



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Kelly Anny Fernandes Mascarenhas

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FINDINGS IN BRAIN TUMORS
A systematic Review

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do mestrado em Fisiologia Clínica, Especialização em Eletroencefalografia Aplicada, orientada pela Professora Doutora Joana Isabel Rodrigues Soares e Mestre João Eduardo Casalta Lopes e apresentada Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Coimbra.

Março de 2025

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pela vida e ter permitido a realização desse objetivo.

Em especial, a minha querida mãe Angelina Fernandes Semedo, meu suporte, em quem encontro a força e a motivação de nunca desistir. Agradeço pelo amor, carinho e apoio incondicional em todos os momentos, mesmo à distância sinto a sua presença em cada momento.

À minha família, em especial meu irmão Egas Sidney Mascarenhas, pelo apoio, incentivo e energias positivas.

Minha Eterna gratidão à Professora Doutora Joana Isabel Rodrigues Soares e Mestre João Eduardo Casalta Lopes, pela paciência, aprendizagem, todo o apoio durante este percurso e pela qualidade na orientação.

À toda comunidade académica do Instituto Politécnico Coimbra – Escola Superior de Tecnologia da Saúde, pelo apoio.

ÍNDICE

Resumo	iv
Abstract	v
Lista de abreviatura e siglas.....	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Índice de Figuras.....	viii
1. Introdução	1
1.1. Neoplasias Cerebrais	2
Epidemiologia	2
Classificação	4
Aspetos Etiológicos e Fatores de Riscos.....	5
Aspetos Clínicos.....	6
Critérios e Exames Complementares de Diagnóstico	7
Tratamento.....	7
1.2. Eletroencefalograma	9
Aplicações clínicas do EEG.....	10
Alterações eletroencefalográficas nas neoplasias malignas cerebrais	10
2. Objetivo.....	12
3. Material e Métodos.....	12
4. Resultados	14
4.1. Estudos Incluídos	14
4.2. Características Gerais dos Estudos Incluídos	16
4.3. Achados Eletroencefalográficos	19
5. Discussão	24
6. Conclusões	29
7. Referências Bibliográficas.....	30

RESUMO

Introdução: As neoplasias cerebrais são patologias complexas que constituem uma das preocupações relevantes em saúde pública. Apesar da sua baixa incidência, estão associadas a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, com implicações sociais e económicas importantes. O eletroencefalograma (EEG) tem-se revelado uma ferramenta importante na caracterização de diferentes tipos de neoplasias cerebrais.

Objetivo: Identificar padrões eletroencefalográficos em doentes com diagnóstico de neoplasias cerebrais através da revisão sistemática da literatura.

Metodologia: Foram seguidas as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para a realização da revisão sistemática. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed®, Web of Science™, Scopus, Cochrane Library e Scielo, em fevereiro de 2024, de acordo com um estratégia PICO. Foram incluídos estudos com adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de neoplasia cerebral, realização de EEG prévio ao início da terapêutica, escritos em inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos em doentes com diagnóstico prévio de epilepsia ou outra patologia neurológica com alterações em EEG, modelos animais, artigos de revisão e casos clínicos.

Resultados: Foram incluídos 8 artigos com participantes com diagnóstico de neoplasias cerebrais primárias e metastáticas, num total de 306 doentes. Houve predomínio do sexo masculino (53,3%), com idades entre 19-86 anos. As neoplasias primárias tiveram maior prevalência (92,8%), com maior representatividade do glioblastoma (29,0%), com envolvimento mais frequente do lobo frontal (29,7%). Foi realizado EEG em todos os participantes, com identificação mais frequente de alterações focais (31,9%), atividade epileptiforme (26,2%) e atividade lenta delta/teta (13,5%).

Conclusão: Foram identificadas diferentes alterações no EEG de acordo com o tipo e localização do tumor. Estes achados isoladamente não estabelecem o diagnóstico de neoplasia cerebral, mas permitem auxiliar o diagnóstico diferencial e o seguimento destes doentes.

Palavras-chave: Neoplasias cerebrais, Eletroencefalograma.

ABSTRACT

Introduction: Brain neoplasms are complex pathologies that constitute a relevant public health concern. Despite their low incidence, they are associated with high rates of morbidity and mortality. The electroencephalogram (EEG) has proven to be an important tool in the characterization of different types of brain neoplasms.

Objective: Identify electroencephalographic patterns in patients diagnosed with brain neoplasms through a systematic review of the literature.

Methodologies: The systematic review was carried out in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) recommendations. The article search process was carried out in the PubMed®, Web of Science™, Scopus, Cochrane Library and Scielo databases, in February 2024, according to a PICO strategy. Inclusion criteria were adults of both sexes; patients diagnosed with brain neoplasia; electroencephalographic recording prior to the start of therapy; articles in English, Spanish and Portuguese. Exclusion criteria were studies in patients with a previous diagnosis of epilepsy or other neurological pathology with electroencephalographic alterations; in animal models; review articles and clinical cases.

Findings: Eight articles were included, consisting of primary and metastatic brain neoplasm patients, with a total of 306 individuals. There was a predominance of males (53.3%); age range between 19-86 years. Primary neoplasms had a higher prevalence (92.8%), with a greater representation of glioblastoma (29.0%). The frontal lobe was the most affected by neoplasms (29.7%). EEG was performed on all participants, with the most important findings being focal alterations (31.9%), epileptiform activity (26.2%) and slow delta/theta activity (13.5%).

Conclusion: Different types of electroencephalographic changes were identified, depending on tumor type and location. These findings alone may not prove the existence of neoplasms, but their presence aids in differential diagnosis and follow-up.

Keywords: Brain neoplasms, Electroencephalogram.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Bi-F: Bi-frontal

EEG: Eletroencefalograma

EANO: Associação Europeia da Neuro-Oncologia

EUA: Estados Unidos de América

F: Frontal

FIRDA: Atividade Delta Rítmica Intermitente Frontal

FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

GRDA: Atividade Delta Rítmica Generalizada

IARC: Agência Internacional de Investigação do Cancro

ILAE: *International League Against Epilepsy*

NANO: Neurological Assessment in Neuro-Oncology

NCSE: Estado de mal epiléptico não convulsivo

N.D.: Não Descrito

MM: Mieloma múltiplo

MeSH: Medical Subjects Headings

Min: Minutos

O: Occipital

OMS: Organização Mundial da Saúde

P: Parietal

PLEDs: Descargas Epileptiformes Lateralizadas Periódicas

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Sytematic Reviewsand Meta-Analyses*

RM: Ressonância Magnética

SOSz: início da convulsão e zona de propagação da convulsão

T: Temporal

TC: Tomografia Computorizada

T-P: Temporo-parietal

TPO: Temporo-parieto-occipital

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.	17
Tabela 2: Descrição de exames de imagem, fármacos anticrise e proposta de tratamento da neoplasia dos estudos incluídos na revisão sistemática.	22
Tabela 3: Descrição dos achados eletroencefalográficos nos estudos incluídos.	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de pesquisa e seleção dos estudos para revisão sistemática de acordo com as recomendações da PRISMA.	15
--	----

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas constituem uma das preocupações mais relevantes em saúde pública, com um peso significativo na morbimortalidade e com implicações sociais e económicas importantes a nível mundial. Prevê-se um aumento para mais de 22.2 milhões de novos casos até 2030. Desses, os tumores cerebrais representaram, em 2022, 1,6% na incidência e 2,6% na mortalidade a nível mundial (Bray et al., 2012).

Apesar da relativa baixa incidência das neoplasias cerebrais, elas estão associadas a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. Em 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) registou, a nível mundial, uma incidência de 321476 novos casos de neoplasia do sistema nervoso central (SNC) e uma taxa de mortalidade de 248305, dentro dos quais inclui neoplasias cerebrais (Bray et al., 2024). Essa incidência teve maior peso na Europa, seguida de América, Oceania, Ásia e por último África (Bray et al., 2024). A título de exemplo, em Portugal, segundo a *Global Cancer Observatory*, em 2022 estimou-se uma incidência 1203 novos casos de neoplasias SNC e 1048 óbitos. Grande parte dessas neoplasias são consideradas malignas e mesmo as benignas provocam danos no tecido cerebral, levando a défices funcionais que condicionam a qualidade de vida do doente e familiares (Bray et al., 2024; World Health Organization. Portugal, 2022).

O peso global das neoplasias cerebrais coloca inúmeros desafios na sua abordagem quanto ao diagnóstico, tratamento e seguimento. Considerando que a maioria das neoplasias cerebrais interferem na atividade elétrica cerebral, o eletroencefalograma (EEG) tem-se revelado uma ferramenta complementar de diagnóstico importante na caracterização dos diferentes padrões eletroencefalográficos relacionados aos mais variados tipos de neoplasias. Como um método não invasivo, ao longo do tempo o EEG tem sido utilizado em várias condições clínicas como, patologias de natureza psiquiátrica, neurológica, infecciosa, degenerativa, traumática e neoplásica (Soares et al., 2018).

As principais alterações encontradas no EEG correspondem a atividade lenta caracterizada pela onda Delta, atividade epileptiforme, anomalias e desorganização dos ritmos cerebrais associados aos tumores de crescimento rápido. (Marques-Assis et al., 1969; Sharanreddy & Kulkarni, 2013).

Desta forma, propôs-se com o presente trabalho analisar, através de uma revisão sistemática, os padrões eletroencefalográficos ao diagnóstico de neoplasias cerebrais.

1.1. Neoplasias Cerebrais

O termo neoplasia é utilizado quando há proliferação celular anormal, descontrolada e autónoma, associada à perda ou redução de diferenciação, provocando alterações em genes e proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação celular (Schneider & Barros, 2013).

As neoplasias podem ser classificadas como benignas ou malignas. Neoplasias benignas são caracterizadas por aspetos como; crescimento localizado; com características semelhantes ao tecido de origem, sem infiltração do tecido adjacente (Schneider & Barros, 2013).

As neoplasias malignas são menos diferenciadas, de crescimento muito rápido e agressivo. As células malignas apresentam características como, reduzida adesão intercelular (diminuição de estruturas juncionais, redução de moléculas de adesão), redução da adesão ao interstício, perda de função; proliferação e metabolismo rápido; elevada probabilidade de infiltrar os tecidos adjacentes, capacidade de metastização (Schneider & Barros, 2013).

Existem diversos tipos de neoplasias cerebrais, sendo diferenciados pelo tipo histológico, localização e marcadores moleculares.

Epidemiologia

Segundo a OMS, em 2019 as neoplasias malignas foram a segunda causa de morte em indivíduos com menos de 70 anos seguindo-se às causas cardiovasculares, e em 2022 estimou 20 milhões de novos casos de neoplasias e 9,7 milhões de óbitos (Sung et al., 2021).

A Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC 2024) prevê o aumento do diagnóstico de cancro em 55% a nível mundial entre 2022 e 2045, passando de cerca de 19,9 milhões de casos em 2022 para 30,9 milhões de casos em 2045. Como consequência aponta para um aumento da taxa de mortalidade por neoplasias malignas de

aproximadamente 9,7 milhões de óbitos em 2022 para 16,6 milhões de óbitos em 2045 (World Health Organization, 2024).

A OMS aponta alguns fatores associados a este aumento, como o envelhecimento e o crescimento da população, mudanças na exposição a fatores de risco, como químicos, radiação ultravioleta, tabaco, álcool, obesidade e a poluição do ar. Dever-se-á registar o maior aumento absoluto na incidência global de neoplasias malignas nos países com alto índice desenvolvimento humano, com um adicional de 4,8 milhões de novos casos previstos até 2050, em comparação com as estimativas de 2022. O aumento proporcional da incidência é mais marcante em países de baixo índice desenvolvimento humano (cerca de 142%), em países de índice desenvolvimento humano médio o aumento é de aproximadamente 99%, sendo que a mortalidade por neoplasias malignas nesses países deverá duplicar em 2050 (World Health Organization, 2024).

As neoplasias cerebrais apresentam uma baixa incidência na população, em relação a outras neoplasias. Tanto as neoplasias malignas como as benignas provocam lesão no tecido cerebral e podem ser letais. São neoplasias difíceis de curar, principalmente quando são infiltrativas ou se encontram em locais de difícil acesso, pois a cirurgia não é possível sem algum risco para o doente, como eventual hemorragia, infeção e/ou lesões nas estruturas próximas (Viegas, 2010).

Em 2020 a nível mundial registou uma estimativa de 3,5 por cada 100 mil habitantes de novos casos de cancro do sistema nervoso central, com uma taxa de mortalidade de 2,8 por cada 100 mil habitantes (Ferlay et al., 2021). Em 2022 a nível global a Europa continuou com a maior taxa de incidência e mortalidade do cancro do SNC por cada 100 mil habitantes, em seguida a América Setentrional, Oceânia, Lago e por último África (Bray et al., 2024; Sung et al., 2021).

Em Portugal, no ano 2022, as neoplasias do SNC ocuparam a 16^a e 11^a posição, respetivamente à incidência e mortalidade, em relação às restantes neoplasias malignas, representando 1,7% e 3,1%, respetivamente (World Health Organization, 2022).

Nos Estados Unidos da América (EUA) segundo os dados da *American Cancer Society*, no ano 2023 anunciou-se o diagnóstico de cerca de 25400 neoplasias malignas do cérebro ou da medula espinhal e aproximadamente 18760 óbitos (American Cancer Society, 2020).

Classificação

Existem diferentes tipos de neoplasias do SNC, com graus de malignidade distintos, que podem ser classificadas como neoplasias primárias, se tiverem origem no sistema nervoso, ou secundárias, se a proveniência das células for de outro tumor primário (American Cancer Society, 2020).

A classificação do grau da neoplasia é feita com base na visualização microscópica, e, neste sentido, a OMS divide as neoplasias cerebrais em 4 graus, sendo as de grau 1 e 2 (baixo grau) de crescimento mais lento e menos infiltrativas, comparativamente com as neoplasias de grau 3 e 4 (alto grau) que apresentam crescimento mais rápido e mais infiltrativo. Neoplasias de grau 1 apresentam células bem diferenciadas e são consideradas benignas e curáveis com a completa ressecção cirúrgica; grau 2 são consideradas malignas, geralmente, invadem e progridem para lesões de alto grau; grau 3 exibem aumento de anaplasia e proliferação; grau 4 é considerada a mais invasiva e com pior prognóstico (Louis et al., 2021).

Em termos histológicos as neoplasias são distinguidas por quatro critérios morfológicos, nomeadamente, a atipia citológica, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. A classificação da OMS de 2021 das neoplasias do SNC baseia-se em achados histológicos apoiados por testes auxiliares baseados em tecidos, como os estudos imuno-histoquímicos, ultraestruturais e com marcadores moleculares. Em relação aos marcadores moleculares, as neoplasias classificam-se consoante a presença ou ausência de mutações genéticas no genoma de células tumorais, tais como mutações nos genes da enzima isocitrato desidrogenase (IDH), p53, ATRX e nos cromossomas 1 e 19. Entre as neoplasias destacam-se os gliomas, considerados neoplasias intra-axiais que se dividem em dois grandes grupos, os circunscritos, correspondendo aos gliomas de grau 1, e os gliomas difusos. Os gliomas difusos do adulto são consideradas as neoplasias primárias mais comum na prática de neuro-oncologia de adultos. Segundo a classificação das neoplasias do SNC da OMS de 2021, os gliomas difusos comuns de adultos estão divididos em três tipos, nomeadamente: astrocitoma, IDH-mutado; oligodendroglioma, IDH-mutado e com codeleção 1p/19q; e glioblastoma, IDH-*wild type* (Louis et al., 2021).

As neoplasias astrocíticas difusas IDH-mutadas são consideradas um único tipo (astrocitoma, mutado de IDH) e são classificadas em grau 2, 3 ou 4. A classificação não é baseada só na histologia, sendo a presença de deleção homozigótica de CDKN2A/B um

fator que classifica em grau 4, mesmo na ausência de proliferação microvascular ou necrose. Nas neoplasias astrocíticas difusas de IDH-*wild type* (em adultos, a presença de um dos seguintes parâmetros classifica o tumor em grau 4: a mutação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR, duplicação do cromossoma 7 associada a perda do cromossoma 10 (+7/-10) (Louis et al., 2021).

Na definição de oligodendroglioma, existe a obrigatoriedade de mutação IDH e de codeleção 1p/19q, definida como deleção do braço curto do cromossoma 1 (1p) associada à deleção do braço longo do cromossoma 19 (19q). São consideradas neoplasias de grau 2 ou 3, de acordo com suas características histológicas.

Para o diagnóstico de glioblastoma IDH *wild type*, a OMS engloba 4 parâmetros como critérios: proliferação microvascular ou necrose; mutação do promotor TERT; amplificação do gene EGFR; alteração no número de cópias de +7/-10 (Louis et al., 2021).

As lesões metastáticas podem localizar-se numa única região do SNC ou acometer diferentes regiões. As neoplasias primárias que mais frequentemente originam metástases no SNC são as neoplasias malignas da mama, do pulmão e melanoma (Trevizan et al., 2024).

Aspetos Etiológicos e Fatores de Riscos

Os aspetos etiológicos das neoplasias cerebrais não se encontram totalmente clarificados. Alguns fatores encontram-se relacionados com a sua ocorrência como a exposição à radiação ionizante (grupo 1 da IARC), história familiar de neoplasias malignas do SNC (grupo 1 da IARC), presença de determinadas mutações genéticas hereditárias, como as associadas à neurofibromatose tipo 1 (NF1) e síndrome de Li-Fraumeni (TP53), associadas a neoplasias como o glioblastoma, gliomas ópticos e meningiomas (Trevizan et al., 2024). Fatores ambientais, como pesticidas (grupo 3 da IARC), campos eletromagnéticos (grupo 3 da IARC), são apontados como possíveis causas, mas sem ligação definida (Internacional Agency for Research on Cancer, 2024; Trevizan et al., 2024).

Os parâmetros moleculares são importantes biomarcadores de classificação, permitem estimar ainda mais o prognóstico em várias neoplasias cerebrais, adicionando valor aos achados histológicos na atribuição do grau, como referido anteriormente (Louis et al.,

2021). Existe uma variedade de alterações moleculares necessárias para o diagnóstico integrado das neoplasias do SNC, nomeadamente, as variantes de nucleotídeo único (SNVs), inserções/deleções de bases, e ganho ou perda de cromossomas/braços completos. Nos gliomas, os marcadores de diagnóstico, prognóstico e preditivos ajudam a definir a classificação histológica, como a codelecção 1p/19q em neoplasias oligodendrogliais, a presença de mutações somáticas em genes que codificam a IDH1 e IDH2 em astrocitomas e oligodendrogliomas; a hipermetilação da região promotora do gene da metil-guanina-metil-transferase (MGMT) em glioblastomas (Guedes, 2010).

Aspetos Clínicos

A identificação precoce dos sinais e sintomas dos tumores cerebrais é fundamental para o diagnóstico, planeamento e tratamento adequado. A semiologia encontra-se relacionada com a compressão de estruturas adjacentes, edema, hidrocefalia e/ou aumento da pressão intracraniana.

A avaliação inicial do doente compreende a avaliação clínica e os exames complementares de diagnóstico, nomeadamente de neuroimagem. Segundo Associação Europeia de Neuro-Oncologia (EANO), o exame físico de pacientes com neoplasias cerebrais tem como propósito a deteção de neoplasias sistêmicas para diferenciar neoplasias cerebrais primárias de metástases cerebrais e contra-indicações para procedimentos neurocirúrgicos. Normalmente, são utilizadas algumas estratégias de auxílio como, a escala Neurological Assessment in Neuro-Oncology (NANO), avaliação neurocognitiva usando uma variedade de testes padronizada, Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) (Weller et al., 2021).

Na maioria dos casos os sintomas e sinais relatados no ano anterior ao diagnóstico são inespecíficos, destacando a fadiga ou cefaleia como os principais. As apresentações clínicas podem incluir epilepsia de início recente, défices focais (como paresias ou distúrbios sensoriais), comprometimento neurocognitivo e sintomas e sinais de aumento da pressão intracraniana (Weller et al., 2021).

Os gliomas como sendo as neoplasias com maior incidência nos adultos apresentam sintomas mais frequentes associados como, cefaleias persistentes, especialmente se associadas náuseas, vômitos e/ou alterações visuais e convulsões como a manifestação inicial significativa em adultos jovens (Trevizan et al., 2024). As metástases cerebrais

apresentam quadros clínicos mais frequentes tais como, alteração da atividade nervosa superior (distúrbios neuropsicológicos), síndrome de hipertensão intracraniana, sinais focais (motores, sensoriais e sensitivas), crises epiléticas, forma pseudovascular, que mimetiza acidente vascular cerebral e síndrome endócrina (Maynard et al., 2019).

As neoplasias cerebrais nem sempre são detetadas a tempo, dado que os sintomas e sinais iniciais por vezes são desvalorizados, e podem ser inespecíficos e comuns a outras patologias. A complexidade desses tumores reside não apenas na sua diversidade histológica, mas também na sua localização, o que pode levar a uma ampla gama de sintomas e complicações neurológicas (Teixeira et al., 2022).

Critérios e Exames Complementares de Diagnóstico

Os exames de imagem mais comumente utilizados para o diagnóstico inicial de um tumor cerebral são a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC). A RM apresenta maior acuidade que a TC, permitindo obter um maior contraste entre tecido normal e neoplasia. A punção lombar, eletroencefalograma, mielograma e biópsia são exames complementares de diagnóstico por vezes utilizados na suspeita de tumores cerebrais (Viegas, 2010). Considera-se que o EEG está subvalorizado neste tipo de patologias, pelo que levou à condução do presente trabalho, justificando a sua abordagem detalhada em secção própria.

Tratamento

O tratamento dos tumores cerebrais baseia-se no tipo e grau histológico e localização anatómica. A EANO apresenta estratégias terapêuticas disponíveis para neoplasias primárias do SNC como, a cirurgia, radioterapia e terapêutica sistémica (Weller et al., 2023).

A cirurgia permite obter tecido tumoral para confirmação do diagnóstico do tipo de tumor, sendo a remoção macroscópica máxima um fator de prognóstico. A decisão cirúrgica e a quantidade de remoção do tumor dependem da localização, análise do risco de dano a tecidos adjacentes e défice neurológico previsível. A excisão cirúrgica pode aliviar os sintomas e melhorar a eficácia de outras terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia (Viegas, 2010). A EANO aponta algumas complicações mais frequentes da neurocirurgia, nomeadamente, trombose venosa sinusal no cérebro, isquemia e

complicações cerebrocardiovascular, hemorragias, convulsões peri e pós-operatórias, cicatrização, infecção e hidrocefalia. Deste modo, antes do procedimento cirúrgico, deverão ser identificados fatores de risco para infecção, isquemia e hemorragia. A realização de RM com inclusão de sequências de restrição à difusão nas 48 a 72 horas após a cirurgia é recomendada por permitir avaliar a extensão da ressecção e detetar complicações locais. É ainda importante monitorar possíveis complicações pós-cirúrgicas, sinalizando os doentes que poderão beneficiar de programas de neuro-reabilitação (Weller et al., 2023).

A radioterapia a título adjuvante encontra-se recomendada na maioria das neoplasias do sistema nervoso central. Na maioria dos casos, o volume-alvo da radioterapia corresponde à loca cirúrgica e resíduo tumoral (se existente) com margem; no entanto, existem situações em que poderá estar indicada a irradiação craniana total (como no caso da metastização cerebral disseminada) ou a irradiação crânio-espinhal (como, por exemplo, nos meduloblastomas). Técnicas altamente conformacionais, como a radioterapia de intensidade modulada, e a utilização de imagem *in loco* para orientação do tratamento, permitem uma maior precisão na administração de dose, limitando a exposição dos tecidos e órgãos em risco circundantes. A toxicidade neurológica aguda e tardia associada à radioterapia é mais frequente em doentes com maior volume-alvo e que realizam terapêutica sistémica concomitante, devendo a toxicidade aguda ser controlada ativamente para evitar interrupções do tratamento. A realização de radioterapia adjuvante e definição do fracionamento a utilizar estão na dependência de vários fatores, nomeadamente a idade e estado geral do doente, a localização do tumor e o seu tipo histológico. É importante ressaltar que a utilização de corticoesteroides profilática não está recomendada, devendo apenas ser utilizados em caso de edema cerebral sintomático ou deterioração neurológica durante a radioterapia (Weller et al., 2023).

A terapêutica sistémica está indicada em muitos gliomas, sendo administrada de forma concomitante ou sequencial com a radioterapia. A recomendação da EANO aponta alguns fármacos utilizados, nomeadamente, a temozolomida, utilizada principalmente no tratamento de primeira linha do glioblastoma IDH-*wild-type*, astrocitoma IDH-mutado e no oligodendroglioma como parte do tratamento inicial ou na recidiva. A procarbazina é um agente metilante administrado por via oral, administrado em combinação com lomustina (CCNU) e vincristina. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal IgG1

humanizado recombinante que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)-A, sendo mais frequentemente utilizado em contexto de recidiva. Na avaliação para a realização de terapêutica sistémica, para além de avaliação de fatores relacionados com o doente, como o seu estado geral e a sua idade, é importante considerar potenciais interações farmacológicas (como como os fármacos anti-crise) e a avaliação analítica e de reserva funcional, tendo em conta os efeitos citopénicos, hepato-, cardio- e nefrotóxicos dos fármacos utilizados (Weller et al., 2023).

1.2.Eletroencefalograma

O EEG é um exame que regista a atividade elétrica gerada por estruturas cerebrais e permite a medição das correntes que fluem durante os contatos sinápticos dos dendritos dos neurónios piramidais do córtex cerebral. Quando os neurónios são ativados, as correntes sinápticas são produzidas dentro dos dendritos, gerando um campo magnético mensurável e um campo elétrico secundário sobre o couro cabeludo mensurável por sistemas de EEG (Sharanreddy & Kulkarni, 2013).

Os primeiros registos do EEG foram realizados por Hans Berger entre 1924 e publicados em 1929, com a duração de 1 a 3 minutos, em pacientes com defeitos pré-existentes no couro cabeludo. Em 1925 Berger reconheceu que a dura-mater espessada e aderências pós-cirúrgicas dificultavam o registo, e que a colocação dos elétrodos no crânio intacto poderia proporcionar resultados semelhantes, dando origem ao primeiro EEG não invasivo. No ano 1933 Berger deu o nome o *elektenkefalograma*, definiu o ritmo alfa (o “ritmo de Berger”) e registrou uma convulsão parcial. Foram realizados estudos da aplicabilidade do EEG na epilepsia e em 1934 Fisher e Lowenback demonstraram pontas epileptiformes. Gibbs Davis e Lennox em 1935, descreveram pontas interictais e o padrão típico da epilepsia de ausência com o registo de ponta-onda a 3Hz. Em meados da década de 1940, o EEG já havia sido reconhecido como fulcral para o estudo da epilepsia. Em 1948 foram realizados os primeiros registos de EEG invasivo (Internacional League Against Epilepsy (ILAE), 2024).

Em termos técnicos, em 1935, Albert Grass construiu pela primeira vez a máquina de EEG da Harvard Medical School de 3 canais e em 1958 foi desenvolvido o sistema internacional de colocação 10–20, de forma a padronizar os registos. A classificação ILAE de crises epilépticas foi desenvolvida em 1964, baseada na correlação clínico-EEG.

Em 1965, Talairach e Bancaud introduziram um sistema para implantação de EEG estereotáxico e em meados da década de 1970 a gravação de vídeo-EEG foi introduzida internacionalmente (Internacional League Against Epilepsy (ILAE), 2024).

Aplicações clínicas do EEG

O EEG de escalpe é o exame complementar de diagnóstico que suporta o diagnóstico de epilepsia, por ser não invasivo, apresentar maior resolução temporal, medir a atividade elétrica do cérebro, ser de fácil execução e de baixo custo. Este permite monitorizar a atividade elétrica cortical, monitorizar a evolução da doença, classificar em síndromes epiléticas, regular o ajuste terapêutico, permitindo a identificação da localização e/ou lateralização das lesões.

Além do seu papel bem conhecido na epilepsia, o EEG tem ganho particular relevância em outras situações clínicas, como as neoplasias cerebrais, infeções por encefalopatias tóxicas, doenças cerebrocardiovasculares, demências, coma, morte cerebral, processos inflamatórios, distúrbios metabólicos, encefalopatia hipóxico-isquémica, distúrbios psiquiátricos, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor. É também utilizado em investigação básica e clínica na área das neurociências (Soares et al., 2018).

Em associação com outros meios de diagnósticos, nomeadamente com exames de imagem, o EEG complementa o diagnóstico de neoplasias cerebrais, avalia alterações funcionais na condição do doente e expressa aspetos da fisiologia cerebral que não são refletidos na neuroimagem estrutural.

Alterações eletroencefalográficas nas neoplasias malignas cerebrais

As alterações do EEG correlacionam-se anatomicamente com a localização da neoplasia, tamanho e grau. Essas alterações são decorrentes principalmente de distúrbios no parênquima cerebral limítrofe, uma vez que o tecido tumoral é eletricamente silencioso. Vários estudos realizados sobre neoplasias cerebrais com EEG verificaram alterações na maioria dos doentes (Rossi et al., 2010). Apesar de não ser consensual qual o padrão eletroencefalográfico mais comumente associado às neoplasias malignas, já foram descritos alguns padrões como o aumento de atividade lenta, atenuação focal do ritmo dominante posterior, silêncio elétrico, diminuição da atividade beta, descargas

epileptiformes interictais e descargas periódicas lateralizadas (Sharanreddy & Kulkarni, 2013).

2. OBJETIVO

Com o presente trabalho pretende-se, através de uma revisão sistemática, identificar padrões eletroencefalográficos em doentes com diagnóstico de neoplasias cerebrais.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do grupo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Para elaboração das expressões de pesquisa foi adotada a estratégia PICO, na qual a população (P) considerada foi a de adultos com o diagnóstico de tumores cerebrais; a intervenção (I) foi a realização de EEG pré-tratamento e o resultado (O) os padrões eletroencefalográficos identificados. Foi considerada a possibilidade de não existência de grupo de comparação (C) nos estudos selecionados.

O processo de pesquisa dos artigos foi realizado nas bases de dados PubMed®, Web of Science™, Scopus, Cochrane Library e Scielo, em fevereiro de 2024, combinando com base em operadores booleanos os componentes da estratégia PICO. Na pesquisa na base de dados PubMed®, foram escolhidos termos controlados, catalogados pela base de termos *Medical Subjects Headings* (MeSH), combinados com termos não controlados utilizando operadores booleanos. A expressão de pesquisa foi subsequentemente adaptada para as restantes bases de dados, encontrando-se descritas na tabela suplementar 1.

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos em adultos de ambos os sexos; 2) pacientes com diagnóstico de neoplasia cerebral; 3) registo eletroencefalográfico prévio ao início da terapêutica; 4) artigos em inglês, espanhol e português. Não houve restrição em relação ao ano de publicação dos estudos. Excluíram-se estudos: 1) em doentes com diagnóstico prévio de epilepsia ou outra patologia neurológica com alterações eletroencefalográficas; 2) em modelos animais; 3) de revisão e casos clínicos. Em relação ao desenho do estudo, foram considerados para inclusão estudos observacionais transversais, de coorte e caso-controlo.

Em relação aos artigos duplicados, foram resolvidos através do software de gestão de referências Endnote™ e pela plataforma online *Rayyan* (Mourad et al., 2016). Os títulos e resumos foram avaliados independentemente por dois investigadores, com recurso à plataforma *Rayyan* (Mourad et al., 2016), com a aplicação dos critérios de elegibilidade

para inclusão / exclusão das publicações. Os artigos incluídos após esta fase, foram avaliados com base no texto integral pelos mesmos autores, cumprindo os critérios estabelecidos anteriormente. Os conflitos de decisão entre os investigadores em ambas as fases foram resolvidos por consenso ou por avaliação por um terceiro investigador.

Foi realizada a extração de dados com as seguintes informações: autor, ano de publicação, número de participantes, sexo, tipo de estudo, idade, país, tipo de neoplasia (primárias vs. metastáticas), tipo histológico, grau histológico, localização, semiologia, nomeadamente existência de crises / convulsões, dados relativos ao EEG (percentagem de participantes com EEG realizado, características, montagem, padrões do EEG), resultados de exames de imagem realizados, proposta de tratamento da neoplasia e fármacos anticrise utilizados. Os dados foram sintetizados de uma forma qualitativa.

4. RESULTADOS

4.1. Estudos Incluídos

Foram identificados total de 4447 artigos com as expressões de pesquisa, sendo 1249 na base de dados PubMed®, 14 na Cochrane Library, 488 na Web of Science™, 2696 na Scopus, sem terem sido identificados artigos na base de dados Scielo.

Através do software de gestão de referências Endnote foram resolvidos 882 duplicados de forma automática. A seguir foram importadas para plataforma Rayyan (Mourad et al., 2016) todas referências, num total de 3565, com identificação de 498 duplicados. Deste modo, foram encontrados 3067 artigos para seleção com base na leitura de título e resumo, sendo excluídos 3028 por não cumprirem os critérios de elegibilidade, nomeadamente por não abordar o tema da pesquisa, por se encontrarem escritos em idiomas diferentes dos considerados para inclusão, por ausência de resumo disponível, por inclusão de crianças ou animais.

Foi possível o acesso do texto integral das 39 publicações incluídas com base na leitura do título e resumo, das quais foram excluídas 31 pelos seguintes motivos de exclusão: idiomas diferentes dos critérios de inclusão (Francês, Alemão, Russo e Búlgaro; 10 publicações); inclusão de doentes com epilepsia prévia (4 publicações); ausência de registo de EEG antes de tratamento (5 publicações); inclusão de doentes com idade pediátrica em que não foi possível extrair dados apenas dos doentes adultos (5 publicações); *case-report* (1 publicação); otimização de um algoritmo deteção automática (1 publicação); otimização de um modelo de análise de EEG (1 publicação); sem montagem de EEG (2 publicação); otimização de análise de fontes (1 publicação); sem inclusão de doentes (1 publicação). Deste modo, foram obtidos 8 artigos para extração de dados. O fluxograma correspondente encontra-se ilustrado na Figura 1, de acordo com as recomendações da PRISMA.

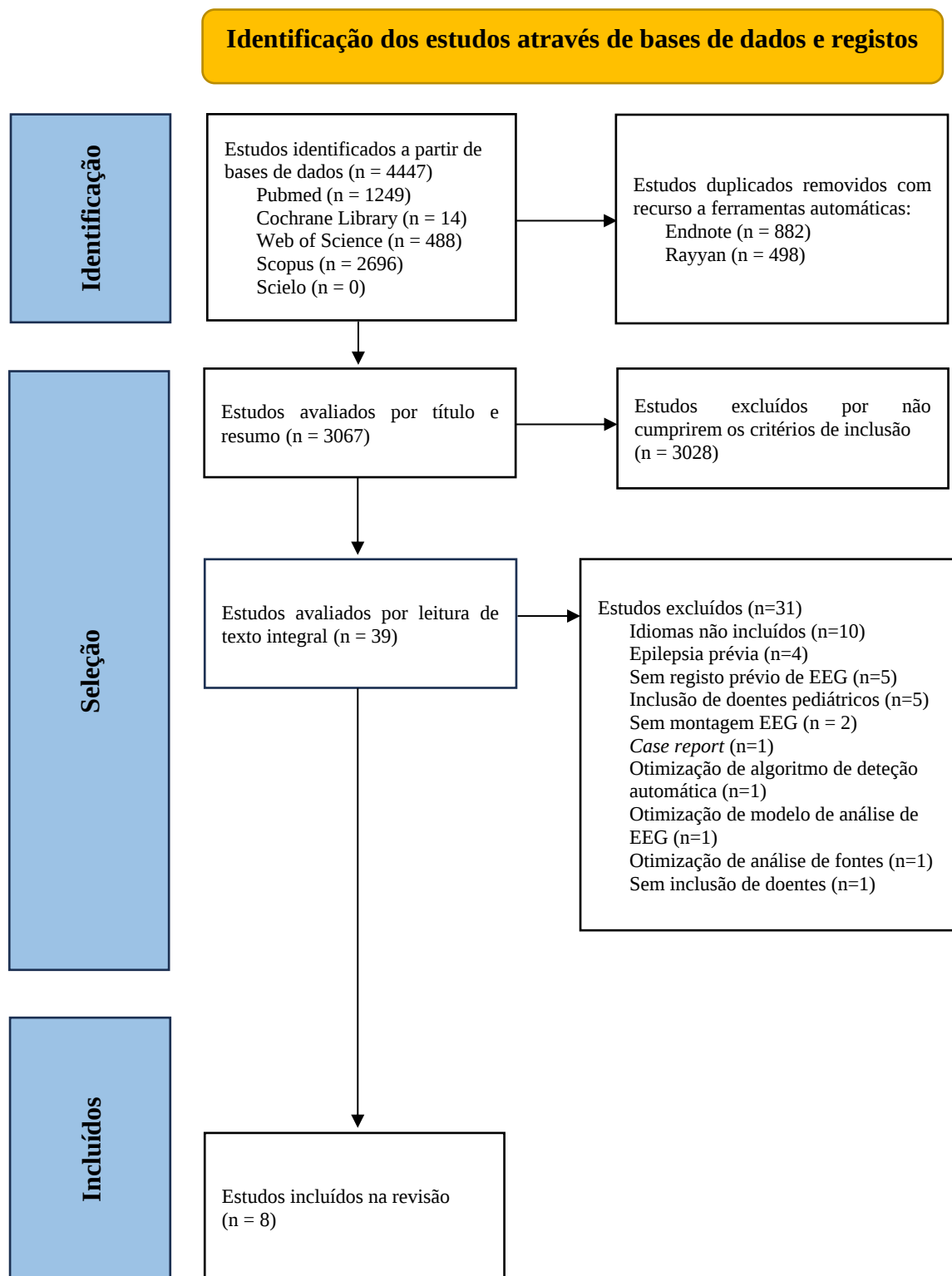


Figura 1. Fluxograma de pesquisa e seleção dos estudos para revisão sistemática de acordo com as recomendações da PRISMA.

4.2. Características Gerais dos Estudos Incluídos

As principais características das publicações encontram-se resumidas na Tabela 1. Dos 8 artigos incluídos, quatro foram estudos transversais, dois estudos de coorte e dois caso-controlo. A maioria dos estudos (n=5) foi realizada nos Estados Unidos da América, sendo os restantes realizados nos Países Baixos, Itália e Nigéria.

Foram incluídos um total de 306 indivíduos com neoplasia cerebral, com predomínio do sexo masculino (53,3%) e idade compreendida entre os 19 e os 86 anos. A maioria dos estudos, correspondendo a 283 casos (92,8%), incluiu neoplasias primárias, com maior representatividade de glioblastoma (29,0%) e meningioma (24,6%). As neoplasias metastáticas representaram 7,2% do total das neoplasias, sendo a maioria com origem no pulmão (38,9%), mama (16,7%) e fígado (11,1%).

Em termos de localização, foram envolvidos diferentes lobos cerebrais, com maior incidência no lobo frontal (29,7%), lobo temporal (26,6%) e lobo parietal (26,3%). A apresentação clínica mais frequente foi a presença de défices neurológicos (30,9%), seguida por cefaleia (19,4%), vómitos (11,1%), visão turva (11,1%) e alteração do nível de consciência (6,9%).

Em 6 estudos foi identificada a presença de crises epiléticas, classificadas, sempre que possível, de acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE) (Scheffer et al., 2017). A maioria das crises tiveram início desconhecido (50,8%), seguidas por crises com início focal (31,7%) e crises com início generalizado (9,8%).

Tabela 1: Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	n	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos), min-max	País	Tipo de Estudo	Neoplasias						Apresentação Clínica	Crises Epiléticas, n (%)
						Primárias			Metastáticas				
						n (%)	Histologia	Localização (lobo)	n (%)	Origem	Localização (lobo)		
Ken Nagata et al. (Nagata et al., 1985)	15	6	19-74	EUA	Transversal	11 (73,3%)	Glioma	F: 4 (26,7%) P: 5 (33,3%) T: 5 (33,3%)	4 (27%)	N.D.	F: 2 (50%) P: 1 (25%) Hemisfério esquerdo: 1 (25%)	Défices neurológicos:13 (86,7%)	N.D.
Decker DA Jr e Knott JR (Decker & Knott, 1972)	149	66	20-39	EUA	Transversal	149 (100%)	Glioblastoma: 60 (40,3%) Meningiomas: 37 (24,8%) Outros gliomas: 28 (18,8%) Adenomas hipofisários: 9 (6%) Outros tipos: 8 (5,4%) Craniofaringiomas: 7 (4,7%)	F: 27 (18,1%) P: 27 (18,1%) T: 40 (26,8%) O: 10 (6,7%) Quadrante anterior: 15 (10,1%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	64 (43%)
LF Owolabi et al. (Owolabi & Akinyemi, 2013)	66	48	34-85	Nigeria	Coorte	56 (84,8%)	Astrocitoma de baixo grau: 9 (16,1%) Meningioma: 7 (12,5%) Glioblastoma multiforme: 2 (3,6%) Oligodendroglioma: 2 (3,6%)	F: 32 (56%) P: 32 (58%) T: 18 (33%) O: 18 (33%)	10 (15%)	Pulmão: 3 (30%) Mama: 2 (20%) Fígado: 2 (20%) Próstata: 1 (10%) Cervix: 1 (10%) Cervical: 1 (10%) Melanoma: 1 (10%)	N.D.	Défices neurológicos: 54 (81,8%) Cefaleia: 48 (72,7%) Vômitos: 24 (36,4%) Visão turva: 24 (36,4%) Alteração do nível de consciência: 12 (18,2%) Alterações comportamentais e/o de personalidade: 1 (1,5%)	66 (100%)
Lara V. Marcuse et al. (Marcuse et al., 2014)	24	12	25-84	EUA	Coorte	16 (66,6%)	Glioblastoma multiforme: 5 (31,3%) Outros gliomas: 5 (31,3%) Meningioma: 4 (25%) Neurinoma acústico: 1 (6,3%) Neurocitoma central: 1 (6,3%)	N.D.	8 (33%)	Pulmão: 4 (50%) Mama: 1 (12,5%) MM: 1 (12,5%) Faringe: 1 (12,5%) Primário oculto: 1 (12,5%)		10 (41,7%) Estado mental obtuso letárgico 10 (41,7%) Distúrbios motores 4 (16,7%) Comprometimento da linguagem 2 (8,3%) Coma	24 (100%)

(continua na próxima página)

(continuação da Tabela 1)

Estudo	n	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos), min-max	País	Tipo de Estudo	Neoplasias						Apresentação Clínica	Crises Epiléticas, n (%)
						Primárias			Metastáticas				
						n (%)	Histologia	Localização (lobo)	n (%)	Origem	Localização (lobo)		
Rosário Rossi et al. (Rossi et al., 2010)	3	1	58-68	Itália	Transversal	3 (100%)	Glioblastoma: 2 (66,7%) Oligodendroglioma grau 3: 1 (33,3%)	P: 1 (33,3%) T: 3 (100%) O: 1 (33,3%)	0 (0%)	N.D.	N.D	Alteração nível consciência: 3 (100%) Queda: 1 (33,3%) Compromisso da linguagem: 2 (66,6%) Queda: 1 (33,3%)	3 (100%)
Nienke Wolthuis et al. (Wolthuis et al., 2022)	25	14	22-69	Países Baixos	Caso-controlo	25 (100%)	Glioma de baixo grau: 15 (60%) Meningioma grau 1: 10 (40%)	F: 13 (52%) P: 9 (36%) T: 6 (24%) O: 1 (4%) Insular: 3 (12%)	0 (0%)	N.D.	N.D.	Compromisso da linguagem no pré operatório:13 (52%)	0 (0%)
Jamshid Seifi et al. (Seifi et al., 1978)	13	10	23-63	EUA	Transversal	13 (100%)	Astrocitoma: 4 (30,8%) Oligodendroglioma: 3 (23,1%) Glioblastoma: 3 (23,1%) Meningiomas: 2 (15,4%) Sarcoma de células reticulares: 1 (7,7%)	F: 9 (69,2%) P: 2 (15,4%) T: 6 (46,2%) Outras localizações: 2 (15,4%)	0 (0%)	N.D.	N.D.	Exame neurológico normal:11 (84,6%) Alterações personalidade: 1 (7,7%) Marcha atáxica e nistagmo:1 (7,7%)	13 (100%)
S. Mittal et al. (Mittal et al., 2016)	11	6	22-54	EUA	Caso-controlo	11 (100%)	Oligoastrocitoma grau 3: 3 (27,3%) Oligodendroglioma: 3 (27,3%) Meningioma grau 1: 1 (9,1%) 4 (36,4%) outros tipos	N.D.	0 (0%)	N.D.	N.D.	N.D.	11 (100%)

EUA: Estado Unidos da América; F: frontal; MM: mieloma múltiplo; P: parietal; T: temporal; O: occipital; N.D.: não descrito.

§Metástases com maior percentagem de convulsões à apresentação.

Na Tabela 2 encontram-se resumidos os dados relativos a exames complementares de diagnóstico utilizados, terapêutica anticrise e terapêutica antineoplásica. Considerando os exames de imagem, não existe informação relativa a exames de imagem em duas publicações e, dos restante, apenas um artigo não utilizou TC ou RM crânio-encefálica, tendo sido apenas realizada radiografia craniana (Decker & Knott, 1972). Em dois dos estudos foram realizadas as duas modalidades, TC e RM (Owolabi & Akinyemi, 2013; Rossi et al., 2010). A utilização de TC permitiu definir a localização das neoplasias nos estudos em que foi utilizada. A RM permitiu uma avaliação da localização e da estabilidade das lesões cerebrais. Um dos estudos também utilizou cintigrafia cerebral com ácido dietileno-triamino-pentacético marcado com ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DTPA), tendo identificado uma área focal com captação anómala em 85% dos doentes (Seifi et al., 1978).

A utilização de fármacos anticrise foi descrita em 4 estudos, com a prescrição de carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio e midazolam. A terapêutica oncológica incluiu intervenção cirúrgica em 6 estudos, sendo descrita a utilização de quimioterapia a título adjuvante num deles; um estudo utilizou a terapêutica intra-arterial com carmustina (Nagata et al., 1985); um estudo não dispõe informação terapêutica aplicada (Marcuse et al., 2014).

4.3. Achados Eletroencefalográficos

Os achados eletroencefalográficos encontram-se descritos na Tabela 3. O EEG foi realizado em todos os participantes, tendo em conta os estudos que especificaram os tipos de montagem, um estudo utilizou a montagem monopolar especial, dois estudos montagem bipolares e referenciais e um montagem referencial. Foram utilizadas entre 6 a 128 canais, em quatro estudos foram utilizados o Sistema Internacional 10-20. O tempo médio dos registos não foi descrito, um estudo referiu a realização de menos 5 min de EEG em estado de repouso com olhos fechados, no caso de muitos artefactos a duração foi prolongada para 10 minutos (Wolthuis et al., 2022); num outro estudo mencionaram o monitoramento contínuo do EEG nos pacientes com estado de mal epilético não convulsivo, mas sem tempo exato definido (Marcuse et al., 2014).

Em relação aos elétrodos utilizados foi descrito um estudo com a aplicação de grelhas subdurais e elétrodos profundos (Mittal et al., 2016). Para calcular a distância entre os

elétrodos e o limite do tumor, as margens do tumor foram delineadas manualmente em RM pré-operatória, em ponderação FLAIR. No total foram implantados 676 elétrodos, dos quais 221 classificados como tumorais, 139 como peritumorais e 316 como não tumorais (Mittal et al., 2016).

O momento da realização do EEG em relação à apresentação clínica foi descrito em dois estudos: num dos estudos todos os casos foram realizados no período interictal (Owolabi & Akinyemi, 2013), enquanto que, no outro estudo, o EEG foi registado nos períodos pré- e pós-operatório (Wolthuis et al., 2022). Em termos de canais adicionais de monitorização do registo, apenas um estudo referiu a utilização em simultâneo do eletrooculograma, eletrocardiograma e canais respiratórios (Wolthuis et al., 2022). Apenas um estudo mencionou a realização da hiperventilação, estimulação luminosa intermitente (Seifi et al., 1978). O período do sono foi captado em dois estudos, em um quando possível e no outro nos pacientes que tiveram convulsões psicomotoras (Decker & Knott, 1972; Seifi et al., 1978).

As estratégias utilizadas para análise do EEG foram descritas em três estudos, incluindo análise espectral de potência realizada usando transformação rápida de Fourier entre 2,0 e 29,5 Hz, análise visual do EEG utilizando o software BrainRT (v.2.0; Rumst, Bélgica, 2013) e Scripts MATLAB personalizados (MathWorks Inc., Natick, MA) utilizado para extração de dados relacionados a cada ponta interictal (Mittal et al., 2016; Nagata et al., 1985; Wolthuis et al., 2022).

Tendo em conta os achados eletroencefalográficos, 24 pacientes (6,5%) apresentaram eletroencefalograma sem alterações, associado em 29,2% ao diagnóstico de adenomas hipofisários. Considerando a clínica dos pacientes e achados eletroencefalográficos, apenas no estudo realizado por Rosário Rossi et al. mencionaram que as alterações no EEG foram registradas após recuperação total dos sintomas ictais, com exceção dos PLEDs, que foram detectados antes da regressão do estado de confusão com distúrbios da fala (Rossi et al., 2010). As alterações focais foram as alterações mais frequentes, presentes em 31,9%, sendo que mais de 50% foram alterações focais temporais e uma pequena percentagem incluindo atividade epileptiforme lateralizada, ondas abruptas, decremento da atividade teta e delta. Em segundo lugar a atividade epileptiforme foi o achado mais prevalente (26,2%), manifestou-se em diferentes formas, como, atividade epileptiforme com presença de pontas, atividade epileptiforme acompanhada de

lentificação focal, atividade epileptiforme generalizada. O terceiro achado eletroencefalográfico encontrado com maior incidência foi atividade lenta, delta/teta (13,5%), isto é, as alterações no EEG correlacionadas com localização do tumor (12,5%), alterações difusas (2,9%), epilepsia parcial contínua (1,8%), desaceleração, pontas ou atividade epileptiforme (1,3%), distúrbios leves e não focais da atividade cerebral (1,3%), lateralização para o lado contralateral (1,0%), alterações não específicas (0,8%) e lentificação menos generalizada (0,5%).

Nos estudos incluídos não foi reportada a presença atividade rápida, como atividade beta excessiva, atividade delta rítmica intermitente frontal (FIRDA), atividade delta rítmica generalizada (GRDA). Não houve também relato da utilização do vídeo-EEG, para que possa ser correlacionado com traçado eletroencefalográfico.

Tabela 2: Descrição de exames de imagem, fármacos anticrise e proposta de tratamento da neoplasia dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Exames de imagem	Fármacos Anticrise	Tratamento oncológico
Ken Nagata et al. (Nagata et al., 1985)	TC: 12 (80%) lesões unilaterais, 3 (20%) lesões bilaterais	N.D.	Terapêutica intra-arterial com carmustina
Decker DA Jr e Knott JR (Decker & Knott, 1972)	Radiografia do crânio	N.D.	Cirurgia
LF Owolabi et al. (Owolabi & Akinyemi, 2013)	TC e RM	Carbamazepina: 33 (50,0%) Fenitoína: 12 (18,2%) Valproato: 8 (12,1%)	Cirurgia
Lara V. Marcuse et al. (Marcuse et al., 2014)	RM: 5 (83%) neoplasias benignas primárias estáveis	Benzodiazepínicos Infusão contínua de midazolam	N.D.
Rosário Rossi et al. (Rossi et al., 2010)	TC: 2 (66,7%) pequena anormalidade hiperdensa, com leve hipodensidade periférica na região temporal lateral esquerda RM: 3 (100%) hiperintensidade do sinal na recuperação de inversão ponderada em T2	N.D.	Cirurgia
Nienke Wolthuis et al. (Wolthuis et al., 2022)	N.D.	19 (76%) [§]	Cirurgia
Jamshid Seifi et al. (Seifi et al., 1978)	Radiografia do crânio: 4 (31%) TC: 13 (100%) Cintigrafia cerebral com ^{99m} Tc-DTPA: 13 (100%)	13 (100%) [§]	Cirurgia e quimioterapia adjuvante
S. Mittal et al. (Mittal et al., 2016)	N.D.	N.D.	Cirurgia

DTPA: ácido dietileno-triamino-pentacético; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; N.D.: não descrito.

[§]Tipo de fármaco anticrise não especificado.

Tabela 3: Descrição dos achados eletroencefalográficos nos estudos incluídos.

Estudo	Montagem	Sistema de colocação de elétrodos	Canais poligráficos adicionais	Provas	Análise do EEG
Ken Nagata et al. (Nagata et al., 1985)	Monopolar especial	16 canais, SI 10-20	N.D.	N.D.	Atividade delta e/ou teta acompanhadas de depressão alfa: 10 (66,7%) Atividade delta lateralizada e/ou teta com depressão alfa difusa ou focal: 3 (20%) Atividade lenta difusa bilateral: 2 (13,3%)
Decker DA Jr e Knott JR (Decker & Knott, 1972)	Bipolar e referencial	6 a 16 canais, SI 10-20	N.D.	Sono, quando aplicável	Atividade focal: 104 (68,8%) dos quais 71 (47,6%) com atividade focal temporal Atividade epileptiforme: 41 (40,2%) Atividade teta: 15 (10,1%) Crises clínicas com pontas ictais: 12 (8%); alterações difusas: 11 (7,3%) Lateralização para o lado contralateral: 4 (2,7%) EEG normal: 7 (4,7%) Neoplasias temporais 29 (19,5%), 20 (69%) associadas a alterações temporais Neoplasias parietais 18 (12,1%), 10 (55,6) associadas a alterações temporais
LF Owolabi et al. (Owolabi & Akinyemi, 2013)	N.D.	16 canais, SI 10-20	N.D.	N.D.	Correspondência entre EEG e a localização tumoral: 48 (72,7%) Atividade epileptiforme: 36 (54,5%), sendo 16 (24,2%) seguidas de lentificação focal Alteração focal (atividade lenta): 16 (24,2%) Atividade epileptiforme generalizada: 4 (6,1%) Alterações não específicas: 3 (4,5%) EEG normal: 7 (10,6%)
Lara V. Marcuse et al. (Marcuse et al., 2014)	N.D.	N.D	N.D.	N.D.	Lentificação pouco generalizada no EEG: 2 (8,3%) NCSE (<24h): Desaceleração generalizada grave e EEG não reativo.
Rosário Rossi et al. (Rossi et al., 2010)	N.D.	N.D	N.D.	N.D.	Alterações focais no EEG: PLEDs, ondas abruptas, depressão atividade teta e delta em 3 doentes (100%)
Nienke Wolthuis et al. (Wolthuis et al., 2022)	Bipolar e referencial	21 canais, SI 10–20, com ou sem touca de acordo com o protocolo	EOG ECG Bandas respiratórias	N.D.	Grau ligeiro de atividade de ondas lentas: 5 (33%)* Grau grave de atividade de ondas lentas: 1 (7%)* Atividade teta generalizada e atividade delta peri-tumoral Meningiomas estão associados a menos % atividade delta
Jamshid Seifi et al. (Seifi et al., 1978)	N.D	N.D	N.D.	HV e ELI: 13 (100%) Sono: 4 (30,8%)	Desaceleração, pontas ou outra atividade epileptiforme: 5 (38,5%) Distúrbios ligeiros e não focais da atividade cerebral: 5 (38,5%) EEG normal: 3 (23%)
S. Mittal et al. (Mittal et al., 2016)	Referencial	Grelhas subdurais e elétrodos profundos: 128 canais	N.D.	N.D.	Os elétrodos na SOSz apresentaram maior frequência de pontas e potências de ponta mais amplas em doentes com lesão tumoral comparativamente com doentes sem lesão tumoral. As ponta interictais em SOSz em doentes com lesão tumoral apresentavam declives menos acentuados, mas sem diferenças significativas na sua frequência ou duração.

*Classificação de acordo com o Sistema de Classificação Mayo

ECG: eletrocardiograma; EEG: eletroencefalograma; ELI: estimulação luminosa intermitente; EOG: eletrooculograma; FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; HV: hiperventilação; NCSE: estado de mal epilético não convulsivo; PLEDs: descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; SI: sistema internacional; SOZ: *seizure onset zone*.

5. DISCUSSÃO

As neoplasias cerebrais são causadoras de alterações significativas no parênquima cerebral, dependendo do tipo histológico, grau e localização, provocando diversas alterações eletroencefalográficas. Os nossos resultados, apesar da inclusão de um reduzido número de artigos, revelaram uma variedade de padrões eletroencefalográficos associados às neoplasias cerebrais.

A idade nos estudos incluídos variou entre 19-85 anos; habitualmente, as neoplasias cerebrais ocorrem numa faixa etária mais tardia, mas também afetam 10-15% de adultos jovens, entre os 20 e 40 anos de idade (Trevizan et al., 2024). O sexo masculino teve maior predomínio (53,2%), dado em concordância com o reportado pela OMS em 2022 (Bray et al., 2024).

As neoplasias primárias foram as mais frequentemente incluídas, com o glioblastoma a ser a neoplasia primária mais representativa, sendo considerado a neoplasia cerebral primária maligna com maior incidência no adulto (Batista Netto et al., 2019). A OMS classifica o glioblastoma como glioma difusos do tipo adulto (Louis et al., 2021), representando 14,9% das neoplasias primárias e 51% dos gliomas malignos, equivalente a 2% de todos os tipos de neoplasias (Batista Netto et al., 2019). Em concordância, no estudo realizado por João Bzuneck e colaboradores em 2022, os gliomas foram o tipo de neoplasias mais prevalente, representando 39,6%, e entre os gliomas o glioblastoma com maior prevalência, identificado em 71% dos pacientes (Bzuneck et al., 2022).

O lobo frontal foi a localização mais frequente nas publicações incluídas neste estudo, resultado concordante com o de Lima e Oliveira em 2019, em que a maior prevalência do glioblastoma foi identificada no lobo frontal (Lima & Oliveira, 2019). Do mesmo modo o estudo realizado por Viviane Buffon e colaboradores em pacientes com metástases cerebrais, também o lobo frontal foi o mais lesionado (Buffon et al., 2022).

A semiologia das neoplasias cerebrais varia na dependência da sua localização e da sua progressão. As alterações encontradas com maior prevalência foram défices neurológicos e cefaleias. Deferindo, no estudo realizado por Viviane Buffon e colaboradores a cefaleia foi o sintoma de maior incidência, com afeção de mais de metade dos doentes (55%), seguido por défices motores em 32,3% (Buffon et al., 2022). Weller e colaboradores, Marthe Peeters e colaboradores, também destacaram a cefaleia como um dos principais

sintomas nas neoplasias cerebrais (Peeters et al., 2020; Weller et al., 2021). Já nos estudos realizados por Birthe Rasmussen e colaboradores, Posti JP e colaboradores, a cefaleia teve rara manifestação nos pacientes (Posti et al., 2015; Rasmussen et al., 2017). Os doentes com neoplasias geralmente apresentam um espectro de sinais e sintomas inespecíficos, que podem ser confundidos com outras patologias, podendo conduzir a um diagnóstico mais tardio, com compromisso do prognóstico (Beltrame et al., 2022).

O exame clínico permite estabelecer diagnósticos diferenciais, requerendo a realização de exames complementares de diagnóstico para identificação das neoplasias cerebrais. Os exames de imagem apresentam um papel importante, nomeadamente a RM e a TC, que foram as modalidades de imagem mais utilizadas nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Benage e Picka mostraram que, em situações urgentes, a TC com uso de contraste é considerada o exame de primeira escolha; a RM é realizada para confirmar os achados iniciais, ou quando o paciente demonstra uma progressão prolongada dos sintomas, considerada como o exame com maior especificidade, devido à sua alta resolução espacial no sistema nervoso, com possibilidade de realização de ponderações mais específicas, como a restrição à difusão (Benage & Picka, 2016).

As crises epilépticas foram muito frequentes nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, presente em mais de metade dos doentes incluídos (59,8%). As crises/convulsões são os sintomas mais sugestivos de neoplasia cerebral, podendo estar presente em 38% das neoplasias primárias e em 20% das neoplasias metastáticas do SNC. As lesões nos lobos frontal, temporal e parietal são as mais comumente associadas a convulsões, comparativamente às lesões occipitais. O estudo realizado por Beatriz Gaspar e colaboradores mostraram que cerca de 30% dos doentes com neoplasias cerebrais apresentam epilepsia associada, sendo uma manifestação inaugural em até 88% dos gliomas de baixo grau e aproximadamente em 50% dos gliomas em geral (Gaspar, 2016). Também Jonah Fox e colaboradores descrevem mais de metade dos doentes com neoplasias do SNC com convulsões (68,4%) (Fox et al., 2019).

As alterações focais foram o achado mais prevalente nos estudos incluídos, com a maior incidência observada no estudo realizado por Decker e Knott (Decker & Knott, 1972), onde a maioria das neoplasias localizavam-se no lobo temporal. Os autores afirmam que estas neoplasias estavam relacionadas com alterações focais temporais observadas no EEG e raramente apresentam alterações noutras regiões (Decker & Knott, 1972).

Deferindo, o estudo de Owolabi e colaboradores, em que também foram observadas maioritariamente alterações focais, os autores afirmam que os achados focais no EEG não se relacionam com lesões na mesma região (Owolabi & Akinyemi, 2013). Sendo o achado mais presente, também Paulo Pupo e colaboradores incluíram nove doentes com neoplasias intracranianas, verificando alterações focais em todos os casos (Pupo et al., 1948).

A atividade epileptiforme foi a alteração eletroencefalográfica com segunda maior representatividade neste estudo, encontrando-se presente tanto em neoplasias primárias como metastáticas, e associada a diferentes tipos histológicos. O desenvolvimento de atividade epileptiforme depende de diferentes fatores, nomeadamente do grau e da localização intracraniana. Reforçando incidência da atividade epileptiforme nas neoplasias cerebrais, um estudo de Alessandra Lopes e colaboradores afirma que a atividade epileptiforme pode ocorrer em todos os tipos de neoplasias do sistema nervoso central, seja primário ou metastático, sendo a principal manifestação em doentes com neoplasias cerebrais (30 a 50%) ou pode ser evidenciada na evolução dos pacientes (20 a 50%). O mesmo estudo reforça que as neoplasias de origem neuroglial apresentam maior suscetibilidade às crises epiléticas, e esses achados da atividade epileptiforme focal podem corresponder à área de localização tumoral em 85,2% (Lopes et al., 2021). Uma menor percentagem foi encontrada por Jonas Raposa e colaboradores em metástases cerebrais nos adultos, em que apenas um doente apresentou atividade epileptiforme generalizada, correspondendo a 7,6% (Fox et al., 2019). A atividade epileptiforme é uma alteração na atividade elétrica cerebral comum entre as crises epiléticas. Esta manifestação ocorre em consequência da hiperexcitabilidade neuronal, causada pelo desequilíbrio entre neurotransmissores, nomeadamente, glutamato (excitatório) e o GABA (inibitório), desencadeando potenciais de ação maiores do que os normais. O bloqueio da ação GABA favorece a formação de potenciais de ação elétricos em excesso, podendo originar atividade epileptiforme (Toledo et al., 2024).

A atividade teta/delta lenta foi o terceiro achado verificado com maior incidência. Tanto nas neoplasias primárias como nas metastáticas, a lentificação da atividade cerebral parece ser um sinal indicativo de possível lesão. Janne Nordberg e colaboradores encontraram lentificação focal da atividade cerebral em doentes com astrocitoma. (Nordberg et al., 2023). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lentificação focal

da atividade cerebral ainda são pouco compreendidos e descritos. Possivelmente existem vários fatores associados, nomeadamente alterações metabólicas, alterações na homeostase metabólica, nos níveis de neurotransmissores, deficiente interação de cargas elétricas entre as redes neuronais, lesões destrutivas do tálamo e hipotálamo, provocando o decréscimo na frequência da atividade cerebral e o aparecimento da atividade lenta (Bokehi et al., 2012; Pupo & Pimenta, 1946).

As alterações observadas em EEG nos estudos incluídos apresentaram alguma correlação com a localização anatômica. Alguns autores postulam que na avaliação pré-cirúrgica, as alterações são comumente lateralizadas para o lado do tumor, porém, nem sempre com uma correta localização de lobo. Em alguns casos pode ser observada a localização da zona irritativa num lobo diferente do sítio tumoral (Lopes et al., 2021). O EEG convencional está limitado pela sua baixa resolução espacial. Uma forma de melhorar a localização topográfica das alterações o EEG pode ser associado a técnicas e ferramentas de neuroimagem, como a RM funcional, complementar com o vídeo-EEG e eventual uso de elétrodos profundos (Lima, 2015). Além disso, nas últimas décadas, as técnicas de pós-processamento têm-se revelado uma ferramenta útil no mapeamento de lesões focais. Acoplar, num único sistema digital, dados de RM (idealmente do doente em estudo) com mapeamento eletroencefalográfico, demonstrou ser uma mais-valia na deteção de fontes de atividade elétrica cerebral. Alguns software já têm validação para aplicação clínica, pelo que se acredita que seja um recurso valioso na avaliação pré-cirúrgica destes doentes.

O estudo realizado por Mittal et al. (Mittal et al., 2016), foi o único com utilização de elétrodos profundos em neoplasias cerebrais, sendo a sua colocação distribuída em três grupos: fora do tumor, próximo do tumor e dentro do tumor. Nos elétrodos situados na região tumoral foram encontradas frequências significativamente mais baixas, potências e amplitudes mais baixas, e declives menos acentuados, quando comparado com doentes sem lesão e com os elétrodos distantes do tumor. Não verificaram a presença de atividade epileptiforme tanto nos elétrodos não tumorais, peritumorais e tumorais, o que pode estar relacionado com o tipo histológico e o grau de diferenciação. Um estudo publicado em 2015 defende que as neoplasias que cursam com mais atividade epileptiforme são os gliomas de baixo grau, os gangliogliomas e os tumores neuroepiteliais disemбриoplásticos. Os autores postulam que diferentes perfis moleculares, associados à

cronicidade das lesões e maior tempo de sobrevivência dos doentes favorecem o aparecimento de alterações epileptiformes (Pereira, 2015).

Em três estudos foi encontrada uma pequena percentagem de EEG dentro da normalidade, estando associado a diferentes tipos de neoplasia, como glioblastomas, astrocitoma, craniofaringiomas e adenomas hipofisários (Decker & Knott, 1972).

Uma das principais limitações do presente estudo é o número reduzido de publicações identificadas. Muitos dos estudos encontrados pela nossa pesquisa incluíam doentes em idade pediátrica e doentes com diagnóstico prévio de epilepsia ou outra patologia neurológica, tornando-se alvo de exclusão. Em segundo lugar, foram identificadas limitações metodológicas na maioria dos estudos, nomeadamente no que diz respeito ao à descrição da técnica de EEG, não descriminando o tempo médio de registo, a clínica dos pacientes no momento da recolha do EEG, o que aumenta a heterogeneidade de informação entre estudos. Também a utilização de diferentes modelos de processamento pode condicionar os resultados e comparação entre as publicações. As neoplasias cerebrais incluídas nos estudos apresentaram uma variedade histológica, grau, localização, desta forma dificulta a sistematização de dados e discussão dos mesmos. Embora os dados apresentados forneçam informações que nos podem auxiliar a interpretar o EEG no contexto de neoplasias cerebrais, existe a necessidade de novos estudos com metodologia padronizada que nos permitam sistematiza alterações do EEG neste contexto.

6. CONCLUSÕES

O reconhecimento dos padrões eletroencefalográficos nas neoplasias cerebrais é essencial para o diagnóstico precoce e manejo adequado dessa patologia. Foram identificadas diferentes alterações no EEG para diferentes tipos histológicos e diferentes localizações tumorais. As alterações focais foram os achados mais prevalentes, seguido da atividade epileptiforme. Esses achados isoladamente podem não comprovar a existência de neoplasias, mas auxilia no diagnóstico diferencial e no seguimento destes doentes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. (2020). Tipos de tumores cerebrais e medulares em adultos.

<https://www.cancer.org/cancer/types/brain-spinal-cord-tumors/adults/about/types-of-brain-tumors.html>

Batista Netto, J., Figueredo Silva, T., & Vinicius Ferreira Do Nascimento, G. (2019).

Glioblastoma: Patogênese e tratamento. Revisão da literatura. *JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA*, 30(3), 233–243.

<https://doi.org/10.22290/jbnc.v30i3.1845>

Bokehi, J. R., Simpson, D. M., & Infantosi, A. F. C. (2012). *DISTRIBUIÇÃO*

ESPACIAL DAS ONDAS LENTAS NO EEG DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL: APLICAÇÃO DA DERIVAÇÃO DA FONTE.

Buffon, V., Conti, B., Beltrame, C., Sobral, A. C., Simm, E., & Bark, S. (2022). Perfil

epidemiológico de tumores intracranianos metastáticos submetidos à neurocirurgia. *BioSCIENCE*, 80(2), 23. <https://doi.org/10.55684/80.2.23>

Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012, agosto). Transições

globais de câncer de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (2008-2030): Um estudo de base populacional. 13(8):790-801.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., &

Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-

263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

Decker, D. A. J., & Knott, J. R. (1972). The EEG In Intrinsic Supratentorial Brain

Tumors: A Comparative Evaluation. *Division of EEG and Neurophysiology*,

- Department of Psychiatry, University of Iowa, Iowa City, Iowa (U.S.A.),*
33(3), 303–310. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90157-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90157-5)
- Guedes, A. (2010). Estudo de marcadores de diagnóstico e prognóstico em gliomas
[UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO VILA REAL].
<https://www.proquest.com/openview/13ae8451ce723694a986624981c7a419/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
- International League Against Epilepsy (ILAE). (2024). The Birth of EEG.
https://www.ilae.org/files/dmfile/Epi_poster17-26_PRESS6.pdf
- Jacques Ferlay, Murielle Colombet, Isabelle Soerjomataram, Donald M Parkin,
Mariana Znaor, Arion Piñeros, & Freddie Bray. (2021). Estatísticas de
câncer para o ano de 2020: Uma visão geral. *Int J Câncer*. <https://doi.org/DOI:10.1002/ijc.33588>
- Liga Portuguesa Contra o Cancro. (2024a). Cancro do Cérebro. Diagnóstico.
<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-cerebro-diagnostico/>
- Liga Portuguesa Contra o Cancro. (2024b). Cancro do Cérebro. Estadiamento.
<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-cerebro-estadiamento/>
- Lima, F. O. (2015). *ATIVIDADE EPILEPTIFORME INTERICTAL NO AVC ISQUÊMICO: PREVALÊNCIA, VALOR PROGNÓSTICO E PADRÕES DE EFEITO BOLD*.
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ...
& Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central
nervous system: a summary. *Neuro-oncology*, 23(8), 1231-1251.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>

- Lopes, A. A., Lopes, A. C. A., Ramires, B. D., De Castro, C. V., Do Prado, M. R. M., & Tavares, R. G. (2021). Crises epilépticas associadas a tumores cerebrais / Epileptic seizures associated with brain tumors. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(5), 21303–21313. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-222>
- Marcuse, L. V., Lancman, G., Demopoulos, A., & Fields, M. (2014). Nonconvulsive Status Epilepticus in Patients With Brain Tumors. *Seizure*, 23(7), 542–547. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.003>
- Marques-Assis, L., Guenni-Bejar, D., & Faria Lins, E. J. (1969). A epilepsia nos tumores cerebrais. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 27, 31-40. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1969000100002>
- Maynard, E., Castillo, M., Bermúdez, G., & Bermúdez, E. (2019). Aspectos epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos dos tumores cerebrais metastáticos. *Revista Información Científica*, 98(4), 524–539.
- Mourad, O., Hossam, H., Zbys, F., & Ahmed, E. (2026). Rayyan—Um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. *Revisões Sistemáticas [Software]*.
- Mittal, S., Barkmeier, D., Hua, J., Pai, D. S., Fuerst, D., Basha, M., Loeb, J. A., & Shah, A. K. (2016). Intracranial EEG Analysis in Tumor-Related Epilepsy: Evidence of Distant Epileptic Abnormalities. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.028>
- Nagata, K., Gross, C. E., Geier, J. M., & Adey, G. R. (1985). Topographic Electroencephalographic Study With Power Ratio Index Mapping in Patients With Walignant Brain Tumors. *Neurosurgery*, 17(4), 613–619.
- Owolabi, L., & Akinyemi, R. (2013). Epilepsy Profile in Adult Nigerians With Late Onset Epilepsy Secondary to Brain Tumor. *Neurology Asia*, 18(1).

- Peeters, M. C. M., Dirven, L., Koekkoek, J. A. F., Gortmaker, E. G., Fritz, L., Vos, M. J., & Taphoorn, M. J. B. (2020). Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: The patients' view. *Journal of Neuro-Oncology*, 146(2), 293–301. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03373-y>
- Pereira, G. N. (2015). *Tumores Gliais Epileptogénicos*. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
- Posti, J. P., Bori, M., Kauko, T., Sankinen, M., Nordberg, J., Rahi, M., Frantzén, J., Vuorinen, V., & Sipilä, J. O. T. (2015). Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(2), 88–93. <https://doi.org/10.1111/ane.12285>
- Pupo, P. P., Pazzanese, O., & Pimenta, A. M. (1948). A eletrencefalografia nos tumores intracranianos. Considerações sobre nove casos cirurgicamente verificados. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 6(1), 1–24. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1948000100001>
- Pupo, P. P., & Pimenta, A. M. (1946). A Eletrencefalografia nos Tumores Intracranianos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 4, 373–390.
- Rasmussen, B. K., Hansen, S., Laursen, R. J., Kosteljanetz, M., Schultz, H., Nørgård, B. M., Guldberg, R., & Gradel, K. O. (2017). Epidemiology of glioma: Clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology*, 135(3), 571–579. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>
- Rossi, R., Figus, A., & Corraïne, S. (2010). Early Presentation of de Novo High Grade Glioma With Epileptic Seizures: Electroclinical and Neuroimaging Findings. *Seizure*, 19(8), 470–474. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.001>

- Seifi, J., Boulos, R. S., & Teasdall, R. D. (1978). Seizures and Brain Tumor in Neurologically Intact Adult Patients: Role of Computerized Tomography (CT Scan)t. *Henry Ford Hosp Med journal*, 26(4), 18–21.
<https://scholarlycommons.henryford.com/hfhmedjournal/vol26/iss4/4>
- Soares, A. S., Prado, O. P., Ferreira da Silva, G. J., Teixeira Macedo, H., & Nogueira Matos, L. (2018). Reconhecimento de padrões biomédicos utilizando máquinas de aprendizado profundo. *Revista de Sistemas e Computação-RSC*, 8(2).
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sharanreddy, M., & Kulkarni, P. K. (2013). Automated EEG signal analysis for identification of epilepsy seizures and brain tumour. *Journal of medical engineering & technology*, 37(8), 511-519. <https://doi.org/10.3109/03091902.2013.837530>
- Toledo, A. S., Rocha, A. L. M., Paula, L. M. D., Neves, M. O., & Meireles, V. G. (2024). EPILEPSIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 10(5), 3419–3428.
<https://doi.org/10.51891/rease.v10i5.13909>
- Trevizan, R. C., Medeiros, A. J. G., Ferreira, M. B., Medrado, A. A., & Costa, L. V. G. T. D. (2024). Tumores Cerebrais em Adultos Jovens: Avaliação Clínica e Tratamento. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 10(4), 132–142. <https://doi.org/10.51891/rease.v10i4.13452>
- Viegas, S. (2010). Tumor cerebral: Incidência, Diagnóstico e Tratamento. Universidade do Algarve: Faculdade de Ciência e Tecnologia.

- Weller, M., Van Den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., Bendszus, M., Balana, C., Chinot, O., Dirven, L., French, P., Hegi, M. E., Jakola, A. S., Platten, M., Roth, P., Rudà, R., Short, S., Smits, M., Taphoorn, M. J. B., ... Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(3), 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- Wolthuis, N., Bosma, I., Bastiaanse, R., Cherian, P. J., Smits, M., Veenstra, W., Wagemakers, M., Vincent, A., & Satoer, D. (2022). Distinct Slow-Wave Activity Patterns in Resting-State Electroencephalography and Their Relation to Language Functioning in Low-Grade Glioma and Meningioma Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 748128. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.748128>
- World Health Organization. (2024). Carga global de câncer crescendo, em meio à crescente necessidade de serviços. Lyon, França; Genebra, Suíça. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- World Health Organization. Portugal. (2022). Statistics at a glance, 2022 Top 5 most frequent cancers. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheet.pdf>