income and survival in patients affected by glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. **Neuro-Oncology Practice**, v. 11, n. 5, p. 546–555, out. 2024

DIRKS, P. B. Glioma migration: clues from the biology of neural progenitor cells and embryonic CNS cell migration. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 53, n. 2, p. 203–212, jun. 2001.

EL-MOATASSIM, C.; DUBYAK, G. R. Dissociation of the pore-forming and phospholipase D activities stimulated via P2z purinergic receptors in BAC1.2F5 macrophages. Product inhibition of phospholipase D enzyme activity. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 21, p. 15571–15578, 25 jul. 1993.

ESTELLER, M. et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 19, p. 1350– 1354, 9 nov. 2000.

FERGUSON, S.; LESNIAK, M. S. Percival Bailey and the classification of brain tumors. **Neurosurgical Focus**, v. 18, n. 4, p. e7, 15 abr. 2005.

FREIRE, M. C. M.; PATTUSSI, M. P. Tipos de estudos. In: ESTRELA, C. (Ed.). **Metodologia científica: ciência, ensino e pesquisa**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2018. p. 109-127.

FULLER, S. J. et al. Genetics of the P2X7 receptor and human disease. **Purinergic Signalling**,

v. 5, n. 2, p. 257–262, jun. 2009.

GARNIER, D. et al. Glioblastoma Stem-Like Cells, Metabolic Strategy to Kill a Challenging Target. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 118, 2019.

GEHRING, M. P. et al. P2X7 receptor activation leads to increased cell death in a radiosensitive human glioma cell line. **Purinergic Signalling**, v. 8, n. 4, p. 729–739, dez. 2012.

GHIASEDDIN, A. et al. Adult precision medicine: Learning from the past to enhance the future. **Neuro-Oncology Advances**, v. 3, n. 1, p. vdaa145, 2020.

GRANT, S. R. et al. Variation in insurance status by patient demographics and tumor site among nonelderly adult patients with cancer. **Cancer**, v. 121, n. 12, p. 2020–2028, 15 jun. 2015.

GHIASEDDIN, A. et al. Adult precision medicine: learning from the past to enhance the future.

Neuro-oncology Advances, v. 3, n. 1, p. vdaa145, 24 out. 2020.

GUERINI, F. R. et al. Two Single Nucleotide Polymorphisms in the Purinergic Receptor P2X7 Gene Are Associated with Disease Severity in Multiple Sclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15381, 6 dez. 2022.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

HE, X. et al. TERT rs2853676 polymorphisms correlate with glioma prognosis in Chinese population. **Oncotarget**, v. 7, n. 45, p. 73781–73791, 16 set. 2016.

HEGI, M. E. et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 25, p. 4189–4199, 1 set. 2008.

HOU, J. et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and perspectives. **Biomarker Research**, v. 10, p. 21, 2021.

HULLEY, S. B. et al. Delineando a Pesquisa Clínica - 4ed - pdf. [s.l.] **Grupo A**, 2015. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa2023pdf>. Acesso em: 4 jul. 2024.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 - **Saúde e Bem-estar**, 2019. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/ods/ods3.html>. Acesso em: 11 ago. 2024.

JI, Z. et al. Involvement of P2X7 Receptor in Proliferation and Migration of Human Glioma Cells. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 8591397, 2018.

JIANG, H. et al. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 590648, 3 nov. 2020.

KILLELA, P. J. et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 15, p. 6021–6026, 9 abr. 2013.

KINNERSLEY, B. et al. Quantifying the heritability of glioma using genome-wide complex trait analysis. **Scientific Reports**, v. 5, p. 17267, 2 dez. 2015.

KOMORI, T. The 2021 WHO classification of tumors, 5th edition, central nervous system tumors: the 10 basic principles. **Brain Tumor Pathology**, v. 39, n. 2, p. 47–50, abr. 2022.

KRISHNAMURTI, U.; SILVERMAN, J. F. HER2 in breast cancer: a review and update. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 21, n. 2, p. 100–107, mar. 2014.

LEE, J. H. et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. **Nature**, v. 560, n. 7717, p. 243–247, ago. 2018.

LEECE, R. et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. **Neuro-Oncology**, v. 19, n. 11, p. 1553–1564, 19 out. 2017.

LI, B. et al. Effect of epidermal growth factor receptor gene polymorphisms on prognosis in glioma patients. **Oncotarget**, v. 7, n. 39, p. 63054–63064, 18 jul. 2016.

LI, S. et al. An umbrella review of socioeconomic status and cancer. **Nature Communications**, v. 15, p. 9993, 2024.

LIU, Z.-Y. et al. ZDHHC15 promotes glioma malignancy and acts as a novel prognostic biomarker for patients with glioma. **BMC Cancer**, v. 23, p. 420, 9 maio 2023.

LOUIS, D. N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathologica**, v. 114, n. 2, p. 97–109, ago. 2007.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803–820, jun. 2016.

MARENCO-HILLEMBRAND, L. et al. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 147, n. 2, p. 297–307, abr. 2020.

MARTA, G. N. et al. Social determinants of health and survival on Brazilian patients with glioblastoma: a retrospective analysis of a large populational database. **Lancet Regional Health. Americas**, v. 4, p. 100066, dez. 2021.

MASSUDA, A. et al. The resilience of the Brazilian National Health System in the face of the COVID-19 pandemic. **Cadernos EBAPE.BR**, v. 19, p. 735–744, 20 dez. 2021.

MCALEENAN, A. et al. Prognostic value of test(s) for O6-methylguanine–DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation for predicting overall survival in people

with glioblastoma treated with temozolomide. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 3, p. CD013316, 12 mar. 2021.

MELLINGHOFF, I. K. et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 19, p. 2012–2024, 10 nov. 2005.

MINNITI, G. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 111, n. 2, p. 187–194, jan. 2013.

MORAES, F. Y. DE et al. Brazil's Challenges and Opportunities. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 92, n. 4, p. 707–712, 15 jul. 2015.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: 13 fev. 2026.

NAYAK, L.; REARDON, D. A. High-grade Gliomas. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 23, n. 6, Neuro-oncology, p. 1548–1563, dez. 2017.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). Transformando o nosso mundo: a agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável. Resolução A/RES/70/1 [internet]. Nova Iorque: UN; 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2015/10/agenda2030-pt-br.pdf>

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 64, n. 6, p. 479–489, jun. 2005

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. **The American Journal of Pathology**, v. 170, n. 5, p. 1445–1453, maio 2007.

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. The definition of primary and secondary glioblastoma. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 19, n. 4, p. 764–772, 15 fev. 2013.

- OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. **Neuro-Oncology**, v. 15, n. Suppl 2, p. ii1–ii56, nov. 2013.
- OSTROM, Q. T. et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. **Neuro-Oncology**, v. 16, n. 7, p. 896–913, jul. 2014.
- OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. **Neuro-Oncology**, v. 21, n. Suppl 5, p. v1–v100, 1 nov. 2019.
- PHAM, D. et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 24, n. 11, p. 1700–1704, 10 abr. 2006.
- PHILLIPS, H. S. et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. **Cancer Cell**, v. 9, n. 3, p. 157–173, mar. 2006.
- PONS-ESCODA, A. et al. Presurgical diagnosis of diffuse gliomas in adults: Post-WHO 2021 practical perspectives from radiologists in neuro-oncology units. **Radiología**, v. 66, n. 3, p. 260–277, 2024.
- PRICE, M. et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2018–2022. **Neuro-Oncology**, v. 27, suppl. 4, p. iv1–iv66, 2025.
- RAMAPRIYAN, R. et al. County-level disparities in care for patients with glioblastoma. **Neurosurgical Focus**, v. 55, n. 5, 2023.
- RAPP, M. et al. Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma. **World Neurosurgery**, v. 103, p. 733–740, jul. 2017.
- RASMUSSEN, B. K. et al. Epidemiology of glioma: Clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 135, n. 3, p. 571–579, 2017.

RICE, T. et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma – a review. **Neuro-Oncology Practice**, v. 3, n. 1, p. 10–16, mar. 2016.

ROBEY, R. W. et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. **Nature Reviews. Cancer**, v. 18, n. 7, p. 452–464, jul. 2018.

RONG, X. et al. Influence of insurance status on survival of adults with glioblastoma multiforme: A population-based study. **Cancer**, v. 122, n. 20, p. 3157–3165, 15 out. 2016.

RAPÔSO, C.; VITORINO-ARAÚJO, J. L.; BARRETO, N. Molecular markers of gliomas to predict treatment and prognosis: Current state and future directions. In: **Gliomas**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

SADOVNICK, A. D. et al. Purinergic receptors P2RX4 and P2RX7 in familial multiple sclerosis. **Human Mutation**, v. 38, n. 6, p. 736–744, 2017.

SALARI, N. et al. The global prevalence of primary central nervous system tumors: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 28, n. 1, p. 39, 2023.

SANAI, N.; BERGER, M. S. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. **Neurosurgery**, v. 62, n. 4, p. 753–764, 2008.

SANTOS, V. M. et al. The impact of the time to start radiation therapy on overall survival in newly diagnosed glioblastoma. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 143, n. 1, p. 95–100, maio 2019.

SAHOO, O. et al. The hidden architects of glioblastoma multiforme: glioma stem cells. *MedComm – Oncology*. 2024; 3:e66

SCHAFF, L. R.; MELLINGHOFF, I. K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. **JAMA**, v. 329, n. 7, p. 574–587, 21 fev. 2023.

SCHWARTZBAUM, J. A. et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. **Nature Clinical Practice. Neurology**, v. 2, n. 9, p. 494–503; quiz 1 p following 516, set. 2006.

SEEB, J. E. et al. Single-nucleotide polymorphism (SNP) discovery and applications of SNP genotyping in nonmodel organisms. **Molecular Ecology Resources**, v. 11 Suppl 1, p. 1–8, mar. 2011.

SILVA, C. et al. Analysis of the Epidemiological Profile of Glioblastomas in Brazil Between 2012 and 2021: evidence and challenges for public health. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*, v. 35, n. 1, p. 66-74, 2024.

SOLINI, A.; NOVAK, I. Role of the P2X7 receptor in the pathogenesis of type 2 diabetes and its microvascular complications. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 47, p. 75–81, ago. 2019.

STEED, T. C. et al. Differential localization of glioblastoma subtype: implications on glioblastoma pathogenesis. *Oncotarget*, v. 7, n. 18, p. 24899–24907, 1 abr. 2016.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 10, p. 987–996, 10 mar. 2005.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TAN, A. C. et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 70, n. 4, p. 299–312, jul. 2020.

THAKKAR, J. P. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, v. 23, n. 10, p. 1985–1996, out. 2014.

URBAŃCZYK, H. et al. Case presentation – A five-year survival of the patient with glioblastoma brain tumor. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, v. 19, n. 5, p. 347–351, 15 maio 2014.

VALLS, C. et al. Telomere length is a prognostic factor for overall survival in colorectal cancer. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, v. 13, n. 11, p. 1265–1272, nov. 2011.

VAN'T HEK, R. et al. Age and sex disparities in Latin-American adults with gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 164, n. 3, p. 535–543, 2023.

VAZ-SALGADO, M. A. et al. Recurrent glioblastoma: A review of the treatment options. **Cancers**, v. 15, n. 17, 2023.

WATANABE, K. et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. **Brain Pathology (Zurich, Switzerland)**, v. 6, n. 3, p. 217–223; discussion 23-24, jul. 1996.

WANG, H. et al. Syncope associated with carotid sinus syndrome in an occult nasopharyngeal carcinoma. **International Journal of Cardiology**, v. 186, p. 236–238, 2015.

WANG, X. et al. Association of Genetic Polymorphisms of EGFR with Glioma in a Chinese Population. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 1, p. 59–62, 1 jan. 2015.

WELLER, M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 18, n. 3, p. 170–186, 2021.

WEN, P. Y. et al. Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. **Neuro-Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1073–1113, 2020.

WESSELIUS, A. et al. Association of P2X7 receptor polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis risk in a cohort of Dutch fracture patients. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 4, p. 1235–1246, 2013.

WICK, M.; ZUBOV, D.; HAGEN, G. Genomic organization and promoter characterization of the gene encoding the human telomerase reverse transcriptase (hTERT). **Gene**, v. 232, n. 1, p. 97–106, 1999.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. **World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System**. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.

WU, Y. et al. Pertinence of glioma and single nucleotide polymorphism of TERT, CCDC26, CDKN2A/B and RTEL1 genes in glioma: A meta-analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1180099, 2023.

XIE, J.-C. et al. Effect of marital status on survival in glioblastoma multiforme by demographics, education, economic factors, and insurance status. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 8, p. 3722–3742, ago. 2018.

YAN, D. Hope and challenges: Immunotherapy in EGFR-mutant NSCLC patients. **Biomedicines**, v. 11, n. 11, p. 2916, 2023.

YANG, Y. et al. Brain tumor networks in diffuse glioma. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 6, p. 1832–1843, 2022.

YIN, J. et al. Gender differences in gliomas: From epidemiological trends to changes at the hormonal and molecular levels. **Cancer Letters**, v. 598, p. 217114, 2024.

YU, X. et al. Associations between EGFR gene polymorphisms and susceptibility to glioma: A systematic review and meta-analysis from GWAS and case-control studies. **Oncotarget**, v. 8, n. 49, p. 86877–86885, 2017.

ZHANG, W. J. Effect of P2X purinergic receptors in tumor progression and as a potential target for anti-tumor therapy. **Purinergic Signalling**, v. 17, n. 1, p. 151–162, 2021.

ANEXOS

ANEXO A- Parecer aprovação comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação dos mecanismos celulares e moleculares associados a imunossupressão sistêmica em pacientes com glioblastoma

Pesquisador: Elizandra Braganhol

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58730522.1.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.528.468

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1921974 de 30/06/2022

Resumo:

O glioblastoma é o tumor cerebral mais comum que desafia os recentes avanços em imunoterapia. Sua agressividade, invasão, quimiorresistência, entre outros fatores contribuem para um cenário alarmante sem paralelo com outros tumores. Nos últimos anos, muitos pesquisadores contribuíram com avanços no conhecimento da estrutura do tumor e sua relação com o microambiente tumoral (MAT) que resulta em uma imunossupressão severa e uma modulação de células imunes por múltiplos mecanismos - incluindo a via adenosinérgica que surgiu como um ponto-chave. No entanto, os pacientes também apresentam imunossupressão sistêmica pouco compreendida e investigada. Considerando a importância da adenosina no MAT, nesta proposta pretendemos investigar a via adenosinérgica no sistema imune periférico: caracterizando esta via em pacientes e entendendo sua relação com células imunes periféricas. Para cumprir este objetivo, utilizaremos técnicas como PCR, HPLC, citometria de fluxo e cultura de

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcs.pa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.528.468

células. Ao final deste projeto, esperamos entender melhor o papel da adenosina na imunossupressão sistêmica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo Principal: Avaliar a participação da sinalização adenosinérgica na imunossupressão periférica associada ao GB

Objetivo Secundário:

1) Caracterizar as vias de produção de ADO de células imunes periféricas in silico 2) Caracterizar a sinalização purinérgica em células imunes periféricas e soro em pacientes com GB e comparar com o microambiente tumoral 3) Avaliar o impacto dos mediadores circulantes GB na diferenciação das células imunológicas periféricas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Com relação aos potenciais riscos os quais os pacientes poderão estar submetidos, declaramos que pode haver desconforto na picada da agulha

(coleta de sangue) sendo que após a coleta o local poderá ficar dolorido e/ou roxo, mas não requer nenhum cuidado especial voltando ao normal em

poucos dias. Não será realizado nenhum tipo de intervenção ou modificação na terapia (tratamento) dos pacientes.

Benefícios:

A longo prazo, pacientes diagnosticados com glioblastoma multiforme poderão ser beneficiados com a determinação de uma assinatura imune

periférica com potencial prognóstico que auxilie na determinação de uma estratégia terapêutica ou que possa servir de alvo de intervenção

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide campo conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide campo conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.448.548 emitido pelo CEP em 03/06/2022.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmiento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.528.468

Pendência: Visto que o pesquisador Paulo Valdeci Worm é membro da equipe de pesquisa, o termo de anuência do local onde a coleta será realizada não pode ser assinada pelo Dr. Paulo Valdeci Worm, devendo o documento ser assinado por seu superior.

Ação: O documento foi assinado pelo superior do Dr. Paulo Worm, prof Dr Antonio N. Kalil, e está anexado a Plataforma Brasil, identificado como versão 2 respeitando a não exclusão de arquivos na plataforma.

Análise: pendência resolvida.

Pendência: O TCDU deve ser assinado por todos membros da equipe.

Ação: O documento foi assinado por todos os membros e os arquivos foram adicionados a Plataforma Brasil.

Análise: pendência resolvida.

Pendência: Visto que a pesquisa envolve coleta de sangue, a descrição dos riscos deve ser revisto, uma vez que os pesquisadores informam que o estudo não oferece riscos à saúde física ou mental do paciente, pois trata-se apenas da coleta de sangue para exames que usualmente ocorre como parte do acompanhamento clínico.

Ação: O texto foi reformulado para abranger os riscos associados a colheita de sangue e atualizado na plataforma Brasil; sendo o novo texto o seguinte: "Com relação aos potenciais riscos os quais os pacientes poderão estar submetidos, declaramos que pode haver desconforto na picada da agulha (coleta de sangue) sendo que após a coleta o local poderá ficar dolorido e/ou roxo, mas não requer nenhum cuidado especial voltando ao normal em poucos dias. Não será realizado nenhum tipo de intervenção ou modificação na terapia (tratamento) dos pacientes."

Análise: pendência resolvida.

Diante da resolução das pendências, a relatoria sugere que o projeto seja aprovado por este CEP.

OBS: Projeto com término previsto em 31/08/2026.

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar o(s) relatório(s) - parciais e final - da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/12, item XI.2.d.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 5.528.468

Cronograma	PB_cronograma.pdf	30/04/2022 13:02:21	GELSLEICHTER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PB_projeto.pdf	30/04/2022 13:01:47	NICOLLY ESPINDOLA GELSLEICHTER	Aceito
Outros	PB_termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	29/04/2022 16:44:31	NICOLLY ESPINDOLA GELSLEICHTER	Aceito
Outros	PB_termo_compromisso_entrega_relatorio.pdf	29/04/2022 16:42:04	NICOLLY ESPINDOLA GELSLEICHTER	Aceito
Folha de Rosto	PB_folha_de_rosto.pdf	29/04/2022 16:35:37	NICOLLY ESPINDOLA GELSLEICHTER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PB_TCLE_v1_0.pdf	28/04/2022 11:23:28	NICOLLY ESPINDOLA GELSLEICHTER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 14 de Julho de 2022

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

ANEXO B- Cópia das normas revista *Journal of Molecular Neurobiology* (manuscrito 1)

de Métodos (e, caso não haja uma seção de Métodos, em uma seção alternativa adequada) do manuscrito. O uso de um LLM (ou outra ferramenta de IA) para fins de "revisão de texto assistida por IA" não precisa ser declarado. Neste contexto, definimos o termo "revisão de texto assistida por IA" como melhorias assistidas por IA em textos gerados por humanos para melhorar a legibilidade e o estilo, e para garantir que os textos estejam livres de erros de gramática, ortografia, pontuação e tom. Essas melhorias assistidas por IA podem incluir alterações de redação e formatação nos textos, mas não incluem trabalho editorial generativo e criação autônoma de conteúdo. Em todos os casos, deve haver responsabilidade humana pela versão final do texto e concordância dos autores de que as edições refletem seu trabalho original.

Resumo

Por favor, forneça um resumo de 150 a 250 palavras. O resumo não deve conter abreviações indefinidas ou referências não especificadas.

Apenas para periódicos de ciências biológicas (quando aplicável)

Número de registro do ensaio clínico e data de registro para ensaios clínicos prospectivamente registrados.

Número de registro do ensaio clínico e data de registro, seguidos de "registrado retrospectivamente", para ensaios clínicos registrados retrospectivamente.

Palavras-chave

Forneça de 4 a 6 palavras-chave que possam ser usadas para fins de indexação.

[Voltar ao topo](#) ↑

Texto

Formatação de texto

**ANEXO C- Cópia das normas revista Journal of Neuro-Oncology
(manuscrito2)**

Certifique-se de que sua página de título contenha as seguintes informações.

Título

O título deve ser conciso e informativo.

Informações sobre o autor

Nome(s) do(s) autor(es)

A afiliação do(s) autor(es), ou seja, instituição, (departamento), cidade, (estado), país.

Uma indicação clara e um endereço de e-mail ativo do autor correspondente.

[Se disponível, o ORCID](#) de 16 dígitos do(s) autor(es).

Caso as informações de endereço sejam fornecidas juntamente com a(s) afiliação(ões), elas também serão publicadas.

Para autores que estejam (temporariamente) sem vínculo com alguma instituição, coletaremos apenas a cidade e o país de residência, e não o endereço de e-mail, a menos que seja solicitado especificamente.

Modelos de Linguagem de Grande Porte (LLMs), como [o ChatGPT](#), atualmente não atendem aos nossos [critérios de autoria](#). Notavelmente, a atribuição de autoria implica responsabilidade pelo trabalho, o que não pode ser efetivamente aplicado a LLMs. O uso de um LLM deve ser devidamente documentado na seção de Métodos (e, caso não haja uma seção de Métodos, em uma seção alternativa adequada) do manuscrito. O uso de um LLM (ou outra ferramenta de IA) para fins de "revisão de texto assistida por IA" não precisa ser declarado. Neste contexto, definimos o termo "revisão de texto assistida por IA" como melhorias assistidas por IA em textos gerados por humanos para melhorar a legibilidade e o estilo, e para garantir que os textos estejam livres de erros de gramática,