

Leonardo de Sousa Bernardes

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE
GLIOMAS: ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE CASOS EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE SÃO
PAULO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título
de **Mestre em Ciências da Saúde.**

São Paulo
2026

Leonardo de Sousa Bernardes

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE
GLIOMAS: ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE CASOS EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE SÃO
PAULO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título
de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Área de Concentração: **Ciências da Saúde**

Orientador: **Prof. Dr. João Luiz Vitorino
Araujo**

São Paulo
2026

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Bernardes, Leonardo de Sousa

Avaliação da frequência de eventos tromboembólicos em portadores de gliomas: análise de uma série de casos em um hospital de referência no município de São Paulo./ Leonardo de Sousa Bernardes. São Paulo, 2026.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: João Luiz Vitorino Araujo

1. Glioblastoma 2. Astrocitoma 3. Oligodendroglioma 4. Tromboembolia
venosa

BC-FCMSCSP/23-26

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, que jamais deixou de me apoiar e me incentivar em projetos acadêmicos.

Dedico, também, aos pacientes do ambulatório de neuro-oncologia da disciplina de Neurocirurgia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, que tornaram possível a realização deste trabalho, o qual pode servir de base para futuros projetos na área.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e Nossa Senhora de Fátima que auxiliaram e deram forças para que este trabalho se tornasse realidade.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, pelo acolhimento na busca do conhecimento dentro do berço da medicina paulistana.

Agradeço ao meu pai, Jorge, minha mãe, Marisa e minha irmã, Mariana, alicerces fundamentais ao longo da minha trajetória.

Agradeço, ainda, à dedicação e maestria do Prof. Dr. João Luiz Vitorino Araujo, por ter acreditado em meu trabalho, auxiliado na confecção do mesmo e me orientado.

Agradeço ao acadêmico de medicina Lucas de Oliveira Woehl, por ter colaborado com este projeto.

Agradeço a todos os meus colegas que colaboraram ou me inspiraram durante a elaboração deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
EP	Embolia pulmonar
HR	<i>Hazard ratio</i>
IDH	Isocitrato desidrogenase
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MGMT	O6-metilguanina-DNA metiltransferase
NOS	<i>Newcastle–Ottawa Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analysis</i>
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog</i>
SwIM	<i>Synthesis without meta-analysis</i>
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVC	Trombose venosa cerebral
TVP	Trombose venosa profunda
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Principais consequências do tromboembolismo venoso (TEV) associado ao câncer	3
Figura 2:	Biomarcadores e fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da TEV em pacientes com gliomas difusos do tipo adulto	4
Figura 3:	Vias envolvidas na trombose venosa em pacientes com gliomas	6
Figura 4:	Frequência de gliomas difusos em adultos, de acordo com a faixa etária dos pacientes do estudo	17
Figura 5:	Distribuição dos subtipos histológicos de gliomas difusos do adulto em cada faixa etária	18
Figura 6:	Frequência de eventos tromboembólicos de acordo com a faixa etária dos pacientes	19
Figura 7:	Diagrama de fluxo PRISMA mostrando a seleção e inclusão de estudos na revisão sistemática	20
Figura 8:	Avaliação do risco de viés para cada estudo de acordo com o NOS	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas	12
Tabela 2:	Perfil sociodemográfico dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com cada subtipo histológico de glioma difuso	17
Tabela 3:	Prevalência de eventos tromboembólicos de acordo com o gênero, faixa etária e neoplasia, dentre 147 pacientes	19
Tabela 4:	Motivos de exclusão dos estudos após avaliação do texto completo	21
Tabela 5:	Características base e principais achados dos estudos incluídos	25

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 Discussão de mecanismos fisiopatológicos	5
1.1.1 - Podoplanina	5
1.1.2 - Fator tecidual	5
1.1.3 - Mutação do IDH	7
1.1.4 - Mutação do EGFR	7
1.1.5 - Inativação do PTEN	7
2 - JUSTIFICATIVA	8
3 - OBJETIVOS	8
3.1 - OBJETIVOS PRIMÁRIOS	8
3.2 - OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	8
4 - CASUÍSTICA E MÉTODO	9
4.1 - Estudo transversal retrospectivo em hospital quaternário	9
4.1.1 - Delineamento e população do estudo	9
4.1.2 - Critérios de inclusão	9
4.1.3 - Critérios de exclusão	9
4.1.4 - Variáveis do estudo	10
4.1.5 - Fontes e coleta de dados	10
4.1.6 - Limitações do estudo	10
4.1.7 - Análise estatística	11
4.1.8 - Questões éticas	11
4.2 - Revisão sistemática de literatura	11
4.2.1 - Seleção dos estudos	11
4.2.2 - Critérios de elegibilidade	15
4.2.3 - Definições dos desfechos	15
4.2.4 - Triagem de estudos e extração de dados	15
4.2.5 - Síntese dos dados	16
4.2.6 - Avaliação da qualidade e risco de viés	16
5 - RESULTADOS	16
5.1 - Resultados do estudo transversal retrospectivo em hospital quaternário	16
5.2 - Resultados da revisão sistemática de literatura	20

5.2.1 - Características base dos participantes	25
5.2.2 - Frequência de tromboembolismo venoso	27
5.2.4 - Risco de viés entre os estudos incluídos	26
6 - DISCUSSÃO	27
6.1. Frequência de TEV	27
6.2 Fatores de risco de TEV	30
6.3. Recomendações sobre profilaxia	31
6.4 Limitações da revisão sistemática de literatura	32
7 - CONCLUSÕES	33
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
RESUMO	37
ABSTRACT.....	38
9 - ANEXO	40
ANEXO 1	40
APENDICE A	43
ARTIGO APROVADO E PUBLICADO NA REVISTA NEUROSURGICAL REVIEW:	43
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	
<u>LISTA DE TABELAS</u>	

1. INTRODUÇÃO

O câncer constitui a segunda principal causa de mortalidade em âmbito mundial, com uma estimativa de 18,5 milhões de novos casos — excluindo-se o câncer de pele não melanoma — e 10,4 milhões de óbitos registrados em 2023, de acordo com o *Global Burden of Disease*. Ressalta-se que 57,9% dos novos casos e 65,8% dos óbitos ocorreram em países em desenvolvimento (GBD 2023 Cancer Collaborators, 2025).

As neoplasias do sistema nervoso central, embora comparativamente menos frequentes — representando aproximadamente 1,3 a 2% de todos os cânceres —, caracterizam-se, paradoxalmente, por elevadas taxas de morbimortalidade, em virtude de sua biologia intrinsecamente agressiva e da complexidade inerente ao seu tratamento (GBD 2021 US CNS Cancer Collaborators, 2025). A razão entre mortalidade e incidência é notadamente elevada: 77,8% em adultos com idade ≥ 15 anos, o que reflete o prognóstico sombrio associado à maioria dos tumores cerebrais (Kim et al, 2025).

Nos Estados Unidos, o relatório CBTRUS referente ao período 2018–2022 registrou uma taxa média anual de incidência ajustada por idade de 26,05 por 100.000 habitantes para todos os tumores primários do sistema nervoso central (malignos: 6,86; não malignos: 19,19). Os gliomas corresponderam a 22,2% do total de tumores, ao passo que a sobrevida relativa em cinco anos para tumores cerebrais malignos foi de apenas 34,8% (Price M et al, 2025).

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a quinta edição da classificação de tumores do sistema nervoso central, com o propósito de padronizar nomenclaturas e incorporar os avanços do conhecimento — em especial os de natureza molecular — obtidos desde a edição anterior, de 2016 (Berger TR et al., 2022).

Estima-se que 80 a 85% das neoplasias malignas do sistema nervoso central correspondam a gliomas de infiltração difusa do parênquima cerebral. Destes, aproximadamente 49% são glioblastomas isocitrato desidrogenase (IDH) tipo selvagem, ao passo que os demais compreendem astrocitomas com mutação de IDH e oligodendrogliomas IDH-mutados com codeleção 1p/19q. Trata-se de entidades de elevada gravidade, com taxa de sobrevida estimada em cinco anos de 36% (Schaff LR et al., 2023).

A OMS estratifica os gliomas difusos em graus 2, 3 e 4, sendo o grau diretamente proporcional à agressividade biológica da neoplasia e, por conseguinte, inversamente associado à sobrevida do paciente. O glioblastoma IDH-selvagem é, por definição, de grau 4; os astrocitomas IDH-mutados podem ser classificados como graus 2, 3 ou 4; e os

oligodendrogliomas IDH-mutados com codeleção 1p/19q enquadram-se nos graus 2 e 3 (Louis DN et al., 2021).

Ao contrário de outras neoplasias malignas, os gliomas contam com um número restrito de fatores de risco estabelecidos. A idade avançada e a exposição prévia à radiação ionizante — sobretudo durante a infância — são os fatores que reúnem maior evidência de causalidade. Observa-se, ademais, uma relação aparentemente inversamente proporcional entre condições alérgicas e atópicas e a incidência de gliomas. O uso de telefones celulares e outras exposições ocupacionais não foram confirmados como fatores de risco até o momento (Weller M et al., 2024).

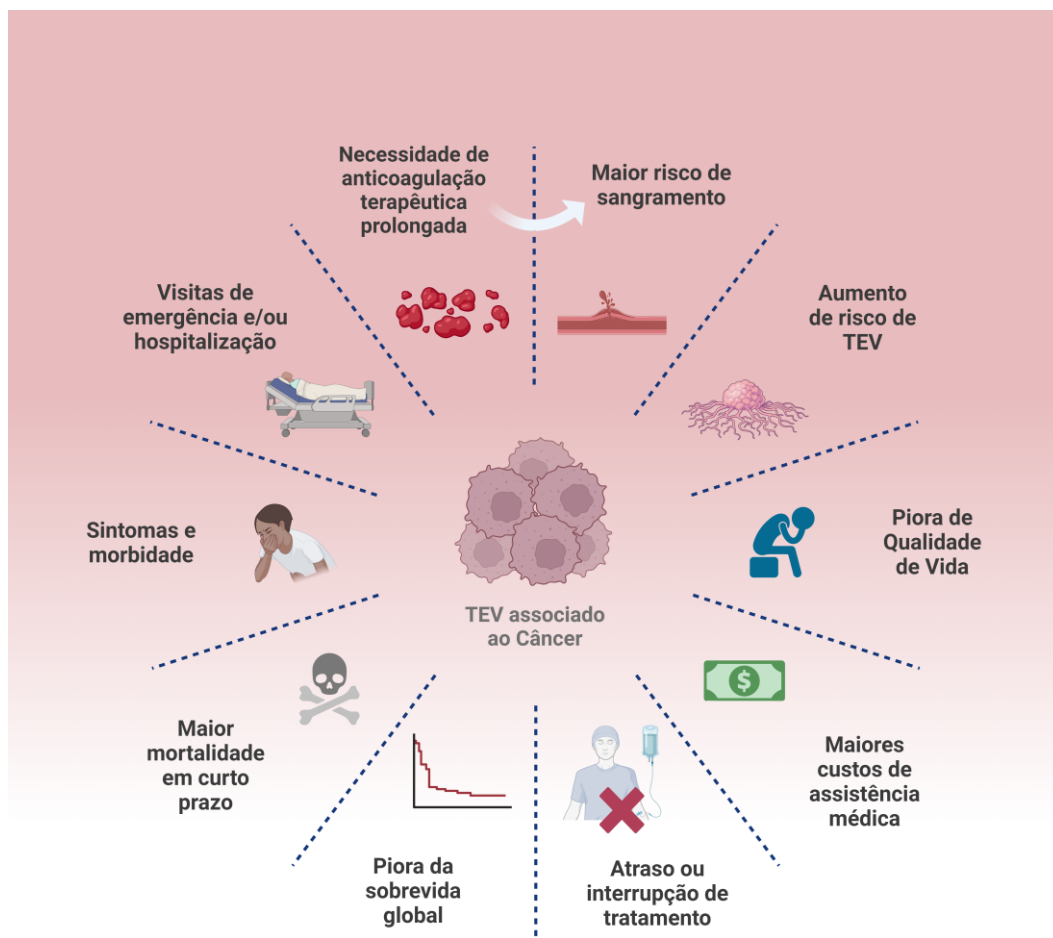
A frequência de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de neoplasias cerebrais — tanto primárias, a exemplo dos gliomas difusos do adulto, quanto secundárias, como as metástases — pode atingir 60% dos casos (Weller M et al., 2015). Estima-se que 30% dos pacientes com glioma desenvolvam complicações tromboembólicas, tais como trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), ao longo do curso da doença, com particular concentração nos primeiros seis meses após o diagnóstico (Conselho Editorial da Classificação de Tumores da OMS, 2021; Byun YH, Park CK, 2022).

Sabe-se, igualmente, que a ocorrência de evento tromboembólico nessa população (Fig. 1) associa-se a um incremento de 30% na taxa de mortalidade em dois anos (Burdett KB et al, 2023). Meta-análises e amplos estudos de coorte indicam que apenas as neoplasias pancreáticas superam as neoplasias cerebrais em termos de prevalência de trombose associada à doença de base (Whitfield BT; Huse JT, 2022).

Uma análise retrospectiva conduzida em 163 pacientes com glioblastoma em um centro canadense demonstrou que 12 deles — representando 7,4% da casuística — receberam o diagnóstico de trombose venosa cerebral (TVC), complicação potencialmente grave e ainda insuficientemente abordada em estudos epidemiológicos, em comparação com TVP e TEP, apesar de compartilharem fatores de risco sobrepostos (Helmi A et al, 2019).

Em estudo epidemiológico transversal e retrospectivo envolvendo 165 pacientes com gliomas difusos, Watanabe et al. verificaram que 44 (26,7%) desenvolveram TEV; notavelmente, apenas 2 eram sintomáticos, ao passo que 42 foram rastreados por tomografia computadorizada em decorrência de elevação superior a 5,0 mcg/mL nos níveis séricos do dímero-D, empregado como método de rastreamento de fenômenos tromboembólicos (Watanabe et al, 2019).

FIGURA 1. Principais consequências do tromboembolismo venoso (TEV) associado ao câncer.



O tromboembolismo venoso associado ao câncer está associado a piores desfechos e prognósticos desfavoráveis, como maior morbidade, risco de sangramento, recorrência de TEV e maiores custos com saúde. Imagem criada em biorender.com.

Dentre os principais fatores de risco identificados, sobressaem-se a idade superior a 75 anos, o déficit neurológico motor com consequente imobilização, a presença de múltiplas comorbidades e a história prévia de trombose (Schaff LR et al, 2023). Classicamente, os grupos sanguíneos A, B e AB foram também arrolados como fatores de risco, assim como concentrações elevadas dos fatores de Von Willebrand e VIII circulantes. Todavia, investigações mais recentes sobre o tema têm apresentado resultados discordantes (Schaff LR et al., 2023; Byun YH, Park CK, 2022).

O subtipo histológico do glioma representa, igualmente, fator de relevância primordial: gliomas de alto grau — isto é, aqueles dotados de comportamento biologicamente mais agressivo, como o glioblastoma — associam-se a taxas mais elevadas de eventos trombóticos, presumivelmente em razão da maior secreção de substâncias pró-trombóticas, tais como o fator tecidual e a podoplanina (Byun YH, Park CK, 2022).

Tumores com dimensão superior a cinco centímetros, ressecção subtotal, trombose intraluminal identificada na peça patológica e recorrência da doença constituem igualmente fatores de risco amplamente referidos na literatura (Fig. 2) (Schaff LR et al., 2023).

FIGURA 2. Biomarcadores e fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da TEV em pacientes com gliomas difusos do tipo adulto.

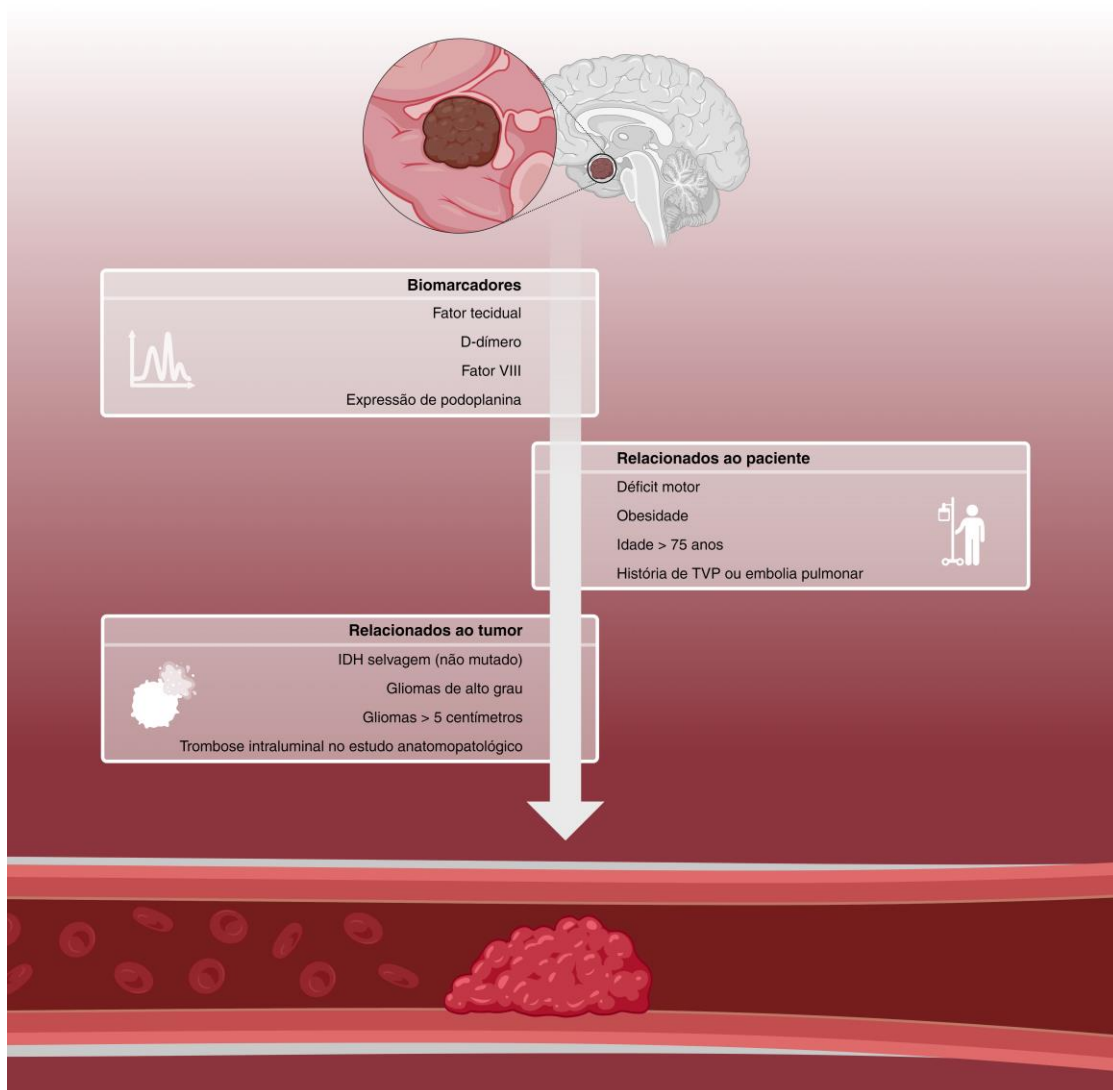


Imagem criada em biorender.com.

1.1 Discussão de mecanismos fisiopatológicos

A fisiopatologia do tromboembolismo venoso em gliomas é multifatorial e de notável complexidade. Os mecanismos mais amplamente descritos na literatura compreendem a mutação do IDH e do EGFR (*epidermal growth factor receptor*), podoplanina, fator tecidual e inativação do PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*). A seguir, cada um desses mecanismos será individualmente discutido.

1.1.1. Podoplanina

A podoplanina é uma glicoproteína transmembrana do tipo 1, estruturalmente semelhante à sialomucina, com ampla expressão em células endoteliais linfáticas, podócitos renais, células alveolares, linfonodos e, igualmente, em neoplasias cerebrais (Riedl J; Ay C, 2019). A expressão suprafisiológica da podoplanina resulta em incremento da agregação plaquetária mediado pelo receptor CLEC-2, favorecendo, em última instância, a formação de trombos (Kapteijn MY *et al*, 2024).

Em glioblastomas IDH-selvagem, além da expressão anormalmente elevada de podoplanina nas células neoplásicas, ocorre também a liberação desta para a corrente sanguínea por meio de vesículas extracelulares, fenômeno associado a pior prognóstico (Jo J *et al*, 2023). Esses pacientes exibem ainda níveis séricos elevados de dímero-D e plaquetopenia, presumivelmente decorrente do consumo plaquetário induzido pela ativação contínua (Kapteijn MY *et al*, 2024). Tais eventos pró-coagulantes ampliam a probabilidade de fenômenos tromboembólicos e correlacionam-se com redução da sobrevida (Riedl J; Ay C, 2019).

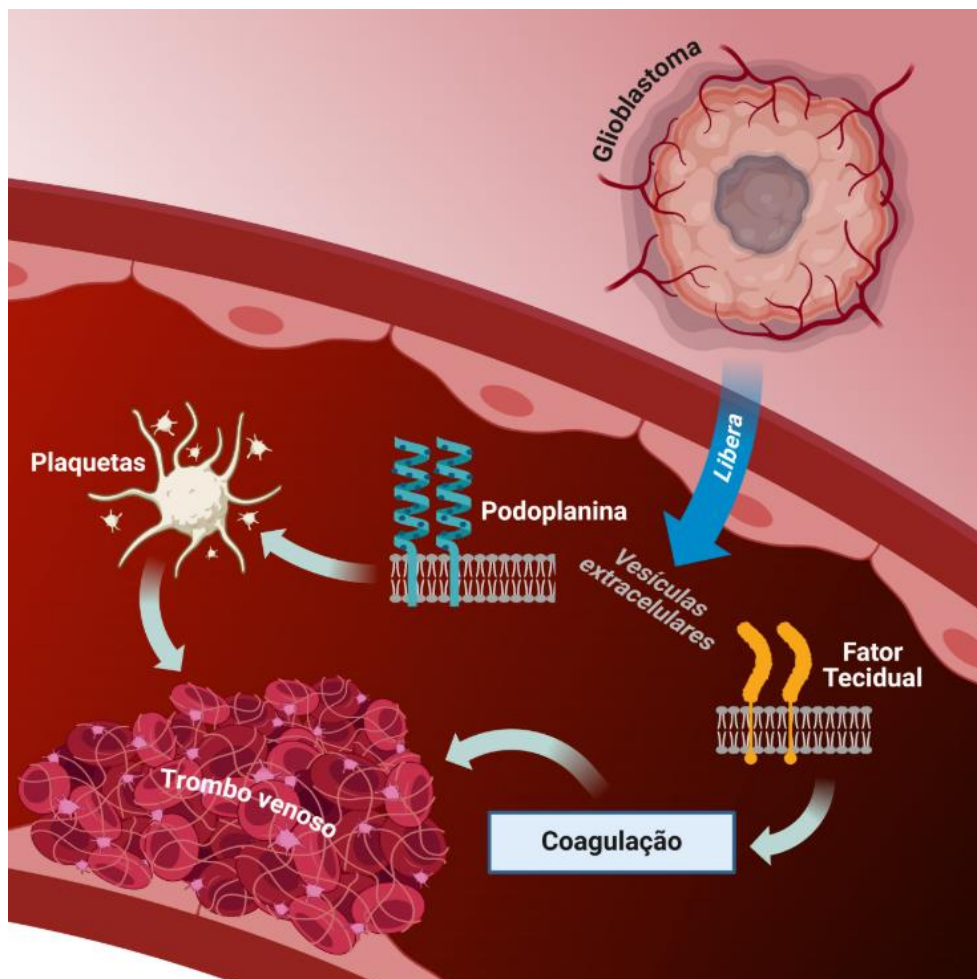
1.1.2. Fator tecidual

O fator tecidual é uma proteína transmembrana expressa em diversos tipos de neoplasias, capaz de desencadear a cascata de coagulação mediante ligação aos fatores VII/VIIa (Jo J *et al*, 2023). Encontra-se expresso em elevada concentração na superfície celular de gliomas de alto grau (Riedl J; Ay C, 2019). Ao iniciar a cascata de coagulação, o fator tecidual promove a geração de trombina, a ativação plaquetária e a conversão de fibrinogênio em fibrina. A coalescência entre plaquetas ativadas e fibrina culmina na formação do trombo. Adicionalmente, mediante a ativação de receptores ativados por protease, há secreção de mediadores pró-angiogênicos — tais como a interleucina-8 e o fator de crescimento endotelial

vascular (VEGF) —, os quais contribuem para a progressão tumoral por intermédio dos fenômenos de migração, invasão, angiogênese e, possivelmente, hipercoagulabilidade (Kapteijn MY *et al*, 2024).

À semelhança da podoplanina, o fator tecidual é liberado na corrente sanguínea por meio de vesículas extracelulares, podendo atuar de forma sinérgica com aquela, potencializando o risco trombogênico, como ilustrado na Fig. 3 (Jo J *et al*, 2023). Apesar da plausibilidade biológica do mecanismo proposto, os ensaios clínicos disponíveis até o momento não lograram demonstrar associação entre a expressão tecidual do fator tecidual em neoplasias cerebrais — ou a dosagem sérica de vesículas extracelulares — e a incidência de tromboembolismo venoso (Riedl J; Ay C, 2019).

FIGURA 3. Vias envolvidas na trombose venosa em pacientes com gliomas.



As células de glioma, particularmente as de glioblastoma, expressam podoplanina e fator tecidual (FT) e liberam essas proteínas de membrana em vesículas extracelulares. A podoplanina ativa as plaquetas e o FT ativa a cascata de coagulação, levando à trombose venosa. Imagem criada no biorender.com.

1.1.3. Mutação do IDH

A mutação de IDH1 ou IDH2 converte o alfa-cetoglutarato em D-2-hidroxioglutarato, metabólito que inibe enzimas dependentes do alfa-cetoglutarato como cofator, incluindo dioxigenases responsáveis pela desmetilação de DNA e histonas (Jo J *et al*, 2023). Em 2016, Unruh *et al* demonstraram que o D-2-hidroxioglutarato exerce efeito inibitório sobre a agregação plaquetária e a cascata de coagulação, mostrando-se ainda inversamente proporcional aos níveis de expressão do fator tecidual (Riedl J; Ay C, 2019).

Uma metanálise recente, abrangendo 2.600 pacientes portadores de gliomas, sugeriu que a presença de mutação IDH confere redução de 79% no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, em comparação com pacientes do grupo IDH-selvagem (Low SK *et al*, 2022). Uma hipótese adicional para explicar a menor incidência de TEV em gliomas IDH-mutados reside na reduzida expressão de podoplanina nessa população (Riedl J; Ay C, 2019).

1.1.4. Mutação do EGFR

O receptor do fator de crescimento epidérmico é responsável pela promoção da diferenciação e da proliferação celular, sendo expresso na maioria das células humanas. Possui a capacidade de estimular o crescimento de células endoteliais mediante a ativação de fatores de crescimento — como o VEGF —, que, por sua vez, atua como fator quimiotático para a expressão do fator tecidual (Kaye B *et al*, 2023).

O gene EGFR figura entre os mais frequentemente mutados em glioblastomas, com destaque para a variante EGFRvIII, decorrente da deleção dos éxons 2 a 7. A mutação EGFRvIII determina elevação dos níveis de fator tecidual e de outras moléculas pró-coagulantes — como PAR1, PAR2 e FVII —, criando um microambiente tumoral favorável à trombogênese (Kapteijn MY *et al*, 2024).

1.1.5. Inativação do PTEN

O PTEN constitui um supressor tumoral envolvido no controle do ciclo celular mediante a inibição da via de sinalização PI3K-AKT. Sua inativação, presente em até 80% dos glioblastomas, resulta em hiperexpressão de fator tecidual e podoplanina, sugerindo

participação ativa no estado de hipercoagulabilidade característico dessas neoplasias (Kapteijn MY *et al*, 2024).

Um estudo envolvendo 131 pacientes portadores de gliomas investigou quais marcadores genéticos e plasmáticos apresentavam maior associação com eventos tromboembólicos. Os autores verificaram que o status do EGFR e do PTEN atingiu significância estatística na análise univariada; todavia, tais resultados não se mantiveram na análise multivariada (Huang Y *et al*, 2022).

Dessa forma, embora haja plausibilidade biológica para o envolvimento do PTEN como mediador pró-coagulante em gliomas, não é possível, com base nos dados disponíveis, estabelecer correlação direta entre sua inativação e a ocorrência de tromboembolismo venoso (Kapteijn MY *et al*, 2024).

2. JUSTIFICATIVA

Dada a natureza potencialmente fatal da complicação e a escassez de estudos com metodologia análoga à do presente trabalho — tanto no Brasil quanto no cenário internacional —, justifica-se plenamente a necessidade de investigar a prevalência de eventos tromboembólicos em adultos portadores de gliomas difusos. Destaca-se o caráter inédito deste estudo, que constitui. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, trata-se da primeira investigação dessa natureza conduzida na América Latina.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos primários

Avaliar a frequência de fenômenos tromboembólicos — compreendendo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose venosa cerebral — em pacientes com gliomas difusos atendidos em hospital de referência terciário da cidade de São Paulo.

Conduzir revisão sistemática da literatura acerca da prevalência de tromboembolismo venoso em adultos portadores de gliomas difusos.

3.2 Objetivos secundários

Verificar a existência de diferença estatisticamente significativa na taxa de tromboembolismo entre pacientes portadores de glioma de alto grau e de baixo grau.

Identificar os fatores de risco mais prevalentes na população estudada com potencial de favorecimento ao surgimento de eventos trombóticos.

Cotejar a frequência de tromboembolismo venoso relatada na literatura científica com os achados da presente casuística.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Estudo transversal retrospectivo em hospital quaternário

4.1.1 Delineamento e população do estudo

Trata-se de estudo descritivo, transversal e retrospectivo, conduzido em centro de referência terciário, com pacientes acompanhados no ambulatório de neuro-oncologia da Disciplina de Neurocirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período compreendido entre janeiro de 2018 e dezembro de 2023.

4.1.2 Critérios de inclusão

Pacientes com idade superior a 16 anos, portadores de diagnóstico confirmado de glioma difuso do adulto — glioblastoma, astrocitoma ou oligodendroglioma —, corroborado por estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico, assistidos no ambulatório de neuro-oncologia da Disciplina de Neurocirurgia do serviço, dentro do recorte temporal predefinido.

Apenas os pacientes sintomáticos — aqueles que apresentaram taquicardia, dispneia, dor torácica, redução da saturação de oxigênio e/ou edema de membros inferiores — foram submetidos à investigação diagnóstica para TEV, a qual se baseou em achados de imagem: ultrassonografia Doppler venosa para trombose venosa profunda; angiotomografia computadorizada pulmonar para embolia pulmonar; e angiotomografia ou angiorressonância magnética intracraniana para trombose venosa cerebral.

4.1.3 Critérios de exclusão

Crianças e pacientes menores de 16 anos.

4.1.4 Variáveis do estudo

As variáveis coletadas relativas aos participantes do estudo foram: sexo, subtipo histológico da neoplasia (conforme laudos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos) e ocorrência de evento tromboembólico — definido como trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose venosa cerebral — documentado ao longo do curso da doença e do acompanhamento ambulatorial.

4.1.5 Fontes e coleta de dados

Os dados dos pacientes foram extraídos pelo autor principal a partir do prontuário eletrônico institucional (sistema MV) e catalogados de forma anônima, mediante atribuição de código individualizado a cada participante.

4.1.6 Limitações do estudo

Em decorrência do caráter observacional e retrospectivo do estudo, há risco inerente de informações incompletas ou registros inadequadamente preenchidos nos prontuários. O viés de seleção foi minimizado pela adoção de amostragem sistemática e pela aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade predefinidos.

4.1.7 Análise estatística

Para avaliar as diferenças nas características da amostra em função do subtipo histológico da neoplasia, empregou-se a análise de variância (ANOVA) para a variável contínua idade e os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

A ANOVA é empregada para testar diferenças entre três ou mais grupos, identificando a existência de ao menos uma diferença significativa, sem, contudo, especificar entre quais grupos ela ocorre. Para as comparações post hoc, utilizou-se o teste de Tukey, com comparações pareadas entre os grupos.

A ANOVA pressupõe que a variável estudada siga distribuição normal, premissa verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Requer, adicionalmente, homogeneidade das variâncias entre os grupos (homocedasticidade), condição avaliada pelo teste de Levene.

As hipóteses testadas para a variável idade foram: H0 — a idade é equivalente nos três grupos; H1 — a idade difere entre os grupos.

Para as variáveis categóricas, recorreu-se aos testes Qui-quadrado e Exato de Fisher. Ambos os testes avaliam a independência entre as variáveis (H0: as variáveis são independentes; H1: as variáveis estão associadas).

O teste Qui-quadrado pressupõe que todas as células resultantes do cruzamento entre categorias apresentem frequência esperada superior a cinco. Quando essa premissa não foi atendida, optou-se pelo teste Exato de Fisher.

Assim como na ANOVA, a resposta dos testes não indica em quais grupos há diferença (ou não). Quando a estatística do teste se mostrou significativa ($p < 0,05$), foi feito o teste de comparações múltiplas com ajuste de Bonferroni.

Para todos os casos, foi considerado nível de significância de 5%, ou seja, houve rejeição da hipótese nula (H0) quando $p\text{-valor} < 0,05$. As análises estatísticas foram processadas com o auxílio do software IBM SPSS, versão 20.

4.1.8 Questões éticas

Não foi realizada qualquer vinculação dos dados analisados à identificação nominal dos participantes, assegurando-se o sigilo e a confidencialidade das informações.

A aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensada em razão do caráter observacional e retrospectivo do estudo, baseado exclusivamente em dados de prontuário eletrônico. Acrescenta-se que parcela expressiva dos pacientes incluídos havia evoluído a óbito no momento da condução da pesquisa.

4.2 Revisão sistemática de literatura

4.2.1 Seleção dos estudos

A presente revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes de relato *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) e *Synthesis without meta-analysis* (SWiM) (Page et al 2021; Campbell et al 2020). As citações potencialmente elegíveis foram identificadas através de pesquisas nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca foi estruturada em torno dos conceitos

centrais — gliomas e tromboembolismo venoso —, mediante a utilização de Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH) associados, descritores combinados, termos de entrada e vocabulário livre; organizados com os operadores booleanos AND e OR, conforme mostrado na Tab. 1.

TABELA 1. Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas.

Base de dados	PubMed
#1	("Glioma"[Mesh] OR "Glioblastoma"[Mesh] OR glioma OR "glioblastoma multiforme" OR GBM OR "high-grade glioma" OR astrocytoma OR "brain tumor" OR "brain neoplasm" OR "CNS tumor" OR "central nervous system tumor")
#2	("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR VTE OR "venous thromboembolism" OR "deep vein thrombosis" OR DVT OR "pulmonary embolism" OR PE OR "thrombosis" OR "venous thrombosis" OR "blood clot" OR "thromboembolic event")
#3	("prevalence" OR "disease prevalence" OR "point prevalence" OR "incidence" OR "disease incidence" OR "risk factors" OR determinants OR predictors OR "epidemiology" OR "disease burden" OR "patterns of disease" OR "frequency")
#4	("cross-sectional studies"[Mesh] OR "cohort studies"[Mesh] OR "longitudinal studies" OR "case-control studies"[Mesh] OR "population-based studies" OR "registry-based studies" OR "descriptive studies")
#5	("2015/01/01"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication])
#6	"humans"[MeSH Terms]
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7
Resultados	108
Base de dados	EMBASE (Elsevier)

#1	('glioma'/exp OR 'glioblastoma'/exp OR glioma OR 'glioblastoma multiforme' OR gbm OR 'high-grade glioma' OR astrocytoma OR 'brain tumor' OR 'brain neoplasm' OR 'cns tumor' OR 'central nervous system tumor')
#2	('venous thromboembolism'/exp OR vte OR 'venous thromboembolism' OR 'deep vein thrombosis' OR dvt OR 'pulmonary embolism' OR pe OR 'thrombosis' OR 'venous thrombosis' OR 'blood clot' OR 'thromboembolic event')
#3	('prevalence'/exp OR 'disease prevalence' OR 'point prevalence' OR 'incidence'/exp OR 'disease incidence' OR 'risk factors'/exp OR determinants OR predictors OR 'epidemiology'/exp OR 'disease burden' OR 'patterns of disease' OR 'frequency')
#4	('cross-sectional study'/exp OR 'cohort study'/exp OR 'longitudinal study' OR 'case-control study'/exp OR 'population-based study' OR 'registry-based study' OR 'descriptive study')
#5	([2015-2024]/py)
#6	'human'/de
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7
Resultados	279
Base de datos	SCOPUS (Elsevier)
#1	TITLE-ABS-KEY ("glioma" OR "glioblastoma" OR "glioblastoma multiforme" OR "GBM" OR "high-grade glioma" OR "astrocytoma" OR "brain tumor" OR "brain neoplasm" OR "CNS tumor" OR "central nervous system tumor")
#2	TITLE-ABS-KEY ("venous thromboembolism" OR "VTE" OR "deep vein thrombosis" OR "DVT" OR "pulmonary embolism" OR "PE" OR

	"thrombosis" OR "venous thrombosis" OR "blood clot" OR "thromboembolic event")
#3	TITLE-ABS-KEY ("prevalence" OR "disease prevalence" OR "point prevalence" OR "incidence" OR "disease incidence" OR "risk factors" OR "determinants" OR "predictors" OR "epidemiology" OR "disease burden" OR "patterns of disease" OR "frequency")
#4	TITLE-ABS-KEY ("cross-sectional studies" OR "cohort studies" OR "longitudinal studies" OR "case-control studies" OR "population-based studies" OR "registry-based studies" OR "descriptive studies")
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#6	#5 with filter: custom range 2015 to 2024
Resultados	108
Base de datos	Web of Science
#1	("glioma" OR "glioblastoma" OR "glioblastoma multiforme" OR "GBM" OR "high-grade glioma" OR "astrocytoma" OR "brain tumor" OR "brain neoplasm" OR "CNS tumor" OR "central nervous system tumor")
#2	("venous thromboembolism" OR "VTE" OR "deep vein thrombosis" OR "DVT" OR "pulmonary embolism" OR "PE" OR "thrombosis" OR "blood clot" OR "thromboembolic event")
#3	("prevalence" OR "incidence" OR "risk factors" OR "epidemiology" OR "disease burden" OR "patterns of disease" OR "frequency")
#4	PY=(2015-2024)
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Número de registros encontrados	200

4.2.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: (1) disponibilidade do texto completo, publicado em inglês, espanhol ou português; (2) delineamento observacional — transversal, prospectivo ou retrospectivo; (3) relato de desfechos de interesse previamente definidos; e (4) foco em tromboembolismo venoso em pacientes adultos portadores de gliomas difusos. Os critérios de exclusão compreenderam: (1) relatos de caso; (2) estudos pré-clínicos; (3) preprints de qualquer natureza; e (4) estudos que não reportassem qualquer dos desfechos de interesse predefinidos. Os resultados foram restritos ao período de 2015 a 2024, a fim de assegurar que os dados refletissem as tendências contemporâneas, uma vez que publicações mais antigas podem não incorporar avanços tecnológicos, atualizações de definições e refinamentos nos critérios diagnósticos.

4.2.3 Definições dos desfechos

Os desfechos de interesse abrangeram: (1) características basais dos pacientes, incluindo idade, sexo, dados demográficos, subtipo tumoral e grau histológico segundo a classificação da OMS, bem como a duração mediana do acompanhamento; (2) desfechos relacionados à frequência de TEV — considerando estudos que apresentavam tanto incidência quanto prevalência, com a incidência definida como a taxa de novos eventos de TEV ao longo do tempo e a prevalência representando a proporção cumulativa de pacientes diagnosticados com TEV em qualquer momento durante o curso da doença; e (3) fatores de risco associados ao TEV em gliomas difusos, incluindo variáveis clínicas (idade, estado funcional e intervenções cirúrgicas), marcadores biológicos (fatores de coagulação e perfil molecular do tumor) e influências farmacológicas.

4.2.4 Triagem de estudos e extração de dados

Dois pesquisadores avaliaram de forma independente os artigos quanto aos critérios de elegibilidade e procederam à extração de dados a partir dos textos completos e apêndices publicados. Cada pesquisador verificou, de maneira independente, a acurácia da extração realizada pelo outro. Eventuais divergências foram dirimidas por consenso entre os dois avaliadores ou, quando necessário, mediante arbitragem de um terceiro autor. Os autores extraíram as características basais dos estudos e os resultados pré-especificados.

4.2.5 Síntese dos dados

Procedeu-se à síntese qualitativa dos estudos incluídos, com ênfase nas taxas de incidência, estimativas de prevalência e fatores de risco para TEV em pacientes adultos com gliomas difusos. Com vistas ao rigor metodológico, os dados de incidência e prevalência foram apresentados de forma segregada, distinguindo-se a taxa de novos eventos trombóticos ao longo do tempo da carga global de TEV nessa população.

Para as variáveis categóricas, as distribuições de frequência e as proporções foram extraídas e cotejadas entre os estudos. As estimativas de risco — incluindo *odds ratios* (ORs) e *hazard ratios* (HRs), juntamente com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, foram apresentadas quando disponíveis. Com o objetivo de aumentar a precisão, foram considerados os valores de p , com significância estatística definida como $p < 0,05$. Dada a variabilidade nos desenhos dos estudos, populações de pacientes e durações de acompanhamento, não foi realizada uma síntese quantitativa formal (meta-análise). Em alternativa, os estudos foram submetidos a uma avaliação crítica e estratificados em categorias de incidência, prevalência e fatores de risco, com o propósito de otimizar a interpretabilidade e a pertinência clínica.

4.2.6 Avaliação da qualidade e risco de viés

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados por dois autores independentes, com a utilização da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (Wells et al, 2011). A NOS avalia a qualidade metodológica de estudos não randomizados — incluindo estudos de coorte e de caso-controle —, com pontuação máxima de 9 pontos, distribuída entre os domínios de seleção, comparabilidade e desfecho (coorte) ou exposição (caso-controle). O risco global de viés foi classificado como alto, moderado ou baixo, de acordo com a pontuação obtida. Estudos em que qualquer um dos domínios recebeu pontuação indicativa de alto risco foram classificados como apresentando elevado risco global de viés.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados do estudo transversal retrospectivo em um hospital quaternário

A casuística foi composta por 147 pacientes, sendo 83 (56,5%) do sexo masculino e 64 (43,5%) do sexo feminino, com idades variando entre 20 e 86 anos. A maioria dos pacientes (n

= 59; 40,1%) tinha entre 41 e 60 anos ao diagnóstico, ao passo que 58 (39,5%) contavam com 61 anos ou mais e 30 (20,4%) pertenciam à faixa etária mais jovem, entre 20 e 40 anos. O perfil sociodemográfico está sintetizado na Tab 2.

A análise do subtipo histológico evidenciou que o glioblastoma foi o glioma difuso do adulto mais prevalente (n = 91; 61,9%), seguido pelo astrocitoma (n = 32; 21,8%) e pelo oligodendroglioma (n = 24; 16,3%). A estratificação etária revelou que, na faixa de 20 a 40 anos, o astrocitoma difuso do adulto foi o subtipo histológico predominante, sucedido pelo oligodendroglioma e pelo glioblastoma IDH-selvagem. Em contrapartida, nos adultos com idade igual ou superior a 61 anos, o glioblastoma IDH-selvagem predominou com nítida margem sobre os demais subtipos, conforme ilustrado nas Fig. 4 e 5, respectivamente.

TABELA 2. Perfil sociodemográfico dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com cada subtipo histológico de glioma difuso.

Características	Glioblastoma	Astrocitoma	Oligodendroglioma
n	91	32	24
Gênero			
Masculino	55	13	15
Feminino	36	19	9
Faixa Etária			
20 - 40 anos	5	19	6
41 - 60 anos	34	11	14
≥ 61 anos	52	2	4

Fonte: Sistema eletrônico (MV) de prontuário da Santa Casa de São Paulo

FIGURA 4. Frequência de gliomas difusos em adultos, de acordo com a faixa etária dos pacientes do estudo.

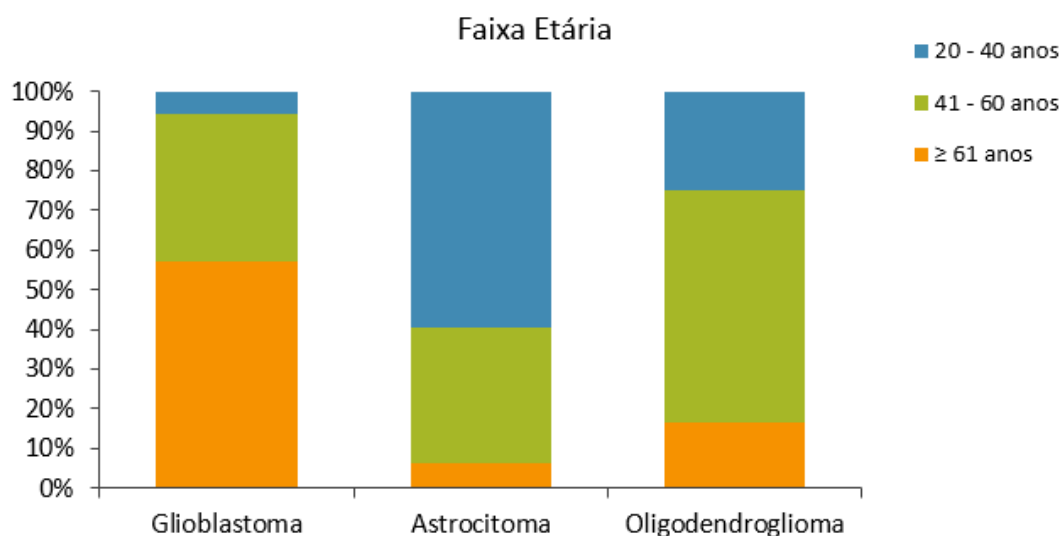
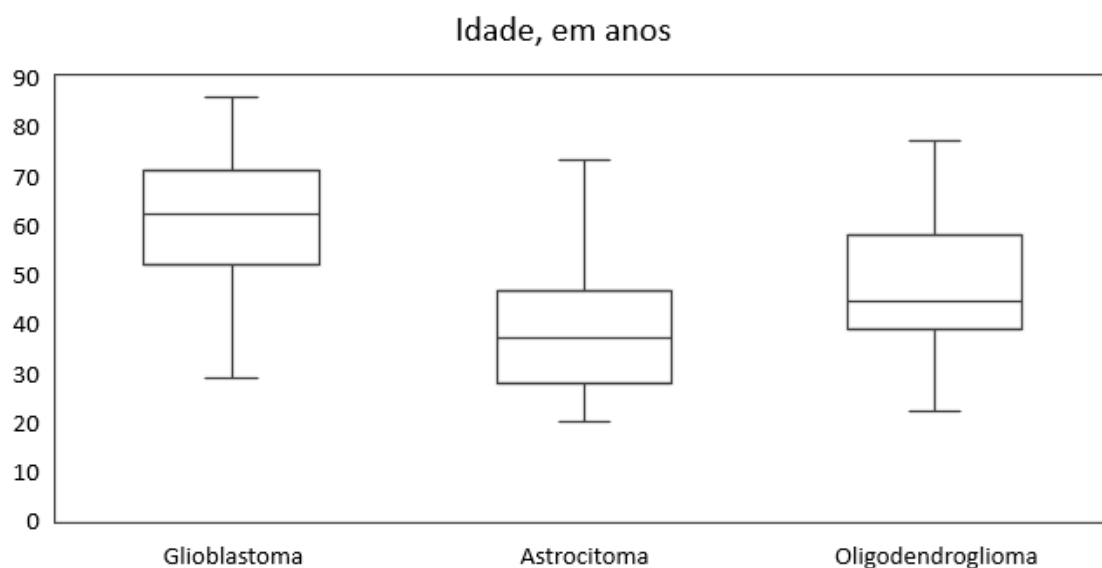


FIGURA 5. Distribuição dos subtipos histológicos de gliomas difusos do adulto em cada faixa etária.



Eventos tromboembólicos foram identificados em 5 (3,4%) dos 147 pacientes: 4 (80%) com glioblastoma IDH-selvagem — representando incidência de 5,6% nesse subgrupo — e 1 (20%) com astrocitoma IDH-mutante (Tab. 3). O reduzido número de casos de TEV dificultou a identificação de associações estatisticamente robustas entre o desfecho e as demais variáveis estudadas. Os testes empregados não demonstraram diferença significativa na distribuição de TEV segundo as categorias analisadas; os achados descritos referem-se, portanto, a padrões observados especificamente nesta série.

Entre os pacientes com glioblastoma, 3 (75%) desenvolveram TEP, enquanto o quarto paciente — único representante do grupo de astrocitoma difuso do adulto IDH-mutante — evoluiu com TVP.

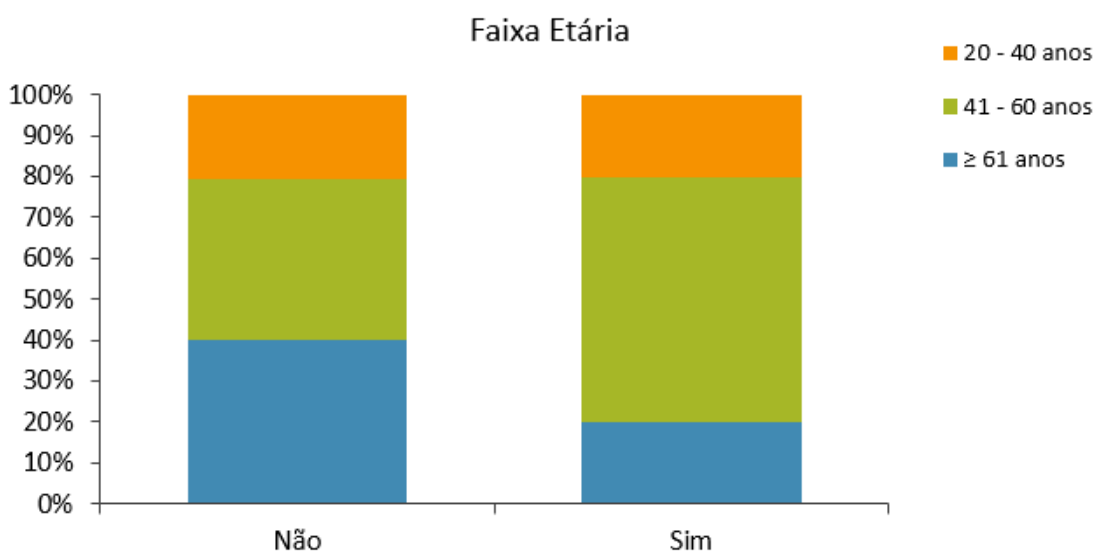
TABELA 3. Prevalência de eventos tromboembólicos de acordo com o gênero, faixa etária e neoplasia, dentre 147 pacientes.

Características	Não	Sim
n	142	5
Gênero		
Masculino	81	2
Feminino	61	3
Faixa Etária		
20 - 40 anos	29	1
41 - 60 anos	56	3
≥ 61 anos	57	1
Neoplasia		
Glioblastoma	87	4
Astrocitoma	31	1
Oligodendroglioma	24	0

Fonte: Sistema eletrônico (MV) de prontuário da Santa Casa de São Paulo

A distribuição dos casos de tromboembolismo venoso segundo a faixa etária indica concentração predominante entre 41 e 60 anos, com raros eventos registrados em indivíduos abaixo dos 40 anos, conforme demonstrado na Fig. 6. Dos cinco pacientes com diagnóstico de TEV, três eram do sexo feminino, com idades de 28, 56 e 62 anos, respectivamente, e dois do sexo masculino, com 48 e 52 anos.

FIGURA 6. Frequência de eventos tromboembólicos de acordo com a faixa etária dos pacientes.

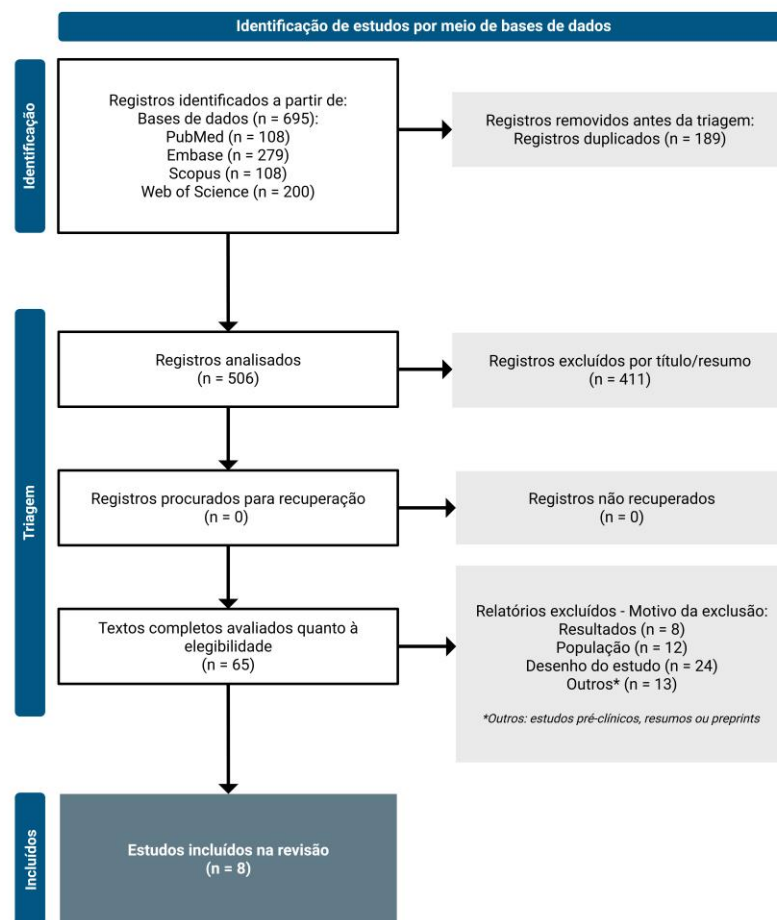


“Não” representa o grupo sem TEV, enquanto que “Sim”, os acometidos com trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose venosa cerebral.

5.2 Resultados da revisão sistemática de literatura

Conforme ilustrado na Fig. 7, foram identificadas 695 citações potencialmente relevantes. O software Rayyan® foi utilizado para detecção de duplicatas, cuja remoção foi confirmada manualmente pelos revisores. Após a exclusão de 189 registros duplicados, 506 referências foram triadas, das quais 411 foram excluídas com base na leitura de títulos e resumos. A avaliação de elegibilidade foi conduzida em 65 textos completos, dos quais 57 foram excluídos — com as justificativas detalhadas na Tab. 4. Ao final, 8 estudos satisfizeram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Os delineamentos predominantes foram coortes retrospectivas ($n = 7$; 87,5%), com apenas uma coorte prospectiva (Streiff et al., 2015). As publicações eram provenientes da América do Norte ($n = 5$), Europa ($n = 2$) e Ásia ($n = 1$).

FIGURA 7. Diagrama de fluxo PRISMA mostrando a seleção e inclusão de estudos na revisão sistemática.



PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

TABELA 4. Motivos de exclusão dos estudos após avaliação do texto completo.

Autor/Ano	Link	Motivo da Exclusão
Abdelmessih et al., 2023	https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/5122/505901/Tolerance-of-Direct-Oral-Anticoagulants-and-Low	População inadequada
Becattini et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37810416/	População inadequada
Bianconi et al., 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763392/	Desenho do estudo inadequado
Burth et al., 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674992/	Desfechos não relevantes
Carney et al., 2018	https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/2521/263991/Safety-of-Direct-Acting-Oral-Anticoagulants-Versus	Outros*
Carney et al., 2019	https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2438/422949/Recurrent-Intracranial-Hemorrhage-and-Venous	Outros*
Chai-Adisaksopha et al., 2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078351/	População inadequada
Costa et al., 2015	https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e13059	Desenho do estudo inadequado
Cote et al., 2016	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764877/	Desenho do estudo inadequado
Craven et al., 2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693482/	População inadequada
Czap et al., 2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041798/	Desenho do estudo inadequado
Diaz & Jo, 2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179708/	Desenho do estudo inadequado

Diaz & Schiff, 2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788556/	Desenho do estudo inadequado
Diaz et al., 2020	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361259/	Desfechos não relevantes
Donoho et al., 2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988350/	Desfechos não relevantes
Dubinski et al., 2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900495/	Desfechos não relevantes
Edwin et al., 2015	https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e13027	Outros*
Gok et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066053/	População inadequada
Gonzalez-Delgado et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37178770/	Desenho do estudo inadequado
Gramatzki et al., 2020	https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e14530	Outros*
Hassan et al., 2023	https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e14044	Outros*
Heenkenda et al., 2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677594/	Desfechos não relevantes
Helmi et al., 2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684707/	Desfechos não relevantes
Jeraq et al., 2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628002/	Desenho do estudo inadequado
Jo et al., 2020	https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/suppl_6/vi200/5154162	Outros*
Jo et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37100086/	Desenho do estudo inadequado
Kabashneh et al.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714708/	Desenho do estudo inadequado

Kapteijn et al., 2021	https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/Supplement_2/ii20/6366789	Outros*
Kapteijn et al., 2024	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39168144/	Desenho do estudo inadequado
Lomax & Kong et al., 2023	https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/25/Supplement_5/v217/7406530	Outros*
Majarafi et al., 2024	https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e14040	Outros*
Mandel et al., 2020	https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.94.15_supplement.2651	Outros*
Mantia et al., 2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468796/	População inadequada
Martín et al., 2014	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643701	População inadequada
Muster & Gary et al., 2020	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466430/	Desenho do estudo inadequado
Muster & Gary et al., 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200229/	Desenho do estudo inadequado
Okamoto et al., 2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35173104/	População inadequada
Orešković et al., 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717073/	Desenho do estudo inadequado
Poon et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37953241/	População inadequada
Qian et al., 2016	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610747/	Desenho do estudo inadequado
Rahmani et al., 2020	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704036/	População inadequada
Ranjan et al., 2024	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38288941/	Desenho do estudo inadequado

Rhun et al., 2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036741	Desfechos não relevantes
Riedl & Ay, 2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041803/	Desenho do estudo inadequado
Sloan et al., 2022	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9661167/	Outros*
Smith et al., 2015	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533212/	População inadequada
Supbumrung et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38039526/	Desenho do estudo inadequado
Unruh et al., 2016	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664011/	Desenho do estudo inadequado
Veiga et al., 2024	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11189257/	Desenho do estudo inadequado
Wilhelmy et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38066037/	Desfechos não relevantes
Woods & Lesser, 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37407888/	Desenho do estudo inadequado
Yang et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37413715/	Desenho do estudo inadequado
Yust-Katz et al., 2019	https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/21/Supplement_6/vi204/5619537	Outros*
Zeng et al., 2024	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37947983/	Desenho do estudo inadequado
Zhang et al., 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581794/	População inadequada
Zhang et al., 2023	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805800/	Outros*
Zwicker et al., 2016	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306689/	Desenho do estudo inadequado

*Outros: estudos pré-clínicos, resumos de congressos ou preprints.

5.2.1 Características base dos participantes

O tamanho das amostras variou de forma expressiva, abrangendo desde coortes menores, com 107 participantes (Streiff et al., 2015), até extensos estudos populacionais com 3.630 indivíduos (Hovman et al., 2024). A média ponderada da idade em todos os estudos foi de 54,05 $\pm$ 3,85 anos. O período de recrutamento dos dados variou entre 2000 e 2021. A proporção entre os sexos oscilou de distribuição aproximadamente equitativa em algumas coortes a nítida predominância masculina em outras, como verificado na coorte dinamarquesa (Hovman et al., 2024). A Tab. 5 sintetiza as características basais e os principais achados dos estudos incluídos.

TABELA 5. Características base e principais achados dos estudos incluídos.

Autor	Ano	Região	Desenho de estudo	Amostra, n	Sexo (M/F)	Idade média, anos	Período de estudo	Diagnóstico de TEV	Desfechos acessados	Principais achados
Diaz et al	2021	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	635	325 / 265	54.58	2005 - 2017	TEV definido como TVP, EP ou trombose venosa cerebral, identificado por exames radiológicos após o diagnóstico de glioma	Frequência de TEV, fatores de risco (subtipo molecular – IDH, MGMT) e sobrevida	Frequência de TEV variando de 15,7% a 42,2%, maior em glioblastoma; ausência de mutação IDH associada a maior risco; status de MGMT não influenciou o risco.
Eisele et al	2022	Suíça	Coorte retrospectiva	414	261 / 153	ND	2005 - 2014	TEV documentado a partir de registros clínicos, sem padronização explícita do método diagnóstico no estudo	Frequência de TEV, fatores de risco, complicações do tratamento e sobrevida	Frequência de TEV em 15,7%; ocorrência precoce (mediana de 1,8 meses após diagnóstico); sem impacto na sobrevida; complicações hemorrágicas associadas à anticoagulação.
Helmi et al	2019	Canadá	Coorte retrospectiva	163	107 / 56	53.82	2009 - 2015	TSVD identificada por ressonância magnética cerebral (T1 pós-contraste e GRE)	Frequência de TSVD, fatores de risco radiológicos e sobrevida	Frequência de TSVD em 7,4%, frequentemente antes do tratamento; invasão tumoral dos seios venosos aumenta o risco; sem impacto significativo na sobrevida.
Hovman et al	2024	Dinamarca	Coorte retrospectiva	3,630	1848 / 1235	ND	2010 - 2018	TEV definido como TVP ou EP com base em registros do Danish National Patient Registry (diagnósticos codificados)	Frequência de TEV, fatores de risco e sobrevida	Frequência de TEV de 5,2%–6,8%; maior risco nos primeiros 3 meses; idade avançada, sexo masculino e pior estado funcional aumentam o risco.
Mandel et al	2021	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	282	176 / 106	54	2000 - 2013	TEV identificado por revisão de prontuários clínicos; método diagnóstico específico não detalhado	Frequência de TEV, fatores moleculares (IDH) e tempo até o evento	Frequência de TEV de 18,4%; mutação IDH não foi fator estatisticamente significativo; tendência de maior risco em tumores IDH wild-type.
Nabi et al	2016	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	1002	590 / 412	57.2	2001 - 2011	TVP diagnosticada por ultrassonografia venosa; EP diagnosticada por angiotomografia ou cintilografia V/Q	Frequência de TEV, fatores de risco clínicos e impacto funcional	Frequência de TEV de aproximadamente 24%; maior risco associado à idade avançada, múltiplas internações, pior desempenho (KPS) e uso de bevacizumabe.
Shi et al	2021	China	Coorte retrospectiva	492	37 / 36	46.42	2018 - 2021	TVP sintomática confirmada por ultrassonografia Doppler (avaliada durante hospitalização)	Frequência de TVP, fatores de risco perioperatórios e desfechos clínicos	Frequência de TVP de 14,8%; fatores perioperatórios (idade, D-dímero, tempo cirúrgico) aumentam o risco; anticoagulação profilática não aumentou o risco de sangramento.
Streiff et al	2015	Estados Unidos	Coorte prospectiva	107	55 / 52	57	2005 - 2008	TEV sintomático objetivamente confirmado (método não especificado, mas baseado em documentação clínica e critérios objetivos)	Frequência de TEV, fatores de risco clínicos e laboratoriais e tempo até o evento	Frequência de TEV de cerca de 24%; maior risco nos primeiros 6 meses; níveis elevados de fator VIII e biópsia tumoral associados a maior risco.

n, número; **M**, masculino; **F**, feminino; **GRE**, *gradient echo*; **ND**, não disponível; **TC**, Tomografia computadorizada; **TVP**, Trombose venosa profunda; **TSVD**, Trombose do seio venoso dural; **IDH**, Isocitrato Desidrogenase; **EP**, Embolismo pulmonar; **TEV**, Tromboembolismo venoso; **OMS**, Organização Mundial da Saúde; **RM**, Ressonância magnética.

5.2.2 Frequência de tromboembolismo venoso

Múltiplos estudos examinaram a frequência de TEV em pacientes com glioma difuso. Diaz et al. verificaram que a incidência cumulativa de TEV durante acompanhamento médio de 17,9 meses foi de 8,2% (IC 95%: 5,4–11,1) em gliomas de grau 2 da OMS, 9,2% (IC 95%: 6,1–12,5)

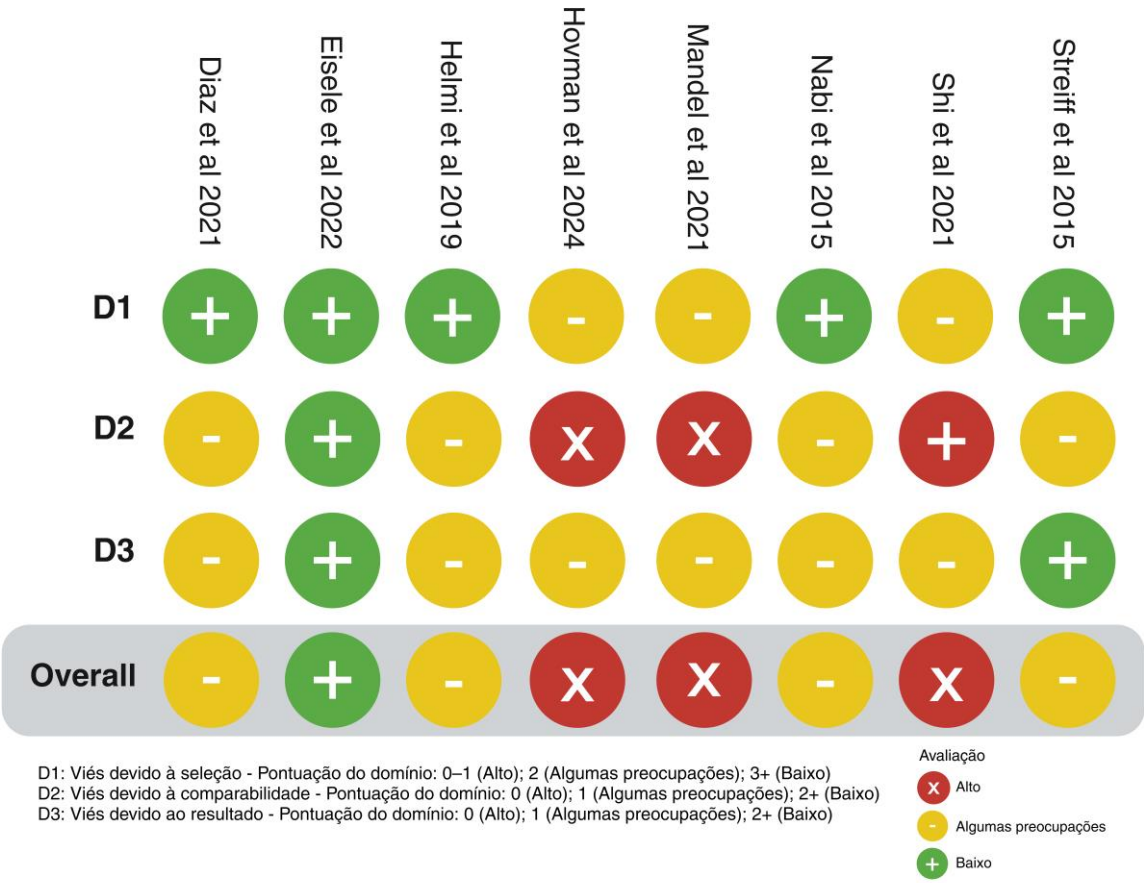
em gliomas de grau 3 e 30,8% (IC 95%: 27,1–34,6) em gliomas de grau 4. De modo análogo, Hovman et al. reportaram uma incidência de TEV de 5,2% (IC 95%: 4,1–14,8) nos gliomas de grau 2 da OMS, 6,3% (IC 95%: 5,1–12,3) no grau 3 e 6,8% (IC 95%: 6,1–7,9) no grau 4, com o risco mais alto ocorrendo nos primeiros três meses após o diagnóstico. Shi et al. realizaram análise específica das complicações trombóticas no período pós-operatório, demonstrando que 14,84% (IC 95%: 12,3–17,9) dos pacientes com glioma desenvolveram TVP após craniotomia. O risco de TEV em pacientes recém-diagnosticados com glioma de alto grau foi estimado em 0,15 por pessoa-ano, com 24% (IC 95%: 17–34) desenvolvendo TEV sintomático ao longo de uma sobrevida mediana de 17,7 meses, segundo Streiff et al.

Eisele et al. identificaram que 15,7% (IC 95%: 12,6–18,9) dos pacientes com glioblastoma receberam diagnóstico de TEV, com proporção expressiva dos casos ocorrendo nos primeiros 35 dias após a cirurgia, evidenciando risco particularmente elevado no período perioperatório. Em pacientes com astrocitoma, Mandel et al. constataram frequência de TEV de 18,4% (IC 95%: 14,1–22,6), sem diferença estatisticamente significativa entre tumores IDH-mutados e IDH-selvagem ($p = 0,41$). De modo semelhante, Nabi et al. observaram que 16,2% (IC 95%: 13,1–19,5) dos pacientes com glioblastoma apresentaram TEV.

5.2.4 Risco de viés entre os estudos incluídos

Dos 8 estudos incluídos, três (Mandel et al., 2021; Shi et al., 2021; Hovman et al., 2024) foram classificados como de alto risco de viés, sobretudo em razão de limitações nos domínios de comparabilidade e avaliação de desfechos (Fig. 8). Quatro estudos (Diaz et al. 2021, Helmi et al. 2019, Nabi et al. 2015, Streiff et al. 2015) foram classificados como apresentando risco moderado de viés, em grande parte devido a viés de seleção e preocupações com a comparabilidade. O estudo restante (Eisele et al. 2022) foi avaliado como apresentando baixo risco de viés.

FIGURA 8. Avaliação do risco de viés para cada estudo de acordo com o NOS. NOS, Newcastle-Ottawa Score.



6. DISCUSSÃO

Embora a associação entre tromboembolismo venoso e gliomas difusos do adulto seja reconhecida na literatura científica, identificaram-se apenas oito estudos cujo objetivo primário era estimar a prevalência de TEV e elencar os fatores de risco mais frequentemente relacionados, em delineamento comparável ao do presente trabalho. Ressalta-se, ademais, que esta é a primeira investigação dessa natureza conduzida em uma população brasileira.

6.1 Frequência de TEV

Um grande estudo de coorte retrospectivo dinamarquês envolvendo 3.630 pacientes com gliomas difusos do adulto, graus 2 a 4, relatou que, histologicamente, a maioria dos pacientes apresentava gliomas de grau 4 (84,9%), que também mostraram a maior taxa de eventos tromboembólicos (6,8%) em comparação com pacientes com gliomas de grau 3 (6,3%) e grau

2 (5,2%) (Hovman et al, 2024). Em estudo de coorte retrospectivo de centro único, Diaz et al. avaliaram a frequência de TEV em 635 pacientes, dos quais 301 (47,4%) apresentavam gliomas de baixo grau e 334 (52,6%) glioblastomas IDH-selvagem. Notavelmente, a presença da mutação IDH associou-se a uma taxa de TEV três vezes inferior à observada nos pacientes sem a mutação. Pacientes com gliomas difusos de grau 4 do adulto apresentaram maior frequência de hemiparesia (19,5%) em comparação com aqueles com grau 3 (13,8%) e grau 2 (6,1%). Adicionalmente, 27 (21,6%) eventos tromboembólicos ocorreram nos primeiros 30 dias após a intervenção cirúrgica. O presente estudo corrobora a predominância de eventos tromboembólicos entre portadores de glioblastoma IDH-selvagem, reforçando a associação — já consolidada na literatura — entre a ausência da mutação IDH e a elevação do risco trombótico.

Embora a avaliação sistemática de déficits neurológicos motores, como a hemiparesia, não tenha sido contemplada no presente estudo, o predomínio de gliomas de grau 4 entre os casos de TEV pode refletir, de forma indireta, a correlação entre agressividade tumoral, comprometimento funcional progressivo e risco trombótico elevado. Apesar das diferenças metodológicas e das disparidades de tamanho amostral entre os estudos, os achados convergem consistentemente para o reconhecimento do perfil molecular e do grau histológico como determinantes centrais na estratificação do risco de TEV em pacientes com gliomas difusos do adulto.

Outro estudo de coorte retrospectivo, em centro único, envolvendo 414 pacientes diagnosticados com glioblastoma e acompanhamento mediano de 10,8 meses, verificou que eventos tromboembólicos ocorreram em 65 (15,7%) pacientes, com tempo mediano para o diagnóstico de 1,8 meses. Entre os 65 pacientes com TEV documentada, 26 (40,6%) apresentaram TVP, 29 (45,3%) apresentaram TEP, 7 (10,9%) apresentaram ambas e 2 (3,1%) apresentaram TVC; em 1 (1,5%) paciente, o local específico da trombose não foi identificado (Eisele et al, 2022). A prevalência de TEV de 3,4% observada nesta série pode ser atribuída, em parte, ao reduzido tamanho da coorte, à heterogeneidade dos subtipos histológicos e à ausência de protocolo padronizado de rastreamento ativo. A caracterização completa dos tipos de eventos — TVP, TEP e TVC — ficou comprometida pelo número exíguo de casos registrados.

Nabi et al. centraram sua análise exclusivamente em pacientes diagnosticados com glioblastoma (N = 1.002). Destes, 162 (16,2%) desenvolveram TEV, associando-se a maiores taxas de hospitalização, internações prolongadas e mortalidade (OR 4,53; IC 95%: 3,01–6,80). A população era composta predominantemente por adultos de maior idade, com média de 61,8

anos, e o risco de TVP/TEP aumentou aproximadamente 3% a cada ano adicional de vida. A maioria dos eventos correspondeu a TEP (56%), seguido de TVP (38%) e da associação de ambas (6%). Em outra coorte, Mandel et al. conduziram análise retrospectiva de 282 pacientes com gliomas, dos quais 49 (17,4%) apresentavam tumores IDH-mutantes e 233 (82,6%) IDH-selvagem. Ao todo, 52 pacientes (18,4%) desenvolveram TEV, com tempo médio para o diagnóstico de 2,71 meses. Não se verificou diferença estatisticamente significativa na incidência de TEV entre os grupos ($p = 0,41$). A distribuição dos eventos foi de aproximadamente 50% para TVP isolada, 19,2% para TEP e 30,8% para a ocorrência simultânea de ambas. Destaca-se que 52% dos casos de TEV foram registrados nos primeiros três meses após o diagnóstico oncológico. A idade média foi de 38 anos no grupo com astrocitoma IDH-mutante e de 57 anos no grupo com glioblastoma. Embora ambos os estudos contemplassem tumores com diferentes status de IDH, Mandel et al. não identificaram diferença estatisticamente significativa na incidência de TEV entre os grupos IDH-mutante e IDH-selvagem. No presente estudo, ao contrário, a maioria dos eventos tromboembólicos concentrou-se entre pacientes com glioblastoma IDH-selvagem. Adicionalmente, na coorte de Mandel et al., mais da metade dos eventos tromboembólicos ocorreu nos primeiros três meses após o diagnóstico, ao passo que, em nossa casuística, não foi possível determinar com precisão o momento dos eventos de TEV em razão das limitações inerentes aos dados disponíveis.

Streiff et al. conduziram estudo de coorte prospectivo com 107 pacientes — 55 (51,4%) do sexo feminino e 52 (48,6%) do sexo masculino —, com idade média de 57 anos, todos portadores de glioma de grau 3 ou 4. O estudo objetivou mensurar a frequência de TEV e identificar seus fatores de risco. Um total de 26 (24%) pacientes desenvolveram TEV sintomática, com predomínio do subtipo glioblastoma IDH-selvagem.

A prevalência de TEV de 3,4% verificada nesta série foi substancialmente inferior à reportada por Shi et al — que registraram TVP em 14,8% dos casos — e por Streiff et al., que documentaram 24% de TEV sintomático em uma coorte prospectiva de gliomas de alto grau. Enquanto Shi et al. identificaram cirurgia prolongada, idade > 65 anos e elevação do dímero-D como preditores independentes de TVP, e Streiff et al. ressaltaram o papel da biópsia tumoral e da atividade elevada do fator VIII, o presente estudo não dispunha de poder estatístico para testar esses determinantes, nem de parâmetros laboratoriais uniformemente coletados. Ainda assim, em consonância com os achados de Streiff et al., todos os eventos tromboembólicos da presente série ocorreram em pacientes com glioblastoma IDH-selvagem, reforçando que o subtipo molecular e o grau histológico permanecem fatores centrais na estratificação de risco, mesmo na ausência de avaliação sistemática de outros marcadores clínico-laboratoriais.

Helmi et al. avaliaram a frequência de TVC exclusivamente em 163 pacientes diagnosticados com glioblastoma IDH-selvagem. Destes, 12 (7,4%) apresentaram TVC antes do início do tratamento oncológico e, entre eles, 41,7% foram concomitantemente diagnosticados com TVP ou TEP, evidenciando a importância do rastreamento abrangente de TEV nessa população. Em contraste, nenhum caso de TVC foi identificado na presente casuística. Tal discrepância pode refletir não apenas o menor tamanho amostral, mas sobretudo diferenças nas estratégias de rastreamento: enquanto Helmi et al. adotaram investigação neurorradiológica sistemática, o protocolo do presente estudo restringiu a solicitação de exames de imagem a manifestações clínicas sugestivas, o que pode ter ocasionado subdiagnóstico de trombooses de caráter assintomático.

6.2 Fatores de risco de TEV

Múltiplos estudos analisados na revisão sistemática forneceram informações acerca dos principais determinantes de risco para TEV. Hovman et al. identificaram idade avançada, sexo masculino e baixo nível funcional como preditores independentes de TEV; a análise preliminar da presente casuística sugere que essas variáveis também podem exercer papel relevante na estratificação de risco, particularmente entre pacientes com glioblastoma. Todavia, o reduzido tamanho amostral e a ausência de dados sistemáticos sobre o impacto dos tratamentos adjuvantes restringem comparações diretas quanto a fatores prognósticos. Eisele et al. não identificaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem TEV quanto ao Índice de Desempenho de Karnofsky, extensão da ressecção, status de metilação do promotor MGMT ou uso de bevacizumabe. A casuística do presente estudo não permitiu comparação robusta desses desfechos. A concentração de eventos tromboembólicos entre pacientes com glioblastomas IDH-tipo selvagem observada em nossa análise preliminar parece ressaltar a relevância potencial do subtipo tumoral como marcador de risco, embora outros fatores clínicos e terapêuticos justifiquem investigação adicional em estudos com maior poder estatístico. De acordo com Nabi et al., os principais fatores que contribuem para esse desfecho são um Índice de Desempenho de Karnofsky mais baixo (40%–70%) em comparação ao grupo controle, bem como o uso de bevacizumabe (OR 1,79; IC 95%: 1,21–2,64; $p < 0,001$).

Shi et al. investigaram a incidência de TVP em 492 pacientes com glioma difuso do adulto. A análise multivariada demonstrou que os fatores mais fortemente associados ao desfecho foram a duração cirúrgica superior a 350 minutos, a idade acima de 65 anos e a elevação de marcadores laboratoriais — como o tempo de tromboplastina parcial ativada e os

níveis de dímero-D. Em contraste com os achados de Shi et al., Streiff et al. não verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de dímero-D, na atividade da trombina ou no grupo sanguíneo ABO entre pacientes com e sem TEV. Contudo, os pacientes submetidos à biópsia apresentaram risco até três vezes superior de desenvolver TEV ($p = 0,02$), e a atividade elevada do fator VIII associou-se a um risco 2,1 vezes maior. Corroborando os achados de Streiff et al., os eventos tromboembólicos em nossa casuística concentraram-se nos portadores de glioblastoma IDH-selvagem, reiterando que o subtipo molecular e o grau histológico constituem determinantes centrais na estratificação de risco, ainda que outros marcadores clínicos ou laboratoriais não possam ser avaliados de modo sistemático.

6.3 Recomendações sobre profilaxia

Até o momento, os estudos disponíveis e conclusivos sobre o emprego de anticoagulação como profilaxia primária em pacientes portadores de gliomas são escassos (Jo J et al, 2023).

O maior ensaio clínico conduzido até o momento sobre esse tema, denominado PRODIGE, randomizou 186 pacientes recém-diagnosticados com gliomas em dois grupos: um recebeu dalteparina 5.000 UI e o outro recebeu placebo, por período de 12 meses, com o objetivo de avaliar a incidência de tromboembolismo venoso e eventos hemorrágicos. O estudo foi, contudo, interrompido precocemente em decorrência do desabastecimento do fármaco, inviabilizando a obtenção de conclusões definitivas (Kabashneh S et al, 2020).

O estudo AVERT incluiu 574 pacientes oncológicos e avaliou a taxa de tromboembolismo venoso em 180 dias, comparando o uso de apixabana 2,5 mg duas vezes ao dia com placebo em dois grupos distintos. Apenas 24 participantes eram portadores de neoplasias cerebrais, sem descrição histopatológica dessas lesões (Muster V, Gary T, 2020).

O período perioperatório confere risco particularmente elevado de TEV, decorrente da estase venosa associada à imobilização, da lesão endotelial e da resposta inflamatória desencadeada pela craniotomia. Outros fatores, como maior duração do ato cirúrgico, tumores com mais de cinco centímetros e ressecção subtotal, figuram igualmente como preditores de eventos trombóticos (Jo J et al, 2023). Nesse contexto, o *American College of Chest Physicians* recomenda a utilização de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, associadamente a métodos não farmacológicos, como compressão pneumática. A anticoagulação profilática pode ser reiniciada 24 horas após a craniotomia (Kabashneh S et al, 2020; Ranjan S et al, 2024).

Não há consenso na literatura quanto à duração da profilaxia farmacológica em pacientes portadores de gliomas submetidos a procedimentos neurocirúrgicos (Roth P *et al*, 2020). A Sociedade Europeia de Anestesiologia preconiza a manutenção da anticoagulação profilática até a alta hospitalar (Muster V, Gary T, 2020), embora outros autores adotem critérios distintos, como uma duração de 7 a 10 dias ou a definição individualizada pelo neurocirurgião assistente (Jo J *et al*, 2023).

No que concerne aos pacientes em acompanhamento ambulatorial, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia não recomenda o emprego profilático de anticoagulantes sem prévia estratificação individualizada do risco (Kabashneh S *et al*, 2020).

6.4 Limitações da revisão sistemática de literatura

Embora tenham sido identificados oito estudos dedicados à investigação de TEV em pacientes com gliomas, o conjunto de evidências disponível permanece heterogêneo e metodologicamente limitado. Verificam-se diferenças substanciais no delineamento dos estudos — sendo Streiff *et al.* o único a empregar seguimento prospectivo, ao passo que os demais utilizaram coortes retrospectivas ou bases de dados populacionais —, nos tamanhos amostrais (variando de 73 a 3.630 pacientes), nos graus tumorais contemplados, nos critérios diagnósticos para TEV e na duração do acompanhamento. Tais variações dificultam as comparações diretas e impedem a consolidação das taxas de incidência em uma estimativa unificada. Acrescente-se que vários estudos foram conduzidos em centros únicos e basearam-se em registros hospitalares, sujeitos a viés de seleção e subnotificação de eventos tromboembólicos. Por outro lado, as análises populacionais de grande porte — embora metodologicamente mais robustas — frequentemente carecem de detalhes clínicos relevantes, como o uso de anticoagulantes, o status da mutação IDH e os escores de desempenho funcional. Esse panorama — agravado pela ausência de ensaios clínicos randomizados e pela inexistência de protocolos padronizados para a mensuração de biomarcadores de coagulação — compromete a validade externa dos resultados e impede o estabelecimento de conclusões robustas acerca dos fatores de risco e da eficácia da profilaxia primária. Tais lacunas reforçam a necessidade urgente de estudos multicêntricos adequadamente delineados, com definições de desfecho padronizadas e metodologia rigorosamente controlada.

A restrição da busca sistemática a publicações a partir de 2015 visou assegurar a inclusão de coortes contemporâneas, que refletissem os avanços diagnósticos, moleculares e terapêuticos recentes no manejo de gliomas. Contudo, como a atualização da classificação da

OMS foi introduzida apenas em 2021, parte dos estudos incluídos pode não estar plenamente alinhada com as definições correntes de gliomas difusos do adulto.

7. CONCLUSÕES

No presente estudo, composto por 147 pacientes adultos portadores de gliomas difusos acompanhados em hospital de referência de São Paulo, a frequência de tromboembolismo venoso foi de 3,4%, com cinco eventos documentados ao longo do período de observação. O glioblastoma IDH-selvagem concentrou a maioria dos casos (80%), com incidência de 5,6% nesse subgrupo, sendo a embolia pulmonar a manifestação predominante. Um único evento — trombose venosa profunda — foi registrado em paciente com astrocitoma IDH-mutante. Nenhum caso de trombose venosa cerebral foi documentado. A análise estatística não evidenciou diferença significativa na frequência de TEV entre os subtipos histológicos, limitação essa atribuível ao número exíguo de eventos observados. Os fatores de risco identificados na casuística alinham-se ao padrão descrito na literatura: predominância de subtipos histológicos de maior grau de malignidade e concentração dos eventos na faixa etária entre 41 e 60 anos, intervalo em que a carga tumoral e o comprometimento funcional progressivo tendem a se combinar de maneira particularmente desfavorável. A distribuição por sexo não permitiu inferências conclusivas ante o tamanho reduzido da série.

A revisão sistemática da literatura evidenciou taxas de TEV superiores às observadas neste estudo, variando entre 10% e 30% em séries que contemplam gliomas de alto grau sob rastreamento ativo. Tal discrepância é esperada e reflete, sobretudo, diferenças metodológicas: o caráter retrospectivo da presente investigação, a ausência de protocolo sistematizado de rastreamento e a heterogeneidade histológica da amostra contribuem para a provável subestimação dos eventos, em especial daqueles de apresentação assintomática ou atípica.

Em conjunto, os dados corroboram que o TEV constitui complicação de relevância clínica inegável nos gliomas difusos do adulto e que sua verdadeira magnitude no contexto brasileiro permanece insuficientemente caracterizada. A condução de estudos prospectivos com casuísticas mais expressivas e a adoção de estratégias padronizadas de rastreamento e profilaxia anticoagulante é imprescindíveis para delinear com maior precisão o perfil de risco dessa população e fundamentar recomendações terapêuticas alicerçadas em evidências nacionais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2023 Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of cancer, 1990–2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025 Oct 11;406(10512):1565-1586. Epub 2025.
2. GBD 2021 US CNS Cancer Collaborators; Han HJ, Kim YS, et al. Burden of Central Nervous System Cancer in the United States, 1990-2021. *JAMA Neurol*. 2026 Jan 1;83(1):35-48. Epub 2025.
3. Kim S, Son Y, Oh J, Kim S, Jang W, Lee S, Smith L, Pizzol D, Lee J, Lee H, Nehs CJ, Nehs MA, Jung J, Kang J, Yon DK. Global burden of brain and central nervous system cancer in 185 countries, and projections up to 2050: a population-based systematic analysis of GLOBOCAN 2022. *J Neurooncol*. 2025 Nov;175(2):673-685.
4. Price M, Ballard CAP, Benedetti JR, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2018–2022. *Neuro Oncol*. 2025 Oct;27(Suppl 4):iv1-iv66.
5. Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. *JAMA Oncol*. 2022;8:1493–501.
6. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*. 2023;329:574.
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021;23:1231–51.
8. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, Reifenberger G. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):33.
9. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, Nishikawa R, Rosenthal M, Wen PY, Stupp R, Reifenberger G. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15017.
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central Nervous System Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 6. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
11. Byun YH, Park CK. Classification and diagnosis of adult glioma: a scoping review. *Brain Neurorehabil*. 2022;15:e23.
12. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*. 2023 Feb 21;329(7):574-587.
13. Burdett KB, Unruh D, Drumm M, Steffens A, Lamano J, Judkins J, Schwartz M, Javier R, Amidei C, Lipp ES, Peters KB, Lai A, Eldred BSC, Heimberger AB, McCortney K, Scholtens DM, Horbinski C. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma. *Blood*. 2023 Mar 16;141(11):1322-1336.

14. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol.* 2022;32:e13062.
15. Helmi A, Chan A, Towfighi S, Kapadia A, Perry J, Ironside S, et al. Incidence of Dural Venous Sinus Thrombosis in Patients with Glioblastoma and Its Implications. *World Neurosurg.* 2019;125:e189–97.
16. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, et al. Podoplanin expression and IDH-wildtype status predict venous thromboembolism in patients with high-grade gliomas in the early postoperative period. *World Neurosurg.* 2019;128:e982–8.
17. Riedl J, Cihan A. Venous thromboembolism in brain tumors: risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:334–41.
18. Kapteijn MY, Nina B, Koekkoek JAF, Versteeg HH, Buijs JT. Venous thromboembolism in patients with glioblastoma: molecular mechanisms and clinical implications. *Thromb Haemost.* 2024;125:421–34.
19. Jo J, Diaz M, Horbinski C, Mackman N, Bagley S, Broekman M, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review. *Neuro-Oncol.* 2023;25:1381–94.
20. Low SK, Anjum Z, Mahmoud A, Joshi U, Kouides P. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;219:14–21.
21. Kaye B, Ali A, Correa Bastianon Santiago RA, Ibrahim B, Isidor J, Awad H, et al. The Role of EGFR Amplification in Deep Venous Thrombosis Occurrence in IDH Wild-Type Glioblastoma. *Curr Oncol.* 2023;30:4946–56.
22. Huang Y, Ding H, Luo M, Li S, Xie C, Zhong Y, et al. Combined analysis of clinical and laboratory markers to predict the risk of venous thromboembolism in patients with IDH1 wild-type glioblastoma. *Support Care Cancer.* 2022;30:6063–9.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;n71.
24. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;l6890.
25. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011.
26. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, Desideri S, Jani J, Fisher J, et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *J Neurooncol.* 2015;124:299–305.

27. Hovman FR, Poulsen FR, Hansen S, Dahlrot RH. The risk of venous thromboembolism in adult patients with diffuse glioma: a nationwide population-based study. *Acta Oncol.* 2024;63:887–92.
28. Diaz M, Jo J, Smolkin M, Ratcliffe SJ, Schiff D. Risk of venous thromboembolism in grade II–IV gliomas as a function of molecular subtype. *Neurology.* 2021;96:e106–15.
29. Shi S, Cheng J, Zhao Y, Chen W. Incidence, and preoperative and intraoperative prognostic factors of deep venous thrombosis in patients with glioma following craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;210:106998.
30. Eisele A, Seystahl K, Rushing EJ, Roth P, Le Rhun E, Weller M, et al. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *Eur J Neurol.* 2022;29:2386–97.
31. Mandel JJ, Youssef M, Yust-Katz S, Patel AJ, Jalali A, Li Z, et al. IDH mutation status and the development of venous thromboembolism in astrocytoma patients. *J Neurol Sci.* 2021;427:117538.
32. Nabi S, Kahlon P, Bozorgnia F, Arshad A, Mikkelsen T, Donthireddy V. Predictors of Venous Thromboembolism in Patients with Glioblastoma. *Pathol Oncol Res.* 2016;22:311–6.
33. Kabashneh S, Alkassis S, Shanah L, Alkofahi AA. Venous thromboembolism in patients with brain cancer: focus on prophylaxis and management. *Cureus.* 2020;12:e877.
34. Muster V, Gary T. Incidence, therapy, and bleeding risk—cancer-associated thrombosis in patients with glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2020;12:115.
35. Ranjan S, Leung D, Ghiaseddin AP, Taylor JW, Lobbous M, Dhawan A, et al. Practical guidance for direct oral anticoagulant use in the treatment of venous thromboembolism in primary and metastatic brain tumor patients. *Cancer.* 2024;130:1577–89.
36. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practical Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32:171–82.

RESUMO

Introdução: A frequência de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de neoplasias cerebrais — sejam elas primárias, como os gliomas difusos do adulto, ou secundárias, como as metástases — pode atingir 60% dos casos. Estima-se que 30% dos pacientes com gliomas desenvolvam complicações como trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP) ao longo do curso da doença, com maior concentração nos primeiros seis meses após o diagnóstico. Sabe-se, adicionalmente, que a ocorrência de evento tromboembólico nessa população associa-se a um incremento de 30% na taxa de mortalidade em dois anos. No Brasil, inexistem, até o presente momento, dados epidemiológicos sistematizados sobre o tema.

Método: Trata-se de estudo descritivo, transversal e retrospectivo conduzido em centro brasileiro de referência em neoplasias cerebrais — Santa Casa de São Paulo, em São Paulo, Brasil —, ao longo de um período de observação de cinco anos (2018–2023). A revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes de relato *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) e *Synthesis without meta-analysis* (SWiM). Os estudos elegíveis foram identificados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Web of Science.

Resultados: A idade mediana dos pacientes foi de 55 anos (variação: 20–86 anos); o glioblastoma predominou (62%), seguido pelo astrocitoma (22%) e pelo oligodendroglioma (16%). A prevalência de TEV foi de 3,4% (5/147). Quatro eventos ocorreram em pacientes com glioblastoma IDH-selvagem — incidência de 5,6% nesse subgrupo —, ao passo que nenhum evento foi registrado nos portadores de oligodendroglioma IDH-mutante ou astrocitoma de baixo grau. Todos os cinco eventos foram documentados nos primeiros 90 dias após a cirurgia: três corresponderam a embolia pulmonar e dois a trombose venosa profunda de membros inferiores; não houve caso de trombose venosa cerebral. Os eventos concentraram-se na faixa etária de 41 a 60 anos e distribuíram-se de forma equânime entre os sexos. A revisão sistemática incorporou oito coortes observacionais ($n = 6.725$). A incidência relatada de TEV variou de 6,2% a 31% nos gliomas de grau 4 e de 1,4% a 5,2% nos graus inferiores. A trombose venosa profunda correspondeu a 60% dos eventos, a embolia pulmonar a 35% e a trombose venosa cerebral a 5%. O risco foi maior com desempenho ruim, cirurgia > 4 horas e exposição ao bevacizumabe, enquanto uma mutação no gene IDH reduziu o risco em cerca de 70%.

Conclusão: Nos oito estudos elegíveis, o risco de TEV mostrou-se associado ao grau tumoral mais elevado, ao declínio do estado funcional, a procedimentos cirúrgicos prolongados ou de maior complexidade e à exposição a terapias pró-angiogênicas, ao passo que assinaturas moleculares como a mutação IDH conferiram proteção aparente. As evidências disponíveis, no

entanto, permanecem fragmentadas: a maioria dos estudos é de natureza retrospectiva, as definições de desfecho trombótico e os intervalos de acompanhamento variam consideravelmente, e covariáveis clinicamente relevantes são frequentemente omitidas. Conclui-se que os dados atuais são insuficientes para fundamentar algoritmos uniformes de rastreamento ou profilaxia; apenas por meio de investigações metodologicamente rigorosas e padronizadas será possível aprimorar a estratificação de risco e elaborar diretrizes baseadas em evidências sólidas.

Palavras-chave: Glioma; Glioblastoma; Astrocitoma; Oligodendroglioma; Tromboembolia Venosa; Neoplasias do Sistema Nervoso Central

ABSTRACT

Introduction: The incidence of thromboembolic events in patients with brain neoplasms, both primary, such as adult diffuse gliomas, and secondary, such as metastases, can reach 60%. It is estimated that 30% of patients with gliomas develop complications such as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary thromboembolism (PTE) over the course of the disease, especially in the first 6 months after diagnosis. It is also known that a thromboembolic event in this population is associated with a 30% increase in the 2-year mortality rate. In Brazil, to date, there are no epidemiological data on this topic.

Methods: This was a retrospective, cross-sectional descriptive study conducted at a Brazilian referral center for brain neoplasms – Santa Casa de São Paulo, in São Paulo, Brazil, over a 5-year observation period (2018-2023). The systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) and Synthesis without Meta-Analysis (SWiM) reporting guidelines. Eligible studies were identified through searches of PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science databases.

Results: In our study, the median patient age was 55 years (range, 20–86); glioblastoma predominated (62%), followed by astrocytoma (22%) and oligodendroglioma (16%), respectively. The prevalence of VTE was 3.4% (5/147). One event occurred in patients with IDH-wild-type glioblastoma, resulting in an incidence of 5.6% in this subgroup, whereas no thrombosis occurred in IDH-mutant oligodendroglioma or low-grade astrocytoma. All five events occurred within 90 days after surgery, with pulmonary embolism accounting for three and lower extremity deep vein thrombosis accounting for two; cerebral venous thrombosis was not observed. Events clustered between 41 and 60 years of age and were evenly distributed by sex. The systematic review incorporated eight observational cohorts (n = 6,725). The reported

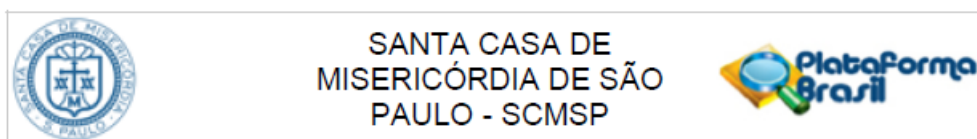
incidence of VTE ranged from 6.2% to 31% in grade 4 gliomas and from 1.4% to 5.2% in lower grades. Deep vein thrombosis accounted for 60% of events, pulmonary embolism for 35%, and cerebral venous thrombosis for 5%. The risk was higher with poor performance status, surgery >4 hours, and exposure to bevacizumab, while an IDH gene mutation reduced the risk by approximately 70%.

Conclusions: In the eight eligible studies, risk appeared to increase with higher tumor grade, declining functional status, complex or prolonged surgeries, and exposure to pro-angiogenic therapy, while molecular signatures such as IDH mutations conferred apparent protection. However, the available evidence is fragmented: most studies are retrospective, definitions of thrombotic outcomes and follow-up intervals vary widely, and important covariates are present. It is concluded that current data are insufficient to support uniform screening or prophylaxis algorithms; only through rigorous and standardized investigations can risk stratification be refined and evidence-based guidelines be developed.

Keywords: Glioma; Glioblastoma; Astrocytoma; Oligodendroglioma; Venous Thromboembolism; Central Nervous System Neoplasms.

9. ANEXO

ANEXO 1: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE GLIOMAS: ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE CASOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Pesquisador: Leonardo de Sousa Bernardes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69045123.5.0000.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.059.173

Apresentação do Projeto:

As neoplasias do sistema nervoso central podem ser divididas em primárias, representadas principalmente por gliomas de alto grau, e secundárias, que correspondem às metástases, sobretudo de câncer de pulmão não pequenas células, câncer de mama e melanoma, que, juntos, contabilizam até 70% dos casos. Os cânceres que conferem maior risco de fenômenos tromboembólicos são pâncreas, gliomas e moléstias mieloproliferativas, respectivamente. Embora não exista um protocolo que estude especificamente qual é o melhor anticoagulante nessa população de pacientes, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, nas suas recomendações de 2020, preconiza que seja iniciado heparina de baixo peso molecular, ou algum anticoagulante oral direto, com nível de evidência 2B. Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado através da análise de dados extrados do prontuário eletrônico de pacientes atendidos em um centro de referência de São Paulo, do período de janeiro de 2019 até janeiro de 2023.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a frequência de fenômenos tromboembólicos, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose venosa cerebral, em pacientes com gliomas num hospital quaternário da cidade de São Paulo.



**SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP**



Continuação do Parecer: 6.059.173

Avaliar se há diferença entre a taxa de tromboembolismo entre pacientes portadores de glioma de alto e baixo grau. Avaliar os fatores de risco mais frequentemente presentes na população estudada, que favorecessem o surgimento de eventos trombóticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este trabalho apresenta o risco de quebra da confidencialidade, porém será assegurado o sigilo do paciente, não havendo vinculação dos protocolos de pesquisa ao nome do sujeito pesquisado.

Benefícios:

Elucidar a prevalência de tromboembolismo de uma amostra da população brasileira diagnosticada com gliomas, e tentar identificar quais são os fatores de risco mais envolvidos com este desfecho.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho retrospectivo para fim de Tese de Mestrado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos ok - Folha de rosto, orçamento, comissão científica, TCLE

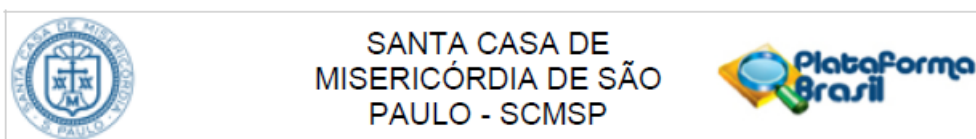
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2075160.pdf	20/04/2023 19:09:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo_V3.pdf	30/03/2023 11:23:42	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Orçamento	Orcamento_V3.pdf	30/03/2023 11:23:01	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_V2.pdf	30/03/2023 11:22:42	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Outros	Autorizacao_02.pdf	14/02/2023 11:10:49	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Outros	Autorizacao_01.pdf	14/02/2023 11:10:12	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito



Continuação do Parecer: 6.059.173

Outros	termo_compromisso_relatorio.pdf	12/01/2023 15:13:43	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Outros	formulario_autorizacoes.pdf	12/01/2023 14:58:26	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado.pdf	12/01/2023 14:52:46	Leonardo de Sousa Bernardes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Maio de 2023

Assinado por:

Vera Lúcia dos Santos Alves
(Coordenador(a))

APÊNDICE A

ARTIGO APROVADO E PUBLICADO NA REVISTA NEUROSURGICAL REVIEW:

Neurosurgical Review: Decision on your manuscript

Caixa de entrada x





Neurosurgical Review

para mim ▾

qua., 15 de abr., 18:05 (há 7 dias)





Parece que esta mensagem está em inglês

[Traduzir para o português](#)



Ref: Submission ID 70088124-3aaf-437a-92df-4b2e911d9603

Dear Dr Bernardes,

Re: "Assessment of venous thromboembolism in adult-type diffuse gliomas at a quaternary neuro-oncology center: a retrospective cross-sectional study and systematic review"

We're delighted to let you know that your manuscript has been accepted for publication in Neurosurgical Review.

Prior to publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the journal's requirements. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Checking the proofs

Once we've prepared your paper for publication, you will receive a proof. At this stage, for the main text, only errors that have been introduced during the production process, or those that directly compromise the scientific integrity of the paper, may be corrected.

RESEARCH



Assessment of venous thromboembolism in adult-type diffuse gliomas at a quaternary neuro-oncology center: a retrospective cross-sectional study and systematic review

Leonardo de Sousa Bernardes¹ · Lucas de Oliveira Woehl² · Jean Gonçalves de Oliveira³ · José Carlos Esteves Veiga³ · João Luiz Vitorino Araujo^{3,4}

Received: 14 July 2025 / Revised: 30 March 2026 / Accepted: 15 April 2026
 © The Author(s) 2026

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) remains a clinically relevant and impactful complication in patients with adult-type diffuse gliomas, and its overall frequency and determinants remain poorly defined. We retrospectively examined 147 patients with gliomas treated at a Brazilian quaternary neuro-oncology center during 2018–2023 and performed a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis/Synthesis without Meta-Analysis–based systematic review of observational studies (incorporating eight cohorts; $N=7779$) published since 2015. The patients' median age at diagnosis was 55 (range 20–86) years. Glioblastoma was the predominant glioma type ($n=91$, 61.9%), followed by astrocytoma ($n=32$, 21.8%) and oligodendroglioma ($n=24$, 16.3%). VTE events occurred in 5 (3.4%) patients, 4 (80%) with isocitrate dehydrogenase (IDH)–wild-type glioblastoma (5.6% incidence within this subgroup) and 1 (20%) with IDH-mutant astrocytoma; no thrombosis was identified in patients with oligodendrogliomas. All five events (three pulmonary thromboembolism [PTE] and two lower-limb deep-vein thrombosis [DVT]) events) occurred within 6 months of surgery, clustered in patients aged between 41 and 60 years and evenly distributed by sex. Cerebral venous thrombosis (CVT) was not observed. In the systematic review, the VTE incidence rate was 6.2%–31% in grade 4 gliomas and 1.4%–5.2% in grades 2 and 3. DVT comprised 60% of thromboembolic events; PTE, 35%; and CVT, 5%. Poor performance status, a surgery duration of >4 h, and bevacizumab exposure increased the risk for VTE, whereas IDH mutation reduced it by ~70%. The median time from surgery to VTE diagnosis was 21–90 days, and 30-day mortality after VTE was 7%–15%. Findings show that large, prospective, multicenter, molecularly annotated glioma cohorts remain vital for thrombosis risk stratification and targeted prophylactic strategy development.

Clinical trial number: Not applicable.

Keywords Glioma · Glioblastoma · Astrocytoma · Oligodendroglioma · Venous Thromboembolism · Central Nervous System Neoplasms

Introduction

In 2021, the World Health Organization (WHO) released the fifth edition of the classification of central nervous system (CNS) tumors, aiming to standardize their nomenclature and incorporate molecular discoveries since the 2016 edition [1]. Gliomas represent approximately 80%–85% of malignant primary CNS tumors, with glioblastomas accounting for about 49% of malignant brain tumors, while diffusely infiltrating lower-grade gliomas comprise approximately 30% of cases [2]. Based on WHO guidelines, adult-type diffuse gliomas are classified as grades 2–4 based on their

✉ Leonardo de Sousa Bernardes
leonardo.ds.bernardes@gmail.com

¹ Department of Neurology, Santa Casa de São Paulo School of Medical Sciences, São Paulo, SP, Brazil

² Universidade do Planalto Catarinense, Lages, SC, Brazil

³ Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp) and Santa Casa de São Paulo School of Medical Sciences (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil

⁴ Hospital do Coração (HCOR), São Paulo, SP, Brazil