

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM TUMORES INTRACRANIANOS PRIMÁRIOS

## EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH PRIMARY INTRACRANIAL TUMORS

Viviane Aline BUFFON<sup>2</sup>, Carolina Madsen BELTRAME<sup>2</sup>, Jessika Miho TAKATSUKI<sup>2</sup>, Eduardo Bolicenha SIMM<sup>2</sup>, Ana Cristina Lira SOBRAL<sup>2</sup>, Samir Ale BARK<sup>1,2</sup>

Buffon VA, Beltrame CM, Takatsuki JM, Simm EB, Sobral ACL, Batk SA. Perfil epidemiológico dos pacientes com tumores intracranianos primários. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2022;80(1):e1694

**RESUMO** - Os tumores intracranianos são doenças complexas com elevados índices de mortalidade. Além disso, a literatura sugere um padrão crescente de incidência, constituindo problema de saúde pública. Os objetivos deste estudo retrospectivo e descritivo foram: sistematizar aspectos epidemiológicos de pacientes com tumores intracranianos primários submetidos à neurocirurgia. Para isso, foram analisados prontuários do período de janeiro de 2010 a maio de 2020. Dos 387 pacientes, 56,5% apresentaram gliomas como principal tipo histológico. As lesões afetaram majoritariamente o lado direito (42,3%) e o lobo frontal (30,5%). Houve predomínio de homens (51,6%) e a idade média foi 52,61 anos. Já o principal sintoma pré-operatório relatado foi cefaleia (55%). Em conclusão, no Brasil, os dados epidemiológicos relacionados aos tumores intracranianos primários ainda são escassos; portanto, publicar estatísticas sobre o tema pode contribuir para melhor diagnóstico e tratamento precoce mais promissor.

**DESCRITORES** - Neoplasias encefálicas. Epidemiologia. Prevalência. Neoplasias de cabeça e pescoço

## INTRODUÇÃO

Os tumores que acometem o sistema nervoso central (SNC) afetam tanto o encéfalo quanto a medula; já os intracranianos referem-se exclusivamente aos originados dentro da calota craniana, afetando por exemplo o parênquima cerebral, as meninges, hipófise e fossa posterior. Essas neoplasias possuem alta morbimortalidade e correspondem a um grupo altamente heterogêneo de diferentes entidades patológicas, podendo afetar pacientes de várias faixas etárias<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas dos tumores intracranianos geralmente dependem da área anatômica do cérebro ou das estruturas adjacentes envolvidas. O diagnóstico é realizado principalmente através de exames de imagem<sup>1</sup>. Até o momento, a etiopatogenia ainda não foi bem elucidada; entretanto, existem dois fatores de risco já esclarecidos: a exposição à radiação ionizante de radioterapia e a susceptibilidade genética. Somando-se a esses fatores, alguns estudos indicam haver relação com obesidade, compostos nitrosos e algumas síndromes, como neurofibromatose tipo 1 e 2. Outros estudos ainda consideram que existem fatores protetores como infecções, que supostamente diminuem o risco de gliomas<sup>2</sup>.

O Instituto Nacional de Câncer estima que 1,4 a 1,8% de todos tumores malignos no mundo são no SNC. Desse total, cerca de 88% são no cérebro, afetando aproximadamente 11 mil pessoas no Brasil apenas em 2020 e com taxa de mortalidade de 80%, em média<sup>2</sup>. Nesse contexto, o tratamento representa um gasto financeiro considerável tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Além da mortalidade significativa, estudos sugerem padrão de incidência ascendente.

Considerando a escassez de artigos que abordam dados como tipo de tumor, grau histológico, localização e epidemiologia, torna-se difícil estimar prognóstico e iniciar o tratamento ainda em fase precoce, com menor taxa de repercussões sistêmicas.

Somando-se à esses fatores, é fundamental o conhecimento do perfil desses pacientes para o direcionamento de políticas públicas. Embora a incidência de neoplasias intracranianas seja inferior a das outras neoplasias, os tumores cerebrais possuem grande relevância na oncologia e se destacam no âmbito de novas pesquisas e tratamentos.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico de pacientes com tumores cerebrais primários, oferecendo dados referentes ao tipo dentro da classificação das neoplasias, bem como aspectos clínicos.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, observacional e qualiquantitativo, cuja finalidade foi levantar dados a respeito do perfil epidemiológico dos pacientes com tumores intracranianos do Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Rocio, Campo Largo, PR, Brasil. A pesquisa foi iniciada após o parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, sob o número 4.996.603. Os pesquisadores se comprometeram a preservar a privacidade e anonimato dos participantes da pesquisa através do Termo de Confidencialidade de Uso de Dados.

Foram coletados dados referentes à idade, sexo, sintomas pré-operatórios, tipo histológico, topografia e lateralidade da lesão, de forma a incluir todos os pacientes com tumores intracranianos primários admitidos entre janeiro de 2010 a maio de 2020. Foram excluídos indivíduos que não possuíam tumores intracranianos ou cuja análise histopatológica foi inconclusiva, além de casos de metástase e prontuários que não continham todos os dados em relação às variáveis analisadas. A amostra encontrada foi de 387 pacientes.

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Serviço de Neurocirurgia, Hospital do Rocio, Campo Largo, PR, Brasil; <sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

### ORCID

Carolina Madsen Beltrame 0000-0003-4696-8183  
Jessika Miho Takatsuki 0000-0002-4778-28-18  
Ana Cristina Lira Sobral 0000-0001-6982-3134

Eduardo Bolicenha Simm 0000-0001-7971-9955  
Viviane Aline Buffon 0000-0001-7397-973X  
Samir Ale Bark 0000-0001-6502-2874

### Análise estatística

Os dados coletados foram dispostos em planilhas de Microsoft Excel 2016® e então analisados estatisticamente. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o cálculo de médias, medianas, desvio-padrão, valores mínimos e máximos. Já para variáveis qualitativas a análise se deu através da determinação de frequências e porcentagens. A avaliação das diferenças significativas foi realizada através do teste qui-quadrado, com significância adotada de 5%.

### RESULTADOS

Após a coleta e aplicação dos critérios de exclusão, foram analisados os 387 pacientes. Desse total, houve pequeno predomínio masculino (51,6%). A idade mínima foi de 2 e a máxima de 85 anos, média de 52,61, mediana de 55 e desvio-padrão de 16,08 anos. Constatou-se também aumento da incidência de casos ao longo dos anos, exceto por queda em 2014 (Figura 1).

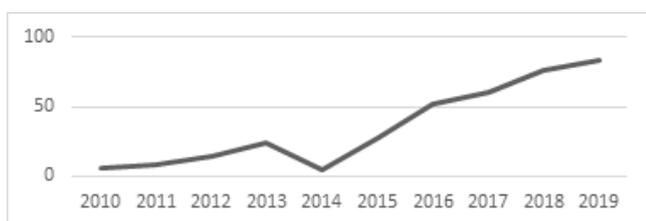


FIGURA 1 – INCIDÊNCIA DE PACIENTES POR ANO

Entre os 387 pacientes o principal sintoma foi cefaleia, afetando mais da metade (55%), seguido pelo déficit motor (32,3%) e convulsão (15,2%, Tabela 1). Cefaleia isolada afetou 62 pacientes (16%), enquanto 151 (39%) tiveram-na associada a outro sintoma, sendo o déficit motor o principal. Outros sintomas encontrados foram alteração visual (11,4%), confusão mental (9%) e rebaixamento do nível de consciência (8,3%, Tabela 1).

TABELA 1 – SINTOMAS PRÉ-OPERATÓRIOS

SINTOMAS	n	%
Cefaleia	213	55,0%
Déficit motor	125	32,3%
Convulsão	59	15,2%
Alteração visual	44	11,4%
Confusão mental	35	9,0%
Rebaixamento do nível de consciência	32	8,3%
Tontura	25	6,5%
Déficit de linguagem	23	5,9%
Déficit sensitivo	13	3,4%
Alteração auditiva	10	2,6%
Síncope	10	2,6%
Alteração de memória	9	2,3%
Acromegalia	7	1,8%
Alteração comportamento	6	1,6%
Recidiva (sem dados anteriores)	6	1,6%
Vômito	2	0,5%
Assintomático	2	0,5%
Protrusão ocular	1	0,3%
Perda de peso	1	0,3%
Vertigem	1	0,3%
Aumento de volume local	1	0,3%

Em relação à localização, 12 possuíam lesão em duas topografias distintas e 1 lesões em três locais. Da análise, que configurou total de 401 lesões, 118 localizaram-se no lobo frontal (30,5%), 50 no temporal (12,9%), 45 na hipófise (11,6%, Tabela 2).

TABELA 2 – TOPOGRAFIA DA LESÃO

TOPOGRAFIA	n	%
Frontal	118	30,5%
Temporal	50	12,9%
Hipófise	45	11,6%
Fossa posterior	41	10,6%
Frontoparietal	30	7,8%
Parietal	30	7,8%
Frontotemporal	28	7,2%
Frontotemporoparietal	15	3,9%
Temporoparietal	13	3,4%
Occipitotemporal	10	2,6%
Occipital	8	2,1%
Parietooccipital	7	1,8%
Tálamo	4	1,0%
Occipitoparietal	1	0,3%
Temporoparietooccipital	1	0,3%

Observou-se predileção pelo lado direito (42,4%, Figura 2). Já ao correlacionar a lateralidade com os sintomas, a maioria com cefaleia e déficit motor possuía tumores do lado direito (n=97, 45,5% e n=66, 52,8%, respectivamente). Convulsão esteve mais presente naqueles com tumores do lado esquerdo (n=29, 49,2%, Figura 3). Para verificar a comparação entre os três principais sintomas e o lado da lesão, foi utilizado o teste qui-quadrado que demonstrou diferença significativa (p=0,0066).

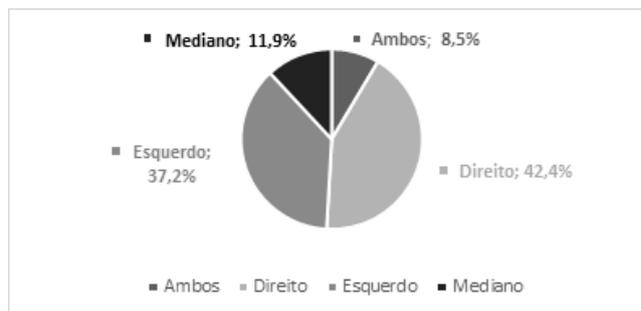


FIGURA 2 – LATERALIDADE DA LESÃO

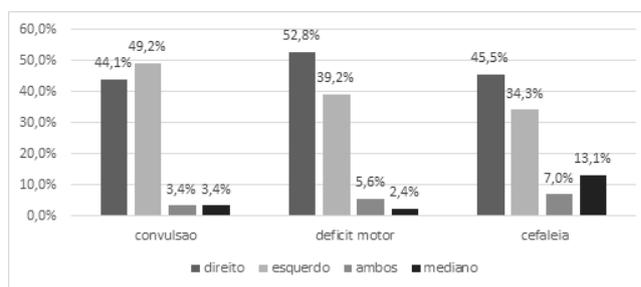


FIGURA 3 – RELAÇÃO ENTRE OS SINTOMAS MAIS FREQUENTES E A LATERALIDADE DA LESÃO

Quanto aos tipos histológicos, houve predomínio expressivo dos gliomas sobre os demais (n=219), o que representa mais da metade da amostra total. Em seguida, em ordem decrescente, estão os meningiomas (25,3%) e os adenomas hipofisários (10,9%, Tabela 3).

**TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO TIPO HISTOLÓGICO**

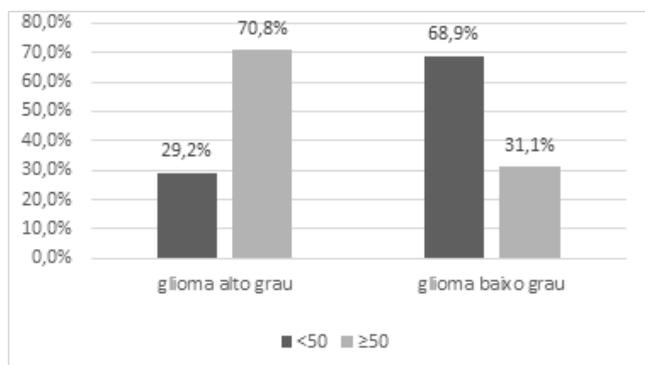
CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	n	%
Glioma	219	56,6%
Meningioma	98	25,3%
Adenoma hipofisário	42	10,9%
Schwannoma	15	3,9%
Meduloblastoma	6	1,6%
Gliosarcoma grau IV OMS	2	0,5%
Neurocitoma central	2	0,5%
Cordoma	1	0,3%
Craniofaringeoma	1	0,3%
Hemangioblastoma	1	0,3%
TOTAL	387	100%

Levando em consideração a grande heterogeneidade dos gliomas, eles foram subdivididos em alto e baixo grau, de acordo com a classificação da OMS, para melhor compreensão dos resultados. Os gliomas de baixo grau incluíram: astrocitoma grau I, astrocitoma grau II, glioma grau II, oligodendroglioma grau II, glioma difuso, tumor neuroglial e oligoastrocitoma grau II. Em contrapartida os gliomas de alto grau foram constituídos em sua grande maioria por glioblastoma grau IV da OMS (96,9%) e uma parcela inferior de astrocitoma grau III (3,1%, Tabela 4).

**TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DOS GLIOMAS**

GLIOMAS DE BAIXO GRAU	n	%
Astrocitoma grau II oms	25	6,4%
Glioma grau II oms	22	5,7%
Astrocitoma grau I oms	5	1,3%
Oligodendroglioma grau II oms	3	0,8%
Glioma difuso	2	0,5%
Oligoastrocitoma grau II oms	1	0,3%
TOTAL	58	15%
GLIOMAS DE ALTO GRAU	n	%
Glioblastoma grau IV oms	156	40,3%
Astrocitoma grau III oms	5	1,3%
TOTAL	161	41,6%

Com relação à distribuição quanto ao sexo e idade, os gliomas de baixo grau acometeram principalmente homens (n=36, 62,1%) e menores de 50 anos (n=40, 68,9%, Figura 4). Já ao analisar os gliomas de alto grau, pôde-se perceber que eles ocorreram mais em homens (n=93, 57,8%) acima de 50 anos (n=114, 70,8%, Figura 4). A análise estatística da relação entre gliomas de baixo e alto grau com a faixa etária foi estatisticamente significativa (p=0,0000).

**FIGURA 4 – CLASSIFICAÇÃO DOS GLIOMAS QUANTO À FAIXA ETÁRIA**

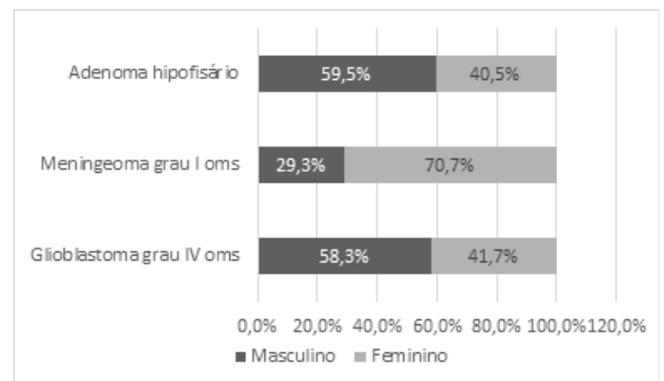
Tendo em vista essa grande prevalência dos glioblastomas, não apenas em relação aos gliomas, mas também em relação ao total amostral, os resultados a seguir foram construídos enfatizando-os. Portanto, dentre esse tipo histológico, 58,3% eram homens (Figura 5) e 57,7% acometeram a faixa etária de 50-69 anos, com lesões afetando principalmente o lado direito (50%) e os lobos frontal (n=44, 28,2%) e o temporal (n=27, 17,3%). A cefaleia foi o sintoma mais comum, presente em 46,1% dos pacientes com glioblastoma (n=72), 42,3% tinham déficit motor (n=66) e 15,3% manifestaram confusão mental (n=24, Tabela 5). Essa interseção entre os principais sintomas e os principais tipos histológicos foi estatisticamente significativa (p=0,0000).

Dentre os meningiomas, quase a totalidade era de baixo grau (96,9%). Os meningiomas grau I da OMS contabilizaram 92 casos (93,8%); 3 apresentaram grau II (3,1%) e outros 3, grau III (3,1%). Com relação aos meningiomas grau I, observou-se predomínio de mulheres (n=65, 70,7%, Figura 5, p=0,0000). Além disso, metade dos casos encontravam-se na faixa etária entre 50-69 anos (n=46, 50%). O lobo mais afetado foi o frontal (n=38, 41,3%) e o lado mais afetado foi o direito (50%). O principal sintoma foi a cefaleia (n=66, 71,7%), seguido pelo déficit motor (n=28, 30,4%), convulsão e alteração visual (n=12, 13% cada, Tabela 5, p=0,0000).

**TABELA 5 – RELAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS TIPOS HISTOLÓGICOS E SEUS PRINCIPAIS SINTOMAS**

Histologia	Convulsão		Déficit motor		Cefaleia		Alteração visual		Confusão mental	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Glioblastoma grau IV OMS	23	14,7%	66	42,3%	72	46,2%	5	3,2%	24	15,4%
Meningioma grau I OMS	12	13,0%	28	30,4%	66	71,7%	12	13,0%	7	7,6%
Adenoma hipofisário	1	2,4%	2	4,8%	27	64,3%	23	54,8%	0	0%

Ao contrário dos meningiomas, os adenomas hipofisários afetaram principalmente homens (59,5%, Figura 5); já a faixa etária mais acometida também foi de 50-69 anos (50%). Quanto aos principais sintomas, além da cefaleia (64,3%), considerável número de pacientes também apresentou alteração visual (54,8%, Tabela 5).

**FIGURA 5 – RELAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS TIPOS HISTOLÓGICOS E O SEXO**

## DISCUSSÃO

O perfil geral do paciente com tumor intracraniano encontrado neste trabalho –homens, entre 50-69 anos - foi condizente ao encontrado pelo Global Burden of Disease Study 2016, que computou dados de diferentes países no período de

1990 a 2016<sup>3</sup>. No Brasil, segundo o INCA (2019), o sexo mais acometido entre os tumores do SNC também foi o masculino. Nos EUA, segundo o relatório Central Brain Tumor Registry of the United States 2020), que computa dados referentes aos tumores cerebrais primários de 12 estados americanos, verificou-se média de idade superior, 60 anos, e o sexo feminino foi o mais prevalente<sup>4</sup>. Já na Austrália, foram mais frequentes os tumores em homens entre 75-79 anos<sup>5</sup>. É possível que a faixa etária tenha sido maior em decorrência de um maior valor de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da Austrália (IDH: 0,944) e dos EUA (IDH: 0,926), em relação ao Brasil, que possui IDH de 0,765<sup>6</sup>. Deve-se ressaltar ainda a importância dessas neoplasias quanto à morbimortalidade e ao prognóstico com o progredir da idade<sup>7</sup>.

O aumento da incidência de diagnósticos observado, é tendência compartilhada por outros estudos<sup>2,3,5,8</sup>. No Brasil, estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022 surjam 5.870 novos casos de câncer do SNC em homens e 5.220 em mulheres<sup>2</sup>. Tendo em vista o aumento populacional do estado do Paraná entre 2010 a 2019<sup>8</sup>, os autores acreditam que esse aumento de incidência pode ser explicado pelo aumento do diagnóstico e pela melhora na infraestrutura dos centros médicos, como por exemplo maior oferta de equipamentos para exames de imagem, como também preconizaram Butowski (2015)<sup>1</sup> e Pouchieu *et al.* (2016)<sup>10</sup>. A queda de casos no ano de 2014, referida na Figura 1, pode ser explicada devido à chuva de granizo que ocorreu no mesmo ano em Campo Largo, levando à perda de registros de alguns pacientes.

A clínica pré-operatória apresentada foi semelhante à de outros trabalhos epidemiológicos, como o de Mendes, Ongaratti e Pereira-Lima (2014)<sup>11</sup>, que encontraram cefaleia como principal sintoma em sua amostra (52%), seguido por alterações sensoriais (38%) e convulsão (10%). Nesse contexto, é importante salientar que pacientes com câncer do SNC geralmente apresentam um espectro de sinais e sintomas inespecíficos, podendo progredir para condições potencialmente fatais antes do diagnóstico definitivo<sup>3</sup>. O manejo diagnóstico dos tumores do SNC exige o uso de modalidades de imagem avançadas, caras e pouco acessíveis em certas áreas. Por isso, é necessária triagem dos pacientes que farão uso desse recurso. A relativa infrequência de câncer do SNC em comparação com outras neoplasias em adultos os torna de baixa prioridade em relação ao uso de recursos<sup>2,3</sup>. Além disso, dentro da prática clínica, a cefaleia é das queixas mais comuns<sup>13</sup>, e, embora a maioria não apresente dor de cabeça subjacente à lesão em

massa, um grande número de pacientes com tumores cerebrais relata cefaleia<sup>12</sup>. Isso pode explicar porque a parcela de pacientes com cefaleia isolada deste trabalho não foi valorizada no que diz respeito à suspeita tumoral.

Quanto à topografia, a localização mais acometida foi o lobo frontal (30,5%), seguida do temporal (12,9%) e da hipófise (11,6%). Resultados semelhantes foram encontrados em estudo com 132 casos no período de 2008 a 2017, realizado em Sergipe<sup>16</sup>, que encontrou 20,2% dos casos de tumor primário no lobo parietal, 19,1% no frontal e 14,9% no temporal<sup>14</sup>. Na Austrália e nos EUA os lobos mais acometidos foram o frontal, seguido pelo temporal e pelo parietal<sup>4,5</sup>.

Assim como esperado, os gliomas foram o tipo histológico mais comum<sup>3,15</sup> e o tipo dominante dentre eles foi o glioblastoma grau IV OMS, dado concordante com GBD (2019)<sup>3</sup>, Ostrom *et al.* (2020)<sup>4</sup> e Australian Institute of Health and Welfare (2017)<sup>5</sup>. A intersecção dos dados permitiu encontrar que os glioblastomas realmente foram mais frequentes em homens. A afirmação de Santos (2019)<sup>16</sup> de que os meningiomas foram aproximadamente 2 vezes mais comuns em mulheres também foi consistente com os nossos dados. Wigertz *et al.* (2006)<sup>17</sup> sugerem a existência de influência hormonal de ação tardia no risco de meningioma, devido à existência de receptores de progesterona nesses tumores, o que explicaria sua maior frequência nas mulheres.

Considerando o aumento da incidência a nível populacional de tumores do SNC, é fundamental o conhecimento do perfil desses pacientes para o direcionamento de políticas públicas que facilitem o diagnóstico precoce, e consequentemente, tratamento adequado. No Brasil, os dados epidemiológicos ainda são escassos, portanto, analisar os fatores de risco e a incidência pode contribuir para melhor diagnóstico e tratamento precoce mais promissor. Entretanto, a falta de uniformização dos registros dificulta a realização de estimativas fidedignas à situação brasileira.

## CONCLUSÃO

Observou-se predomínio do tipo histológico glioblastoma frente aos outros tipos de tumores primários intracranianos e prevalência em homens de meia idade. O sintoma pré-operatório mais comum foi cefaleia, valorizada principalmente quando acompanhada, em especial, de déficit motor. Quanto à localização, as lesões foram mais frequentes no lobo frontal e ao lado direito.

Buffon VA, Beltrame CM, Takatsuki JM, Simm EB, Sobral ACL, Batk SA. Epidemiological profile of patients with primary intracranial tumors. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2022;80(1):e1694

**ABSTRACT** - Intracranial tumors represent a complex pathology with high mortality rates. In addition, the literature suggests an increasing pattern of incidence, constituting a public health problem. The objectives of this retrospective and descriptive study were to systematize epidemiological aspects of patients with primary intracranial tumors who underwent surgery. Medical records from January 2010 to May 2020 were analyzed. Of the 387 patients, 56.5% had gliomas as the histological type. The lesions mainly affected the right side (42.3%) and the frontal lobe (30.5%). There was a predominance of males (51.6%) and the mean age was 52.61 years. The main preoperative symptom reported was headache (55%). In conclusion, in Brazil, epidemiological data related to primary intracranial tumors are still scarce, so, search for statistics can contribute to better diagnosis and more promising treatment.

**HEADINGS** - Brain neoplasms. Epidemiology. Prevalence. Head and neck neoplasms.

## REFERÊNCIAS

1. Butowski NA. Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors. *Neuro Oncol* 2015;21:301-13.
2. Instituto Nacional De Câncer (INCA). Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2020; 2019.
3. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
4. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(4):376-96.
5. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020;22(12):1-96.
6. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Brain and other central nervous system cancers. Canadá, 2017.

7. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Relatório de Desenvolvimento Humano 2020. Disponível em: <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idh-global.html> Acesso em: 22 de outubro 2021.
8. Rodrigues DB, Lima LO, Pereira ELR, Souza UO, Oliveira MF, Lima AM. et al. Epidemiologia das neoplasias intracranianas no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo: 2010-2012. *Arq Bras Neurocir* 2014;33(1):6-12.
9. Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, De Blank PM, Kruchko CA. et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer*. 2015;121(1):102-12. doi: 10.1002/cncr.29015.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População. 2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/pesquisa/53/0?tipo=grafico>.
11. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Bertheaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Rev Neurol* 2016;172:(1):46-55.
12. Mendes GA, Ongaratti BR, Pereira-Lima JFS. Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central. *Arq Bras Neurocir* 2014;33(4):279-83.
13. Goffaux P, Fortin D. Brain Tumor Headaches: from bedside to bench. *Neurosurgery* 2010;67(2):459-66.
14. Lay CL, Sun-Edelstein C. Brain tumor headache. *UpToDate* 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/brain-tumor-headache>
15. Sandes VA, Dantas RL, Porto RLS, Reis FFP, Sousa DS, Lima SO. et al. A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe no período de 2008 a 2017. *Res Soc Dev* 2020;9(11):343-91.
16. Tzeng SY, Green JJ. Therapeutic nanomedicine for brain cancer. *Ther Deliv* 2013;4(6):1-29.
17. Santos BL. Evolução epidemiológica dos tumores primários do sistema nervoso central no estado de Sergipe. [Trabalho de Conclusão de Curso] Lagarto (SE): Departamento de Medicina do Campus Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe; 2019. Disponível em: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/12773>. Acesso em: 22 de outubro 2021.
18. Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):629-3