

## **Análise da eficácia da combinação do bevacizumabe e irinotecano para o tratamento de tumores gliais**

**Analysis of the effectiveness of the combination of bevacizumab and irinotecan for the treatment of glial tumors**

**Análisis de la eficacia de la combinación de bevacizumab e irinotecán para el tratamiento de tumores gliales**

Recebido: 26/12/2021 | Revisado: 31/12/2021 | Aceito: 05/01/2022 | Publicado: 09/01/2022

### **Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [gustavosgbf@gmail.com](mailto:gustavosgbf@gmail.com)

### **Maria Julia Fonseca Lima Leite**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9489-8656>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [maju.fonsecaa@outlook.com](mailto:maju.fonsecaa@outlook.com)

### **Ana Clara Nóbrega Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4148-2379>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [anaclaraanobregacosta@hotmail.com](mailto:anaclaraanobregacosta@hotmail.com)

### **Pietra Possapp Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-786X>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [pietra.possaapp@outlook.com](mailto:pietra.possaapp@outlook.com)

### **Vivianne Maria Laranjeiras Monte Freire**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0364-9724>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [vivianelaranjeiras@hotmail.com](mailto:vivianelaranjeiras@hotmail.com)

### **Luana Caroline Oliveira Marinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3681-3225>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [lulimariinho02@gmail.com](mailto:lulimariinho02@gmail.com)

### **Pedro de Lacerda Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9003-2692>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [pedroo2060@msn.com](mailto:pedroo2060@msn.com)

### **Luyla Oliveira Paes Landim Pacheco**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8947-5851>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [luyla\\_landiim@hotmail.com](mailto:luyla_landiim@hotmail.com)

### **Lais Lima Bonfim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-3464>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [laisbonfim@hotmail.com](mailto:laisbonfim@hotmail.com)

### **Paula Golino de Azevedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4999-3694>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [paulag45@hotmail.com](mailto:paulag45@hotmail.com)

### **Filipe Augusto Lopes Cajubá de Britto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7687-6186>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [filipecajjuba@outlook.com](mailto:filipecajjuba@outlook.com)

### **Lara Letícia Teixeira Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-9091>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [laraleticireis1@gmail.com](mailto:laraleticireis1@gmail.com)

### **Izadora Carneiro Vieira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-6962>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [izabooopmel@hotmail.com](mailto:izabooopmel@hotmail.com)

**Gabriel de Sousa Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-0379>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [gdesousa01110@gmail.com](mailto:gdesousa01110@gmail.com)

**Gabriel Moreira Lima Bomfim Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-0150>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [gabrielmlbomfim@gmail.com](mailto:gabrielmlbomfim@gmail.com)

**Agostinho Rodrigues Mesquita Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0259-3420>

Universidade UNIFAMAZ, Brasil

E-mail: [netomesquita15@hotmail.com](mailto:netomesquita15@hotmail.com)

**Alessandra do Rosário Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2703-4476>

Universidade UNIFAMAZ, Brasil

E-mail: [alessaww@yahoo.com.br](mailto:alessaww@yahoo.com.br)

**Elana Cristina da Silva Penha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-6967>

Universidade UNIFAMAZ, Brasil

E-mail: [elanaa\\_penha@hotmail.com](mailto:elanaa_penha@hotmail.com)

**João Victor Araújo Guimarães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-4510>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [joaoviictorguimaraes98@hotmail.com](mailto:joaoviictorguimaraes98@hotmail.com)

**Raphael Erick Lima Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-986X>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [raphaerick@hotmail.com](mailto:raphaerick@hotmail.com)

**Letícia Muniz de Abreu Murad**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9000-8852>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [iicemurad@gmail.com](mailto:iicemurad@gmail.com)

**Rillary Maxine Sales Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9871-2484>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [riillarymaxine@hotmail.com](mailto:riillarymaxine@hotmail.com)

**Julianne Souza Prazeres**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5422>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [juliannesouza\\_@hotmail.com](mailto:juliannesouza_@hotmail.com)

**Déborah Braga Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7797-2225>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [deborahbraga@gmail.com](mailto:deborahbraga@gmail.com)

**Rebecca Lima Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-4488>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [rebecaliima\\_@hotmail.com](mailto:rebecaliima_@hotmail.com)

**Amanda Cordeiro Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6118-5983>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [amandacordeiros14@gmail.com](mailto:amandacordeiros14@gmail.com)

**Ana Clara Rocha Garcia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9829>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [anaclararochatg@gmail.com](mailto:anaclararochatg@gmail.com)

## Resumo

Os tumores gliais, ou gliomas, são o tipo mais comum de tumor cerebral e de alta incidência, sendo a maioria difusos e propensos à infiltração extensa no parênquima cerebral, causando recorrência do tumor. Os gliomas de alto grau, como os glioblastomas, são altamente angiogênicos e possuem altos níveis de fatores proangiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), essencial para a neovascularização tumoral. O alvo para inibir o VEGF é o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, com associação do irinotecano, um inibidor da topoisomerase I. Dessa forma, o objetivo da seguinte revisão é analisar a eficácia da combinação do bevacizumabe e irinotecano para o tratamento de tumores gliais. Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática que utilizou as plataformas PubMed, SciELO e Google Scholar como base de dados para pesquisa de artigos científicos, com recorte temporal entre 2016 e 2021, na língua inglesa. De acordo com o mecanismo de busca, 3 resultados foram encontrados após os critérios de exclusão nas bases de dados PubMed e Google Scholar. Constatou-se, portanto, que a quimioterapia combinada de bevacizumabe e irinotecano é eficaz no tratamento de tumores gliais, ademais, a

combinação de ambas as drogas possui maior taxa de sobrevida global do que apenas a terapia isolada do antiangiogênico bevacizumabe.

**Palavras-chave:** Bevacizumab; Irinotecano; Glioma; Eficácia.

### **Abstract**

Glial tumors, or gliomas, are the most common type of brain tumor and have a high incidence, most of which are diffuse and prone to extensive infiltration into the brain parenchyma, causing tumor recurrence. High-grade gliomas, such as glioblastomas, are highly angiogenic and have high levels of proangiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), essential for tumor neovascularization. The target to inhibit VEGF is bevacizumab, a humanized monoclonal antibody, with association with irinotecan, a topoisomerase I inhibitor. Thus, the objective of the following review is to analyze the effectiveness of the combination of bevacizumab and irinotecan for the treatment of glial tumors. This is a systematic literature review that used the PubMed, SciELO and Google Scholar platforms as a database for researching scientific articles, with a time frame between 2016 and 2021, in English. According to the search engine, 3 results were found after the exclusion criteria in PubMed and Google Scholar databases. Therefore, it was found that the combined chemotherapy of bevacizumab and irinotecan is effective in the treatment of glial tumors, moreover, the combination of both drugs has a higher overall survival rate than the isolated therapy of the antiangiogenic bevacizumab.

**Keywords:** Bevacizumab; Irinotecan; Glioma; Efficacy.

### **Resumen**

Los tumores gliales, o gliomas, son el tipo más común de tumor cerebral y tienen una alta incidencia, la mayoría son difusos y propensos a una infiltración extensa del parénquima cerebral, lo que provoca la recurrencia del tumor. Los gliomas de alto grado, como los glioblastomas, son altamente angiogénicos y tienen altos niveles de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), esencial para la neovascularización tumoral. El objetivo para inhibir el VEGF es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, asociado con irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I. Por tanto, el objetivo de la siguiente revisión es analizar la eficacia de la combinación de bevacizumab e irinotecán para el tratamiento de los tumores gliales. Se trata de una revisión bibliográfica sistemática que utilizó las plataformas PubMed, SciELO y Google Scholar como base de datos para la investigación de artículos científicos, con un período de tiempo entre 2016 y 2021, en inglés. Según el motor de búsqueda, se encontraron 3 resultados después de los criterios de exclusión en las bases de datos de PubMed y Google Scholar. Por tanto, se encontró que la quimioterapia combinada de bevacizumab e irinotecán es eficaz en el tratamiento de los tumores gliales, además, la combinación de ambos fármacos tiene una tasa de supervivencia global más alta que la terapia aislada del antiangiogénico bevacizumab.

**Palabras clave:** Bevacizumab; Irinotecan; Glioma; Eficacia.

## **1. Introdução**

Os tumores gliais, também conhecidos como gliomas, são o tipo mais comum de tumor cerebral e de alta incidência, sendo que cerca de dois terços são lesões altamente malignas (Xiong, 2019; Norden, 2006; Stylli et al., 2015; Davis, 2018; Lim, 2018). A maioria dos gliomas são considerados difusos e possuem uma propensão para infiltração extensa no parênquima cerebral, o que causa a recorrência do tumor (Stylli et al., 2015; Perry, 2016; Ostrom, 2016; Xu et al., 2020).

Eles podem ser classificados como astrocíticos, oligodendrogliais ou oligodendroglial-astrocíticos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e divididos em grau I (astrocitomas pilocíticos e ependimomas), grau II (baixo grau), grau III (anaplásico) e IV (glioblastoma), sendo este último o de pior prognóstico (Wang, 2019; Sandes, 2020; Perry, 2016; Wesseling, 2018; Li et al., 2017; Omuro, 2013; Figueiras et al., 2020).

Os gliomas de alto grau incluem os astrocitomas e oligodendrogliomas anaplásicos (grau III) e glioblastomas (grau IV), os quais são tumores altamente angiogênicos que possuem altos níveis de fatores proangiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), essencial para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que permitem a autossuficiência tumoral e a proliferação e migração para o sistema nervoso central (SNC) (Seystahl et al, 2016; Nayak, 2017; Ameratunga et al., 2018; Dong et al., 2019; Bergman et al., 2020).

Dessa forma, o VEGF se tornou um alvo de inibição por antiangiogênicos. Por meio disso, foi observado que ele poderia ser inibido por antiangiogênicos como o bevacizumabe, o qual se trata de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-VEGF que tem como mecanismo de ação inibir a atividade desse fator de crescimento por meio da interação

com o receptor do VEGF e neuropilinas (Nayak, 2017; Dong et al., 2019). Sob outra perspectiva, o irinotecano, um inibidor da topoisomerase I, tem sido utilizado no tratamento de tumores sólidos do SNC, em especial os glioblastomas recorrentes irressecáveis (de Man et al., 2018; Ameratunga et al., 2018; Dong et al., 2019; Bergman et al., 2020).

A associação do bevacizumabe e irinotecano para tratamento de tumores gliais tem sido amplamente estudada, por meio de ensaios clínicos randomizados, no entanto trata-se ainda de um tema controverso, visto que, em alguns estudos, há evidências de certeza moderada (McBain, 2021).

Por outro lado, foram vistos alguns efeitos adversos em pacientes submetidos a essa terapia combinada, como a hemotoxicidade, trombose, trombocitopenia e hipertensão arterial sistêmica, todavia de baixa evidência científica e com mais prós do que contras (Dong et al., 2019).

Dessa forma, o objetivo da seguinte revisão bibliográfica é analisar a eficácia da combinação do bevacizumabe e irinotecano para o tratamento de tumores gliais.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed, Scientific Eletronic Library On-line (SciELO) e Google Scholar como base de dados para pesquisa dos artigos científicos. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2016 a 2021, na língua inglesa, que abordavam sobre a eficácia terapêutica do bevacizumabe e irinotecano para tumores gliais.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCs (Descritores em Saúde) e Medical Subject Headings (MeSH) no idioma inglês, como mostra o Quadro 1.

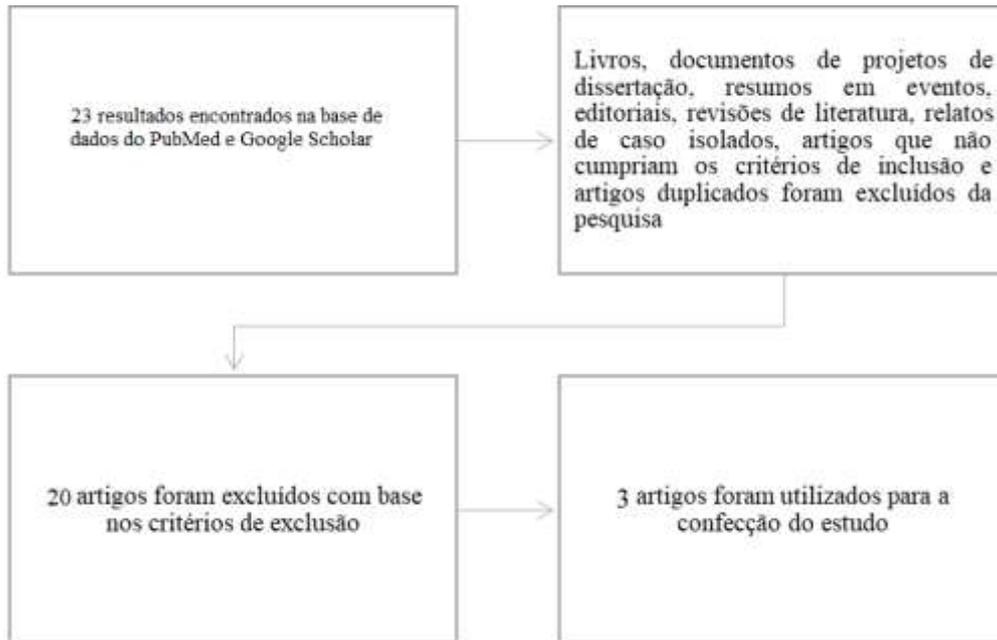
### Quadro 1 - Estratégia de busca para o estudo.

("bevacizumab"[All Fields]) OR ("bevacizumab"[MeSH Terms])) AND ("irinotecan"[All Fields])) OR ("irinotecan"[MeSH Terms])) AND ("glioma"[All Fields])) OR ("glioma"[MeSH Terms])) OR (glial tumors)
---

Fonte: Autores (2021).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Livros, documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de caso isolados, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e artigos duplicados, conforme o Fluxograma 1.

**Fluxograma 1** – Sistematização da filtragem de artigos para confecção do estudo.



Fonte: Autores (2021).

### 3. Resultados e Discussão

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa dos artigos fundamentados nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, 23 foram encontrados resultados, sendo eles na base de dados PubMed e Google Scholar, com 0 na base SciELO. Dos 23 resultados obtidos, 20 foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam de forma objetiva sobre o tema, sendo apenas 3 artigos utilizados na confecção do estudo. Todos os artigos escolhidos serão expostos no Quadro 2, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

**Quadro 2** – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Google Scholar.

TÍTULO	AUTOR, ANO	OBSERVAÇÕES
Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma	Ameratunga et al. (2018)	Ao considerar a combinação de terapia antiangiogênica (bevacizumabe) com o irinotecano em comparação com a mesma quimioterapia sozinha, pode haver uma pequena melhora na sobrevida global. No entanto, há fortes evidências de que o bevacizumabe (um medicamento antiangiogênico) prolonga a sobrevida livre de progressão em glioblastoma recorrente e recém-diagnosticado, porém o impacto disso na qualidade de vida e no benefício clínico para os pacientes permanece obscuro.
Risk of Adverse Vascular Events in Patients with Malignant Glioma Treated with Bevacizumab Plus Irinotecan: A Systematic Review and Meta-Analysis	Dong et al. (2019)	O risco de eventos adversos sistêmicos não foi significativamente diferente entre os pacientes com glioma maligno tratados com bevacizumabe mais irinotecano e o grupo controle. Os riscos de hematotoxicidade, trombocitopenia e hipertensão foram semelhantes em ambos os grupos, e o risco de trombose foi maior em pacientes tratados com bevacizumabe mais irinotecano, sendo necessária a intervenção com monitoramento de trombose e administração de terapia anticoagulante para tratamento de tais adversidades nos pacientes com glioma maligno que receberam terapia antiangiogênica combinada de bevacizumabe com irinotecano.
Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma	Bergman et al. (2020)	Dos 35 pacientes participantes do ensaio clínico randomizado, 29 tinham glioblastoma (grau IV) e 6 tinham glioma anaplásico (grau III), pela classificação da OMS. Os pacientes tratados com radiocirurgia estereotáxica fracionada melhoraram significativamente a sobrevivência livre de progressão do tumor. A sobrevida média geral foi de 6,6 meses (7,2 meses com radiocirurgia estereotáxica fracionada <i>versus</i> 4,8 meses com quimioterapia sozinha. A radiocirurgia estereotáxica fracionada combinada com quimioterapia baseada em bevacizumabe e irinotecano em pacientes com gliomas de alto grau recorrentes é viável e melhora o controle local e a sobrevivência livre de progressão do tumor quando comparada ao tratamento com quimioterapia baseada em bevacizumabe e irinotecano sozinhos.

Fonte: Autores (2021).

De acordo com a análise bibliográfica, foi possível observar que há melhora na sobrevida global, mesmo que ínfima, ao ser combinada a terapia antiangiogênica com o bevacizumabe e com o irinotecano, em comparação com a mesma quimioterapia sozinha (Ameratunga et al., 2018).

Gliomas são os tumores gliais malignos mais comuns do sistema nervoso central, totalizando metade de todos os tipos (Ameratunga et al., 2018; Dong et al., 2019; Bergman et al., 2020). Nos últimos anos, a expectativa de vida média e a taxa de sobrevida de dois anos de pacientes com um glioblastoma ou glioma maligno melhoraram. No entanto, o acompanhamento de pacientes durante 5 anos, segundo Dong et al. (2019), evidenciou uma taxa de sobrevida global de apenas 9,8%, mesmo sob tratamentos combinados de ressecção de extensão, temozolomida (utilizado para glioblastomas multiformes) e radioterapia, o que mostra a necessidade de combinação de outras drogas, como o bevacizumabe e irinotecano.

Gliomas malignos são altamente invasivos e angiogênicos, o que significa potencial capacidade de garantir sua vascularização própria para seu consumo autossuficiente de energia, como um organismo parasita. Através do fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF), o tumor é capaz de formar novos vasos sanguíneos, assim proliferando-se e migrando pelo sistema nervoso central (Ameratunga et al., 2018; Dong et al., 2019; Bergman et al., 2020).

Dessa forma, estudos apontam que o VEGF é um alvo para antiangiogênicos, como o bevacizumabe, o qual é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG tipo I contra o VEGF-A que tem como mecanismo de ação inibir a atividade desse fator de crescimento por meio da interação com o receptor do VEGF e neuropilinas (Dong et al., 2019). Por outro lado, o irinotecano, um inibidor da topoisomerase que possui mecanismo diferente da temozolomida, tem sido utilizado como tratamento para glioma e demonstrou-se com uma melhora da taxa de resposta (Dong et al., 2019). Assim, a combinação dessas duas drogas é uma alternativa para o tratamento de tumores gliais, sendo necessário analisar sua eficácia de modo sistêmico.

No estudo descrito por Ameratunga et al. (2018), foi observado que a combinação de terapia antiangiogênica (bevacizumabe) com o irinotecano em comparação com o bevacizumabe isolado possui pequena melhora na sobrevida global dos pacientes submetidos ao tratamento de tumores gliais. Porém, o impacto na qualidade de vida pode trazer ao paciente um prognóstico desfavorável, tendo em vista que eventos adversos como hipertensão e proteinúria, má cicatrização de feridas e potencial risco para eventos tromboembólicos ocorreram (Ameratunga et al., 2018; Dong et al., 2019), no entanto com uma baixa taxa (< 14,1%). Dessa forma, pode-se inferir que há mais benefícios do que malefícios ao paciente submetido a essa terapia combinada.

Já Dong et al. (2019), em seu estudo, analisaram pacientes submetidos à terapia combinada de bevacizumabe com uma posologia de 10 mg/kg e irinotecano de 340 mg/m<sup>2</sup> ou 125 mg/m<sup>2</sup> (com ou sem anticonvulsivantes indutores de enzimas concomitantes, respectivamente), uma vez a cada duas semanas. O grupo controle, por outro lado, foi tratado sem irinotecano (bevacizumabe isolado ou associado à temozolomida). Notou-se que o bevacizumabe pode diminuir a pressão intersticial, melhorar a oxigenação tissular e aprimorar a administração do irinotecano ao tumor. Entretanto, vários eventos vasculares adversos podem ocorrer, como hematotoxicidade, trombocitopenia, hipertensão – sendo eles de baixa evidência científica – e trombose.

A hematotoxicidade grave ocorre em cerca de 20%-50% dos pacientes tratados com bevacizumabe e é especialmente prevalente em pacientes asiáticos. No geral, Dong et al. (2019) concluem que pacientes com glioma tratados com bevacizumabe mais irinotecano não apresentaram riscos aumentados de hematotoxicidade, trombocitopenia e hipertensão. No entanto, há maior risco de trombose por parte deles, sendo necessária a anticoagulação em pacientes com histórico de tromboembolismo.

Segundo Bergman et al. (2020), 35 pacientes foram incluídos no ensaio clínico randomizado, sendo que 29 possuíam glioblastoma (grau IV) e 6 possuíam glioma anaplásico (grau III), segundo a classificação da OMS. Eles possuíam uma idade média de 55,2 anos (pacientes entre 27 a 81 anos). Foi observado que os pacientes portados de gliomas de alto grau recorrentes submetidos à radiocirurgia estereotáxica fracionada (REF) combinada com quimioterapia baseada em bevacizumabe e irinotecano possuíam melhor prognóstico quando comparados àqueles que receberam apenas o tratamento isolado com quimioterapia baseada em bevacizumabe e irinotecano sem a radioterapia estereotáxica fracionada, com sobrevivência livre de progressão do tumor (5,1 *versus* 1,8 meses,  $P < 0,001$ ), além de melhora do controle local em 2 meses (82% [14/17] *versus* 27% [4/15],  $P = 0,002$ ). A sobrevida média geral foi de 6,6 meses (7,2 meses com REF *versus* 4,8 meses com quimioterapia isolada,  $P = 0,11$ ).

#### 4. Conclusão

De acordo com as literaturas analisadas, tornou-se perceptível que a quimioterapia combinada de bevacizumabe e irinotecano é eficaz no tratamento de tumores gliais. Foi observado que a combinação de ambas as drogas possui maior taxa de

sobrevida global do que apenas a terapia isolada do antiangiogênico. Além disso, os benefícios da terapia combinada superam os riscos. Com baixa evidência científica, a hematotoxicidade, trombocitopenia e hipertensão podem ocorrer.

Com maiores evidências, estudos apontam a trombose como um risco em pacientes em tratamento, sendo recomendada a terapia de anticoagulação. Sob outra perspectiva, a radiocirurgia estereotáxica fracionada aumenta a taxa de sobrevivida global e garante maior inibição da progressão tumoral em combinação com a quimioterapia de bevacizumabe e irinotecano em comparação com essa terapia isolada.

Assim, pode-se perceber que mais estudos a respeito da quimioterapia com o antiangiogênico bevacizumabe e o irinotecano devem ser realizados, por meio do envolvimento de pacientes em ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, visto que existem poucos estudos a respeito sobre um assunto de grande importância científica.

## Referências

- Ameratunga, M., Pavlakis, N., Wheeler, H., Grant, R., Simes, J., & Khasraw, M. (2018). Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Bergman, D., Modh, A., Schultz, L., Snyder, J., Mikkelsen, T., Shah, M., & Walbert, T. (2020). Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma. *Journal of neuro-oncology*, *148*, 353-361.
- Davis M. E. (2018). Epidemiology and Overview of Gliomas. *Seminars in oncology nursing*, *34*(5), 420–429. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.001>
- de Man, F. M., Goey, A., van Schaik, R., Mathijssen, R., & Bins, S. (2018). Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clinical pharmacokinetics*, *57*(10), 1229–1254. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7>
- Dong, J., Meng, X., Li, S., Chen, Q., Shi, L., Jiang, C., & Cai, J. (2019). Risk of adverse vascular events in patients with malignant glioma treated with bevacizumab plus irinotecan: A systematic review and meta-analysis. *World neurosurgery*, *130*, e236-e243.
- Figueiras, F. N., Duarte, M. L., & Santos, L. R. dos. (2020). Cerebellar pilocytic astrocytoma: literature review and case report of a young patient with anatomopathological correlation. *Research, Society and Development*, *9*(7), e405974115. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4115>
- Li, Y., Ali, S., Clarke, J., & Cha, S. (2017). Bevacizumab in Recurrent Glioma: Patterns of Treatment Failure and Implications. *Brain tumor research and treatment*, *5*(1), 1–9. <https://doi.org/10.14791/btrt.2017.5.1.1>
- Lim, M., Xia, Y., Bettgowda, C., & Weller, M. (2018). Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature reviews. Clinical oncology*, *15*(7), 422–442. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5>
- McBain, C., Lawrie, T. A., Rogozińska, E., Kemohan, A., Robinson, T., & Jefferies, S. (2021). Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, *5*(1), CD013579. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013579.pub2>
- Nayak, L., & Reardon, D. A. (2017). High-grade Gliomas. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *23*(6, Neuro-oncology), 1548–1563. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000554>
- Norden, A. D., & Wen, P. Y. (2006). Glioma therapy in adults. *The neurologist*, *12*(6), 279–292. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000250928.26044.47>
- Omuro, A., & DeAngelis, L. M. (2013). Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*, *310*(17), 1842–1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
- Ostrom, Q. T., Bauchet, L., Davis, F. G., Deltour, I., Fisher, J. L., Langer, C. E., Pekmezci, M., Schwartzbaum, J. A., Turner, M. C., Walsh, K. M., Wrensch, M. R., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2014). The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology*, *16*(7), 896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Stetson, L., Virk, S. M., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). Epidemiology of gliomas. *Cancer treatment and research*, *163*, 1–14. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_1)
- Perry, A., & Wesseling, P. (2016). Histologic classification of gliomas. *Handbook of clinical neurology*, *134*, 71–95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>
- Sandes, V. dos A., Dantas, R. L., Porto, R. L. S., Reis, F. F. P., Sousa, D. S. de., Lima, S. O., Marcena, S. L. S., & Reis, F. P. (2020). The occurrence of tumors of the central nervous system in the state of Sergipe from 2008 to 2017. *Research, Society and Development*, *9*(11), e3439119673. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9673>
- Seystahl, K., Wick, W., & Weller, M. (2016). Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Critical reviews in oncology/hematology*, *99*, 389–408. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.018>
- Stylli, S. S., Luwor, R. B., Ware, T. M., Tan, F., & Kaye, A. H. (2015). Mouse models of glioma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *22*(4), 619–626. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.10.013>
- Wang, T., & Mehta, M. P. (2019). Low-Grade Glioma Radiotherapy Treatment and Trials. *Neurosurgery clinics of North America*, *30*(1), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.008>

Wesseling, P., & Capper, D. (2018). WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathology and applied neurobiology*, 44(2), 139–150. <https://doi.org/10.1111/nan.12432>

Xiong, L., Wang, F., & Qi Xie, X. (2019). Advanced treatment in high-grade gliomas. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(2), 424–430.

Xu, S., Tang, L., Li, X., Fan, F., & Liu, Z. (2020). Immunotherapy for glioma: Current management and future application. *Cancer letters*, 476, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.002>