



JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA

VOLUME 18 - Nº3 - SET/DEZ, 2007



Transmissão em tempo real surpreende no XII Congresso da Academia

Ferramenta da Global Telemedicina é destaque no evento

De 14 a 18 de novembro, Brasília foi a sede do XII Congresso Brasileiro da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Foram cinco dias de atividades científicas, trocas de opinião, confraternização e atividades sociais.

Iniciativa Inovadora

O grande destaque foi a iniciativa da diretoria da **ABNC** em selar parceria com a **Global Telemedicina**, empresa especializada na transmissão via internet de eventos na área médica. Todo material trabalhado durante os cursos e palestras pôde ser transmitido em tempo real e depois retransmitido em reprises agendadas pelo website da empresa.

"Vivemos um período de mudanças rápidas e precisamos não só nos adaptar a elas, mas fazer o melhor possível para influenciá-las de uma maneira positiva e construtiva" afirma o **Dr. Luiz Aguiar**, professor do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e Presidente da Academia Brasileira de Neurocirurgia (2008-2009).

Com essa parceria, as barreiras de espaço e tempo estão sendo quebradas, tornando o acesso ao conhecimento cada vez mais rápido, prático e fácil. Para o diretor executivo da Global, **Everton Vinícius Borges**, a transmissão de eventos como esse congresso amplia horizontes, revertendo esses resultados na abertura de novas formas de patrocínio, novos contatos e parcerias.

Sobre a Telemedicina

Presente em diversos países e em numerosas áreas de especialização na assistência à saúde, a telemedicina é uma tecnologia altamente inovadora, que se destaca pela viagem da informação e não do paciente.

Pesquisa recente do grupo IBOPE/NetRatings revela que, no Brasil, cerca de 39 milhões de pessoas acessam a internet. Esses dados refletem o balanço do terceiro trimestre de 2007, incluindo todos os tipos de ambientes, tais como casas, bibliotecas, escritórios e escolas. Isso significa um aumento de 21% em relação ao mesmo período do ano passado.

Com essa crescente demanda, e a área da saúde evoluindo rapidamente, a telemedicina vem se tornando uma forte alternativa para aqueles que desejam ter e passar o conhecimento. "Como exemplo, podemos ter um grupo de médicos discutindo seus casos com colegas de outros países, ou até mesmo atendendo a casos em cidades longínquas. Tudo isso de forma bi-direcional com total interatividade", ressalta **Fabiano Bertoldi**, diretor de marketing da Global Telemedicina.

Vale ressaltar, porém, que a aplicação da arte médica, sem a necessidade da proximidade física, não exclui o contato humano das relações. A Telemedicina tem alicerce não só na tecnologia, mas principalmente no capital humano.



Os membros da ABNC poderão acessar os conteúdos do Congresso através dos websites:

www.globaltelemedicina.com.br

www.abnc.org.br



JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA

Brazilian Journal of Neurosurgery

Órgão Oficial da
Academia Brasileira de Neurocirurgia

Volume 18

Número 3

Setembro/Dezembro de 2007

EDITOR

Ápio Cláudio Martins Antunes
Porto Alegre / RS

EDITORES ASSOCIADOS

Luiz Roberto Aguiar
Curitiba / PR

Paulo Henrique Iris de Aguiar
São Paulo / SP

CONSELHO EDITORIAL

Benedito Oscar Colli (*Ribeirão Preto / SP*)
Carlos Umberto Pereira (*Aracaju / SE*)
Carolina Martins (*Recife / PE*)
Evandro Pinto da Luz de Oliveira (*São Paulo / SP*)
Hildo Cirne de Azevedo Filho (*Recife / PE*)
Jorge Wladimir Junqueira Bizzi (*Porto Alegre / RS*)
Luis Alencar Borba (*Curitiba / PR*)
Luiz Renato Mello (*Blumenau / SC*)
Manoel Jacobsen Teixeira (*São Paulo / SP*)
Oswaldo Vilela Filho (*Goiânia / GO*)
Oswaldo Inácio Tella Junior (*São Paulo / SP*)
Paulo Niemeyer Soares Filho (*Rio de Janeiro / RJ*)
Ricardo Ramina (*Curitiba / PR*)
Sebastião Gusmão (*Belo Horizonte / MG*)

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alejandra Rabadán (*Buenos Aires, Argentina*)
Antonio Daher (*Valencia, Venezuela*)
Danielle Rigamonti (*Baltimore, EUA*)
Daniel Maitrot (*Estrasburgo, França*)
Graziela Zuccaro (*Buenos Aires, Argentina*)
Howard Eisenberg (*Baltimore, EUA*)
Jacques Morcos (*Miami, Florida, EUA*)
Julio Antico (*Buenos Aires, Argentina*)
Leonidas Quintana (*Viña Del Mar, Chile*)
Marco Gonzales Portillo (*Lima, Peru*)
Marcos Tatagiba (*Tubingen, Alemanha*)
Pradeep Narothan (*Nebraska, EUA*)
René Chapot (*Limoges, França*)
Sugit Prabul (*Houston, EUA*)
Yasunori Fujimoto (*Osaka, Japão*)



Academia Brasileira de Neurocirurgia

Filiada à World Federation of Neurosurgical Societies

DIRETORIA

Biênio 2005/2007

Presidente: Marcos Masini - Brasília

Vice-presidente: Luiz Roberto Aguiar – Curitiba

Presidente eleito: José Luciano Gonçalves de Araújo - Natal

Secretário: Ana Luiza de Oliveira Machado - Brasília

Tesoureiro: José Augusto Pinheiro Rabelo - Brasília

Editor do site: Marco Antonio Herculano - Jundiaí

Editor do jornal: Ápio Cláudio Martins Antunes - Porto Alegre

Secretário auxiliar: Edson Mendes Nunes - Rio de Janeiro

CONSELHO DELIBERATIVO

Anselmo Saturnino Teixeira – Rio de Janeiro

Antonio César Azevedo Neves - Belém

Ápio Cláudio Martins Antunes – Porto Alegre

Durval Peixoto de Deus – Goiânia

Carlos Tadeu Parisi de Oliveira - São Paulo

Edson Mendes Nunes – Rio de Janeiro

Evandro Pinto da Luz Oliveira – São Paulo

Gervásio de Britto Mello Filho - Belém

Hélio Ferreira Lopes – Rio de Janeiro

Hildo Rocha Cime Azevedo Filho - Recife

João Mairton Pereira de Lucena – Fortaleza

José Arnaldo Motta de Arruda - Fortaleza

Luiz Roberto Aguiar – Curitiba

Paulo Henrique Pires de Aguiar – São Paulo

Sebastião Natanael Silva Gusmão – Belo Horizonte

SECRETARIA PERMANENTE

Secretário geral: Hélio Ferreira Lopes – Rio de Janeiro

SEDE PRÓPRIA

Rua da Quitanda, 159, 10º andar, Centro

22011-030 – Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Telefax: (21) 2233-0323

E-mail: abnc@openlink.com.br

Índice / Contents

Artigos Originais

- Estudo exploratório da administração intranasal do monoterpeno álcool
perílico em pacientes com glioma recidivante 07**
*Clóvis Orlando da Fonseca, Cerli Rocha Gattass, Rafael Linden, Maria da Gloria Carvalho,
Débora Futuro, Thereza Quirico-Santos*
- Macroadenomas de hipófise com extensão supraselar: resultados quirúrgicos
em 30 casos operados por via endonasal transesfenoidal..... 23**
Alvaro Campero
- Análise morfométrica do eixo e suas relações com a fixação transarticular
C1-C2 por meio de parafusos..... 30**
*Max Franco de Carvalho, Carlos Umberto Pereira, Ricardo Ferreira Leite,
João Tiago Silva Monteiro*
- Investigação neuropsicológica pré-operatória em pacientes com glioma de
baixo grau 35**
*Maria Carla da Silva, Eliane Correa Miotto, Mara Cristina Souza de Lucia,
Paulo Henrique Pires de Aguiar*

Artigos de Revisão

- Edema peritumoral em meningiomas: O que há de novo? 40**
*André Simis, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Pedro Augusto Santana Junior,
Clemar Corrêa da Silva*

Relatos de Caso

- Abordagem Transbasal para o Manejo de Afecções da Base do Crânio e
Craniofaciais..... 50**
Carlos Eduardo Da Silva, Rodrigo Mendonça, Vinicius Borges Soares, Cleiton Peron
- Reporte de un caso: Quiste epidural lumbar 56**
Miguel Barboza, Diana Rojas, Katherine Escocoe, Raúl Bonilla

- Eventos Científicos 59**



Jornal Brasileiro de Neurocirurgia

O *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia* é o órgão oficial da Academia Brasileira de Neurocirurgia e propõe-se a publicar artigos sobre Neurocirurgia e todas as ciências afins. Assim, trabalhos inéditos, sob a forma de artigos originais, resumo de teses, apresentação de casos ou notas técnicas poderão ser aceitos, desde que não tenham sido enviados para publicação em outro periódico.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português, com resumo em inglês, incentivando-se a publicação de artigos em língua inglesa ou espanhola. Todo e qualquer trabalho poderá receber modificações, para que se adapte à estrutura geral do *Jornal*. Os artigos que não se enquadrarem nas normas ou que não forem adequados às necessidades editoriais do *Jornal* serão devolvidos ao(s) autor(es), para que proceda(m) às adaptações necessárias.

Os artigos deverão ser enviados de preferência por e-mail, mas serão aceitos em CD ou DVD e poderão ser utilizados os editores de texto Word, devendo ser enviadas também uma via de texto original.

A estruturação do artigo deverá obedecer à seguinte orientação:

- a) página-título, na qual constem o título do artigo, nome completo do(s) autor(es) e da instituição onde o trabalho foi realizado;
- b) página constando a sinopse estruturada do trabalho (objetivo, métodos, resultados e conclusão), com, no máximo, 200 palavras, transmitindo a idéia geral da publicação, seguida por um "Abstract", que deve incluir: objective, methods, results, and conclusion;
- c) corpo do artigo;
- d) referências bibliográficas, dispostas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, numeradas arábica e consecutivamente para efeito de citação no texto, de acordo com as normas Vancouver. Comunicações pessoais e trabalhos em preparação poderão ser citados no texto, mas não constarão das referências.

Artigos de periódicos

Schramm VL, Myers EN, Maroon JC. Anterior skull base surgery for benign and malignant disease. *Laryngoscope*. 1979; 89(2):1077-91.

Netterville JL, Jackson CG, Schramm VL, Myers EN, Maroon JC, Petersen R et al. Anterior skull base surgery for benign and malignant disease. *Laryngoscope*. 1980; 90(2):107-11.

Livros

Donald PJ, editor. *Surgery of the skull base*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Capítulos de livros

Netterville JL, Jackson CG. Reconstruction of the skull base with regional flaps and grafts. In: Donald PJ, editor. *Surgery of the skull base*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 623-39.

Dissertações e teses

Marutinho AF. Alterações neurológicas em portadores de meningiomas. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. 2003.

Trabalhos apresentados em congressos, simpósios, encontros, seminários e outros

Petersen R, Grundman M, Thomas R, Thal L. Use of titanium mesh for reconstruction of large anterior cranial base defects; 2004 July; United States, Philadelphia; 2004.

Artigos em periódicos eletrônicos

Boog MCF. Construção de uma proposta de ensino de cirurgia de retólho. *Rev Bras Neuro* [periódico eletrônico] 2002 [citado em 2002 Jun 10];15(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/rn>.

Textos em formato eletrônico

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da saúde: assistência médico-sanitária. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em: 5/2/2004.

Os artigos serão classificados em quatro tipos: artigos originais, relatos de casos, artigos de revisão e notas breves.

Sugestão para elaboração do corpo de cada artigo:

Artigos Originais

- introdução
- material e métodos
- resultados
- discussão

Relato de Casos

- introdução
- apresentação do caso
- discussão

Artigos de Revisão

- introdução
- apresentação do assunto

As ilustrações, para o caso de fotos ou exames por imagem, devem ser enviadas em arquivo com extensão JPEG, nomeadas com a indicação de sua entrada no texto (exemplo, Meningioma Fig1.jpeg), com resolução 300 dpi, evitar enviar as imagens inseridas no arquivo de Word ou Power Point, pois perdem a qualidade. Tabelas, algoritmos e gráficos podem ser inseridos no arquivo do texto ou em arquivo Power Point.

Os artigos deverão ser enviados ao Editor-chefe, Dr. Ápio Antunes, Rua Luciana de Abreu, 471, cj. 308 – 90570-060, Porto Alegre, RS – Telefax: (51) 3222-5760.

End. eletrônico: apioantunes@gmail.com

apioantunes@hotmail.com

Estudo exploratório da administração intranasal do monoterpeno álcool perílico em pacientes com glioma recidivante

Clóvis Orlando da Fonseca¹
 Cerli Rocha Gattass²
 Rafael Linden³
 Maria da Gloria Carvalho⁴
 Débora Futuro⁵
 Thereza Quirico-Santos⁶

SINOPSE

Objetivo: Conduzimos estudo de fase I/II para avaliar atividade antitumoral do álcool perílico (AP) por via inalatória em pacientes com gliomas recidivantes.

Pacientes e Métodos: Trinta e sete pacientes com glioma recidivante após tratamento convencional foram matriculados, dos quais 29 com glioblastoma (GBM), 5 com astrocitoma anaplásico (AA) e 3 com oligodendroglioma anaplásico (OA). O objetivo foi determinar a sobrevida livre de progressão no 6º mês e a toxicidade do AP administrado 4 vezes ao dia em pacientes refratários ao tratamento convencional.

Resultados: Os resultados mostraram no 6º mês de tratamento, resposta parcial em 1 paciente (3,4%) com GBM e 1 paciente (33,3%) com OA; doença estável em 13 pacientes (44,8%) com GBM, 3 pacientes (60%) com AA e 1 paciente (33,3%) com OA; progressão da doença em 15 pacientes (51,7%) com GBM, 2 pacientes (40%) com AA e 1 paciente (33,3%) com OA. A sobrevida livre de progressão (somatório de resposta parcial e doença estável) foi de 48,2% para pacientes com GBM, 60% para pacientes com AA e 66,6% para pacientes com OA.

Conclusão: O presente trabalho mostrou pela primeira vez, que a administração intranasal de um inibidor da transdução do sinal, álcool perílico, é uma estratégia segura, não invasiva, de baixo custo, e a regressão do volume tumoral em alguns pacientes é sugestivo de atividade antitumoral.

Palavras-chave: Álcool perílico, gliomas, administração intranasal

ABSTRACT

Exploratory study of monoterpene perillyl alcohol intranasal administration in patients with recurrent gliomas.

Objective: A phase I/II study to evaluate the antitumoral activity of perillyl alcohol (POH) intranasal delivery in patients with recurrent gliomas was conducted.

Patients and Methods: Thirty-seven patients with recurrent gliomas after standard therapy were enrolled, of whom 29 presented with glioblastoma (GBM), 5 with anaplastic astrocytoma (AA), and 3 with anaplastic oligodendroglioma (AO). The objective was to determine progression-free survival at 6 months and the safety for POH in a 4 x daily schedule in patients who failed conventional treatment.

Results: After 6 months of treatment the following was observed: Partial Response: 3.4% (n=1) with GBM and 33.3% (n=1) with AO; Stable Disease: 44.8% (n=13) with GBM, 60% (n=3) with AA and 33.3% (n=1) with AO; Progressive Course: 51.7% (n= 15) with GBM, 40% (n=2) with AA and 33.3% (n=1) AO. The progression free survival (sum of partial responses and stable disease) was 48.2% for patients with GBM, 60%, for AA patients and 66.6% for AO patients.

Conclusion: The present work indicates, for the first time, that intranasal administration of the signal transduction inhibitor, perillyl alcohol, is a safe, non-invasive, low cost treatment and that regression of tumor size in some patients is suggestive of antitumoral activity.

Key-words: perillyl alcohol, gliomas, intranasal administration

- 1 Serviço de Neurocirurgia do Hospital Universitário Antonio Pedro (UFF)
- 2 Laboratório de Imunologia Celular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ)
- 3 Laboratório de Neurogênese do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ)
- 4 Laboratório de Expressão Gênica do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ)
- 5 Faculdade de Farmácia, (UFF)
- 6 Departamento de Biologia Celular & Molecular do Instituto de Biologia (UFF)

Enviado para publicação em novembro de 2007. Aceito em dezembro de 2007.



INTRODUÇÃO

O câncer resulta de alterações intracelulares que levam geralmente à perda do controle da proliferação e/ou desregulação dos mecanismos de morte celular. As estratégias terapêuticas (convencionais) utilizadas na atualidade que visam a erradicação do tumor são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A quimioterapia baseia-se na aplicação de compostos que levem à inibição do crescimento ou à morte da célula cancerosa. Porém, a capacidade das células tumorais em evadir a morte celular e sua resistência à quimioterapia, constitui um desafio para a clínica. Por esse motivo existe um grande interesse na identificação de novos compostos que sejam efetivos no tratamento de pacientes que não respondem aos quimioterápicos disponíveis¹². Os conhecimentos de genômica estão permitindo o desenvolvimento de uma nova área – a farmacogenômica, onde abordagens terapêuticas utilizando compostos farmacêuticos serão dirigidas às necessidades individuais^{43, 59}.

BIOLOGIA MOLECULAR DOS GLIOMAS PRIMÁRIOS

A proliferação celular incontrolada, migração, angiogênese e ausência de apoptose estão entre os processos biológicos determinando o caráter agressivo e grande dificuldade de tratamento. Conhecimento de genômica e experimentos em modelos animais apontam para distinções entre os diferentes graus dos astrocitomas como reflexo de alterações genéticas específicas^{67, 117}. Os eventos moleculares seriam responsáveis pela promoção, progressão da malignidade tumoral, conduzindo a fenótipos de baixa gradação a categorias mais elevadas¹¹⁷.

ASPECTOS GERAIS DA BIOLOGIA MOLECULAR DOS TUMORES - PROTEÍNA RAS

A proteína Ras desempenha função importante na transdução do sinal e está superexpressa em diversos cânceres humanos¹⁴. As versões mutantes do proto-oncogene ras são encontradas em diferentes tumores humanos: pulmão, colon, mama, próstata, bexiga, neuroblastoma, fibrosarcomas, teratocarcinomas. As mutações causam mudanças na sequência de aminoácidos em uma das três posições -12, -59 ou -61. Essas mutações são consideradas ativadores dominantes da divisão celular, porém as mutações em ras e outros proto-oncogenes celulares são raramente herdadas da linhagem germinativa¹⁰⁷. A grande maioria ocorre espontaneamente nas células somáticas durante o curso das divisões^{13, 17, 19}.

A sinalização das vias de ativação mitogênica é iniciada quando um fator de crescimento se associa a um receptor de superfície como o receptor de proteína tirosina, liberando fosfato e

estimulando a junção da Ras com a membrana plasmática da célula¹³. Esta associação impulsiona a ativação da cascata das quinases: serina-treonina quinases (RAF) e quinases ativadas por mitógeno (MEK e MAPK), promovendo a fosforilação dos fatores de transcrição e modulando a expressão de uma extensa série de genes envolvidos na divisão celular e sobrevivência da célula (Figura 2). As mutações ou alterações na expressão de cada molécula dessa via influenciam diretamente a iniciação e a progressão do processo neoplásico^{77, 78, 79}.

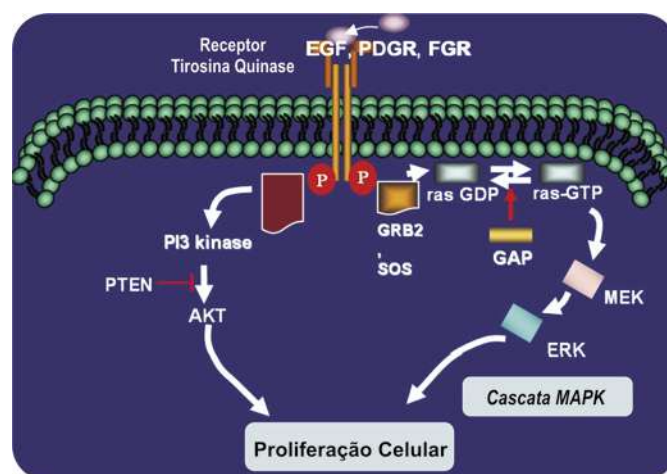
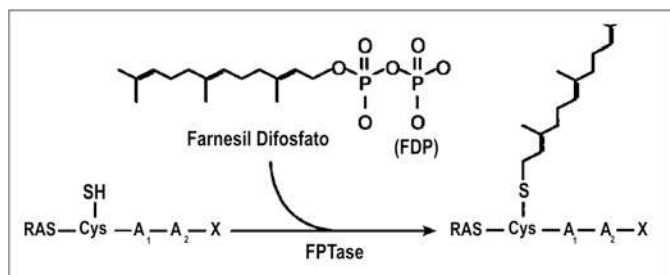


Figura 2 – Ativação da cascata das cinases: serine/threonine kinase (RAF), serine-threonine protein kinases (MEK) e mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Pan J. et al., 2005).

A proteína Ras funciona como iniciadora de outras reações em cadeia para transdução do sinal, incluindo a ativação das proteínas quinases fosfatidilinositol (PI) e proteína quinase C (PK-C). A Ras também induz a expressão do gene *MDM2*, cuja proteína atua inibindo a atividade supressora tumoral da proteína p53 e reduzindo assim a capacidade de a proteína p53 induzir apoptose nas células tumorais⁸⁸. A proteína Ras, traduzida como resultado da expressão do gene *ras*, é funcional após sofrer modificação (isoprenilação) numa reação catalisada pela enzima hidroximetilglutaril-coenzima-A redutase (HMG redutase), permitindo o ancoramento da região hidrofóbica à membrana plasmática^{19, 25}. Outra importante modificação é a farnesilação (Quadro 4) mediada pela farnesil transferase (FP-Tase), pois permite a sua ancoragem à superfície interna da membrana plasmática⁸⁸. Devido à excessiva ativação da Ras em um grande número de neoplasias, a inibição da sua ação é agora considerada uma importante meta no desenvolvimento de estratégias terapêuticas⁹⁷.



Quadro 4 – Farnesilação da proteína ras. A enzima farnesiltransferase (FPTase) catalisa a adição do grupo farnesil à cisteína localizada a três aminoácidos da região carboxy terminal da cadeia polipeptídica. (Rowinsky E.K. et al., 1999).

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR E O DESENVOLVIMENTO TUMORAL

Existem evidências que a via da p21-Ras pode contribuir para o desenvolvimento tumoral. A excessiva ativação pode ocorrer diretamente como resultado da mutação e/ou superexpressão da oncoproteína, ou indiretamente devido à falta de regulação da função p21-Ras GAPs (*GTPase Activating Proteins*) e p21-Ras GEFs (*Guanine-nucleotide-Exchange Factors*), ou ainda em decorrência de alterações em outras proteínas oncogênicas que sinalizam via p21-Ras¹⁴. A ativação da cascata da MAP quinase (MAPK) induz a proliferação em células normais e transformadas¹⁹, contribuindo indiretamente para transformação neoplásica induzida pela falta de regulação de moléculas sinalizadoras. Essa oncoproteína representa um substrato direto aos vários fatores de crescimento (EGF, PDGF) e seus receptores afins, de modo que a superexpressão desses mitógenos resulta na alteração funcional das vias de sinalização da p21-Ras¹⁴. As funções anômalas resultantes da mutação da p21-Ras estão diretamente associadas à sua presença em 30% das neoplasias humanas¹⁴.

A descoberta da Ras mutante como um oncogene associado às transformações malignas data de 1964, quando Harvey⁵⁵ pela primeira vez relatou que H-Ras induzia o desenvolvimento de câncer em ratos. Posteriormente, Kirsten e Mayer⁶⁰ demonstraram que K-Ras causava alterações morfológicas oncogênicas em murinos. Desde então tem aumentado o entendimento sobre o mecanismo pelo qual a p21-Ras leva a tumorigênese. A mutação do gene *ras* varia entre os diferentes tipos de tumores, sendo considerada uma alteração genética frequentemente associada com o desenvolvimento de inúmeros tumores humanos: carcinoma de tireóide¹¹³, hepático⁶⁸, gástrico⁸⁰, esofágico⁷, câncer colorretal⁹⁵. Estudos em fragmentos cirúrgicos e materiais de autópsia de pacientes com adenocarcinoma pancreático mostram que o grau de mutação da Ras varia (75 a 90%) estando exclusivamente presente no códon 12¹⁷. Nos tumores pulmonares, em particular adenocarcinoma brônquico¹, a ativação mutacional da p21-Ras parece ser um importante fator

do desenvolvimento, sendo de 30% a incidência de mutação da K-Ras no códon 12⁸⁵. Na leucemia mieloide crônica a frequência da mutação pontual da p21-Ras, que é de 80%, também pode estar associada com a progressão da doença⁹⁶. A mutação desse oncogene parece prever a susceptibilidade para o desenvolvimento tumoral em numerosos tecidos humanos, sendo considerado um fator determinante da malignidade do tumor.

ATIVAÇÃO DA P21-RAS E A PROGRESSÃO DOS GLIOMAS DE ALTO GRAU

Estudos genéticos sugerem que as mutações em genes específicos e aberrações cromossômicas estão envolvidas na progressão tumoral dos GBM^{102, 104}. De fato, 45% dos GBM apresentam alterações em *TP53* e no cromossomo 17, e 40% apresentam amplificação do gene *EGFR*⁵⁶. Os gliomas de alto grau mostram presença muito baixa de p21-Ras mutada³⁸, porém alguns estudos mostram ativação exacerbada dessa oncoproteína^{36, 51}. Embora os GBM não apresentem mutação em *ras*, é muito elevada a expressão de receptores EGFR e PDGFR¹¹¹ o que causa ativação da tirosina quinase e sinalização da Ras². Outros estudos mostram que a Ras-GTP está ativada em amostras de GBM humano, quando comparadas com tecido cerebral normal^{36, 39}. Os mecanismos da hiperativação da p21-Ras nos gliomas de alto grau parecem envolver tanto a sua ativação direta como ser decorrente da expressão exacerbada⁹². A ativação indireta deve-se à expressão aumentada dos fatores de crescimento e seus receptores afins, elementos constitutivos das vias de sinalização³⁸. Existem evidências mostrando que, em comparação com tecido cerebral normal, a expressão da Ras (N-Ras, H-Ras e K-Ras) está aumentada nas células dos gliomas de alto grau, sugerindo que a expressão aumentada está diretamente relacionada com a atividade proliferativa, malignidade e progressão dos tumores gliais^{49, 84, 91, 92}. Contudo, em amostras de astrocitomas grau I, os oncogenes N-Ras e H-Ras não estavam presentes, mas sua expressão estava muito aumentada (43%) nos astrocitomas grau II e III e um aumento ainda maior (71%) nos GBM, sugerindo uma associação da p21-Ras com a progressão dos gliomas¹⁰³. Interessante observar que existe diferença entre a expressão de N-Ras entre GBM recidivante e GBM inicial, enfatizando a relação entre a expressão elevada de Ras e malignidade tumoral¹⁰³. Neste contexto podemos sugerir que a expressão da Ras seria um indicador de refinamento para classificar os gliomas em função de seu comportamento biológico.

Anormalidades nas vias de transdução do sinal tem papel importante na patogênese dos astrocitomas e na sua progressão para GBM, caracterizando estes tumores pela expressão aumentada de PDGF, EGF e respectivos ligantes PDGFR e EGFR^{37, 51, 89}. A estimulação do PDGFR e do EGFR induz a fosforilação do adaptador de proteína Shc e sua associação com Grb2 proteí-



nas que exercem função central na sinalização dos receptores (tirosina quinases), sugerindo um mecanismo pelo qual a via mitogênica da Ras pode ser ativada nas células dos gliomas malignos humano^{37, 51}. Este processo pode levar ao estado de ativação funcional excessiva desta oncoproteína semelhante ao cenário encontrado nas células que expressam mutação da *ras*. Em conjunto, esses estudos sugerem que a aplicação de estratégias terapêuticas seletivamente direcionadas para neutralizar alterações epigenéticas na regulação da via de transdução do sinal da p21-Ras, podem ser promissores bloqueadores da proliferação anômala dos gliomas malignos⁸².

P21-RAS E A MORTE CELULAR PROGRAMADA

Apoptose é um processo ativo mediado por uma cascata de eventos moleculares envolvendo receptores de membranas e proteínas citoplasmáticas¹¹⁸. O termo apoptose define um programa de morte celular com característica morfológica e bioquímica distinto da necrose. Na apoptose ocorre degradação da cromatina nuclear em fragmentos internucleossomais e perda do volume celular associado à desorganização da citoarquitetura. A fase inicial deste processo é caracterizada pela redistribuição de fosfatidilserina, um fosfolípido importante na integridade da membrana celular, na perda do potencial da membrana mitocondrial e da função de controle lisossomal⁷³. A ativação das caspases marca a entrada da célula em um processo sem retorno, no qual endonucleases são ativadas e a célula se desintegra em corpos apoptóticos¹¹⁸. Fisiologicamente, a apoptose assegura um equilíbrio entre proliferação e morte celular, desempenhando um papel regulador no controle das populações celulares. A perda deste equilíbrio pode levar ao surgimento de doenças degenerativas por promoção de apoptose excessiva (ex: doença de Alzheimer) ou de doenças proliferativas como o câncer, quando grupos de células se tornam resistentes a apoptose⁹³. A resistência generalizada das células tumorais à indução de morte celular programada é um determinante importante na resistência baseada nas alterações específicas da interação droga/alvos moleculares^{3, 50}.

Além da sua função no desenvolvimento de diversas neoplasias e no estabelecimento de fenótipos malignos, a p21-Ras parece estar envolvida na regulação e na iniciação do processo de apoptose⁸¹. É importante salientar que a ativação excessiva da p21-Ras, decorrente da mutação ou estimulação mitogênica excessiva pode interferir na indução da morte celular programada nas células normais e transformadas⁶⁵. Neste contexto, formula-se a hipótese que a inibição da p21-Ras poderia ser uma abordagem não só para bloquear a proliferação, mas também um meio para induzir a morte de células tumorais⁸. De fato, alteração na regulação da atividade da p21-Ras pela retirada de fatores de crescimento induziu morte celular por apoptose em células tireóide transformadas, mas não nas célu-

las normais do mesmo tecido³³. Resultados semelhantes foram observados com a inibição direta da H-Ras funcional por uma H-Ras mutante, resultando em apoptose de linhagens celulares de leucemia crônica⁹⁰. Além disso, a exposição de células de linhagens de gliomas de alto grau durante períodos prolongados com inibidores da p21-Ras tem efeito antiproliferativo e induz apoptose¹⁵.

INIBIÇÃO DA P21-RAS: ABORDAGEM TERAPÊUTICA DOS GLIOMAS DE ALTO GRAU

Inúmeras abordagens têm sido empregadas visando inibir a via de transdução do sinal da p21-Ras em experimentos *in vitro* e *in vivo*^{54, 64}. Por exemplo, a inibição da HMGR e FTase bloqueia a transdução do sinal mediada pelas tirosinas quinases, com a p21-Ras selvagem, mas funcionalmente alterada⁷⁸. Esta abordagem pode ser uma estratégia efetiva para o tratamento dos gliomas malignos, que não apresentam mutação da Ras, mas exibem níveis excessivos de sinalização mediada por fatores de crescimento^{58, 111}. De fato, linhagens celulares de GBM (U-87, U-737, U-138, U-343 e U-118) são bastante afetadas em seu potencial proliferativo por inibidores da farnesiltransferase (L-739, 749, L-744, 832 e BMS-191563)^{49, 51} apesar da ausência de mutação do oncogene *Ras*. A inibição da oncoproteína p21-Ras causa redução da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), outro importante fator na progressão dos GBM³⁹. Esses dados sugerem que resultados semelhantes em linhagens celulares de gliomas malignos⁸³ devem ser obtidos com compostos como o monoterpeno álcool perfílico que atuam inibindo a isoprenilação e farnesilação da p21-Ras.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS

Os agentes citostáticos usados em terapias anti-neoplásicas inibem a proliferação das células tumorais, enquanto os agentes citotóxicos induzem a morte celular por diversas vias: autofagia, mitose aberrante (“*catástrofe mitótica*”), necrose e apoptose. O processo autofágico envolve a formação de um autofagossoma a partir da união de elementos do retículo endoplasmático, lisossoma e aparelho de Golgi. Uma vez formado o autofagossoma, este engloba e elimina várias organelas intracelulares. A autofagia está relacionada ao resgate de uma situação de injúria celular leve que pode evoluir para apoptose³. *Catástrofe mitótica* é um tipo de morte celular causada por mitose aberrante. Nas células somáticas normais, a fase M do ciclo celular envolve dois processos: mitose e citocinese. O ponto de checagem G2 do ciclo celular é responsável pelo bloqueio da mitose quando o DNA está sujeito por muito tempo à injúria. O dano ao DNA ativa uma série de moléculas que podem levar à parada do ciclo celular, reparo do DNA ou apoptose. Contudo se o ponto de checagem G2 estiver alterado, a célula pode entrar em mitose prematuramente, antes da replicação do

DNA estar completa, ou o dano no DNA ter sido reparado⁶⁶. A mitose aberrante refere-se a um tipo de morte celular associado à formação de células gigantes micronucleadas que possuem cromossomos não condensados, sendo morfológicamente distinto de apoptose, necrose e autofagia³.

A necrose, como resultado passivo da injúria celular, além da vacuolização e degeneração de organelas, leva à lise devido a alteração osmótica e rompimento da membrana celular. A necrose geralmente é consequência de uma condição patológica como infecção, inflamação e isquemia⁷⁵. O trauma resultante leva à falha das vias fisiológicas normais, essenciais para a manutenção da homeostase celular. Estudos recentes mostram que a necrose pode ser disparada por processos ativos como a ativação excessiva de PARP (*poli-ADP Ribose Polimerase*), importante elemento do sistema de reparo¹⁰⁶. A apoptose, que durante muito tempo foi considerada sinônimo de morte celular programada, é uma das principais modalidades de morte celular que não dispara processos inflamatórios, muito comuns no caso de necrose. A investigação do mecanismo de ação de novos quimioterápicos deve incluir o estudo de seu efeito sobre eventos centrais do processo apoptótico como a ativação de caspases⁶¹, a alteração do potencial mitocondrial³², a modulação de fatores que interferem no processo apoptótico: atividade das proteínas quinases, de proteínas inibidoras de apoptose (IAPs)⁷², a expressão de genes pro e anti-apoptóticos e a produção de radicais oxidativos²³.

TOXICIDADE DOS QUIMIOTERÁPICOS

A maioria das drogas anti-neoplásicas apresenta toxicidade que afeta vias metabólicas fundamentais tanto para a célula tumoral como para células normais. As células normais que se dividem ativamente (ex: hematopoiéticas, epiteliais da mucosa), são sensíveis aos efeitos citotóxicos dos quimioterápicos. O mecanismo de ação não seletivo e o baixo índice terapêutico desses agentes resultam em um alto potencial de toxicidade quando administrados em doses mais elevadas⁵⁹. A toxicidade aguda comum para muitos quimioterápicos inclui mielossupressão (leucopenia, anemia), vômito, náusea, alopecia, mucosite, anormalidades da função hepática, reações alérgicas, cutâneas e ulceração subcutânea quando ocorre o extravasamento destes agentes. Muitos quimioterápicos apresentam toxicidade em órgão ou tecidos específicos, como: cardiotoxicidade associada com as antraciclina; cistite hemorrágica associada à ciclofosfamida; neuropatia periférica com vincristina, cisplatina e paclitaxel; nefrotoxicidade e ototoxicidade da cisplatina; coagulopatia com L-asparaginase. Muitas das toxicidades tardias são cumulativas (ocorrem após múltiplas doses), e em alguns casos elas não são completamente reversíveis (ex: cardiotoxicidade pelas antraciclina). A identificação das principais alterações moleculares envolvidas no processo neoplásico possibilita ela-

boração de estratégias terapêuticas dirigidas mais específicas⁵⁹. As terapias alvo-direcionadas prometem significativos avanços no tratamento dos tumores cerebrais malignos através do desenvolvimento de agentes mais específicos, menos tóxicos, menos indutores de resistência e, portanto mais efetivos.

PRODUTOS NATURAIS COMO FONTE DE NOVOS QUIMIOTERÁPICOS

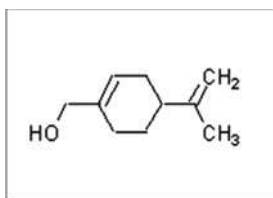
A quimioterapia isoladamente ou em associação à radioterapia não tem mostrado aumento significativo na sobrevida dos pacientes. As principais famílias de drogas utilizadas no tratamento adjuvante do astrocitoma são: 1- nitrosurêias: nimustina (ACNU), carmustina (BCNU), lomustina (CCNU); 2- agentes alquilantes: procarbazona, temozolomida; 3- alcalóides: vincristina; 4- compostos platínicos: carboplatina, cisplatina; 5- inibidores da topoisomerase I: topotecano, irinotecano. A pouca eficiência da quimioterapia no tratamento dos tumores do SNC deve-se em grande parte à baixa penetração dos fármacos no tecido cerebral, assim como pela indução de resistência primária ou adquirida aos diferentes quimioterápicos⁶⁹. Portanto novas estratégias terapêuticas para abordagem desses tumores fazem-se necessárias.

Existe mais de uma centena de drogas derivadas de plantas (fitoterápicos), hoje em uso clínico, que foram descobertas graças ao estudo químico dirigido para a busca de princípios ativos. Após o isolamento de importantes princípios ativos de espécies vegetais, como por exemplo, a morfina, os glicosídeos cardiotônicos, a quinina e agentes anti-cancerígenos (alcalóides da vinca, podofilotoxinas, taxol) foram criados vários programas de triagem para avaliação das potencialidades das plantas para fins terapêuticos²⁴. Desde 1960, o Instituto Nacional de Câncer (NCI) dos Estados Unidos, vem desenvolvendo um programa de triagem de plantas, objetivando o isolamento de substâncias com atividade tumoricida²⁴. Os compostos naturais atuam inibindo a proliferação de células transformadas normalizando a atividade dos sinais envolvidos no crescimento celular tais como: instabilidade genética; expressão anormal de genes; transdução anormal de sinal, comunicação intercelular anormal e angiogênese, sem destruir as propriedades estruturais das células normais¹².

Os terpenos são exemplos de compostos naturais com propriedades anti-mitóticas¹³. Terpenos são hidrocarbonetos formados por unidades isoprênicas, sendo classificados em monoterpenos (10 átomos de carbono), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), triterpenos (30 átomos de carbono) e tetraterpenos (40 átomos de carbono). Os monoterpenos são encontrados principalmente nos óleos essenciais de frutas e vegetais, e representam uma nova classe de agentes terapêuticos com atividade citotóxica por causarem a regressão de tumores mamários, pancreáticos, hepáticos, de cólon e prostáticos¹³. O álcool



perílico (Quadro 5) é um monoterpene monocíclico hidroxilado que apresenta efeitos antitumorais em uma variedade de modelos experimentais^{53, 70}. Possui atividade anti-angiogênica e pró-apoptótica, interferindo nas vias de sinalização mediadas pelo oncogene Ras e MAPKs^{9, 10, 25, 83}. Estudos do nosso grupo evidenciaram atividade anti-proliferativa em células de glioblastoma multiforme^{41, 46, 47} e eficácia clínica em gliomas malignos^{45, 48}. Dados recentes do nosso grupo mostram que o AP é capaz de induzir diferenciação de células de adenocarcinoma de pulmão humano, sugerindo que o AP pode estar atuando através da inibição da fosforilação da quinase ERK (*extracellular regulated kinase*) uma proteína envolvida na cascata de transdução de sinal através de membrana⁴⁴.



Quadro 5 – Fórmula estrutural do álcool perílico.

Em estudo clínico de fase I, o AP foi administrado sem interrupções, 4 vezes ao dia por via oral num grupo de 21 pacientes adultos com tumores sólidos avançados⁴. As doses variaram de 4.500 a 11.000 mg/m² por dia com a Dose Máxima Tolerada (DMT) de 8.400 mg/m²/dia, porém os pacientes apresentaram náusea e vômitos como efeitos de toxicidade da dose, sem evidência de atividade antitumoral. Outro estudo de fase I com administração diária em 4 doses continuamente em ciclos de 28 dias, mostrou resultados semelhantes⁵. Um outro estudo, de fase II foi realizado em 43 pacientes com neoplasias sólidas avançadas, utilizando o esquema de administração diária: 4 doses durante 14 dias consecutivos e 14 dias de intervalo com doses variando de 1.200 a 2.000 mg/m² por dose. As principais toxicidades foram náuseas, vômitos, fadiga e hipocalcemia⁷¹. Fundamentado nesses dados e em experimentos prévios do grupo^{41, 46, 47, 100} utilizando linhagens celulares GBM murino e humano e células de explante de GBM em que o AP apresenta efeito anti-tumoral, iniciamos o estudo clínico de fase I / II do AP administrado por via inalatória em pacientes com gliomas malignos.

ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE PRINCÍPIO ATIVO

Medicamentos aplicados por via nasal exercem sua ação no trato respiratório superior, podendo atuar na região das fossas nasais, faringe ou laringe. A intensidade da resposta terapêutica sistêmica obtida por essa via deve-se à elevada vascularização da mucosa nasal, a sua extensa superfície, em torno

de 150 cm², e por não ocorrer o efeito de primeira passagem hepática⁷⁶. As preparações nasais de uso tópico geralmente visam a obtenção de efeito de vasoconstricção, anti-inflamatório ou anti-infeccioso. O interesse da utilização dessa via para efeito sistêmico aplica-se, sobretudo, a moléculas sensíveis às enzimas do trato gastrointestinal, como as proteínas e os peptídeos, difíceis de serem administradas por via oral⁷⁶. O uso de vias de administração medicamentosa como a parenteral (subcutânea, intramuscular e intravenosa) tem mostrado ser desconfortável aos pacientes, por exigir freqüentes administrações do medicamento, comprometendo a sua adesão ao tratamento. A fim de contornar esse inconveniente, a via intranasal tem sido investigada como alternativa para aplicação de princípios ativos como insulina, progesterona, metoclopramida, propranolol, dihidroergotamina, desmopressina, atropina, vitamina B12⁷⁶. Estudos clínicos mostram um aumento de seis vezes na concentração sanguínea, o dobro da velocidade de absorção e um aumento de 2,5 vezes nas quantidades mensuráveis de vitamina B12 até 48 horas após sua administração¹⁰⁸. Entre as vantagens da administração nasal podemos citar: método rápido, confortável e não invasivo; a rica vasculatura e alta permeabilidade da mucosa nasal acentuam a absorção do agente terapêutico; ultrapassa a BHE reduzindo exposição sistêmica do SNC a efeitos colaterais sistêmicos; não requer nenhuma modificação do agente terapêutico; proporciona aplicação de drogas combinadas; os níveis sistêmicos e a atividade farmacológica são alcançados rapidamente e com poucos efeitos colaterais e baixo custo. Numerosos princípios ativos podem ser preparados na forma de soluções ou suspensões nasais¹⁸. Alguns princípios ativos são suficientemente voláteis e podem ser conduzidos ao nariz por meio de um inalador (nebulizador). Os princípios ativos lipofílicos de baixo peso molecular são bem absorvidos na mucosa nasal através da via transcelular (transporte através da membrana). No caso de princípios ativos hidrofílicos, como peptídeos e proteínas, o fator importante para sua absorção parece ser a massa molar. A biodisponibilidade desses princípios ativos é inversamente proporcional à massa molar: moléculas menores são rapidamente absorvidas, enquanto moléculas de massa molar maior têm biodisponibilidade menor. Isso sugere um mecanismo de absorção por difusão, através dos poros aquosos da mucosa nasal⁹⁴.

PACIENTES E MÉTODOS

PACIENTES

A coorte composta por 37 pacientes matriculados no Hospital Universitário Antonio Pedro – UFF e referenciados de outros

serviços, com diagnóstico comprovado de glioma maligno recidivante estavam em acompanhamento clínico no ambulatório do Serviço de Neurocirurgia. Os pacientes foram selecionados de acordo com critérios de elegibilidade necessários para a inclusão no estudo. Todos os pacientes foram amplamente esclarecidos dos protocolos de estudo, inclusive sendo disponibilizados os documentos de autorização do estudo pelo comitê de ética (UFRJ, CONEP). O consentimento livre e informado foi lido pelo investigador ao paciente e/ou seu familiar responsável e a anuência formalizada pela assinatura do documento de consentimento livre e informado (Anexo II), fornecido pela equipe de investigadores. O projeto foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) com registro número (CONEP 9681 nº 25000.009267/2004-25 aprovado em Julho de 2004).

CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com glioma maligno recidivante com idade entre 20 e 70 anos e Karnofsky ≥ 70 , independentemente do gênero, etnia e tempo de recidiva do tumor. Como critérios de elegibilidade foram considerados: paciente ter sido submetido a tratamento prévio convencional específico para este tipo de tumor (ablação cirúrgica do tumor; radioterapia e/ou quimioterapia); os valores basais dos exames de rotina de bioquímica do sangue e hematológicos; a avaliação cardiológica (ritmo cardíaco sinusal); avaliação de imagem pulmonar (ausência de lesão parenquimatosa). Os critérios de inclusão foram seguidos de modo rigoroso.

CRITÉRIOS DE INELEGIBILIDADE

Não foram incluídos pacientes com doença maligna sistêmica; mulheres grávidas ou amamentando; tratamento prévio com qualquer droga experimental nos últimos 90 dias; tratamento concomitante com droga experimental; metástase à distância; alteração nas provas de função hematológica, renal, cardiovascular ou hepática; infecção em atividade; presença de patologia concomitante sem controle clínico adequado, que possa interferir na participação do estudo; infarto do miocárdio há menos de 6 meses.

PROPOSTA DE TRATAMENTO

Os pacientes receberam recomendação (Anexo II) informando o volume (23 gotas) equivalente a 55mg de álcool perfílico 96% armazenado num frasco de vidro âmbar de tampa rosqueada a ser diluído no momento do uso em 3ml de soro fisiológico a 0,9% no reservatório do nebulizador, com prescrição para 4 vezes ao dia. Também foram recomendados para armazenar a medicação em ambiente refrigerado (geladeira) após a preparação da solução para nebulização e efetuar as nebulizações antes

das refeições. Os pacientes foram examinados mensalmente durante o tratamento e solicitados exames de sangue, urina, tomografia de tórax e quando possível, ressonância magnética (RM) de crânio a cada 3 meses. Os pacientes também tiveram acesso livre aos telefones dos coordenadores do projeto, para contato em qualquer eventualidade. Quando houver toxicidade, esta será definida utilizando-se critérios internacionais, sendo estas avaliadas a cada visita médica pelo investigador. A toxicidade foi avaliada de acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), avaliando-se os parâmetros:

- Hematológicos e bioquímicos, com recomendação para descontinuação da medicação e exclusão do protocolo caso houvesse mudanças acentuadas nos valores basais;
- Neurológicos: evidência de neuropatia periférica ou neuropatia autônoma causando constipação temporária ou persistente implica em suspender por duas semanas ou descontinuar o tratamento;
- Renal: caso os valores de creatinina sérica forem maiores do que 1,3 mg/dL atrasar 1 semana e repetir o exame, a persistência da alteração (superior a 1,3 mg/dL) o paciente deve ser retirado do estudo;
- Ototoxicidade: perda da audição (grau 3) implica na suspensão e exclusão do protocolo

A re-inclusão do paciente no protocolo, após a interrupção do tratamento, dependeu de nova reavaliação clínica, laboratorial. O uso de medicações auxiliares pelos pacientes foi permitido quando indicada pelos médicos participantes do estudo, devendo ser especificadas no Formulário Clínico e relacionadas pelo nome genérico, dose, tempo de tratamento, via de administração e indicação. Os pacientes não deverão fazer uso de outros agentes e protocolos experimentais. Os pacientes foram informados a relatar ao médico a ocorrência de qualquer efeito colateral, considerando-se evento adverso, qualquer evento indesejável associado com a utilização do AP como: toxicidade ou reações de sensibilidade, além de qualquer alteração laboratorial ou clínica incomum. Como evento adverso sério foi considerado qualquer evento que incluísse risco imediato de morte, necessitando hospitalização e/ou fosse incapacitante. Os pacientes foram informados a reportar imediatamente ao corpo clínico responsável do projeto.

AValiação DE RESPOSTA

Indicadores de avaliação da evolução da doença após ciclos de 30 dias foram avaliados após 3 e 6 meses do início do tratamento, usando-se os mais apropriados exames de imagem.

- Resposta completa - desaparecimento da doença vista ao exame clínico e por exame de imagem, sem uso de corticosteróides.



- Resposta parcial - redução de mais de 50% do volume tumoral ao exame de imagem e uso de corticosteróides
- Doença estável - sem alteração do volume tumoral ou do quadro clínico
- Ausência de resposta/progressão de doença - aumento em 25% do volume tumoral e/ou aparecimento de nova lesão.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Os pacientes incluídos no estudo estavam assim distribuídos: total de 37 pacientes, 24 homens e 13 mulheres, com idade variando de 28 a 69 anos. Vinte e nove pacientes com glioblastoma multiforme (GBM), 5 com astrocitoma anaplásico (AA) e 3 pacientes com oligodendroglioma anaplásico (OA). Todos os pacientes foram tratados previamente com cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Quadro 6).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES.

	GBM (n=29)	AA (n=5)	OA (n=3)
Idade			
Média	47	52.5	52
Limite	28-66	41-64	35-69
Gênero			
Masculino	19	3	2
Feminino	10	2	1
Tratamento prévio			
Cirurgia	29	5	3
Radioterapia	29	5	3
Agentes quimioterápicos	29	5	3
Anticonvulsivantes	29	5	3
Corticosteróides	29	5	3
KPS			
100	0	0	0
90	14	3	2
80	13	1	1
70	2	1	0

Abreviaturas:

GBM: glioblastoma multiforme

AA: astrocitoma anaplásico

OA: oligodendroglioma

KPS: índice de Karnofsky (*Karnofsky performance status*)

Quadro 7 – Características demográficas dos pacientes.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES.

Pacientes	Idade	Gênero	Diagnóstico	Sobrevida (meses)
# 01 NLS	40	M	GBM	6
# 02 RES	28	M	GBM	1
# 03 TH	59	M	GBM	11
# 04 CHF	35	F	GBM	8
# 05 MAS	55	M	GBM	5
# 06 VNV	52	F	GBM	18 (e/a)
# 07 MT	49	F	GBM	4
# 08 CJH	58	M	GBM	13 (e/a)
# 09 EH	62	M	GBM	5
# 10 ACS	66	F	GBM	13
# 11 JLF	52	M	GBM	7
# 12 TAX	49	M	GBM	3
# 13 MCSD	61	F	GBM	4
# 14 SAM	53	M	GBM	8
# 15 FCC	54	M	GBM	5
# 16 MLB	59	F	GBM	4
# 17 JARF	67	M	GBM	2
# 18 MBM	65	F	GBM	8
# 19 EMP	58	F	GBM	7
# 20 ZCR	51	F	GBM	4
# 21 JMBR	62	M	GBM	2
# 22 LMVB	53	F	GBM	3
# 23 CCS	62	M	GBM	4
# 24 EF	56	M	GBM	6
# 25 NRS	55	M	GBM	7
# 26>NNL	58	M	GBM	4
# 27 AFB	52	M	GBM	7
# 28 NTYR	52	M	GBM	3
# 29 MHLC	61	M	GBM	7
# 30 ABK	64	M	AA	13
# 31 CLS	41	F	AA	5
# 32 RR	45	M	AA	4
# 33 MO	49	F	AA	7
# 34 CN	53	M	AA	8
# 35 MHC	69	F	OA	20 (e/a)
# 36 MPP	37	M	OA	6 (e/a)
# 37 RM	39	M	OA	10 ^o *

Quadro 7 – Características demográficas dos pacientes e sobrevida após iniciar tratamento com AP, (e/a: em andamento); *suspensão devido à cirurgia.

ESTIMATIVA DE INTERVALO LIVRE DE PROGRESSÃO.

No presente estudo caracterizamos como intervalo livre de progressão as somas do número de pacientes que apresentaram resposta parcial àqueles que apresentaram doença estável até o 6º mês de tratamento com AP. Os resultados foram: 48,2 % para pacientes com GBM; 60% para os pacientes com astrocitoma grau III e 66,6% para OA (Quadro 8 Figura 5).

Dos 29 pacientes com GBM, 1 apresentou resposta parcial, 13 apresentaram doença estável e 15 apresentaram progressão da doença, perfazendo 48,2% de pacientes sem progressão da doença. Dentre os que apresentaram progressão da doença, 14 foram a óbito antes do 6º mês. Importante salientar que nos pacientes que foram a óbito, alguns pacientes (#3, #4, #10) apresentaram redução das dimensões do tumor nos primeiros meses de tratamento. Contudo não foi observada regressão do edema peritumoral, ocorrendo nestes pacientes recidiva tumoral, apesar do uso continuado de corticosteróides em altas doses. Dos 5 pacientes com AA, 3 apresentaram doença estável e 2 apresentaram progressão da doença, perfazendo 60% de pacientes sem progressão da doença (Figura 5A e 5B). Dois pacientes AA (#30, #31) que apresentaram doença progressiva desde o início, eram portadores de tumores em diferentes regiões do cérebro e os exames de imagem evidenciaram regressão em somente um dos tumores e aumento nas dimensões do outro tumor. Dos 3 pacientes com OA (Figura 5B), 1 apresentou resposta parcial (#35), 1 apresentou doença estável (#36) e 1 apresentou progressão da doença (#37), perfazendo 66,6% dos pacientes sem progressão da doença.

	GBM	AA	OA
Pacientes	29	05	03
Sobrevida livre de progressão (6º mês)	48,2%	60%	66,6%
Exames de imagem (6º mês)			
Resposta Completa	0	0	0
Resposta Parcial	1	0	1
Doença Estável	13	3	1
Progressão da Doença	15	2	1
Pacientes sem uso de corticosteróide > 1 ano	1	0	1
Pacientes em tratamento > 1 ano	2	0	1

Quadro 8 – Sobrevida livre de progressão de pacientes com glioma maligno recidivante tratados com o AP administrado por via inalatória. (6º mês)

Do total de 37 pacientes com gliomas malignos recidivantes tratados com AP por via inalatória, o grupo de pacientes OA

foram os que apresentaram o melhor prognóstico durante o tempo do trabalho. A sobrevivida livre de progressão, utilizando o estimador de Kaplan-Meier, afere apenas pacientes com GBM e AA (Figura 6). Após 24 meses do início do tratamento, uma paciente (#35) com OA está em uso do AP há 20 meses e uma paciente com GBM (#6) está em tratamento há 18 meses, ambas sem uso de corticosteróide. Como já frisamos, os exames de neuroimagem revelaram que nos pacientes em que houve regressão tumoral persistiu a presença de edema peritumoral, apesar do uso continuado de corticosteróide.

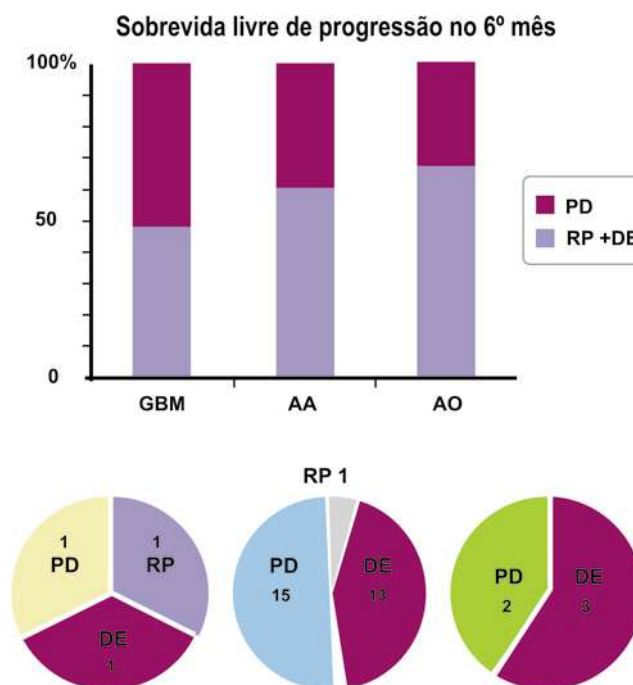


Figura 5 – Intervalo livre de progressão no 6º mês de tratamento. Pacientes com gliomas malignos recidivantes em tratamento com AP por via inalatória. GBM: glioblastoma, AA: astrocitoma anaplásico, OA: oligodendroglioma anaplásico; PD: progressão da doença; DE: doença estável; RP: resposta parcial.

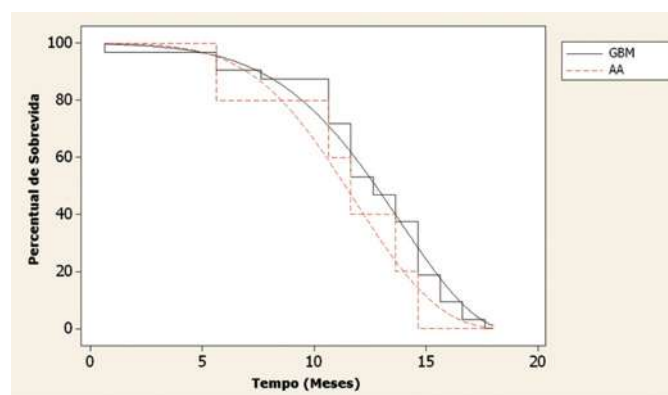


Figura 6 – Análise de sobrevivida através do estimador de Kaplan-Meier. Foram incluídos pacientes portadores de glioblastomas e astrocitomas anaplásicos.



TOXICIDADE DO AP ADMINISTRADO POR VIA INALATÓRIA

Os exames de sangue, urina e raios-X de tórax, feitos quinzenalmente, mostraram-se dentro dos parâmetros normais. Não houve relato de episódios de vômitos, náuseas, diarreia e eructação durante o tratamento. Alguns pacientes queixaram-se de cefaléia e de ardência nas vias aéreas superiores ao proceder as primeiras inalações, sendo prescrito quando necessário analgésicos comuns e a recomendação de usar soro fisiológico intranasal. Pacientes em tratamento com AP há mais de 16 meses não relataram qualquer sinal de desconforto e toxicidade. Apesar do uso continuado do AP, não evidenciamos alopecia, emagrecimento, crises convulsivas, queda do estado geral, inapetência, plaquetopenia (Quadro 9). Dos 37 pacientes, um apresentou trombose de artéria carótida direita (#4), dois pacientes (#10, #27) apresentaram trombose venosa profunda e houve 2 casos de morte por choque séptico (#1, #5) após quadro infeccioso pulmonar em pacientes acamados, que foram atribuídos à corticoterapia em doses elevadas e administrada por tempo prolongado.

DISCUSSÃO

O tratamento dos gliomas malignos, particularmente dos GBM, requer uma abordagem multidisciplinar, considerando-se a natureza incurável desta doença. O tratamento preconizado até o momento inclui: cirurgia, radioterapia e quimioterapia²¹. A excisão cirúrgica total ou parcial continua sendo a principal abordagem terapêutica contra os tumores primários do SNC. A máxima extirpação do tecido tumoral, o mais precoce possível, pode influenciar na sobrevida do paciente. Outros benefícios do tratamento cirúrgico consistem na probabilidade de um acurado diagnóstico histológico, na melhora dos déficits instalados e na redução dos riscos de progressão tumoral. Contudo, o potencial infiltrativo da maioria dos astrocitomas, assim como a capacidade de migração das células tumorais, pode tornar ineficaz o tratamento cirúrgico⁶³. Nos pacientes portadores de astrocitoma de baixo grau, uma proporção significativa é tratada de modo conservador, com drogas anti-convulsivantes acompanhados por exames de imagem¹⁰⁵.

Na última década, os avanços no conhecimento da biologia molecular dos gliomas malignos trouxeram melhor entendimento da gliomagenese, sendo atualmente aceito o conceito que esses tumores resultam de acúmulo de alterações genéticas⁵⁷. Estudos genéticos sugerem que as mutações em genes específicos e aberrações cromossômicas estão envolvidas na progressão dos gliomas malignos⁶. A identificação das principais alterações moleculares envolvidas no processo de progressão tumoral

proporciona a possibilidade de elaboração de estratégias terapêuticas visando o bloqueio desses fenômenos. As terapias alvo-direcionadas prometem significativos avanços no tratamento desses tumores através do desenvolvimento de agentes mais específicos, com menor grau de toxicidade, indutores de apoptose e, portanto mais efetivos⁹⁷.

Um potencial alvo da terapia molecular é representado pelo conjunto de receptores de superfície celular do tipo tirosina-quinase^{1, 34, 74}. Múltiplos agentes, compreendendo anticorpos monoclonais, moléculas inibitórias e imunotoxinas, foram desenvolvidos na tentativa de inibir os subtipos específicos desses receptores envolvidos na transformação e progressão tumoral. O imatinibe (Imatinib mesylate, Gleevec, Glivec, antigo STI571), um composto 2-fenilaminopirimidino foi a primeira droga produzida a partir desse conceito, atuando no bloqueio do domínio tirosina quinase das proteínas Abl, PDGFR e c-kit. Contudo, trabalhos em tumores gastrintestinais mostram desenvolvimento de resistência secundária após resposta inicial efetiva, por um mecanismo molecular ainda não totalmente esclarecido¹⁶. Agentes específicos atuando na inibição da tirosina quinase no domínio intracelular do EGFR como o gefitinibe (IRESSA, AstraZeneca) um composto lipofílico di-básico (anilinoquinazolina) com solubilidade pH-dependente no fluido gastrointestinal¹¹, vem sendo usado em tumor metastático⁷⁹ e tem apresentado bons resultados experimentais em neuroblastoma⁹⁹ e gliomas malignos pós-radioterapia³¹ e também como droga paliativa em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado com metástase cerebral¹¹². Drogas com atuação na inibição do domínio intracitoplasmático, como o erlotinibe, e anticorpo monoclonal contra a porção extracelular do EGFR, como o cetuximabe, encontram-se em adiantadas fases de ensaios clínicos⁸⁷.

A inibição dos fatores indutores da angiogênese representa mais uma nova tentativa de tratamento dos tumores astrocíticos, especialmente os GBM. Dentre as terapias anti-angiogênicas, atualmente em avaliação clínica, podemos citar os inibidores das proteases (velcade), os antagonistas dos fatores/receptores VEGF³⁰, os inibidores das integrinas (talidomida, cilengitide), os inibidores das metaloproteinases (marimastate), os supressores naturais da angiogênese (angiostatina)⁹⁸.

A terapia genômica com o gene *TP53* introduzido através de vetores virais ou lisossomos catiônicos mostram sucesso no bloqueio do ciclo celular e reativação da apoptose, melhorando a resposta em alguns tumores, inclusive astrocitomas¹¹⁶. Trabalhos recentes²⁹ mostram que a transfecção com o vetor Adp53 de células de glioma com alto grau de radioresistência resultou numa inibição marcante da proliferação das células de glioma submetidas a doses baixas (< 2Gy) de radiação.

Com relação às vias de sinalização nas células tumorais, surge a possibilidade do bloqueio das moléculas transdutoras de sinal

intracelulares, como a proteína Ras que está ativada (Ras-GTP) em amostras de GBM humano, comparando-se com amostras de tecido cerebral normal³⁷. Portanto uma estratégia eficiente seria interferir na ativação da Ras, que depende dos mecanismos de isoprenilação e farnesilação. Tais modificações pós-traducionais são catalisadas pelas enzimas hidroximetilglutaril-coenzima-A-redutase e farnesil transferase, respectivamente. A farnesilação (adição pós-tradução de resíduos de 15 a 20 carbonos no domínio C-terminal) promove a ativação e a ancoragem à membrana citoplasmática desse grupo de proteínas, tornando-as responsáveis aos estímulos por parte dos receptores de membrana. Os agentes inibidores da isoprenilação e da farnesilação da Ras, como o monoterpene AP, são considerados agentes promissores na estratégia terapêutica dos gliomas²⁵.

Atribui-se a pouca eficiência da quimioterapia no tratamento dos tumores do SNC à seletividade da barreira hematoencefálica (BHE) e à coesão dos conjuntos celulares adjacentes aos tumores. Importante interrogação concerne à capacidade de os agentes inibidores alcançarem o tecido tumoral em concentrações suficientes para conservar eficácia terapêutica⁸⁶. A difusão através da BHE é o primeiro obstáculo para a administração de drogas no SNC, sendo necessárias intervenções invasivas para administrá-las diretamente no cérebro²⁸. A administração de drogas pela via intranasal oferece vantagens sobre a via oral. As drogas podem ser absorvidas rapidamente através da mucosa nasal, resultando em início de ação mais rápido e também evitando a degradação no trato gastrointestinal e no metabolismo hepático. As células receptoras olfatórias estão em contato com o meio ambiente e com o SNC. A hidrofobicidade, a massa molecular e a carga das moléculas irão influenciar a absorção de moléculas da circulação sanguínea para o SNC²⁸. Quanto maior for a solubilidade lipídica de uma determinada substância ou droga, melhor irá penetrar e se difundir através da BHE, atingindo concentrações plasmáticas similares às aquelas encontradas após administração endovenosa. Algumas substâncias como a glicose e os peptídeos atingem o cérebro através do acoplamento com carreadores especiais capazes de cruzar a BHE²⁸. A administração intranasal de drogas constitui uma via não invasiva de tratamento, fornecendo grande superfície mucosa para a absorção de drogas³⁵.

Essa abordagem de tratamento apresenta diversas vantagens: a) facilidade e conforto na administração; b) rápida absorção na circulação sanguínea devido à intensa vascularização e permeabilidade da mucosa nasal; c) maior biodisponibilidade e viabilidade, não necessitando sofrer modificações estruturais, uma vez que evita a degradação pelo trato gastrointestinal e pelo metabolismo hepático, alcançando o SNC via transporte retrógrado pelos nervos olfatório e trigêmeo. Ademais, drogas administradas pela via intranasal podem alcançar o SNC através do epêndima, estrutura que recobre o plexo coróide, ricamente vascularizado e principal secretor do líquido cérebro-espinhal.

Muitos compostos que não são capazes de cruzar a BHE penetram através da membrana endométrica³⁵.

A mucosa nasal é o primeiro sítio de contato com antígenos inalados, sendo drenada pelos linfonodos cervicais superficiais e cervicais posteriores. Antígenos solúveis penetram com facilidade no epitélio nasal, entrando em contato com leucócitos intra-epiteliais, da submucosa e células dendríticas⁶². No trato respiratório superior encontra-se um sistema bastante organizado de tecido linfóide associado à mucosa (NALT) capaz de induzir resposta imunológica sistêmica de maneira mais eficiente que a induzida por imunização oral²². A natureza apolar do álcool perfílico indica que é rapidamente difundido através da mucosa nasal e da BHE quando administrado pela via intranasal^{26, 27}. Este transporte passivo é responsável pela liberação direta do AP no SNC e no microambiente pulmonar. Ao atingir esses sítios antes de ser metabolizado, a biodisponibilidade e estabilidade do AP são maiores do que em relação à administração por via oral, onde os efeitos quimioterápicos resultantes são devidos principalmente à ação dos seus metabólitos principais: ácido perfílico e ácido di-hidropérfílico. O AP, quando administrado por via oral diluído em óleo de soja nos ensaios clínicos de fase I e II quatro vezes ao dia, provoca efeitos colaterais como náuseas e vômitos, reduzindo ainda mais a biodisponibilidade e acessibilidade do composto^{4, 5}. Nossos estudos em murinos^{26, 27} mostraram que o AP 0,3% volume/volume quando administrado por via intranasal por um minuto, uma e duas vezes ao dia, durante cinco dias não apresenta neurotoxicidade e nem altera a citoarquitetura do tecido pulmonar e do sistema nervoso central dos animais tratados. Contudo, observou-se linfocitose no microambiente da mucosa pulmonar de camundongos C57, sugerindo ativação do sistema imunológico com a inalação do AP. Vale ressaltar que o efeito foi mais acentuado no grupo tratado com AP duas vezes ao dia. Os resultados também mostraram que o tratamento intranasal com AP 0,3% volume/volume não afeta os níveis séricos de IgA, mas aumenta de forma significativa ($p < 0,0413$) os níveis séricos de IgM, sugerindo o possível papel modulador do AP no sistema de imunidade natural (inata). O aumento dos níveis de anticorpos naturais circulantes aumenta a capacidade de resposta imune inata do indivíduo²⁶.

Estudos pré-clínicos do nosso grupo^{46, 47} utilizando linhagens de glioblastoma murino (C6) e glioblastoma humano U87MG e A172, mostraram que o tratamento *in vitro* com o AP nas concentrações de 0,3% volume/volume e 0,03% volume/volume inibe a proliferação e induz morte celular nestas linhagens. Resultados semelhantes foram obtidos em experimentos *in vivo* utilizando ovos embrionários inoculados com células C6 de glioblastoma murino. Estes experimentos mostraram que o tratamento com AP 0,3% volume/volume e 0,03% volume/volume em período inferior a duas horas foi capaz de inibir completamente a migração celular e a angiogênese, evidenciando



a atividade anti-metastática do AP¹⁰⁰. Outros experimentos do nosso grupo evidenciaram que o AP na concentração de 1 mM induz apoptose em linhagens celulares de glioblastoma multiforme murino e humanos e células de explante de GBM⁴¹.

Nos estudos fase I e II com o AP em andamento com pacientes portadores de tumores de próstata refratários à terapia hormonal e pulmão, ovário e coloretal, as doses usadas variam de 4.800 mg/m²/dia a 11.200 mg/m²/dia por via oral, com dose máxima diária de 8.400 mg/m²/dia. Os efeitos colaterais (diaréia, náuseas e cansaço) são significativos quando doses de 8.500 mg/m²/dia são administradas por via oral^{4, 5, 20}. No presente estudo, a administração pela via inalatória do AP 0,3% v/v (55 mg) 4 vezes ao dia perfazendo concentração de 220 mg ao dia, em 37 pacientes com glioma recidivante, no período de 24 meses, mostrou ser bem tolerado, não se observando nenhum registro de toxicidade. Além disso, o tratamento mostrou no 6º mês *resposta parcial* em 1 paciente (3,4%) com GBM; 1 paciente (33,3%) com OA; *doença estável* em 13 pacientes (44,8%) com GBM, 3 pacientes (60%) com AA e 1 paciente (33,3%) com OA; *progressão da doença* em 15 pacientes (51,7%) com GBM, 2 pacientes (40%) com AA e 1 paciente (33,3%) com OA. O intervalo livre de progressão (somatório de resposta parcial e doença estável) mostrou 48,2% para pacientes com GBM, 60% para pacientes com AA e 66,6% para pacientes com OA.

Dados da literatura mostram que a média de sobrevida dos pacientes com GBM primário foi de 461 dias, comparada com 1.865 dias para pacientes com GBM secundários¹¹⁰. Observamos após 20 meses de estudo que a sobrevida dos pacientes portadores de OA é maior que nos pacientes com AA e destes sobre pacientes com GBM. Dois pacientes com GBM recidivante estão após 13 e 18 meses em tratamento sem uso de corticosteróide. Os pacientes com GBM secundário apresentaram melhor prognóstico que os portadores de GBM primário. Outra observação interessante foi o espaço de tempo em torno de 60 dias para detectarmos o efeito do AP aos exames de imagem.

Embora nosso trabalho não possa estabelecer diferenças estatísticas quando comparado com os trabalhos publicados quanto à população estudada, os resultados obtidos são encorajadores quando comparados com a literatura^{101, 105, 114, 115}. A literatura relata no tratamento de GBM recidivante índices de 21% de progressão livre de recidiva no 6º mês com o uso do quimioterápico temozolomida administrado por via oral e 15% com outros quimioterápicos para tratamento de GBM e 31% para AA¹¹⁰. Um dado importante observado em nosso estudo, dentre os pacientes com GBM e AA que apresentaram redução do volume tumoral e aumento da sobrevida, foi a constância do edema cerebral peritumoral e o uso continuado de corticosteróide.

A resistência generalizada das células tumorais à morte celu-

lar por apoptose é uma determinante mais importante que sua resistência baseada nas alterações específicas da interação droga/alvos moleculares³. Estudos *in vitro* do nosso grupo mostraram que o tratamento com o AP induz apoptose em células de GBM³⁶. Em nosso estudo clínico fase I / II uma observação importante foi a detecção por imuno-histoquímica de apoptose em GBM de paciente que foi tratado com AP durante 7 meses após a recidiva. O paciente apresentou quadro de hipertensão intracraniana secundária à presença de abscesso cerebral, tendo sido necessária a intervenção cirúrgica. O laudo histológico evidenciou células apoptóticas presentes no tecido tumoral extraído cirurgicamente na vigência do tratamento com AP o que foi confirmado pelo ensaio do TUNEL e caspase-3, sugerindo que o AP induz apoptose em GBM de pacientes (*manuscrito in press*). Interessante observar que existe diferença entre a expressão de N-Ras entre GBM inicial e GBM recidivante, indicando que a elevada expressão de Ras pode ser importante na progressão do grau dos astrocitomas, e também na progressão dentro do mesmo grau de malignidade tumoral¹⁰³.

Em suma, embora administração intranasal do monoterpeno álcool perílico não alcance a alteração genética causal, os resultados iniciais obtidos em nosso estudo clínico fase I / II, são sugestivos de atividade antitumoral em pacientes portadores de gliomas recidivantes^{55, 58}. Neste contexto o AP administrado pela via inalatória pode tornar-se um agente adjuvante promissor na estratégia terapêutica desses tumores minimizando a morbidade e melhorando o prognóstico implacável desta neoplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adjei AA. The role of mitogen-activated ERK-kinase inhibitors in lung cancer therapy. *Clin Lung Cancer*. 2005; 7:221-3.
2. Arjona D, Bello MJ, Rey JA. EGFR intragenic loss and gene amplification in astrocytic gliomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006; 164:39-43.
3. Assuncao GC, Linden R. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative death styles. *Eur J Biochem*. 2004; 271:1638-50.
4. Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, Krug LM, Spriggs DR, Tong WP, et al. A phase I trial of perillyl alcohol in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003; 51:493-8.
5. Bailey HH, Wilding G, Tutsch KD, Arzomianian RZ, Albert D, Feierabend C, et al. A Phase I trial of perillyl alcohol administered four times daily for 14 days out of 28 days. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 54: 368-376.
6. Bansa LK, Liang ML, Rutka JT. Molecular biology of human gliomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2006; 5:185-94.

7. Barch DH, Jacoby RF, Brasitus TA, Radosevich JA, Carney WP, Iannaccone PM. Incidence of Harvey ras oncogene point mutations and their expression in methylbenzyl nitrosamine-induced esophageal tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 1991; 12: 2373-7.
8. Barlat I, Schweighoffer F, Chevallier-Multon MC, Duchesne M, Fath, I, Landais D, et al. The *Saccharomyces cerevisiae* gene product SDC25 C-domain functions as an oncoprotein in NIH3T3 cells. *Oncogene*. 1993; 8: 215-8.
9. Bassi AM, Romano P, Mangini S, Colombo M, Canepa C, Nanni G, et al. Protein and mRNA expression of farnesyl-transferases, RhoA and RhoB in rat liver hepatocytes: action of perillyl alcohol and vitamin A in vivo. *Biomed Sci*. 2005; 12:457-466.
10. Berchtold CM, Chen KS, Miyamoto S, Gould MN. Perillyl alcohol inhibits a calcium-dependent constitutive nuclear factor-kappaB pathway. *Cancer Res*. 2005; 65:8558-66.
11. Bergman E, Forsell P, Persson EM, Knutson L, Dickinson P, Smith R, et al. Pharmacokinetics of gefitinib in humans: The influence of gastrointestinal factors. *Int J Pharm*. 2007. Apr 6; [Epub ahead of print]
12. Bertucci F, Gonçalves A, Monges G, Madroszyk A, Guiramand J, Moutardier V, et al. Acquired resistance to imatinib and secondary KIT exon 13 mutation in gastrointestinal stromal tumour. *Oncol Rep*. 2006; 16:97-101.
13. Boik J. *Natural Compounds in Cancer Therapy*. 1st ed. Oregon Medical Press LLC. Princeton, Minnesota. USA. 2001.
14. Bos JL. Ras oncogene in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989; 46:4682-4689.
15. Bredel M, Pollack IF. The p21-Ras signal transduction pathway and growth regulation in human high-grade gliomas. *Brain Res. Rev*. 1999; 29: 232-49.
16. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295:139-45.
17. Caldas C, Kern SE. K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol*. 1995; 18: 1-6.
18. Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A. Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2002; 17:12432-7.
19. Cardenas-Garcia M, Lagunez Otero J, Korneev NA. The application of abstract topology to RAS-related signal transduction pathways. *In Silico Biol*. 2002; 2:453-60.
20. Chung BH, Lee JS, Young CY. Perillyl alcohol inhibits the expression and function of the androgen receptor in human prostate cancer cells. *Cancer Lett*. 2005.
21. Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Reirradiation of recurrent WHO grade III astrocytomas using fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *Strahlenther Onkol*. 2005; 181:768-73.
22. Czerkinsky C, Anjuere F, McGhee J R, George-Chandy A, Holmgren J, Kieny MP et al. Mucosal immunity and tolerance: relevance to vaccine development. *Immunol Rev* 1999; 170: 197-222.
23. Cosulich SC, Savory PJ, Clarke PR. Bcl-2 regulates amplification of caspase activation by cytochrome C. *Curr Biol*. 1999; 11:147-50.
24. Cragg GM, Schepartz SA, Suffness M, Grever MR. The taxol supply crisis. New NCI policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV agents. *J Nat Prod*. 1993; 56:1657-68.
25. Crowell PL, Res Z, Lin S, Vedejs E, Gould MN. Structure-activity relationships among monoterpene inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation. *Biochem Pharmacol*. 1994; 47:1404-1415.
26. D'Allincourt MS, Fonseca CO, Lagrota-Candido J, Quirico-Santos T. Inalação de camundongos C57Bl6 com álcool perfílico aumenta o perfil das populações de células citotóxicas. *Simpósio de Neuroimunologia, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro*, 2004.
27. D'Allincourt MS. Efeito da administração intranasal do monoterpene álcool perfílico nas subpopulações dos órgãos linfóides periféricos e do sistema de mucosa de camundongos C57Bl6. *Monografia de conclusão de graduação de curso de Biologia, Instituto de Biologia-Universidade Federal Fluminense (UFF). Rio de Janeiro*, 2004.
28. Dahlin M, Bergman U, Jansson B, Bjork E, Brittebo E. Transfer of dopamine in the olfactory pathway following nasal administration in mice. *Pharm Res*. 2000; 17:737-42.
29. D'Avenia P, Porrello A, Berardo M, Angelo MD, Soddu S, Arcangeli G, et al. Tp53-gene transfer induces hypersensitivity to low doses of X-rays in glioblastoma cells: a strategy to convert a radio-resistant phenotype into a radiosensitive one. *Cancer Lett*. 2006; 8: 102-12.
30. De Bouard S, Guillamo JS. Angiogenesis and anti-angiogenic strategies for glioblastoma. *Bull Cancer*. 2005; 92:360-72.
31. De Marinis F, De Santis S, De Petris L. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 5:v68-v71. 3
32. Debatin KM, Poncet D, Kroemer G. Chemotherapy: targeting the mitochondrial cell death pathway. *Oncogene*. 2002; 21: 8786-803.
33. Di Jeso B, Ulianich L, D'Armiento F, Feliciello A, Pacifico F, Consiglio E, et al. Serum withdrawal induces apoptotic cell death in K-ras transformed but not in normal differentiated thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 214: 819-24.
34. Edwards LA, Thiessen B, Dragowska WH, Daynard T, Bally MB, Dedhar S. Inhibition of ILK in PTEN-mutant human glioblastomas inhibits PKB/Akt activation, induces apoptosis, and delays tumor growth. *Oncogene*. 2005; 24:3596-605.
35. Fehm HL, Perras B, Smolnik R, Kern W, Born J. Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology? *Eur J Pharmacol*. 2000; 405:43-54.



36. Feldkamp MM, Lala P, Lau N, Roncari L, Guha A. Expression of activated of epidermal growth factor receptors of Ras-guanosine triphosphate and mitogen-activated protein kinase in human glioblastoma multiforme specimens. *Neurosurgery*. 1999; 45:1442-1453.
37. Feldkamp MM, Lau N, Guha A. Proliferation of human malignant astrocytomas is dependent on Ras activation. *Oncogene*. 1997; 15: 2755-65.
38. Feldkamp MM, Lau N, Guha A. Signal transduction pathways and their relevance in human astrocytomas. *J Neurooncol*. 1997; 35: 223-48.
39. Feldkamp MM, Lau N, Rak J, Kerbel RS, Guha A. Normoxic and hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) by astrocytoma cells is mediated by Ras. *Int J Cancer*. 1999; 81:118-24.
40. Feldkamp MM, Lau N, Roncari L, Guha A. Isotype-specific Ras GTP-levels predict the efficacy of farnesyl transferase inhibitors against human astrocytomas regardless of Ras mutational status. *Cancer Res*. 2001; 61: 4425-4431.
41. Fernandes J, Fonseca CO, Teixeira A, Gatass C R. Perillyl Alcohol Induces Apoptosis In Human Glioblastoma Multiforme Cells. *Oncol Rep*. 2005; 13:943-7.
42. Fields RD, Stevens-Grahan B. New insights into neuron-glia-communication. *Science*. 2002; 298:556-62.
43. Filippi AR, Franco P, Ricardi U. Is clinical radiosensitivity a complex genetically controlled event? *Tumori*. 2006; 92:87-91.
44. Fischer JSG, Silva MMS, Carvalho PC, Paschoal MP, Gattass CR, Carvalho MGC: Effects of perillyl alcohol and heat shock treatment in gene expression of human lung adenocarcinoma cell line A549. *J Exp Ther Oncol*. 2006; 5: 301-7.
45. Fonseca CO, Landeiro JA, Clark SS, Quirico-Santos T, Da Costa Carvalho MG, Gattass CR. Recent advances in the molecular genetics of malignant gliomas disclose targets for antitumor agent perillyl alcohol. *Surg Neurol*. 2006; 65 Suppl 1:S2-8.
46. Fonseca CO, Quirico-Santos T, Carvalho MGC. Efeitos do tratamento in vitro do álcool perílico em linhagens de glioblastomas humanos. *Arq Bras Neurocir*. 2003; 22: 56-62.
47. Fonseca CO. Efeitos do tratamento in vitro e in vivo do monoterpeno álcool perílico no crescimento e controle da expressão gênica no glioma de alto grau. Tese (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.
48. Fonseca CO, Masini M, Futuro D, Caetano R, Rocha GC, Quirico-Santos T. Anaplastic oligodendroglioma responding favorably to intranasal delivery of perillyl alcohol: a case report and literature review. *Surg Neurol*. 2006; 66: 611-5.
49. Gerosa MA, Talarico D, Fognani C, Raimondi E, Colombatti M, Tridente G, et al. Overexpression of N-ras oncogene and epidermal growth factor receptor gene in human glioblastomas. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81: 63-7.
50. Gomez J, Martinez AC, Fernandez B, Garcia A, Rebollo A. Critical role of Ras in the proliferation and prevention of apoptosis mediated by IL-2. *J Immunol*. 1996; 157: 2272-81.
51. Guha A. Ras activation in astrocytomas and neurofibromas. *J Neurol Sci*. 1998; 25: 267-281.
52. Guha A, Feldkamp MM, Lau N, Boss G, Pawson A. Proliferation of human malignant astrocytomas is dependent on Ras activation *Oncogene*. 1997; 15:2755-65.
53. Gupta A, Stratton SP, Myrdal PB. An HPLC method for quantitation of perillyl alcohol in a topical pharmaceutical cream formulation. *J Pharm Biomed Anal*. 2005; 3: 477-452.
54. Gutmann DH, Giordano MJ, Mahadeo DK, Lau N, Silbergeld D, Guha A. Increased neurofibromatosis 1 gene expression in astrocytic tumors: positive regulation by p21-ras *Oncogene*. 1996; 12:2121-7.
55. Harvey JJ. An unidentified virus, which causes the rapid production of tumours in mice. *Nature*. 1964; 204:1104-5.
56. Heimberger AB, Suki D, Yang D, Shi W, Aldape K. The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients. *J Transl Med*. 2005; 19; 3:38.
57. Hulleman E, Helin K. Molecular mechanisms in gliomagenesis *Adv Cancer Res*. 2005; 94:1-27.
58. Karp JE, Lancet JE. Targeting the process of farnesylation for therapy of hematologic malignancies. *Curr Mol Med*. 2005; 5:643-52.
59. Khor TO, Ibrahim S, Kong AN. Toxicogenomics in Drug Discovery and Drug Development: Potential Applications and Future Challenges. *Pharm Res*. 2006; Jul 21.
60. Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. *J. Natl. Cancer Inst*. 1967; 39: 311-335.
61. Kumar S, Vaux DL. Apoptosis. A cinderella caspase takes center stage. *Science*. 2002; 23: 1290-1.
62. Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DM, et al. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunol Today*. 1992; 13: 219-24.
63. Lefranc F, Sadeghi N, Camby I, Metens T, Dewitte O, Kiss R. Present and potential future issues in glioblastoma treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6:719-32.
64. Lim KH, Counter CM. Reduction in the requirement of oncogenic Ras signaling to activation of PI3K/AKT pathway during tumor maintenance. *Cancer Cell*. 2005; 8:381-92.
65. Lin HJ, Eviner V, Prendergast GC, White E. Activated H-ras rescues E1A-induced apoptosis and cooperates with E1A to overcome p53-dependent growth arrest. *Mol Cell Biol*. 1995; 15:4536-44.
66. Liu WF, Yu SS, Chen GJ, Li YZ. DNA damage checkpoint, damage repair, and genome stability. *Yi Chuan Xue Bao*. 2006; 33: 381-90.
67. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*. 2001; 15:1311-33.
68. Maronpot RR, Fox T, Malarkey DE, Goldsworthy TL. Mutations in the ras proto-oncogene: clues to etiology and molecular pathogenesis of mouse liver tumors. *Toxicology*. 1995; 25:125-56.

69. Mathieu D, Fortin D. The role of chemotherapy in the treatment of malignant astrocytomas. *Can J Neurol Sci.* 2006; 33:127-40.
70. Mills JJ, Chari RS, Boyer IJ, Gould MN, Jirtle RL. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Res.* 1995; 55: 979-83.
71. Morgan-Meadows S, Dubey S, Gould M, Tutsch K, Marnocha R, Arzomanian R, et al. Phase II trial of perillyl alcohol in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 52:361-6.
72. Nachmias B, Ashhab Y, Bucholtz V, Drize O, Kadouri L, Lotem M, et al. Caspase-mediated cleavage converts Livin from an antiapoptotic to a proapoptotic factor: implications for drug-resistant melanoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 6340-9.
73. Nakamura Y, Futamura M, Kamino H, Yoshida K, Nakamura Y, Arakawa H. Identification of p53-46F as a super p53 with an enhanced ability to induce p53-dependent apoptosis. *Cancer Sci.* 2006; 97: 633-41.
74. Ogawa K, Sun C, Horii A. Exploration of genetic alterations in human 5 endometrial cancer and melanoma: distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade. *Oncol Rep.* 2005; 14:1481-1485.
75. Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 592-603.
76. Oliveira MC, Cunha AS, Ramaldes GA, Ferreira LAM. Vias de Administração de Formas Farmacêuticas. In: Gomes, M.J.V.M. & Reis, A.M.M. Ciências Farmacêuticas: Abordagem em Farmácia Hospitalar 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu 2003; pp 59-61.
77. Orian JM, Vasilopoulos K, Yoshida S, Kaye AH, Chow CW, Gonzales MF. Overexpression of multiple oncogenes related to histological grade of astrocytic glioma. *Br J Cancer.* 1992; 66: 106-12.
78. Pan J, Yeung SC. Recent advances in understanding the anti-neoplastic mechanisms of farnesyltransferase inhibitors. *Cancer Res.* 2005; 65: 9109-12.
79. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2004; 101:13306-11.
80. Peddanna N, Holt S, Verma RS. Genetics of gastric cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2055- 64.
81. Phillips AJ, Crowe JD, Ramsdale M. Ras pathway signaling accelerates programmed cell death in the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2006; 103:726-31.
82. Pincus MR, Brandt-Rauf PW, Michl J, Carty RP, Friedman FK. p21-ras induced cell transformation: unique signal transduction pathways and implications for the design of new chemotherapeutic agents. *Cancer Invest.* 2000; 18:39-50.
83. Rajesh D, Stenzel RA, Howard SP. Perillyl alcohol as a radio-/chemosensitizer in malignant glioma. *J Biol Chem.* 2003; 278:35968-78.
84. Riccardi A, Danova M, Giordano M, Gaetani P, Gaetani P, Butti G, et al. Proto-oncogene expression and proliferate activity in human malignant gliomas. *Dev Oncol.* 1991; 66: 81-84.
85. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res.* 1992; 52: 2665s-2669s.
86. Ross TM, Martinez PM, Renner JC, Thorne RG, Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal administration of interferon beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004; 151:66-77.
87. Rossi A, Maione P, Gridelli C. Cetuximab in advanced non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Jun 22; [Epub ahead of print]
88. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 3631-52.
89. Saba NF, Khuri FR, Shin DM. Targeting the epidermal growth factor receptor. *Trials in head and neck and lung cancer. Oncology.* 2006; 20:153-61.
90. Sakai N, Ogiso Y, Fujita H, Watari H, Koike T, Kuzumaki N. Induction of apoptosis by a dominant negative H-RAS mutant (116Y) in K562 cells. *Exp Cell Res.* 1994; 215:131-6.
91. Salgaller M, Agius L, Yates A, Pearl D, Roberts W, Stephens R. Application of automated image analysis to demonstrate the correlation between ras p21 expression and severity of gliomas. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 169:482-91.
92. Sanz Esponera J. Molecular pathology of brain tumors. *An R Acad Nac Med (Madr).* 2005; 122:191-6.
93. Scheffler IE. Mitochondria make a come back. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 2: 3-26.
94. Shi Z, Zhang Q, Jiang X. A novel method to calculate the extent and amount of drug transported into CSF after intranasal administration. *Int J Pharm.* 2005; 289:159-66.
95. Sjodahl R, Nystrom PO. Genetic aspects of colorectal cancer: the surgeon's view. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996; 220:132-6.
96. Stephenson J, Mufti GJ, Yoshida Y. Myelodysplastic syndromes: from morphology to molecular biology. Part II. The molecular genetics of myelodysplasia. *Int J Hematol.* 1993; 57: 99-112.
97. Swanson KM, Hohl RJ. Anti-cancer therapy: targeting the mevalonate pathway. *Curr Cancer Drug Targets.* 2006; 6:15-37.
98. Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res.* 2007; 5: 203-20.
99. Tamura S, Hosoi H, Kuwahara Y, Kikuchi K, Otabe O, Izumi M, et al. Induction of apoptosis by an inhibitor of EGFR in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Apr 27; [Epub ahead of print].
100. Teruszkin I, Alves S, Silva H N, Curie CM, Bozza M, Fonseca CO, et al. Effects of perillyl alcohol in glial cell line in vitro and anti-metastatic activity in chorioallantoic membrane model. *Int J Mol Med* 2002; 10: 785-8.



101. Trent S, Kong A, Short SC, Traish D, Ashley S, Dowe A, et al.. Temozolomide as second-line chemotherapy for relapsed gliomas. *J Neurooncol.* 2002; 57: 247-51.
102. Tsuda T, Marinetti MR, Masuelli L, Cutler ML. The Ras suppressor RSU-1 localizes to 10p13 and its expression in the U251 glioblastoma cell line correlates with a decrease in growth rate and tumorigenic potential. *Oncogene.* 1995; 11: 397-403.
103. Tsurushima H, Tsuboi K, Yoshii Y, Ohno T, Meguro K, Nose T. Expression of N-ras gene in gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996; 36:704-8.
104. Tuzi NL, Venter DJ, Kumar S, Staddon SL, Lemoine NR, Gullick WJ. Expression of growth factor receptors in human brain tumours. *Br J Cancer.* 1991; 63: 227-33.
105. Van Den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R. Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. *Eur J Cancer.* 2006; 2:582-8.
106. Virag L, Szabo C. The therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev.* 2002; 54: 375-429.
107. Vogel CF, Zhao Y, Wong P, Young NF, Matsumura F. The use of c-src knockout mice for the identification of the main toxic signaling pathway of TCDD to induce wasting syndrome. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17:305-15.
108. Vyas TK, Shahiwala A, Marathe S, Misra A. Intranasal drug delivery for brain targeting. *Curr Drug Deliv.* 2005; 2:165-75.
109. Wang M, Wang T, Liu S, Yoshida D, Teramoto A. The expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human gliomas of different pathological grades. *Brain Tumor Pathol.* 2003; 20:65-72.
110. Wasserfallen JB, Ostermann S, Leyvraz S, Stupp R. Cost of temozolomide therapy and global care for recurrent malignant gliomas followed until death. *Neuro-oncol.* 2005; 7:189-95.
111. Westermarck B, Heldin CH, Nister M. Platelet-derived growth factor in human glioma. *Glia.* 1995; 15: 257-63.
112. Wu C, Li YL, Wang ZM, Li Z, Zhang TX, Wei Z. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. *Lung Cancer.* 2007; Apr 12; [Epub ahead of print]
113. Wynford-Thomas D. Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit Rev Oncog.* 1993; 4:1-23.
114. Yang SH, Hong YK, Yoon SC, Kim BS, Lee YS, Lee TK, et al. Radiotherapy plus concurrent and adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for patients with malignant glioma. *Oncol Rep.* 2007 ;17:1359-64.
115. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados M D, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000; 83:588-93.
116. Zhu Y, Guignard F, Zhao D, Liu L, Burns DK, Mason R P, et al. Early inactivation of p53 tumor suppressor gene cooperating with NF1 loss induces malignant astrocytoma. *Cancer Cell.* 2005; 8:119-30.
117. Zhu Y, Parada LF. The molecular and genetic basis of neurological tumours. *Nat. Ver. Cancer.* 2002; 2: 616-626.
118. Zornig M, Hueber A, Baum W, Evan G. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochem Biophys Acta.* 2001; 1: F1-37.

CORRESPONDÊNCIA

Clovis Orlando da Fonseca.
Serviço de Neurocirurgia, Hospital
Universitário Antônio Pedro,
Departamento de Cirurgia Geral e
Especializada, CEP 24030-210,
Niterói, RJ, Brazil.
End. Eletr.: clovis.orlando@uol.com.br

Macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar: resultados quirúrgicos en 30 casos operados por vía endonasal transesfenoidal

Alvaro Campero^{1,2,3}

ABSTRACT

Objective. To evaluate the results of the endonasal transsphenoidal approach for the treatment of pituitary tumors with suprasellar extension.

Method. From January 2004 to June 2006, 30 patients presenting with pituitary macroadenomas with suprasellar extension were operated on by endonasal transsphenoidal approach. Hardy classification was used in order to group: 1) Grade A, suprasellar extension until 10 mm above the sphenoid plane; 2) Grade B, suprasellar extension between 10 and 20 mm; 3) Grade C, suprasellar extension between 20 and 30 mm; and 4) Grade D, suprasellar extension greater than 30 mm.

Results. Out of the 30 patients operated on, 7 were grade A, 16 grade B, 6 grade C, and 1 grade D. Total resection was obtained in 23 cases (76,6%), and in 7 cases (23,3%) subtotal resection. The average length of surgery was 113.30 minutes, with a minimum of 90 minutes and a maximum of 150 minutes. Twenty-five patients presented with preoperative visual deficits and all of them improved afterwards. Two patients presented with transient diabetes insipidus in the immediate postoperative period, with resolution in a couple of weeks. One month after the operation, only 5 patients required substitutive hydrocortisone. Nine of the 18 women operated on were in fertile age: 6 of them regained menstrual cycles and one got pregnant. Two men presented with sexual impotence and infertility and both improved after the surgery. Only one patient presented postoperative CSF fistula.

Conclusion. The endonasal transsphenoidal approach is an effective procedure for the treatment of pituitary macroadenomas with suprasellar extension, with a low rate of complica-

tions.

Key Words: endonasal transsphenoidal approach, pituitary adenoma, suprasellar extension.

RESÚMEN

Objetivo. Evaluar los resultados del abordaje endonasal transesfenoidal para tratar macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar.

Método. Desde enero de 2004 a junio de 2006, 30 pacientes con macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar fueron operados, por el autor, por vía endonasal transesfenoidal. Se utilizó la clasificación de Hardy (grado de extensión supraselar), y se los agrupó en cuatro grupos: 1) Grado A, extensión supraselar hasta 10 mm por arriba del plano esfenoidal; 2) Grado B, extensión supraselar entre 10 y 20 mm; 3) Grado C, extensión supraselar entre 20 y 30 mm; y 4) Grado D, extensión supraselar mayor a 30 mm.

Resultados. De los 30 pacientes operados, 7 fueron grado A, 16 grado B, 6 grado C y 1 grado D. De los 30 enfermos, en 23 casos (76,6%) la resección fue total, y en 7 casos (23,3%) la resección fue subtotal. El tiempo promedio de cirugía fue de 113,30 minutos, con un mínimo de 90 minutos y un máximo de 150 minutos. Veinticinco pacientes presentaron déficit visual preoperatorio, mostrando mejoría luego de la cirugía en todos los casos. Dos pacientes presentaron diabetes insípida en el postoperatorio inmediato; la misma fue resuelta al cabo de unas semanas. Después de un mes de cirugía, sólo 5 pacientes requirieron hidrocortisona sustitutiva. De las 18 mujeres operadas, 9 se encontraban en edad fértil; de ellas,

1 Servicio de Neurocirugía, Sanatorio Modelo, Tucumán, Argentina

2 Servicio de Neurocirugía, Hospital Zenón Santillán, Tucumán, Argentina

3 Servicio de Neurocirugía, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



6 volvieron a menstruar en forma normal, logrando el embarazo una de las mismas. Con respecto a los varones, 2 de ellos presentaban impotencia sexual e infertilidad previo a la cirugía, mejorando dichos síntomas luego de la resección del adenoma. Un sólo enfermo de la serie presentó fístula de LCR en el postoperatorio.

Conclusión. La vía endonasal transesfenoidal es un procedimiento efectivo para el tratamiento de los adenomas de hipófisis con extensión supraselar, presentando una muy baja tasa de complicaciones.

Palabras Claves: abordaje endonasal transesfenoidal, adenoma de hipófisis, extensión supraselar.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas de hipófisis son tumores biológicamente benignos que se originan en la adenohipófisis (1). La incidencia varía según los centros de estudio, pero consisten en aproximadamente el 10% de los tumores intracranianos (2). Esta incidencia subestima la actual prevalencia que, según algunas series de necropsias, alcanza niveles del 25% de la población (3, 4).

Varios criterios han sido utilizados para clasificar a los adenomas hipofisarios (5-7). La clasificación funcional distingue aquellos tumores que no son funcionantes, y por lo tanto no presentan un cuadro endocrinológico más que un panhipopituitarismo, de aquellos hiperfuncionantes que producen un aumento en la secreción de alguna hormona pituitaria.

A su vez, existen varias clasificaciones de acuerdo al tamaño y extensión del adenoma (1, 5, 6, 8). Tumores de 10 mm o menores en diámetro son considerados microadenomas, mientras que macroadenomas son aquellos de más de 10 mm. Además, algunos macroadenomas crecen más allá de los límites de la silla turca, expandiéndose generalmente hacia arriba (cisterna quiasmática) o hacia el costado (seno cavernoso) (9).

Es el objetivo del presente trabajo evaluar los resultados del abordaje endonasal transesfenoidal para tratar macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde enero de 2004 a junio de 2006, 83 pacientes con adenomas de hipófisis fueron operados por el autor por vía endonasal transesfenoidal. De dichos enfermos, se tomaron 30 casos que

presentaron macroadenomas con extensión supraselar, donde se pudo corroborar un buen seguimiento y control postoperatorio tanto endocrinológico como imagenológico. Dichos pacientes son los evaluados en el presente estudio. La edad, sexo, tipo de tumor y cuadro clínico sobresaliente de los enfermos están resumidos en el Cuadro 1. Utilizando la RM preoperatoria, los tumores de los 30 pacientes fueron agrupados, de acuerdo a su extensión supraselar, en 4 grados, utilizando la clasificación de Hardy (10, 11): 1) Grado A, extensión supraselar hasta 10 mm por arriba del plano esfenoidal; 2) Grado B, extensión supraselar entre 10 y 20 mm; 3) Grado C, extensión supraselar entre 20 y 30 mm; y 4) Grado D, extensión supraselar mayor a 30 mm. La técnica quirúrgica utilizada por el autor ya fue descrita previamente (12). Todos los pacientes fueron estudiados en el postoperatorio con RM; las mismas fueron realizadas después de transcurridos 3 meses o más de la cirugía. En el caso de los tumores funcionantes (5 acromegalias y 1 prolactinoma), dichos pacientes fueron además evaluados endocrinológicamente luego de la cirugía. Se ilustra el presente trabajo con 8 casos. Figura 1: grado A, acromegalia; Figura 2: grado B, acromegalia; Figura 3: grado B, acromegalia y apoplejía; Figura 4: grado B, no funcionante; Figura 5: grado B, no funcionante; Figura 6: grado B, no funcionante con invasión del seno cavernoso derecho; Figura 7: grado C, no funcionante; Figura 8: grado C, no funcionante.

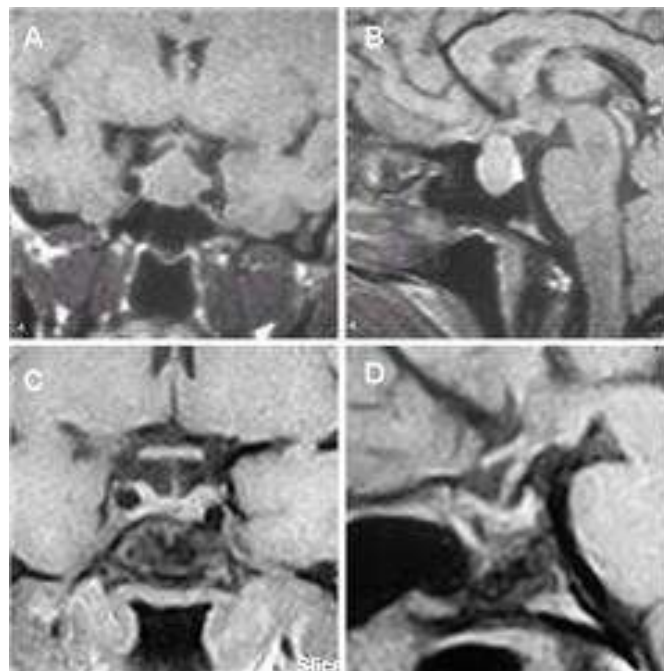


Figura 1 – Paciente mujer, acromégica, con macroadenoma grado A. A y B, RM preoperatoria. C y D, RM postoperatoria.

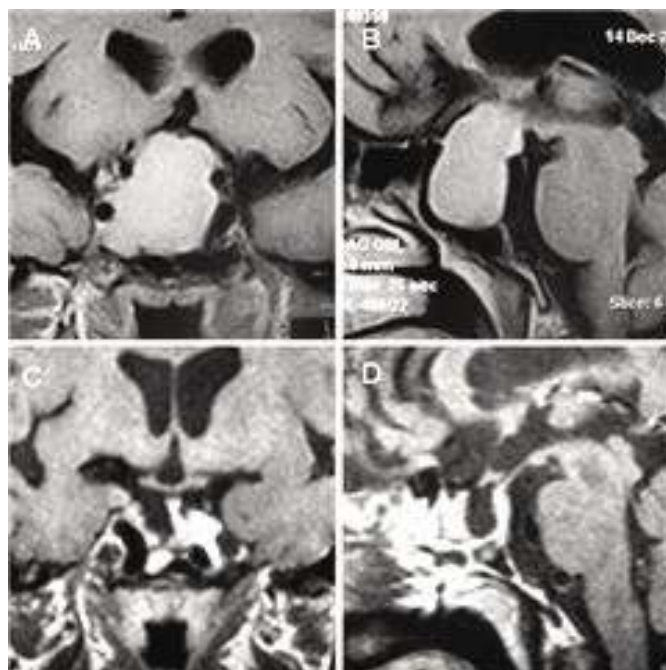


Figura 2 – Paciente mulher, acromegálica, com macroadenoma grau B. A y B, RM preoperatória. C y D, RM postoperatória.

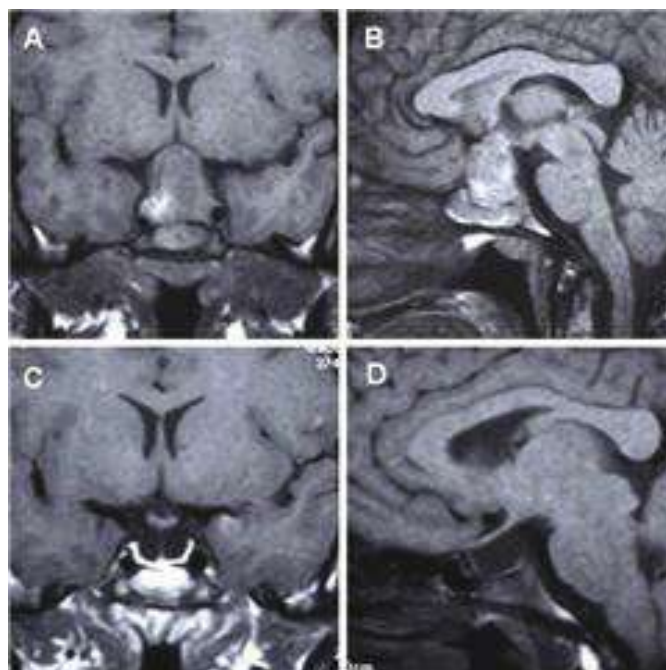


Figura 3 – Paciente mulher, acromegálica, com macroadenoma grau B. Enquanto realizava tratamento com Lanreotido, apresentou um quadro de apoplejia pituitária. A y B, RM preoperatória. C y D, RM postoperatória.

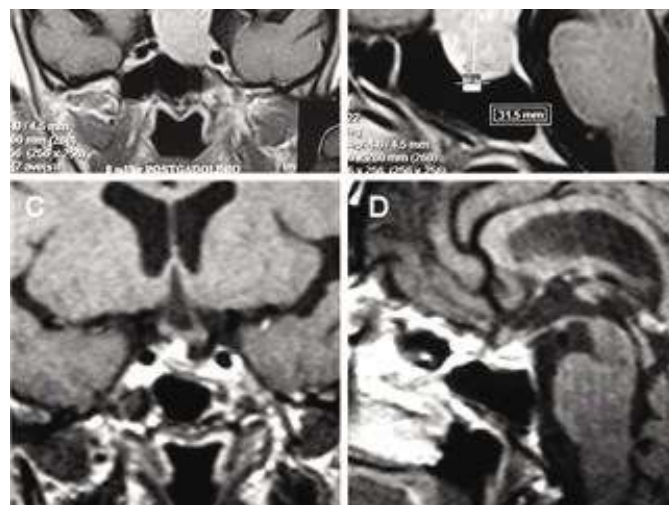


Figura 4 – Paciente mulher, com macroadenoma não funcionante grau B. A y B, RM preoperatória. C y D, RM postoperatória.

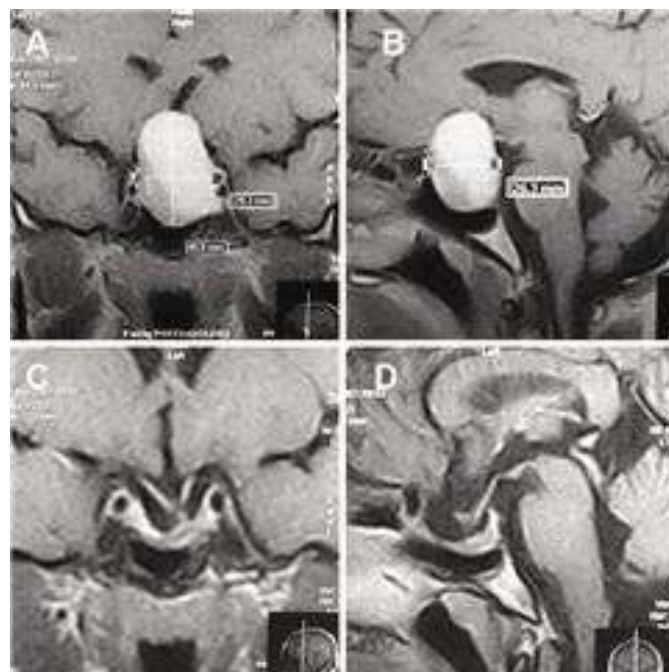


Figura 5 – Paciente varão, com macroadenoma não funcionante grau B. A y B, RM preoperatória. C y D, RM postoperatória.

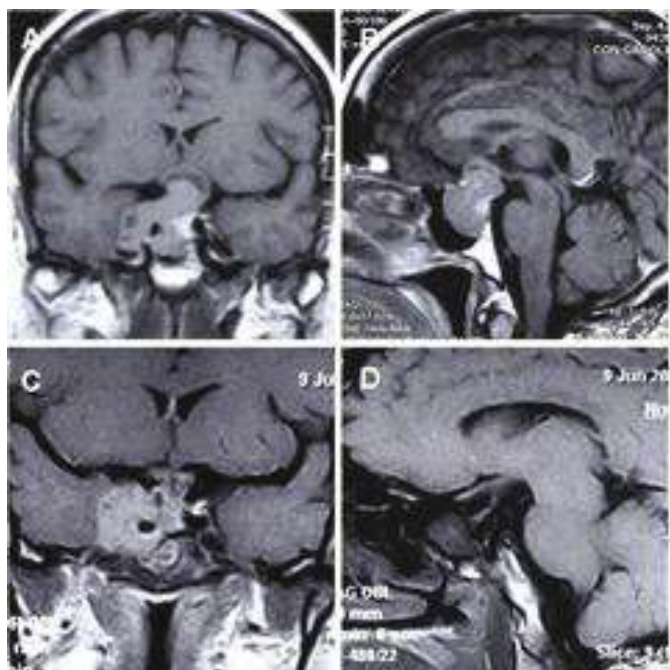


Figura 6 – Paciente mujer, con macroadenoma no funcionante grado B. Además de la extensión supraselar, el tumor invadió el seno cavernoso derecho. A y B, RM preoperatoria. C y D, RM postoperatoria.

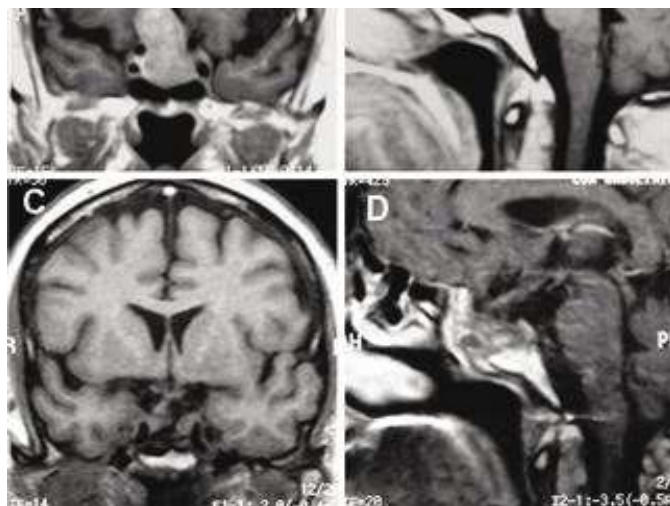


Figura 7 – Paciente varón, con macroadenoma no funcionante grado C. A y B, RM preoperatoria. C y D, RM postoperatoria.

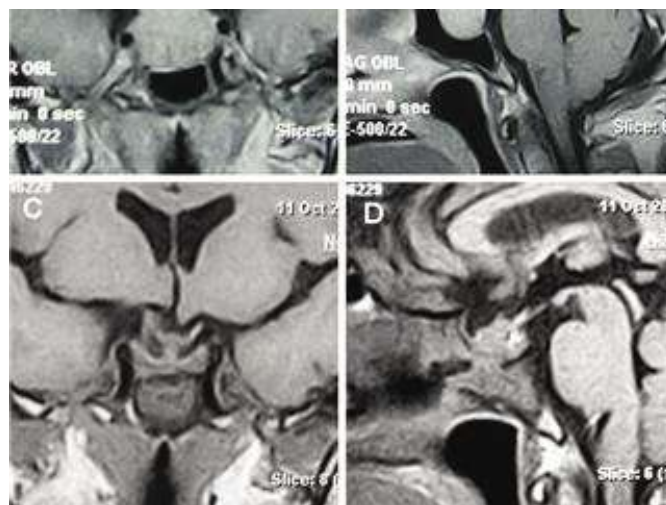


Figura 8 – Paciente mujer, con macroadenoma no funcionante grado C. A y B, RM preoperatoria. C y D, RM postoperatoria.

Detalle de los 30 pacientes con macroadenomas con extensión supraselar

Características

Edad	Promedio	56,23
	Mínimo-Máximo	28 – 71
Sexo	Mujeres	18
	Varones	12
Tipo de Tumor	No Funcionante	24
	Acromegalia	5
	Prolactinoma	1
Clínica	Alt. Visual (sola)	20
	Alt. Endocrinológica (sola)	3
	Alt. Visual y Endocrinológica	5
	Otros	2

Cuadro 1 – Detalle de los 30 pacientes con macroadenomas con extensión supraselar

RESULTADOS

De los 30 pacientes operados, 7 fueron grado A, 16 grado B, 6 grado C y 1 grado D (Cuadro 2). De los 7 pacientes grado A,

4 fueron tumores funcionantes (3 acromegalias y 1 prolactinoma), y 3 tumores no funcionantes. Todos fueron resecados en forma completa. De los 16 enfermos grado B, 14 fueron adenomas no funcionantes y 2 pacientes presentaron acromegalia. De los 14 pacientes con tumores no funcionantes, en 12 casos se pudo realizar una resección total; un enfermo presentó un tumor fibroso, y el otro caso de resección subtotal fue un paciente que presentaba invasión del seno cavernoso (Fig. 6). Los 2 casos de pacientes grado B con acromegalia mostraron resección total por RM, aunque en un caso las pruebas hormonales postoperatorias dieron alteradas (Fig. 2). Los 6 casos grado C y el único caso grado D fueron tumores no funcionantes. En 3 casos la resección fue completa, siendo necesarias dos cirugías por vía endonasal en uno de los pacientes (Fig. 8). En los 4 enfermos restantes la resección fue subtotal. Así, de los 30 enfermos, en 23 casos (76,6%) la resección fue total, y en 7 casos (23,3%) la resección fue subtotal.

Clasificación según el grado de extensión Supraselar (de acuerdo a Hardy)

Grado	Número	Porcentaje
A (< 10 mm)	7	23,3%
B (10-20 mm)	16	53,3%
C (20-30 mm)	6	20,0%
D (> 30 mm)	1	3,3%

Cuadro 2 – Clasificación según el grado de extensión Supraselar (de acuerdo a Hardy)

Veinticinco pacientes presentaron déficit visual preoperatorio, los cuales consistieron en cuadrantanopsias o hemianopsias bitemporales, ceguera de un ojo, y/o disminución de la agudeza visual. Todos mejoraron en el postoperatorio, excepto en un caso donde el ojo con ceguera total preoperatoria no mejoró luego de la cirugía.

Con respecto a la función hipofisaria luego de la cirugía, sólo 2 pacientes presentaron diabetes insípida en el postoperatorio inmediato; la misma fue resuelta al cabo de unas semanas. Si bien de rutina en el postoperatorio inmediato se dio a todos los pacientes hidrocortisona, después de un mes de cirugía sólo 5 pacientes requirieron hidrocortisona sustitutiva. De las 18 mujeres operadas, 9 se encontraban en edad fértil; de ellas, 6 volvieron a menstruar en forma normal, logrando el embarazo una de las mismas (Fig. 1). Con respecto a los varones, 2 de ellos presentaban impotencia sexual e infertilidad previo a la cirugía, mejorando dichos síntomas luego de la resección del adenoma.

En relación al abordaje, de los 30 casos operados solo en una

oportunidad fue necesario utilizar radioscopía. El tiempo promedio de la cirugía fue de 113,30 minutos, con un mínimo de 90 minutos y un máximo de 150 minutos. Seis pacientes refirieron molestias para respirar luego de la cirugía. Dichos pacientes fueron evaluados por un colega otorrinolaringólogo. Así, una enferma mostró una perforación del tabique (Fig. 1), mientras que dos pacientes presentaron sinequias nasales. Además, un paciente presentó un mes después de la cirugía una epistaxis importante. Se realizó una angiografía digital, no observándose lesión a nivel de arterias carótidas internas. Por otro lado, un sólo enfermo presentó fístula de LCR luego de la cirugía; la misma fue tratada y curada con un drenaje lumbar externo, por siete días.

DISCUSIÓN

La experiencia internacional de los últimos 30 años ha establecido que el abordaje transesfenoidal es el procedimiento de elección para el tratamiento de la mayoría de los adenomas hipofisarios (13). No obstante, el tratamiento de tumores pituitarios grandes, con extensión supraselar, es controvertido (14-17). Tanto la vía transesfenoidal como la transcraneana algunas veces son insuficientes (11). Sin embargo, en comparación con un abordaje transcraneano, la cirugía transesfenoidal produce menos lesión de la glándula hipófisis, ofreciendo una rápida mejoría de la visión y de la función pituitaria (11, 18). Además, la cirugía por la nariz representa menos horas de quirófano y menos días de internación que una cirugía transcraneana, dando mejor calidad postoperatoria al paciente al mismo tiempo que reduce los costos perioperatorios.

El principal problema técnico de la cirugía transesfenoidal para macroadenomas con extensión supraselar es la resección del componente superior. Dicha porción tumoral se encuentra fuera de la visión del microscopio, y muchas veces, cuando la extensión es alta, fuera del alcance de la cureta. Así, los métodos más utilizados para “descender” el tumor, buscando un aumento de la presión intracraneana, son la compresión de ambas venas yugulares a nivel cervical (19), la introducción de aire o solución salina a través de un catéter subaracnoideo lumbar (16, 20), o la maniobra de Valsalva (21). Otra técnica que ayuda a la resección del componente supraselar, especialmente si no ha descendido, es la asistencia de un endoscopio, ya que con dicho aparato se logra ver en lugares donde el microscopio no lo permite (22).

Saito et al (16), en 1995, publicaron un trabajo sobre cirugía transesfenoidal en dos tiempos. Los autores sugieren, para adenomas con extensión supraselar y donde la parte superior del tumor no descendió, una primera cirugía sin cierre del piso se-



lar y colocando un drenaje intraselar, para promover el descenso del adenoma. Luego, una segunda cirugía, con la resección de la porción restante, que con los días, de supraselar pasó a ubicarse a nivel intraselar.

Alleyne y Barrow (23) presentaron, en 2002, un trabajo sobre cirugía combinada transesfenoidal y transcraneana para tumores hipofisarios gigantes. Sugieren realizar, en forma simultánea, con dos equipos quirúrgicos, un abordaje transesfenoidal y un abordaje pterional transsilviano. Sobre 10 pacientes operados con esta modalidad, en 4 se realizó una resección total, en 2 una resección casi total (> 90%), y en 4 una resección subtotal.

En 2006, Nimsy et al (24) propusieron el uso de RM intraoperatoria de alto campo (1,5 T), como método para aumentar el porcentaje de resección total de macroadenomas no funcionantes. Así, dichos autores demostraron que la tasa de remoción tumoral total mejoró de 58% a 82%, gracias a dicho método. Sin embargo, la RM intraoperatoria de alto campo se encuentra disponible en muy pocos quirófanos, por el costo (25). Incluso, el gasto de 6 a 7 millones de dólares para un equipo de RM de alto campo puede ser difícil de justificar para procedimientos hipofisarios (26).

Es difícil saber cual adenoma va a descender y cual no. Fundamentalmente va a depender de la consistencia tumoral. Así, cuanto más blando el adenoma, más posibilidades de descenso. Es importante que la RM de control se realice luego de por lo menos 3 meses de realizada la cirugía. Kremer et al (27) demostraron que debido a los cambios postquirúrgicos, es difícil interpretar una RM en el postoperatorio inmediato. Así, en relación con la regresión tardía del contenido selar luego de la cirugía, la interpretación de las imágenes para detectar adenoma residual mejoró notablemente luego de 3 meses de pasado el procedimiento. La conducta seguida por el autor, para macroadenomas con extensión supraselar, sin importar el tamaño de la lesión, es la siguiente: resección por vía endonasal transesfenoidal como primera opción. RM a los 3 meses. Si hay persistencia tumoral, y ha descendido, recirugía por vía endonasal transesfenoidal. Si el tumor que quedó no descendió, y el paciente mejoró la visión, control con RM. Si el tumor que quedó no descendió, y el paciente continúa con déficit visual, cirugía transcraneana. De la serie presentada en este trabajo, en un caso fueron necesarias dos cirugías por vía endonasal para la resección completa del tumor (Figura 6). La primera cirugía duró 120 minutos y la paciente estuvo internada 3 días. La segunda cirugía duró 90 minutos y la paciente estuvo internada otros 3 días. Así, la duración de las dos cirugías fue de 210 minutos (tres horas y media) y los días de internación seis. Por lo tanto, dos cirugías por vía transesfenoidal, en el caso de que sea necesario, presentan características similares en cuanto a tiempo de internación y horas de quirófano que una cirugía por

vía transcraneana.

La principal limitación de la vía endonasal transesfenoidal es cuando el tumor presenta crecimiento lateral. La pared medial del seno cavernoso separa la glándula hipófisis del contenido del seno cavernoso (28). Inmediatamente lateral a dicha pared dural, se encuentra el segmento cavernoso de la arteria carótida interna, con sus ramas. Así, una expansión del adenoma más allá de la arteria carótida cavernosa representa, desde un punto de vista anatómico, la imposibilidad de una resección completa. Si bien está descrito acceder al componente tumoral cavernoso por vía transesfenoidal (29), o incluso el tratamiento de lesiones del seno cavernoso por vía transesfenoidal con la ayuda del endoscopio (30), el problema no es sólo la visión sino el control del sangrado arterial ante una eventual ruptura de la arteria carótida o alguna de sus ramas. Por lo tanto, para adenomas con extensión supraselar y lateroselar (Figura 6), es recomendable la vía transesfenoidal sólo para la parte selar y supraselar de la lesión. El remanente tumoral del seno cavernoso puede ser controlado (31), abordado por una vía extradural transcraneana (32) o tratado con radiocirugía (33, 34).

CONCLUSIÓN

La vía endonasal transesfenoidal es un procedimiento efectivo para el tratamiento de los adenomas de hipófisis con extensión supraselar, presentando una muy baja tasa de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Nistor R. Pituitary tumors. En: Palmer JD editores. Neurosurgery 96. Manual of Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 264-72.
2. Molina HA, Chimelli L. Histopatología de neoplasias adenohipofisarias. En: Stalldecker G editores. Hipófisis. Fisiopatología. Buenos Aires: Mediciencia SA; 2004. p. 1-25.
3. Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. Am J Pathol 1936;12:205-16.
4. Tomita T, Gates E. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location of the tumor in 100 pituitary glands at autopsy. Am J Clin Pathol 1999;111:817-25.
5. Giacomini D, Carbia Nagashima A, Arzt E. Tumores hipofisarios. En: Stalldecker G editores. Hipófisis. Fisiopatología. Buenos Aires: Mediciencia SA; 2004. p. 175-95.
6. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg 1969;16:185-217.

7. Thapar K, Kovacs K, Laws ER. The classification and molecular biology of pituitary adenomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1995;22:3-53.
8. Hardy J, Somma M. Acromegaly: surgical treatment by transsphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma. En: Tindall GT, Collins WF editors. *Clinical Management of Pituitary Disorders*. New York: Raven Press; 1979, p. 209-17.
9. Campero A, Socolovsky M, Torino R. Dirección del crecimiento de un adenoma de hipófisis de acuerdo a la anatomía del diafragma sellar. *Rev Argent Neuroc* 2005;19:123-25.
10. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 1990;17:62-6.
11. Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Zhang Z, Liu W, et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol* 1999;52:380-85.
12. Campero A, Dobarro JC, González Abbati S. El punto esfenoeselar: ubicación anatómica y utilidad en 34 casos operados por vía endonasal transesfenoidal. *Rev Argent Neuroc* 2006;20:7-12.
13. Basso A, Campero A, Previgliano I. Cirugía de los tumores hipofisarios. En: Stalldecker G editores. *Hipófisis. Fisiopatología*. Buenos Aires: Mediciencia SA; 2004, p. 389-402.
14. Symon L, Jakubowski J, Kendall B. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:973-82.
15. Van Lindert EJ, Grotenhuis JA, Meijer E. Results of follow-up after removal of non-functioning pituitary adenomas by transcranial surgery. *Br J Neurosurg* 1991;5:129-33.
16. Saito K, Kumayama A, Yamamoto N, Sugita K. The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: The open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 1995;36:668-76.
17. Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2005;57(ONS Suppl 1):ONS-168-ONS-175.
18. Black PM, Zervas NT, Candia G. Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1988;29:443-7.
19. Guiot G, Derome P. Surgical problems of pituitary adenomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1976;3:3-33.
20. Spaziante R, De Divitiis E. Forced subarachnoid air in transsphenoidal excision of pituitary tumors (pumping technique). *J Neurosurg* 1989;71:864-67.
21. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 1983;59:395-401.
22. Jho HD, Alfieri A. endoscopic endonasal pituitary surgery: evolution of surgical technique and equipment in 150 operations. *Minim Invasiv Neurosurg* 2001;44:1-12.
23. Alleyne CH, Barrow L. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors. *Surg Neurol* 2002;57:380-90.
24. Nimsy C, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R. Intraoperative high-field magnetic resonance imaging transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006;59:105-14.
25. Post KD. Intraoperative high-field magnetic resonance imaging transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006;59:113, 114. (Comentario).
26. Mayberg MR. Intraoperative high-field magnetic resonance imaging transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006;59:114. (Comentario).
27. Kremer P, Forsting M, Ranaei G, Wuster C, Hamer J, Sartor K, et al. Magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery of clinically non-functional pituitary macroadenomas and its impact on detecting residual adenoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:433-43.
28. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL Jr, Ribas GC. The medial wall of the cavernous sinus: microsurgical anatomy. *Neurosurgery* 2004;55:179-90.
29. Goel A, Nadkarni T, Muzundar D, Desai K, Phalke U, Sharma P. Giant pituitary tumors: a study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol* 2004;61:436-46.
30. Alfieri A, Jho HD. Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery: an anatomical study. *Neurosurgery* 2001;48:827-37.
31. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1796-1801.
32. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, Ribas GC. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. *Neurosurgery* 2005;56 (ONS Suppl 1):ONS-4-ONS-27.
33. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radio-surgery for nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurg Focus* 2003;14(Article 9):1-6.
34. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus* 2003;14(Article 10):1-12.

CORRESPONDÊNCIA

Alvaro Campero
Av. Sarmiento 45, 3 "C"
(CP 4000) Tucumán - Argentina
alvarocampero@yahoo.com.ar



Análise morfométrica do eixo e suas relações com a fixação transarticular C1-C2 por meio de parafusos

Max Franco de Carvalho¹

Carlos Umberto Pereira²

Ricardo Ferreira Leite³

João Tiago Silva Monteiro⁴

SINOPSE

Objetivo: estudar variações anatômicas do eixo relacionadas com a artrodese atlantoaxial com parafusos transarticulares.

Material e Método: foram utilizadas 30 vértebras eixo mensuradas através de paquímetro digital com precisão de 0,01mm. Foram selecionados para estudo morfométrico parâmetros diretamente relacionados com a técnica de fixação transarticular descrita por Magerl e Seeman. Foram avaliadas bilateralmente as seguintes medidas: comprimento, largura e altura do istmo da parte interarticular; o diâmetro longitudinal e transversal do forame transversal.

Resultados: Os valores das médias mensuradas para o comprimento do istmo do eixo foram de 6,43 ± 0,98 mm para lado direito e 6,57 ± 0,99 mm para lado esquerdo. Para altura do istmo foram observados média de 8,61 ± 1,33 mm para o lado direito e 8,71 ± 1,88 mm para lado esquerdo. A largura do istmo obteve médias de 8,79 ± 1,70 mm no lado direito e 8,75 ± 1,54 mm para o lado esquerdo. As médias do diâmetro transversal do forame transversal foram 7,09 ± 1,28mm no lado direito e 7,50 ± 1,10mm no lado esquerdo. O diâmetro longitudinal do forame transversal obteve média no lado direito de 6,61 ± 1,12mm e de 6,37 ± 0,81mm no lado esquerdo.

Conclusão: O istmo da parte interarticular se constitui no parâmetro de maior importância na indicação da técnica de fixação atlanto-axial com parafuso transarticular, devendo ser avaliada pré-operatoriamente a existência de estreitamento menor que cinco milímetros em suas dimensões. Não houve relação direta entre maiores dimensões do forame transversal de C2 e estreitamento do istmo da parte interarticular.

Palavras-chave: Eixo, artrodese, articulação atlanto-axial.

ABSTRACT

Morphometric analysis of the axis and its relations with the transarticular C1-C2 screw fixation

Objective: To study anatomic variations of axis related with transarticular screw arthrodesis atlantoaxial fixation.

Methods: 30 axis vertebrae measured by a digital pachymeter with precision of 0,01mm were studied, selected by morphometric study parameters directly related with the transarticular fixation technique described by Magerl and Seeman. Length, width and height of interarticular portion of isthmus, longitudinal and transverse diameters of transverse foramen were bilaterally evaluated.

Results: Average measured to axis length isthmus were: 6,43mm ± 0,98 mm to right side and 6,57 ± 0,99 mm left side. Isthmus average height were 8,61 ± 1,33 mm to right side and 8,71 ± 1,88 mm left side. Isthmus average width were 8,79 ± 1,70 mm to right side and 8,75 ± 1,54 mm left side. Average of transverse diameter of transverse foramen were 7,09 ± 1,28mm to right side and 7,50 ± 1,10mm left side. Longitudinal diameters of transverse foramen were 6,61 ± 1,12mm at right side and 6,37 ± 0,81mm left side.

Conclusion: The isthmus of the transarticular part is the most important parameter to indicate C1-C2 transarticular fixation with screw technique: must be evaluated pre operatively if narrowing smaller than five millimeters exists. There is no direct relation between bigger dimensions of C2 transverse foramen and the narrowing of the interarticular part of the isthmus.

Keywords: Axis, arthrodesis, atlanto-axial joint

¹ Doutor em Ortopedia. Aracaju - Sergipe.

² Professor Adjunto Doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju - Sergipe.

³ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

INTRODUÇÃO

A coluna cervical alta é formada pelo atlas (C1) e pelo eixo (C2)²¹. A instabilidade da articulação atlantoaxial é uma afecção caracterizada pelo aumento da mobilidade da articulação formada pela primeira e segunda vértebras cervicais².

As lesões instáveis, traumáticas ou não traumáticas da coluna cervical alta, com ou sem déficit neurológico, geralmente requerem intervenção cirúrgica, podendo ser estabilizadas através de abordagem anterior, posterior ou combinadas².

As cirurgias de fixação C1-C2 com parafuso transarticular, quando comparada a outras técnicas, têm ganhado destaque na literatura por proporcionar maior estabilidade do complexo atlantoaxial e serem realizadas mesmo em casos de fratura, destruição ou ausência do arco posterior do atlas^{3, 9, 10, 12, 19, 21, 23}.

A fixação transarticular posterior C1-C2 proposta por Magerl e Seeman¹⁶, vem sendo usada de forma crescente e está indicada nos casos de instabilidade de C1-C2 e fratura do odontóide que requerem tratamento cirúrgico^{10, 16, 19, 20}. As dificuldades dessa técnica se relacionam ao potencial risco de lesão da artéria vertebral ou de estruturas neurovasculares adjacentes relacionados com as variações anatômicas dessa região. Desse modo condições que promovam alterações na morfologia dessa área podem dificultar ou até contra-indicar a inserção do parafuso^{2, 19, 21}.

Existem três fatores de risco para a lesão da artéria vertebral associados com a fixação por meio de parafusos da articulação atlantoaxial: a redução incompleta da articulação C1-C2 antes da inserção do parafuso; cirurgia transoral prévia com remoção do tubérculo anterior ou do arco do atlas, eliminando desta forma um importante referencial fluoroscópico; e falha na apreciação das variações anatômicas da artéria vertebral no istmo ou na massa lateral. Assim, um conhecimento preciso da anatomia do eixo torna-se necessário a fim de se evitar lesões iatrogênicas e complicações durante a inserção do parafuso^{14, 21}. Nesse estudo as medidas morfométricas do eixo foram avaliadas através de mensurações com paquímetro digital para definir possíveis variações anatômicas dos elementos ósseos relacionados com a técnica cirúrgica de artrodese C1-C2 proposta por Magerl e Seeman¹⁶.

MATERIAL E MÉTODOS

Trinta vértebras eixo de cadáveres adultos não identificados foram obtidas através de doação da Empresa Municipal de Serviços Urbanos (EMURB) de Aracaju – Sergipe – Brasil, através

de parecer nº 047/2005. As vértebras foram provenientes de indivíduos de origem local, sepultados como indigentes, e não houve distinção quanto ao sexo, idade ou raça. Após dissecação, limpeza e fixação, as vértebras foram numeradas para posterior análise através de medidas anatômicas manuais com paquímetro digital quadridimensional (Starret SR44, com precisão de 0,01mm).

Foram selecionados para o estudo morfométrico os parâmetros diretamente relacionados com a técnica de fixação transarticular descrita por Magerl e Seeman¹⁶. Cada parâmetro mensurado foi avaliado bilateralmente para as seguintes medidas: o comprimento do istmo da parte interarticular; a largura do istmo; a altura do istmo; o diâmetro longitudinal e transversal do forame transversal (Fig.1). As medidas foram realizadas no laboratório de anatomia do departamento de morfologia da Universidade Federal de Sergipe.

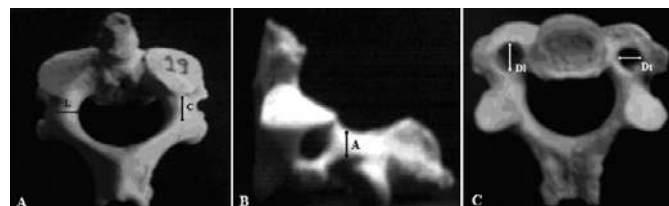


Figura 1 – Axis - A - vista superior: (L): largura do istmo da parte interarticular, (C): comprimento do istmo da parte interarticular; B - vista lateral: (A): altura do istmo da parte interarticular; C - vista inferior: (Dt): diâmetro transversal do forame transversal, (DI): diâmetro longitudinal do forame transversal

Para verificar a reprodutibilidade das mensurações, os parâmetros estudados na primeira análise foram novamente mensurados por um segundo observador sem o conhecimento dos valores da primeira avaliação. Para avaliar a confiabilidade da reprodutibilidade da mensuração foi calculado o coeficiente de correlação intra-classes (CCI) que mede o grau de homogeneidade entre os dois resultados. Um valor de CCI próximo de 1 indica alta homogeneidade, ou seja, alta reprodutibilidade dos resultados. A concordância entre a primeira e a segunda medidas realizadas foi considerada alta quando o CCI > 0,50¹⁵.

Para a comparação das características entre os lados direito e esquerdo foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a existência de distribuição normal dos dados para cada uma das variáveis em um dos lados. Quando a suposição de normalidade foi verificada (neste caso quando p-valor acima de 0,10) para a comparação dos lados foi utilizado o teste t-student para amostras emparelhadas. Nas análises comparativas foi considerado um nível de significância de 5%. Desta forma, foi considerado haver diferença estatística quando p-valor foi menor do que 0,05⁴.



RESULTADOS

Baseados nos achados das medidas dos 30 áxis, foram calculadas a mediana, média, valor máximo, valor mínimo, desvio padrão e o coeficiente de correlação intra-classes. As medidas não demonstraram diferença estatística inter-observador. A confiabilidade entre essas medidas foi significativamente maior que zero. Todos os valores do coeficiente de correlação intra-classes foram próximos a um, indicando serem as medidas confiáveis.

Os valores das médias mensurados para o comprimento do istmo do áxis foram de $6,43 \pm 0,98$ mm para o lado direito e de $6,57 \pm 0,99$ mm para lado esquerdo (Tabela 1). Para a altura do istmo foram observados média de $8,61 \pm 1,33$ mm para o lado direito e $8,71 \pm 1,88$ mm para lado esquerdo (Tabela 2). A largura do istmo obteve médias de $8,79 \pm 1,70$ mm no lado direito e $8,75 \pm 1,54$ mm para o lado esquerdo (Tabela 3).

Parâmetro estudado	Istmo (direita)	Istmo (esquerda)
Média	6,43	6,57
Mediana	6,34	6,54
Desvio Padrão	0,98	0,99
Mínimo	4,58	3,96
Máximo	8,74	8,28

p=0,32

Tabela 1 – Valores mensurados para o comprimento do istmo do áxis, incluindo discriminação do lado estudado em mm.

Parâmetro estudado	Altura (direita)	Altura (esquerda)
Média	8,61	8,71
Mediana	8,75	8,75
Desvio Padrão	1,33	1,88
Mínimo	4,86	5,83
Máximo	10,96	11,15

p=0,49

Tabela 2 – Valores mensurados para a altura do istmo do áxis, incluindo discriminação do lado estudado em mm.

Parâmetro estudado	Largura (direita)	Largura (esquerda)
Média	8,79	8,75
Mediana	8,61	8,60
Desvio Padrão	1,70	1,54
Mínimo	4,87	4,92
Máximo	13,29	12,58

p=0,88

Tabela 3 – Valores mensurados para a largura do istmo do áxis, incluindo discriminação do lado estudado em mm.

As médias do diâmetro transversal do forame transversal foram $7,09 \pm 1,28$ mm no lado direito e $7,50 \pm 1,10$ mm no lado esquerdo (Tabela 4). O diâmetro longitudinal do forame transversal obteve média no lado direito de $6,61 \pm 1,12$ mm e de $6,37 \pm 0,81$ mm no lado esquerdo (Tabela 5).

Parâmetro estudado	Diâmetro Transverso (direita)	Diâmetro Transverso (esquerda)
Média	7,09	7,50
Mediana	7,01	7,13
Desvio Padrão	1,28	1,10
Mínimo	5,02	5,70
Máximo	11,68	9,89

p=0,06

Tabela 4 – Valores mensurados para o diâmetro transversal do forame transversal do áxis, incluindo discriminação do lado estudado em mm.

Parâmetro estudado	Diâmetro longitudinal (direita)	Diâmetro longitudinal (esquerda)
Média	6,61	6,37
Mediana	6,52	6,18
Desvio Padrão	1,12	0,81
Mínimo	4,79	4,97
Máximo	8,69	7,85

p=0,28

Tabela 5 – Valores mensurados para o diâmetro longitudinal do forame transversal do áxis, incluindo discriminação do lado estudado em mm.

DISCUSSÃO

As cirurgias para a estabilização do complexo C1-C2 são relatadas desde 1910, a partir dos trabalhos de Mixter e Osgood¹⁹. Desde então outros tipos de artrodeose posterior e suas modificações foram propostos por Brooks e Jenkins¹ e Gallie⁷; apesar do avanço nas técnicas cirúrgicas para as lesões instáveis do complexo C1-C2, as artrodeses posteriores podem falhar em até 25% dos casos, sobretudo naqueles associados a uma instabilidade rotacional².

Dentre as técnicas de artrodeose, a descrita por Magerl e Seeman¹⁶, utilizando parafusos transarticulares, tem sido utilizada por outros autores²¹. Esta técnica de fixação da articulação atlantoaxial por meio de parafusos transarticulares ocorreu como uma evolução dos procedimentos de artrodeose permitindo a sua realização nos casos com alteração da anatomia do arco do atlas (agenesia, hipoplasia, fratura ou remoção cirúrgica do arco posterior de C1), condição essa que impossibilitava a aplicação das técnicas até então utilizadas. Estudos biomecânicos realizados em cadáveres mostraram maior estabilidade no plano de rotação axial pela técnica de fixação transarticular em relação às outras técnicas de artrodeose posterior e estabilidade equivalente em flexão, extensão e inclinação lateral^{3, 9, 12, 20, 23}.

No entanto a realização da técnica transarticular de artrodeose C1-C2 não está isenta de riscos: destacam-se entre eles o posicionamento inadequado dos parafusos que pode ocasionar laceração da dura-máter, lesão de estruturas nervosas, como o nervo suboccipital ou o nervo hipoglosso, e também lesão da artéria vertebral sendo esta a complicação mais enfatizada na literatura^{5, 6, 24}. A lesão da artéria vertebral pode ocorrer durante a perfuração pela broca ou durante a inserção dos implantes devido à proximidade entre o trajeto dos implantes e a localização dessa artéria²⁴. Com o objetivo de reduzir o risco de lesão vascular ou de estruturas nervosas diversos estudos da anatomia do eixo foram realizados^{14, 16}. Mandel et al¹⁷ identificaram através de mensuração com paquímetro algumas vértebras em que o istmo da parte interarticular apresentou valores iguais ou inferiores a 5mm em altura ou largura, e consideraram esta variação da normalidade um fator de risco de lesão da artéria vertebral quando a técnica de fixação transarticular atlantoaxial é utilizada. Observaram este tipo de ocorrência em 11,7% das vértebras C2 estudadas. Mandel et al¹⁷ não estudaram com detalhe a relação entre os elementos ósseos e a artéria vertebral ao nível da massa lateral da segunda vértebra cervical.

Nogueira-Barbosa e Defino²¹ identificaram o afilamento unilateral do istmo da parte interarticular (5mm), seja em altura ou largura, em 10 vértebras, correspondendo a 5% do total dos istmos estudados, sendo cinco de cada lado. Em três vértebras

ambos os parâmetros, a altura e a largura do istmo, apresentaram valores inferiores a 5mm. Em uma das vértebras estudadas o afilamento ocorreu isoladamente na largura do istmo. Segundo os critérios utilizados no estudo foi observada redução isolada da altura do istmo da parte interarticular em seis das vértebras.

Em nossa casuística foi identificado o afilamento unilateral do istmo da parte interarticular em quatro das 30 vértebras estudadas (13%). Dois istmos apresentaram largura menor que 5mm sendo um do lado direito e outra do esquerdo. A altura, por sua vez, apresentou dois estreitamentos ambos do lado direito, perfazendo um total de 7,5% dos istmos estudados. Dados estes que contrastam com a baixa incidência de lesões da artéria vertebral observada em vários estudos clínicos variando de 0,4% a 2,4%^{9, 11, 13, 18, 22, 24}.

O comprimento do istmo da parte interarticular foi também avaliado em nosso estudo, esta medida representa o maior eixo entre as facetas articulares superior e inferior do eixo, de modo semelhante ao realizado por Xu et al²⁵. Para esta medida observamos um encurtamento (< 5mm) em dois istmos (3,5%) de duas vértebras distintas. Entretanto Nogueira-Barbosa e Defino²¹ acreditam que este parâmetro anatômico não exerce influência sobre a técnica de fixação transarticular C1-C2, visto que o parafuso passa pela massa lateral de C2 e depois pela massa lateral de C1, com orientação diferente da orientação do eixo maior do istmo do eixo.

A fim de minimizar os riscos de lesões vasculares e outras complicações cirúrgicas durante a inserção do parafuso, alguns autores sugerem a necessidade de uma avaliação pré-operatória por tomografia computadorizada do forame transversal ou emprego de estereotaxia para guiar a inserção do parafuso^{2, 6, 8}.

As medidas do forame transversal foram realizadas visando estabelecer uma possível relação entre os diâmetros longitudinal e transversal desse forame e o estreitamento seja da largura ou da altura do istmo da parte interarticular do eixo. Em nosso estudo foi observado que as vértebras com estreitamento do istmo apresentavam medidas dos diâmetros longitudinal e transversal do forame transversal próxima às suas médias com diferença menor que um desvio padrão, sugerindo desse modo que as variações entre os valores máximos e mínimos dos diâmetros do forame transversal não se relacionam com a largura e espessura do istmo da parte interarticular do eixo.

CONCLUSÃO

No estudo anatômico do eixo em vértebras de cadáveres, sem distinção quanto ao gênero e idade, podemos concluir que o



istmo da parte interarticular se constitui no parâmetro de maior importância na indicação da técnica fixação de C1-C2 com parafuso transarticular, devendo ser avaliada pré-operatoriamente através de tomografia computadorizada helicoidal a existência de estreitamento menor que 5 mm em suas dimensões que ponha em risco a artéria vertebral do paciente. Observamos também que não houve relação direta entre as maiores dimensões do forame transversal e estreitamento do istmo da parte interarticular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brooks AL, Jenkins EB: Atlanto-axial arthrodesis by the wedge compression method. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 279-84.
- Carelli LE, Araújo AE, Tavares R, Dias MV, Montebello BR, Schettino LC: Lesão instável do complexo C1-C2 associada à fratura de C6 tratada pela técnica de fixação utilizando parafuso transarticular. *Orto & Trauma: Discussões e Complicações*: [periódico na Internet] 2007. V.4 [p.5-9]. Disponível em: <http://www.ortotrauma.com.br>
- Caspar W: Anterior stabilization with the trapezial osteosynthetic plate technique in cervical spine injuries. In: Kehr P. & Weidner A., Eds. *Cervical Spine*. 1st edition. Wien : Springer-Verlag ; 1987 . p.198-204.
- Conover WJ: *Practical nonparametric statistics*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons ; 1980.
- Coric D, Branch CL, Wilson JA, Robinson JC: Arteriovenous fistula as a complication of C1-C2 transarticular screw fixation. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.*1996; 85:340-3.
- Dickman CA, Sonntag VKH: Posterior C1-C2 transarticular screw fixation for atlantoaxial arthrodesis. *Neurosurgery.*1998; 43: 275-81.
- Gallie WE: Fractures and dislocation of the cervical spine. *Am J Surg.*1939 46: 495-9.
- Gebhard JS, Schimmer RC, Jeanneret B: Safety and accuracy of transarticular screw fixation C1-C2 using an aiming device: An Anatomic Study. *Spine.*1998; 23: 2185-9.
- Grob D, Crisco JJ, Panjabi MM, Wang P, Dvorak J: Biomechanical evaluation of four different posterior atlantoaxial fixation techniques. *Spine.*1991; 17:480-90.
- Grob D, Magerl F: Surgical stabilization of C1 and C2 fractures. *Orthopaedics.*1987; 16: 46-54.
- Haid RW: C1-C2 transarticular screw fixation: technical aspects. *Neurosurgery.*2001; 49: 71-4.
- Hanson PB, Montesano PX, Sharley NA, Rauschnig W: Anatomic and biomechanical assesment of transarticular screw fixation for atlantoaxial instability. *Spine.*1991; 16:1141-5.
- Jeannot B, Magerl F: Primary posterior fusion C1/C2 in odontoid fractures: indications, techniques, and results of transarticular screw fixation. *J Spinal Disord.*1992; 5: 464-75.
- Madawi AA, Casey ATH, Solanki GA, Tuite G, Veres R, Crockard HA. Radiological and anatomical evaluation of the atlanto-axial transarticular screw fixation technique. *J Neurosurg.*1997; 86: 961-8.
- Magalhães MN; Lima ACP. *Estatística Básica: Teste qui-quadrado, correlação, anova.*In: noções de probabilidade e estatística. 2ª edição, São Paulo: IME-USP, 135-190, 2000.
- Magerl F, Seeman PS: Stable posterior fusion of the atlas and axis by trans-articular screw fixation. In : Kehr P. & Weidner A. (Eds.) *Cervical Spine* ,1st . Wien : Springer Verlag ;1987, chap. 4, p.322-327.
- Mandel IM, Kambach BJ, Petersilge CA, Johnstone B, Yoo JU: Morphologic considerations of C2 isthmus dimensions for the placement of transarticular screws. *Spine.*2000 25: 1542-7.
- Marcotte P, Dickman CA, Sonntag VKH, Karahalios DG, Drabier J. Posterior atlantoaxial facet screw fixation. *J Neurosurg.*1993; 79: 234-7.
- Mixter SJ, Osgood RB: Traumatic lesions of the atlas and axis. *Ann Surg.*1910; 51:193-207.
- Naderi S, Crawford NR, Song GS, Sonntag VKH, Dickman CA: Biomechanical comparison of C1-C2 posterior fixations: cable, graft, and screw combinations. *Spine.*1998; 23:1946-56.
- Nogueira-Barbosa MH, Defino HLA: Multiplanar reconstructions of helical computed tomography in planning of atlanto-axial transarticular fixation. *Eur Spine.*2005; 43:493-500.
- Stillerman CB, Wilson JA: Atlanto-axial stabilization with posterior transarticular screw fixation: technical description and report of 22 cases. *Neurosurgery.* 1993; 32: 948-55.
- Wilke HJ, Fischer K, Kluger A, Magerl F, Claes L, Wörsdörfer O. In vitro investigations of internal fixation systems of the upper cervical spine: stability of posterior atlanto-axial fixation techniques. *Eur Spine J.*1992 1: 191-9.
- Wright NM, Laurysen C: Vertebral artery injury in C1-C2 transarticular screw fixation: results of a survey of the AANS/ CNS section on disorders of the spine and peripheral nerves. *J Neurosurg.*1998;88: 634-40.
- Xu R, Nadaud MC, Ebraheim NA, Yeasting RA: Morphology of the second cervical vertebra and the posterior projection of the C2 pedicle axis. *Spine.* 1995. 20: 259-63.

CORRESPONDÊNCIA

*Dr. Max Franco de Carvalho
Rua José Seabra Batista, 255/1204, Edf.
Innsbruck, Bairro Jardins,
Aracaju-SE, CEP 49025-750
carvalhomax@hotmail.com*

Investigação neuropsicológica pré-operatória em pacientes com glioma de baixo grau

Maria Carla da Silva¹

Eliane Correa Miotto²

Mara Cristina Souza de Lucia³

Paulo Henrique Pires de Aguiar⁴

SINOPSE

Objetivo: Os gliomas de baixo grau (LGG) são tumores de crescimento lento e com um comportamento clínico heterogêneo, onde muitos pacientes não apresentam sintomas neurológicos ou cognitivos observáveis, entretanto, quando tais pacientes são submetidos a tratamento quimioterápico ou radioterápico, observam-se em alguns casos alterações cognitivas muitas vezes não associadas apenas com o tratamento recebido. Nestes casos há a possibilidade de tais pacientes já apresentarem previamente ao tratamento alterações cognitivas sutis identificadas apenas através de exame neuropsicológico. O objetivo deste estudo é investigar as funções cognitivas de pacientes com gliomas de baixo grau antes do tratamento cirúrgico ou medicamentoso.

Método: 13 pacientes com LGG foram submetidos à avaliação neuropsicológica com testes psicométricos.

Resultados: Todos os pacientes apresentaram déficit cognitivos em mais de duas funções cognitivas, sendo memória episódica verbal e funções executivas as mais prejudicadas. Oito pacientes (62%) apresentaram déficit grave de memória episódica verbal imediata, sete (54%) de tardia e quatro (31%) de reconhecimento. Quanto às funções executivas, 92 % dos pacientes apresentaram déficit de fluência verbal nominal e 77% de fluência verbal categórica, variando entre leve e grave. 85% dos pacientes apresentaram déficit de flexibilidade mental e de velocidade de processamento de informações.

Conclusão: Demonstrou-se a importância de submeter esta população de pacientes à avaliação neuropsicológica antes do tratamento para que, assim, os resultados pormenorizados obtidos possam direcionar o tratamento de forma mais efetiva, minimizando possíveis consequências funcionais para o paciente.

Palavras-chave: glioma, tumor cerebral, neuropsicologia, avaliação cognitiva.

ABSTRACT

Preoperative neuropsychological investigation in patients presenting with low grade gliomas.

Objective: Low grade gliomas (LGG) are slow growing tumours with a heterogeneous clinical behaviour and many patients do not show clear neurological or cognitive symptoms. On the other hand, when they eventually are submitted to chemotherapy or radiotherapy, some of them present with cognitive problems not always related to the treatment received. In these cases there is the possibility that the patients already had prior to the treatment subtle cognitive deficits only identifiable with a proper neuropsychological evaluation. The objective of this study is to assess the cognitive function of LGG patients prior to any surgical or non-surgical treatment.

Method: 13 LGG patients were submitted to neuropsychological

1 Neuropsicóloga Estagiária da Divisão de Psicologia, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Diretora Técnica de Serviço de Saúde da Divisão de Psicologia, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 Diretora da Divisão de Psicologia, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4 Chefe do Grupo de Neuro-oncologia, Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



logical evaluation with psychometric tests.

Results: All patients presented cognitive deficit in more than two cognitive functions, especially verbal memory and executive functions. Eight patient (62%) presented severe deficit in immediate verbal memory, seven (54%) in delayed recall and four (31%) in recognition. 92% of the patients presented deficit of verbal fluency and 77% of category fluency, varying between light and severe. 85% of the patients presented deficit of mental flexibility and information processing speed.

Conclusion: The importance of submitting this patient population to neuropsychological evaluation before treatment is shown, so that the detailed results obtained can lead to a more effective treatment, minimizing possible functional consequences for the patient.

Key words: glioma, brain tumor, neuropsychology, cognitive evaluation

INTRODUÇÃO

O impacto do diagnóstico de câncer e em particular aqueles que afetam o cérebro, tem sido associado, não apenas ao estigma social, mas também à presença de déficits cognitivos e psicológicos¹⁻⁶. Dependendo do tipo histológico, o tumor cerebral pode variar quanto à velocidade, forma de crescimento, extensão do edema circunvizinho e localização. Cada um destes aspectos pode afetar de maneira diferente a vida do paciente. A inclusão da avaliação neuropsicológica como exame de rotina destes pacientes já é adotada em alguns centros de excelência. Este procedimento objetiva avaliar sistematicamente a natureza e o grau de déficits cognitivos, auxiliando no diagnóstico e monitoração de intervenções clínicas e cirúrgicas⁷.

Entre os principais tipos de tumores cerebrais encontram-se os gliomas. Estes são tumores originários das células da glia encefálica, formada por quatro células principais: astrócitos, oligodendrócitos, microglia e epêndima⁸. A incidência dos gliomas é de 5 a 7/100.000 habitantes ou 29% de todos as neoplasias cerebrais¹. Eles se dividem em baixo e alto grau de acordo com seu aspecto histológico, variando de grau I (menos maligno) a grau IV (mais maligno), como o glioblastoma multiforme (GBM)⁹.

Estudos apontam que, comparada à população geral, uma porcentagem significativa de pacientes com tumores cerebrais apresentam problemas de cognição². A memória é frequentemente comprometida, particularmente com tumores no lobo temporal, frontal, na região do terceiro ventrículo e do tálamo¹⁰. A mesma também pode manter-se prejudicada mesmo após meses do término do tratamento radioterápico e sem recidiva³. Além da memória, a atenção e as funções executivas são as

mais prejudicadas⁶.

Muitos tumores primários se desenvolvem no lobo frontal ou envolvem regiões com conexões ao mesmo, de modo que funções executivas estão presentes na maioria dos quadros¹¹. Os tumores frequentemente interferem com as vias dopaminérgicas que se projetam até o lobo frontal, assim, déficits na velocidade de processamento de informações e memória de trabalho também são comuns¹⁰.

Gliomas de baixo grau ou Low Grade Gliomas (LGG) são tumores de crescimento lento mas com um comportamento clínico heterogêneo¹² e são frequentemente acompanhados de crises epiléticas, e estas, bem como seu tratamento medicamentoso, causam déficits na velocidade de processamento de informação, atenção, memória, funções psicomotoras e executivas¹. Os déficits cognitivos também podem ser causados pelo tumor em si, seu tratamento (cirúrgico, radioterápico ou medicamentoso), estresse ou uma combinação destes⁴. Em tumores de crescimento lento como os LGG, o nível de inteligência e funcionamento adaptativo pré-mórbidos têm grande importância na manifestação dos sintomas cognitivos. Indivíduos com um nível intelectual mais elevado apresentam habilidades adaptativas que permitem compensar e ocultar os sintomas cognitivos deficitários, possibilitando que se tornem aparentes mais tardiamente¹¹.

Os efeitos do tratamento radioterápico vêm sendo estudados nos últimos anos, mas os achados ainda são controversos: alguns estudos apontam que não ocorre prejuízo cognitivo devido ao tratamento mas sim relacionados com o tumor em si¹⁴. Outros concluem que doses acima de 2 Gy¹⁵, ou radiação total do cérebro, ao invés de tratamento focal¹⁶, podem levar a uma piora cognitiva. Em estudo longitudinal com tratamento focal¹⁷ observou-se uma melhora sutil no desempenho em testes relacionados à memória e atenção em pacientes sem progressão tumoral, enquanto que, nos pacientes em que ocorreu progressão, houve uma piora nestas funções.

A memória de trabalho verbal é uma importante função que é afetada na maioria dos pacientes com LGG, apresentando uma piora no pós-operatório imediato, mas, que pode se recuperar após três meses¹⁸. Pacientes com tumores no hemisfério esquerdo tendem a apresentar mais sintomas depressivos, problemas de memória, atenção, fluência verbal e aprendizagem verbal¹⁹.

A avaliação das funções cognitivas de pacientes com tumores cerebrais é de grande importância, pois pode auxiliar na escolha do tratamento e na orientação do paciente e familiares quanto ao planejamento de suas atividades diárias. É importante ressaltar que em muitos casos o paciente pode não apresentar qualquer queixa perceptível na avaliação neurológica, mas apresentar déficits sutis que dificultam seu retorno às atividades prévias²⁰. A avaliação neuropsicológica também pode

sugerir uma progressão tumoral antes de a mesma ser evidenciada por exames de neuroimagem ²¹.

Em serviços de neuro-oncologia, muitos dos pacientes avaliados do ponto de vista neurológico não apresentam sintomas neurológicos ou cognitivos observáveis, entretanto, quando tais pacientes são submetidos a tratamento quimioterápico ou radioterápico, observa-se em alguns casos alterações cognitivas muitas vezes não associadas apenas com o tratamento recebido. Nestes casos, há a possibilidade de tais pacientes já apresentarem, previamente ao tratamento, alterações cognitivas sutis, identificadas apenas através de exame neuropsicológico. Isto ocorre principalmente em pacientes com LGG. Desta forma, faz-se necessário uma investigação detalhada de tais pacientes na fase pré-tratamento para que a conduta adotada seja decidida de forma mais efetiva, visando minimizar alterações cognitivas ocasionadas pelo tratamento. Este estudo objetivou investigar as funções cognitivas de pacientes com gliomas de baixo grau antes da intervenção cirúrgica ou medicamentosa.

MÉTODO

SUJEITOS

Os participantes avaliados foram encaminhados pelo Grupo de Neuro-oncologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, com lesão única e avaliação neurológica normal. Exames de neuroimagem e histopatológico confirmaram o diagnóstico de glioma de baixo grau. Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de quadro psiquiátrico, tumores recidivados, metástases, portadores de afasia ou com quadro de confusão mental. Dentre os 48 possíveis participantes, apenas 13 se encaixaram nos critérios determinados. A faixa etária variou entre 25 e 60 anos ($M = 42,6$ e $DP=12,2$), sendo seis mulheres e sete homens. O nível de escolaridade variou entre 3 e 16 anos ($M = 7,2$ e $DP = 4,8$). A maioria dos pacientes apresentou lesão nas áreas temporal e frontal, conforme descrito na tabela 1.

Tipo / local		LGG
Frontal	E	4
	D	1
Temporal	E	1
	D	2

Outros	Intraventricular	1
	Fossa posterior	1
	FT D	1
	FT E	1
Total		13

Tabela 1 – Distribuição da amostra conforme área e hemisfério da lesão (LLG = Low Grade Glioma; E = esquerdo; D = Direito; FT = Fronto-Temporal)

PROTOCOLO NEUROPSICOLÓGICO

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica antes de receber tratamento, com testes psicométricos. As funções cognitivas avaliadas e os testes utilizados incluíram:

Funções Intelectuais: para a obtenção do QI foram utilizados os subtestes Vocabulário e Matrizes do Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI).

Funções Visuo-Perceptivas e Visuo-Espaciais: subtestes Letras Fragmentadas e Discriminação de Pontos da bateria Visual Object and Space Perception (VOSP).

Memória: avaliou-se a memória episódica verbal com o Hopkins verbal learning Test Revised (HVLT-R), que consiste em três apresentações de uma lista de 12 palavras, com evocação imediata após cada apresentação, evocação tardia após 20-25 minutos e reconhecimento. A memória episódica visual foi avaliada com o Brief Visual Memory Test Revised (BVMTR), onde seis figuras geométricas são apresentadas três vezes ao sujeito em uma folha e após cada apresentação devem ser reproduzidas em outra folha (evocação imediata), após 20-25 minutos é feita a evocação tardia e reconhecimento.

Funções Executivas: A Fluência Verbal Nominal foi avaliada com o teste FAS no qual o sujeito deve emitir palavras (exceto nomes próprios e sufixos) que comecem com as letras F, A, S em um período de 60" para cada letra. Para avaliar a Fluência Verbal Categórica, pediu-se ao sujeito que, em 60", falasse nomes de animais, começando com qualquer letra. A velocidade de processamento de informações foi avaliada com o Symbol Dígít, um teste similar ao subteste Códigos do WAIS, mas, ao invés de reproduzir símbolos mediante apresentação de números, deve reproduzir os números correspondentes aos símbolos apresentados, em 90". Para avaliar flexibilidade mental foi utilizado o Modified Card Sorting Test (MCST), uma versão do Wisconsin Card Sorting Test, no qual são apresentados 48 cartões não ambíguos para o sujeito categorizar.

Os déficits apresentados foram classificados em leve, moderado e grave conforme o percentil obtido e comparado ao nível educacional/QI.



RESULTADOS

Todos os pacientes apresentaram déficit em mais de duas funções cognitivas, sendo memória episódica verbal de evocação imediata e tardia e funções executivas as mais prejudicadas. Oito pacientes (61,5%) apresentaram déficit grave de memória episódica verbal de evocação imediata, sete (53,4%) de tardia e quatro (30,8%) de reconhecimento. Quanto às funções executivas, 12 pacientes (92 %) apresentaram déficit de fluência verbal nominal e 10 (77%) de fluência verbal categórica, variando entre leve e grave. Onze pacientes (85%) apresentaram déficit de flexibilidade mental e de velocidade de processamento de informações (VPI). Os demais resultados e porcentagens encontram-se na tabela 2.

Função		Resultados na Média (% de casos)	Grau do Déficit (% dos casos)		
			Leve	Moderado	Grave
Memória Verbal Episódica	Evocação imediata	3 (23)	1 (7,7)	1 (7,7)	8 (61,5)
	Evocação tardia	3 (23)	2 (15,4)	1 (7,7)	7 (53,4)
	Reconhecimento	6 (46,2)	2 (15,4)	1 (7,7)	4 (30,8)
Memória Visual Episódica	Evocação imediata	6 (46,2)	2 (15,4)	1 (7,7)	4 (30,8)
	Evocação tardia	6 (46,2)	2 (15,4)	0	5 (38,5)
	Reconhecimento	8 (61,5)	4 (30,8)	0	1 (7,7)
Funções Executivas	Fluência Verbal Nominal	1 (7,7)	6 (46,2)	3 (23)	3 (23)
	Fluência Verbal Categórica	3 (23)	5 (38,5)	3 (23)	2 (15,4)
	Flexibilidade Mental (MCST)	2 (15,4)	4 (30,8)	3 (23)	4 (30,8)
	VPI	2 (15,4)	0	5 (38,5)	6 (46,2)

Tabela 2 – Resultados obtidos nos testes neuropsicológicos de acordo com dados normativos dos mesmos

Pacientes com lesões à esquerda apresentaram maior déficit de memória verbal episódica do que de memória visual. Dos quatro pacientes com lesões únicas frontais à esquerda, três também apresentaram déficit de memória verbal episódica. O paciente com lesão frontal à direita e um dos pacientes com lesão temporal à direita também apresentaram déficit de memória verbal episódica, além do prejuízo em funções executivas. Pacientes com lesão intraventricular e de fossa posterior apresentaram déficits globais, ou seja, tanto em memória verbal e

visual quanto em funções executivas.

Quanto à memória episódica visuo-espacial, três dos seis pacientes com lesões à esquerda também apresentaram déficits de evocação imediata. Tais pacientes apresentavam QI com percentil abaixo de 1, 3 a 4 anos de escolaridade e não desenvolviam uma ocupação profissional (2 do lar e 1 desempregado).

DISCUSSÃO

Este trabalho teve por objetivo investigar as funções executivas e mnemônicas, através de testes neuropsicológicos, em pacientes com LGG sem sintomas neurológicos evidentes e antes de serem submetidos a uma intervenção cirúrgica ou medicamentosa. Os principais resultados encontrados mostram um prejuízo importante das funções executivas e de memória episódica verbal em todos os pacientes, independentemente da localização da lesão. Pacientes com lesões temporais à direita também apresentaram déficits de função executiva típicas dos lobos frontais ou hemisfério dominante, como flexibilidade mental e fluência verbal nominal.

Os déficits de memória visual apresentaram-se em pacientes com lesões no hemisfério direito, intraventriculares e de fossa posterior. Pacientes com QI abaixo da média e baixa escolaridade também apresentaram um desempenho abaixo do esperado nesta função, o que pode estar relacionado com a natureza gráfica do teste. Neste, o paciente é instruído a desenhar o estímulo apresentado, atividade pouco aplicada na rotina de trabalho de tais pacientes. Grande parte dos mesmos desenvolvia trabalho braçal ou operário. Estudos realizados anteriormente demonstraram a participação da escolaridade e nível cultural no desempenho de testes cognitivos. Nestes estudos houve presença de resultados alterados em sujeitos com baixa escolaridade e privação cultural ²².

CONCLUSÕES

Os resultados encontrados são corroborados pelos dados encontrados na literatura, os quais apontam para o comprometimento da memória e funções executivas, independentemente da localização da lesão tumoral ⁶. Uma das limitações do estudo foi a não inclusão de uma população abrangente representativa da população de pacientes com LGG. Apesar desta limitação, foi possível demonstrar a importância de se estabe-

lecer uma rotina sistemática de avaliações neuropsicológicas em pacientes com provável diagnóstico de glioma de baixo grau ou LGG, independentemente da existência de sintomas neurológicos evidentes. Também ficou evidente a importância de se avaliar o QI pré-mórbido do paciente e correlacioná-lo com os resultados obtidos em cada teste, evitando-se, assim, delegar um déficit grave a um paciente cujo estado pré-mórbido já é deficitário. Estudos futuros com uma população maior de pacientes com diagnósticos que abarquem diferentes tipos de tumores cerebrais poderão corroborar ou não estes achados e identificar instrumentos neuropsicológicos mais adequados à amostra de sujeitos com baixa escolaridade.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein M, Engelberts NH, Van Der Ploeg HM, Trenité DGKN, Aaronson NK, Taphoorn MJ, et al. Epilepsy in low grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol.* 2003; 54:514-20.
- Mccarter H, Furlong W, Whitton AC, Feeny D, Depauw S, Wilan AR, et al. Health status measurements at diagnosis as predictors of survival among adults with brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3636-43.
- Salander P, Karlsson T, Bergenheim T, Henriksson R. Long-term memory deficits in patients with malignant gliomas. *J Neurooncol.* 1995; 25(3):227-38.
- Taphoorn MJ. Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003; 30(suppl 19): 45-8.
- Taphoorn MJB, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 3: 159-68, 2004.
- Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. In: *Congress of Neurological Surgeons*, 2000 aug v. 47(2), p 324-334.
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(8):1305-1309.
- De Angelis LM, Gutin PH, Libel SA, Posner JB. Glial tumors. In: *Intracranial tumors - diagnosis and treatment*. London: Martin Dunitz Ltd; 2002. p. 149-188.
- De Angelis LM, Gutin PH, Libel SA, Posner JB. Classification, incidence and etiology of intracranial tumors. In: *Intracranial tumors - diagnosis and treatment*. London: Martin Dunitz Ltd; 2002. p. 3-35.
- Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16, 2522-2527.
- Price TRP, Goetz KL, Loveli MR. Aspectos neuropsiquiátricos dos tumores cerebrais. In Yudofsky SC, Hales. *RE Neuropsiquiatria e Neurociências na prática clínica 4th ed.* Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 629-652.
- Pignatti F, Van Den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma *J Clin Oncol.* 2002; 20:2076-2084.
- Correa DD, De Angelis LM, Shi W, Thaler HT, Lin M, Abrey LE. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol.* 2007; 81(2):175-84. Epub 2006 Jul 19.
- Costello A, Shallice T, Gullan R, Beane R. The early effects of radiotherapy on intellectual and cognitive functioning in patients with frontal brain tumours: the use of a new neuropsychological methodology. *J Neurooncol.* 2004; 67: 351-359
- Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, Van Der Ploeg HM, Grit J, Muller M, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet.* 2002; 360: 1361-68.
- Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol.* 1996; 41(1):55-9.
- Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors *Neurology.* 2003; 60:1113-1118.
- Teixidor P, Gatínol P, Leroy M, Masuet-Aumatell C, Capelle L, Duffau H. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2007; 81:305-313. Epub 2006 Aug 31.
- Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, King JH, Edwards CL, Halperin EC. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(4): 992-999.
- Fox SW, Mitchell SA, Booth-Jones M. Cognitive impairment in patients with brain tumors: assessment and intervention in the clinic setting. *Clin J Oncol Nurs.* 2006;10(2):169-76
- Meyers CA, Hess KR. Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-Oncology [serial online]* 2003; 5, 89-95. Available from <http://neuro-oncology.mc.duke.edu> .
- Castro-Caldas A, Miranda PC, Carmo I, Reis A, Leote F, Ribeiro C, et al. Influence of learning to read and write on the morphology of the corpus callosum. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6(1): 23-28

CORRESPONDÊNCIA

Maria Carla da Silva
R. Barata Ribeiro, 237 - cj. 103 - Bela Vista
São Paulo - SP - 01308-000
End. Eletr.: mackaycarla@gmail.com



Edema peritumoral em meningiomas: O que há de novo?

André Simis¹

Paulo Henrique Pires de Aguiar²

Pedro Augustto Santana Junior³

Cleomar Corrêa da Silva³

SINOPSE

Objetivos: Edema peritumoral (EP) está presente em 60% dos meningiomas intracranianos. Ao contrário dos tumores intra-axiais, cuja fisiopatologia do edema é creditada a uma desordem da barreira hêmato-encefálica, o real mecanismo de formação do edema perilesional nos meningiomas ainda é desconhecido. Revisar as teorias de formação do EP, assim como suas diversas características são os objetivos deste artigo.

Métodos: Os autores discutem, através de revisão de literatura, a associação do EP em meningiomas com fatores clínicos, radiológicos, cirúrgicos, histopatológicos e com recorrência tumoral.

Resultados: Vários fatores causais têm sido discutidos nos diversos artigos, como a quebra da barreira hêmato-encefálica, compressão mecânica e vascular, a secreção de fatores produtores de edema, relacionado a hipoplasia de veias de drenagem e ao padrão de vascularização pial.

Conclusão: A causa da formação de edema peritumoral em meningiomas é provavelmente multifatorial e pode estar associada a um maior potencial invasivo do tumor. O seu estudo aprofundado poderá trazer dados adicionais para o esclarecimento dos mecanismos de formação dos meningiomas e de seu comportamento biológico levando ao melhor manejo clínico dos pacientes.

Palavras-chave: Meningioma, Edema cerebral, Recorrência tumoral, Ressonância Nuclear Magnética.

ABSTRACT

Peritumoral brain edema in meningiomas: what's new?

Objective: Approximately 60% of meningiomas are associated with peritumoral edema. Unlike intraxial tumors whose edema is credited to a blood brain barrier breakage, meningiomas' peritumoral edema pathogenesis still remains unknown. The article reviews the edema's formation theories and different edema characteristics.

Methods: The authors discuss the association of peritumoral brain edema with clinical, radiological, histopathological and surgical aspects, and recurrence in meningiomas.

Results: Different theories have been proposed to explain their formation. Mechanical factors such as tumoral compression of the adjacent parenchyma causing cerebral ischemia or the compression of large veins or sinus are considered to cause edema. The production of edemagenic substances, the breakage of the blood brain barrier, edema related to the tumor drainage veins hypoplasia as well as pial blood supply are studied hypothesis.

Conclusion: Peritumoral brain edema pathogenesis is probably related to several factors and may be associated to meningioma's greater invading potentiality. As a consequence, it's reasonable to consider edema's presence as an additional factor to be taken into account when arranging layout of strategies for meningiomas treatment.

Keywords: Meningioma, Brain edema, Recurrence, Magnetic resonance imaging

1 Pós-graduando, Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FCMUSP), Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC/SP)

2 Professor Livre-docente, Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FCMUSP)

3 Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FCMUSP)

INTRODUÇÃO

Os meningiomas são tumores em sua maioria benignos (90%)^{29,55} e constituem um dos principais grupos de tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC), correspondendo a um total que oscila entre 14 e 18% dos tumores intracranianos e de 25 a 32% dos tumores espinais^{3,11,25,29,35}. A incidência anual deste tipo de tumores alcança a seis casos por 100.000 habitantes¹¹. Geralmente são tumores únicos, porém, em 4,4 a 10,5% dos casos^{7,53,79} podem ser múltiplos.

Os meningiomas são mais comuns em pacientes do sexo feminino em uma proporção de 2:1 e atingem mais frequentemente indivíduos na 5ª ou 6ª décadas de vida, embora possam ocorrer em qualquer idade, inclusive em crianças^{11,37,96}. Mais de 90% dos meningiomas são encontrados na região supra-tentorial e aproximadamente dois terços deles na porção anterior do crânio^{11,12,47,52,60}.

Os meningiomas são tidos como originários das células mesodérmicas da aracnóide, afirmação fundamentada na similaridade entre as células normais da aracnóide e as células dos meningiomas nos estudos de microscopia eletrônica e cultura de tecidos. Porém, ainda existe a discussão sobre de que forma uma única variante celular pode dar origem a tumores de grande diversidade histológica^{25, 29}.

Com relação à etiologia dos meningiomas, existem fatores notadamente relacionados à sua gênese, tais como a exposição à radiação assim como os fatores genéticos, enquanto outros, como o trauma e as infecções virais, ainda não tiveram comprovação científica de seu papel na formação dos meningiomas^{11,71}.

A monossomia do cromossomo 22 é encontrada em cerca de 72% dos meningiomas e é também frequentemente encontrada a deleção do braço longo deste cromossomo (50 a 60%). O gene da neurofibromatose tipo 2 (NF-2) localiza-se no mesmo braço longo do cromossomo 22, sugerindo que a inativação desse gene poderia estar envolvida na gênese dos meningiomas. O gene NF-2 é responsável pela transcrição da proteína *schwanomina* ou merlina que parece ter função regulatória negativa sobre a proliferação e adesão celular^{4,21,29,54, 2,78}.

Outros *loci* envolvidos na iniciação e na progressão tumoral podem ser citados, como o MN1 localizado no cromossomo 22q11 e outro situado no 22q12 distalmente ao gene NF-2. A supressão de outros genes também tem sido associada à formação ou progressão dos meningiomas, como do cromossomo 18p, da mesma família do cromossomo 22, que foi detectado em 76% dos meningiomas. Os genes 10q, 14q e 1p também podem ser citados^{29,72,78}.

Os oncogenes podem ser encontrados nos meningiomas, porém o seu papel não é tão claro quanto o dos genes referidos

anteriormente. Expressões aumentadas de c-sis, C-myc, Ha-ras, K-ras e c-fos podem ser encontradas^{29,72,78}. A reativação da telomerase, causando a instabilidade dos cromossomos, também tem sido associada à progressão dos meningiomas. A subunidade catalítica da telomerase (hTERT) tem sido associada a maior malignidade dos meningiomas^{29,57,72,78,80}.

Aproximadamente dois terços dos meningiomas intracranianos apresentam edema perilesional (EP) associado^{18,56,92}.

Numerosos autores estudaram as diferentes fontes que consideraram como fatores potenciais em influenciar o desenvolvimento do edema. Dentre os fatores estudados é possível citar alguns, como por exemplo, os dados clínicos, tamanho, localização, dados radiológicos, uniformidade tumoral, presença de penetração cortical, tipos histológicos, vascularização, índice mitótico, celularidade, grau de compressão venosa e a presença de mediadores químicos.

REVISÃO DA LITERATURA

Klatzo em 1967 classificou o edema cerebral nos tipos citotóxico e vasogênico⁴⁹. Edema vasogênico é definido por Klatzo como edema causado por aumento da permeabilidade capilar⁴⁹. Essa permeabilidade aumentada resulta no extravasamento de proteínas e fluidos para o espaço extracelular, primeiramente na substância branca^{41,49,77}. A composição do fluido do edema em modelos experimentais é similar ao plasma, sendo consistente com a idéia da origem intravascular do fluido⁷⁷. Estudos de microscopia eletrônica sugerem que o edema peritumoral seja vasogênico^{17,30}.

Klatzo descreveu a substância branca encefálica como um espaço potencial para a formação e progressão do edema cerebral^{25,26,49}. Os meningiomas são separados da substância branca cerebral pela membrana aracnóide, espaço subaracnóide, pela pia-mater e pelo córtex cerebral, que é formado por uma densa rede de processos gliais e neuronais resistentes à passagem de líquidos⁵. Além disso, a membrana aracnóide, como parte da barreira hemato-encefálica, é impervia à passagem de fluidos e de proteínas e a pia-mater, apesar de permitir a passagem de fluidos, é impervia à passagem de macromoléculas como as proteínas presentes no edema^{31,32}.

Apesar das dificuldades envolvidas, aproximadamente 60% dos meningiomas estão associados com o edema cerebral perilesional^{14,17,18,56,68}. Ao contrário dos tumores intra-axiais, cuja fisiopatologia do edema é creditada a uma alteração da barreira hemato-encefálica¹⁷, o real mecanismo de formação do edema perilesional nos meningiomas ainda é muito discutido na literatura. É difícil compreender como uma afecção benigna, de



crescimento lento, extra-axial possa produzir edema^{28,56}. Possivelmente outros mecanismos estão envolvidos em sua gênese.

ASPECTOS CLÍNICOS

De modo geral os pacientes sintomáticos apresentam edema, com exceção daqueles localizados na fossa posterior, na região hipofisária ou em tumores de base de crânio, os quais apresentavam sintomas de envolvimento de nervos cranianos e ausência ou mínimo edema^{30,56,58}. Segundo dados da literatura, na maioria dos casos associados com edema, a duração dos sinais e sintomas é mais curta, quando são comparados com os casos em que o edema está ausente⁵⁸. Lobato *et al.*⁵⁶ encontraram relação do edema com a presença de síndrome de hipertensão intracraniana e crises convulsivas, resultado também obtido por Stevens *et al.*^{85, 86}. Assim como Maiuri *et al.*⁵⁸, outros autores^{15,30,58,85,86} não encontraram semelhante associação.

LOCALIZAÇÃO TUMORAL

Até o momento não há resultados consistentes a respeito da localização tumoral. Os locais mais citados como tendo relação com uma maior incidência de edema são a convexidade^{23,56,58,94}, parassagital^{23,58,94}, foice⁵⁶, asa esfenóide⁴⁴, frontobasal^{18,23,44,58} e fossa média¹⁸. Outros autores relatam uma menor incidência de edema nos tumores localizados na fossa posterior^{56,58} e o tentório⁵⁶, talvez por exibirem sintomas mais precocemente ou pela menor quantidade de substância branca na fossa posterior (Tabela 1).

TAMANHO TUMORAL

Apesar de alguns autores não terem constatado a existência de correlação entre o tamanho do tumor e o edema perilesional^{15,34,44,94}, a maioria dos relatos refere uma incidência maior de edema associada aos tumores maiores^{1,16,30,62,83,98} (Tabela 2).

Grandes meningiomas ao comprimir o cérebro adjacente podem causar estiramento da membrana aracnoidea, possibilitando a infiltração do córtex cerebral e favorecendo a produção de edema. Tal situação pode contribuir para uma maior produção de fatores edemagênicos e fluidos potencializando ainda

mais o edema. Por outro lado, os meningiomas pequenos podem produzir edema extenso, enquanto que, em alguns casos, grandes meningiomas apresentam ausência de edema⁷⁷. Provavelmente o tamanho tumoral seja um fator importante para o desenvolvimento e progressão do edema peritumoral, porém outros fatores também devem estar relacionados.

SUPERFÍCIE TUMORAL

Alguns autores consideram critério de irregularidade da superfície tumoral como estritamente subjetivo e sujeito diretamente à análise do observador⁸⁹, porém diversos estudos destacam que a presença de uma superfície tumoral multilobulada pode significar um maior potencial invasivo, sendo importante fator para o desenvolvimento do edema^{32,56,81,89,94}.

Lobato *et al.*⁵⁶ constataram a existência de uma relação entre os tumores com bordas irregulares e o edema, assim como Nakasu *et al.*⁶² (Tabela 3).

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A extensão do edema é sabido correlacionar-se com malignidade nos gliomas, porém nos meningiomas nem sempre tal correlação se encontra presente: algumas vezes são encontrados extensos edemas em tumores pequenos e benignos⁴⁴. Grandes estudos não encontraram relação entre o edema peritumoral e os subtipos histológicos^{30,31,32,34}, porém outros mais recentes demonstraram uma maior incidência de edema no subtipo meningotelial e menor no subtipo fibroblástico^{16,31,44,56}. O subtipo anaplásico foi também associado a uma maior incidência de edema^{16,31,44,56}. Tamiyama *et al.*⁸⁹ relatam também uma maior incidência nos subtipos angiomatoso, microcístico e secretório. deVries *et al.*⁹⁴ referem uma maior frequência de edema em tumores WHO-II e III (79%) quando comparado ao WHO-I (66%), porém em alguns estudos não se encontrou relação entre a malignidade e a presença de edema^{56,50,51} (Tabela 4).

Quanto aos fatores que expressam o comportamento biológico dos tumores, alguns têm sido associado ao edema peritumoral. A associação entre a expressão de receptores de progesterona e estrogênio tem sido documentada^{15,58,75}. Aguiar *et al.*^{2,4} e Ide *et al.*⁴² encontraram, através do estudo de proliferação celular por anticorpos monoclonais MIB-1, correlação entre “labeling index” (LI) e a presença de edema peritumoral mais severo. Não foram observadas relações entre a presença de edema e a

expressão de proteína p53³.

RECORRÊNCIA TUMORAL

Poucos estudos associam a presença de edema peritumoral com a recorrência tumoral^{22,46,61,95,97}. Em estudo prospectivo envolvendo 135 pacientes tratados cirurgicamente com ressecção tumoral completa, Mantle *et al.*⁵⁹ encontraram correlação entre o grau de edema peritumoral e a taxa de recorrência tumoral. Sugeriram inclusive uma equação de risco de recorrência para meningiomas, em que o risco de recorrência tumoral = (cm de edema)³ X 0,7. Estes acreditam que a invasão cortical pelo tumor é a causa do edema peritumoral levando a uma maior incidência de recorrência tumoral.

Diversos critérios para determinação da invasão cortical foram estudados. Go *et al.*³² e Ildan *et al.*⁴³ sugerem que a penetração cortical pelo tumor, identificada através da tomografia computadorizada (TC), está relacionada com a maior formação do edema.

Quando foi pesquisada a integridade da aracnoide, como parecer intraoperatório com relação ao tumor, deVries *et al.*⁹⁴ não encontraram relação com edema. Contrariamente, durante ato cirúrgico, Salpietro *et al.*⁸¹ constataram a existência de relação entre os tumores invasivos e a extensão do edema.

Em estudo publicado em 2001, Tamiyama *et al.*⁸⁹ analisaram 175 casos, constatando como fatores preditivos para o edema peritumoral, o desaparecimento da camada aracnoide na interface tumor-cérebro visível em T2 à ressonância magnética (RM) e o padrão de vascularização pial do tumor.

Após ressecção, Kamitami *et al.*⁴⁵ verificaram a presença de células tumorais nas membranas aracnoideas espessadas do parênquima cerebral adjacentes ao meningioma. Ao mesmo tempo, aqueles tumores que apresentavam expressão elevada de fatores relacionados à invasão tumoral, como as metaloproteínas de matriz 2 e 9, demonstraram volumes maiores de edema peritumoral⁶⁴.

TEORIAS DE FORMAÇÃO DO EDEMA

Dentre as hipóteses propostas é possível citar a quebra da barreira hêmato-encefálica, a compressão mecânica e vascular e a secreção de fatores produtores de edema^{56,68}, teoria hormonal, relacionado a hipoplasia de veias de drenagem e ao padrão de vascularização pial.

A teoria compressiva cerebral afirma que a compressão tumoral causaria isquemia ou necrose e que, secundariamente, levaria à formação do edema. Tal teoria é apoiada no fato de que os tumores maiores exercem maior compressão sobre o cérebro, causando isquemia ou necrose e, secundariamente, provocando a formação de edema^{42,56}. A quantificação do fluxo sanguíneo cerebral com xenônio mostrou um fluxo diminuído em 28% nas áreas peritumorais, sugerindo uma isquemia por compressão mecânica associada ao edema vasogênico⁹¹.

De acordo com a teoria compressiva vascular, a compressão dos seios durais ou das veias de grande calibre levaria à estase venosa e, secundariamente, ao extravasamento de fluidos ao espaço cerebral intersticial^{19,38,56}.

A teoria secretória diz respeito à produção de substâncias edemagênicas pelos meningiomas^{56,65,68}. Achados histológicos como a presença de vesículas intracitoplasmáticas secretórias e aparelhos de Golgi dão força a essa teoria^{23,65,66,74}. Outros estudos mais recentes ligaram a presença de edema peritumoral com uma expressão aumentada de prostaglandinas²⁷, Tenascina⁴⁸, somatostatina⁶⁷, catepsinas⁸⁷, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)⁶³ e principalmente ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)^{10,33,36,70,98}. Seguindo esta mesma linha, a teoria hormonal liga a produção de edema à presença de receptores de estrogênio e progesterona, com produção protéica e formação de edema⁷⁵.

A teoria hidrodinâmica afirma que a permeabilidade aumentada dos vasos dos meningiomas permite a passagem de proteínas e plasma para o espaço intersticial do tumor, na presença de quebra de barreira hêmato-encefálica^{56,85,86,94}. Estudo publicado por Bitzer *et al.*¹⁶ demonstrou haver efusão extracelular de contraste gadolínico nos meningiomas associados com edema peritumoral, ao contrário dos tumores que não apresentam edema. Esse achado suporta a hipótese hidrodinâmica, baseada na desintegração da aracnoide e adesões no espaço subaracnoide. Outro componente necessário para a formação do edema é o gradiente de pressão do tumor para o cérebro^{31,42,73}.

Mais recentemente Tanaka *et al.*⁹⁰ em estudo de pacientes por angiografia superseletiva encontraram uma maior frequência de edema naqueles tumores que apresentavam hipoplasia de suas veias de drenagem.

Ao analisar uma série de 35 pacientes, Inamura *et al.*⁴⁴ foram os primeiros a encontrar relação entre o padrão de vascularização pial e o edema. Nesse estudo eles constataram que aqueles tumores com irrigação proveniente das artérias intrínsecas do cérebro apresentaram edema peritumoral severo. Posteriormente, Bitzer *et al.*^{16,17,18,19} confirmaram os achados com vascularização pial e acreditaram que as artérias cerebrais intrínsecas atuam na patogênese do edema. Yoshioka *et al.*⁹⁸ fazem referência a que nos tumores com padrão de vascularização pial, a expressão do VEGF e o grau de edema aumentam. Estes



achados sugerem que a neovascularização das artérias córtico-piais é um evento importante na formação do edema. Em outro estudo, através de análise multivariada com 125 pacientes Tamiyama *et al.*⁸⁹ referiram que o padrão de vascularização pial é o fator mais importante para a formação de edema.

Apesar de ter sido documentada a redução do fluxo cerebral peritumoral levando à isquemia e edema⁹¹ e de ser conhecido o fato de que a compressão venosa, embora não determinante, pode influenciar a formação e progressão de edema em algumas situações, fatores mecânicos isoladamente não são suficientes para explicar o edema na maioria dos casos^{19,20}.

A causa da formação de edema é provavelmente multifatorial (Figura 1). Para que o edema seja formado, é necessário que ocorra a quebra da barreira hêmato-encefálica. Os vasos tumorais normalmente apresentam essa alteração, apresentando fenestrações endoteliais e falta das junções estreitas entre as células endoteliais, sendo a provável origem do edema vasogênico, ao contrário dos vasos encontrados na substância branca peritumoral com barreira hêmato-encefálica íntegra^{30, 42, 93}.

Outro fator que muitos autores consideram como fundamental para que ocorra a formação de edema peritumoral é a invasão cortical pelo tumor. As leptomeninges e o córtex formam uma resistência à passagem das macromoléculas de proteína do fluido edematoso para a substância branca, onde o edema pode se difundir mais livremente^{42, 84}.

Apesar de o meningioma ser considerado uma afecção benigna, Sindou e Alaywan⁸² publicaram uma série de 150 meningiomas operados dentre os quais 45,4% apresentavam invasão cortical sem plano de clivagem ao procedimento cirúrgico, estando associados principalmente com padrão pial de irrigação na angiografia⁸². Alguns autores associaram o grau de penetração cortical com o edema peritumoral^{17, 77, 86}.

O conceito de que todo meningioma comporta-se como um tumor extraxial, com pequena repercussão ao córtex cerebral adjacente não nos parece ser totalmente adequada. Diversos estudos demonstram a interação do meningioma com o parênquima adjacente, com a produção de fatores angiogênicos⁹⁸, produção de metaloproteínases de matriz⁶⁴, maior atividade proliferativa², padrão de irrigação pial⁸⁹ e invasão cortical⁷⁷, todos associados com a presença do edema peritumoral.

Desta forma acreditamos que a formação do edema peritumoral em meningiomas está relacionado ao seu potencial invasivo e de interagir com o córtex adjacente, levando à quebra da barreira hêmato-encefálica. Fatores mecânicos como a compressão venosa ou do parênquima adjacente serviriam como mecanismos adicionais para potencializar este efeito.

Relação entre a localização tumoral e o grau de edema

Autor / Ano	Nº Pacientes	Observações
Smith et al. 1981	43	Não estatisticamente significativo
Gilbert et al. 1983	55	Não estatisticamente significativo Tendência para maior edema em localização frontal e esfenóide
Philippon et al. 1984	40	Não estatisticamente significativo
Bradac et al. 1986	76	Edema máximo edema nos tumores parassagiais Todos os tumores frontobasais apresentaram edema Menos edema nos tumores tentoriais
Maiuri et al. 1987	50	Não estatisticamente significativo Propensão a mais edema em foice, convexidade e fossa anterior. Em todos os pacientes de fossa posterior houve ausência de edema
Go et al. 1988	38	Não estatisticamente significativo
Ohno et al. 1992	48	Mais edema em tumores da asa do esfenóide
Inamura et al. 1992	35	Mais edema em regiões frontal e da asa esfenóide Menos edema em regiões parietal e occipital Infratentorial propensão a menor edema
Vries et al. 1993	60	Mais edema em tumores de convexidade e parassagial Menos edema em tumores da asa do esfenóide
Abe et al. 1994	68	Mais edema em tumores localizados na asa esfenóide
Lobato et al. 1996	400	Mais edema em região de convexidade frontal e terço médio falcino Menos edema em regiões supraselar, petroclival, ângulo ponto-cerebelar, convexidade cerebelar
Ide et al. 1996	57	Não houve relação
Tamiya et al. 2001	175	Mais edema em tumores de convexidade e fossa média
Souto et al. 2002	51	Edema mais intenso em região da asa do esfenóide Menos edema em região do tubérculo selar
Gurkaniar et al. 2005	55	Não houve relação
Tanaka et al. 2006	25	Não houve relação

Tabela 1 – Relação entre a localização tumoral e o grau de edema


Relação entre edema e tamanho tumoral

Autor / Ano	Nº Pacientes	Observações
Smith et al. 1981	43	Quanto maior o tumor, maior o edema
Gilbert et al. 1983	55	Quanto maior o tumor, maior o edema
Philippon et al. 1984	40	Não há relação
Bradac et al. 1986	76	Não conclusivo
Maiuri et al. 1987	50	Sim 62% com edema > 4,5cm
Go et al. 1988	38	Quanto maior o tumor, maior o edema
Benzel et al. 1988	22	Não há relação
Inamura et al. 1992	35	Não há relação
Ohno et al. 1992	48	Sim, 72,7% com edema > 5 cm
deVries et al. 1993	60	Não há relação
Salpietro et al. 1994	52	Quanto maior o tumor, maior o edema
Abe et al. 1994	68	Sim, edema em 78% dos tumores > 4 cm e 28% dos tumores < 4 cm
Ide et al. 1996	57	Quanto maior o tumor, maior o edema
Lobato et al. 1996	400	Quanto maior o tumor, maior o edema
Yoshioka et al. 1999	46	Quanto maior o tumor, maior o edema
Tamiya et al. 2001	175	Quanto maior o tumor, maior o edema. Porém, alguns tumores pequenos tiveram uma relação edema / tumor maior do que dos tumores grandes
Souto et al. 2002	51	Quanto maior o tumor, maior o edema
Gurkaniar et al. 2005	55	Não houve relação
Tanaka et al. 2006	25	Não houve relação

Tabela 2 – Relação entre edema e tamanho tumoral

Padrão de superfície tumoral e invasão cortical em relação ao edema peritumoral

Autor / Ano	Nº Pacientes	Observações
Gilbert et al. 1983	55	Não encontrou relação
Go et al. 1988	38	Maior edema quando há penetração cortical

Padrão de superfície tumoral e invasão cortical em relação ao edema peritumoral

Autor / Ano	Nº Pacientes	Observações
Ohno et al. 1992	48	Maior edema em tumores irregulares
Vries et al. 1993	60	Não houve relação com quebra da aracnóide intraoperatória e edema
Salpietro et al. 1994	52	Sim maior edema quando há penetração cortical – “finger like” edema
Lobato et al. 1996	400	Maior edema em tumores com margens irregulares
Mantle et al. 1999	135	Maior edema quando há penetração cortical 36% de recorrência com invasão cortical e 99% livre de recorrência quando não há invasão cortical
Ildan et al. 1999	126	Maior edema quando há penetração cortical
Tamiya et al. 2001	175	Maior edema quando há penetração cortical. Padrão de irrigação pial e desaparecimento da aracnóide em T2 são fatores independentes para a ocorrência de edema
Gurkaniar et al. 2005	55	Não há relação com maior número de lobulações

Tabela 3 – Padrão de superfície tumoral e invasão cortical em relação ao edema peritumoral

Relação entre achados histopatológicos e o grau de edema

Autores / Ano	Nº Pacientes	Observações
Smith et al. 1981	43	Mais edema nos hemangiopericiticos
Gilbert et al. 1983	55	Não há relação
Philippon et al. 1984	40	Mais edema nos meningoteliais e transicionais
Bradac et al. 1986	76	Mais edema nos Endoteliomatosos, fibromatosos, angiomatosos, e malignos
Maiuri et al. 1987	50	Não há relação
Go et al. 1988	38	Mais edema nos meningoteliais e transicionais
Benzel et al. 1988	22	Mais edema nos malignos
Inamura et al. 1992	35	Mais edema nos transicionais e meningoteliomatosos e menos nos fibroblasticos.
Ohno et al. 1992	48	Mais edema nos meningoteliais e malignos
deVries et al. 1993	60	Mais edema em classificação WHO II e III (79%) do que WHO I (66%).

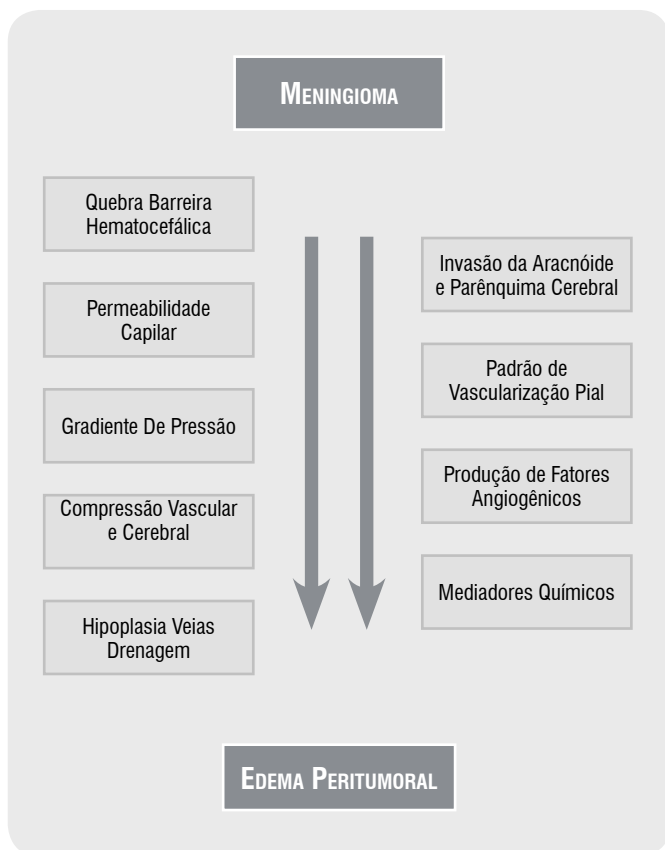

Relação entre achados histopatológicos e o grau de edema

Autores / Ano	Nº Pacientes	Observações
Salpietro et al. 1994	52	Não há relação
Abe et al. 1994	68	Mais edema nos malignos
Ide et al. 1996	57	Mais edema nos meningoteliais e atípicos e nos tumores com maiores LI por MIB-1
Lobato et al. 1996	400	Não há relação
Tamiya et al. 2001	175	Mais edema nos meningoteliais e anaplásicos, microcísticos e angiomatosos. Menos edema nos fibroblásticos, psamomatosos e transicionais
Souto et al. 2002	51	Não há relação
Gurkaniar et al. 2005	55	Não há relação
Tanaka et al. 2006	25	Não há relação

Tabela 4 – Relação entre achados histopatológicos e o grau de edema

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abe T, Black PM, Ojemann RG, Hedley-White ET. Cerebral edema in intracranial meningiomas: Evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. *Surg Neurol.* 1994;42(6):471-5.
2. Aguiar PH, Tsanaclis AM, Tella OI, Plese JP. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1. Correlation with peritumoral edema and other clinic radiological and histological characteristics. *Neurosurg Rev.* 2003;26(3):221-8.
3. Aguiar PH, Agner C, Simm R, Freitas AB, Tsanaclis AM, Plese JP. p53 Protein expression in meningiomas – a clinic pathological study of 55 patients. *Neurosurg Rev.* 2002;25(4):252-7.
4. Aguiar PHP. *Meningiomas: Estudo do índice de proliferação celular por meio do anticorpo monoclonal MIB-1 - Correlação com características clínico-radiológicas e histológicas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
5. Aguiar PH. Cinética celular dos meningiomas. In Aguiar PH, Ramina R, Veiga JC, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006a. p.31-42.
6. Aguiar PH. Edema peritumoral e meningiomas. In Aguiar PH, Ramina R, Veiga JC, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006b. p.43-5.
7. Al-Rodhan NR, Laws ER Jr. The history of intracranial meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.1-8.
8. Alvernia JE, Sindou M. Preoperative neuroimaging findings as a predictor of the surgical plane of cleavage: prospective study of 100 consecutive cases of intracranial meningioma. *J Neurosurg.* 2004;100(3):422-30.
9. Araujo JC, Cordeiro JG, Prevedello DM, Ditzel LF. Receptores hormonais em meningiomas. In Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p.81-7.
10. Arrieta O, Garcia E, Guevara P, Garcia-Navarrete R, Ondarza R, Rembao D, Sotelo J. Hepatocyte growth factor is associated with poor prognosis of malignant glioma and is a predictor for recurrence of meningioma. *Cancer.* 2002;94(12):3210-18.
11. Barbosa-Coutinho LM, Hilbig A: Patologia dos meningiomas. In Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p.17-25.
12. Basso A, Carrizo A, Duma C. Sphenoid ridge meningiomas. In: Schmidek H, Sweet W, editors. *Operative Neurosurgical Techniques*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.316-23.
13. Beks JF, de Windt HL. The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;95:3-5.


Figura 1 – Edema peritumoral em meningiomas: etiologia multifatorial

14. Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Micro-regional intracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(6):1046-69.
15. Benzel EC, Gelder FB. Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* 1988;23(2):169-74.
16. Bitzer M, Nagele T, Geist-Barth B, Klose U, Gronewaller E, Morgalla M, Heiss E, Voigt K. Role of hydrodynamic processes in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg.* 2000;93:594-604.
17. Bitzer M, Wockel L, Luft AR, Wakhloo AK, Petersen D, Opitz H, Sievert T, Ernemann U, Voigt K. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg.* 1997a;87(3):368-73.
18. Bitzer M, Wockel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Heiss E, Meyermann R, Grote E, Voigt K. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: Influence of tumor size, location and histology. *Acta Neurochir (Wien).* 1997b;139(12):1136-42.
19. Bitzer M, Topka H, Morgalla M, Friese S, Wockel L, Karsten V. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas clinical study. *Neurosurgery.* 1998;42(4):730-7.
20. Bitzer M, Klose U, Geist-Barth B, Nagele T, Schick F, Morgalla M, Claussen CD, Voigt K. Alterations in diffusion and perfusion in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *Eur Radiol.* 2002;12(8):2062-76.
21. Black PM. Meningiomas: current perspective. *Neurosurgery.* 1993;32(4):643-57.
22. Borovich B, Doron Y. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. *J Neurosurg.* 1986;64(1):58-63.
23. Bradac GB, Ferszt R, Bender A, Schorner W. Peritumoral edema in meningiomas A radiological and histological study. *Neuroradiology.* 1986;28(4):304-12.
24. Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB. Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas Cell kinetics study with bromodeoxyuridine labeling. *J Neurosurg.* 1986;65(6):790-4.
25. Chou SM, Miles JM: The pathology of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas.* New York: Raven Press; 1991. p.37-57.
26. Cobb MA, Husain M, Andersen BJ, al-Mefty O. Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. *J Neurosurg.* 1996;84(1):85-90.
27. Constantini S, Tamir J, Gomori MJ, Shohami E. Tumor prostaglandin level correlate with edema around supratentorial meningiomas. *Neurosurgery.* 1993;33(2):204-11.
28. Couldwell WT, de Tribolet N, Antel JP, Gauthier T, Kuppner MC. Adhesion molecules and malignant gliomas: implications for tumor genesis. *J Neurosurg.* 1992;76(5):782-91.
29. Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM. Meningiomas: updating basic science, management and outcome. *Neurologist.* 2004;10(3):113-30.
30. Gilbert JJ, Paulseth JE, Coates RK, Malott D. Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery.* 1983;12(6):599-605.
31. Go KG, Kammman RL, Wilmink JT, Mooyaart EL. A study on peritumoral brain edema around meningiomas by CT and MRI scanning. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;125(1-4):41-6.
32. Go KG, Wilmink JT, Willemina M, Molenaar M. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery.* 1988;23(2):175-9.
33. Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, Vitek J, Tsai JC, Weiss HL, Gillespie GY. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression Experimental study. *Neurosurgery.* 1997;40(6):1269-77.
34. Gurkanlar D, Er U, Sanli M, Ozkan M, Sekerci Z. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *J Clin Neurosci.* 2005;12(7):750-53.
35. Hancq S, Salmon I, Brotchi J, De Witte O, Gabius HJ, Heizmann W, Kiss R, Decaestecker C. S100A5: a marker of recurrence in WHO grade I meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004;30(2):178-87.
36. Harrigan M. Angiogenic factors in the central nervous system. *Neurosurgery.* 2003;53(3):639-61.
37. Hentschel SJ, McCutcheon IE. Chemotherapy and biological therapy for meningiomas. *Semin Neurosurgery.* 2003;14(3):287-94.
38. Hiyama H, Kubo O, Tajika Y, Tohyama T, Takakura K. Meningiomas associated with peritumoral venous stasis: three types on cerebral angiograms. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;129(1-2):31-8.
39. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 index predicted recurrence of meningiomas: A proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningiomas. *Cancer.* 2002;94(5):1538-47.
40. Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB, Davis RL. Proliferative potential of human meningiomas of the brain. A cell kinetics study with bromodeoxyuridine. *Cancer.* 1986;58(7):1466-72.
41. Hossmann KA, Wechsler W, Wilmes F. Experimental peritumorous edema. Morphological and pathophysiological observations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1979;45:195-203.
42. Ide M, Jimbo M, Yamamoto M, Hagwara S, Kubo O. MIB-1 staining index and peritumoral brain edema of meningiomas. *Cancer.* 1996;78(1):133-43.
43. Ildan F, Tuna M, Gocer AP, Boyar B, Bagdatoglu H, Sen O, Haciyakupoglu S, Burgut HR. Correlation of the relationship of brain-tumor interfaces, magnetic resonance imaging, and angiographic findings to predict cleavage of meningiomas. *J Neurosurgery.* 1999;91(3):384-90.
44. Inamura T, Nishio S, Takeshita I, Fujiwara S, Fukui M. Peritumoral brain edema in meningiomas-influence of vascular supply on its development. *Neurosurgery.* 1992;31(2):179-85.
45. Kamitani H, Masuzawa H, Kanazawa I, Kubo T. Recurrence of convexity meningiomas: tumor cells in the arachnoid's membrane. *Surg Neurol.* 2001;56(4):228-35.



46. Kalala JP, Benoit D, De Ridder L. Can recurrence of meningiomas be predicted? *Anticancer research*. 2004; 24(4):2319-24.
47. Karnofsky V. Score performance and results. *J Neurosurg*. 1988;23:212-17.
48. Kilic T, Bayri Y, Ozduman K, Acar M, Diren S, Kurtkaya O, Ekinçi G, Bugra K, Sav A, Ozek MM, Pamir MN. Tenascin in meningiomas: expression is correlated with anaplasia, vascular endothelial growth factor expression, and peritumoral edema but not with tumor border shape. *Neurosurgery*. 2002;51(1):183-93.
49. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967;26:1-14.
50. Kleihues P, Cavanee W. WHO Classification of tumours: Pathology and genetics: Tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press. 2000.
51. Kleihues P, Burger P, Scheithauer B. WHO Histological typing of tumours of the central nervous system. Berlin, Springer-Verlag, 1993.
52. Latchaw RE, Hirsch WL Jr. Computerized Tomography of intracranial meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.195-208.
53. Leite CC, Martin MG, Shibao S, Malaman AR, Barbosa AA Jr., Cardoso EF. Meningiomas - Aspectos de ressonância magnética. In: Aguiar PH, Ramina R, Veiga JC, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais*. Rio de Janeiro: Revinter, 2006, p. 49-61.
54. Leuraud P, Dezamis E, Aguirre-Cruz L, Taillibert S, Lejeune J, Robin E, Mokhtari K, Boch AL, Cornu P, Delattre JY, Sanson M. Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg*. 2004;100(2):303-9.
55. Lindley JG, Challa VR, Kelly DL Jr. Meningiomas and brain edema. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.59-73.
56. Lobato RD, Alday R, Gomez PA, Rivas JJ, Dominguez J, Cabrera A, Madero S, Ayerbe J. Brain edema in patients with intracranial meningiomas Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of edema. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(5):486-93.
57. Maes L, Lippens E, Kalala JP, de Ridder L. The hTERT and Ki-67 labeling index in recurrent and non-recurrent meningiomas. *Cell Prolif*. 2005;38(1):3-12.
58. Maiuri F, Gangemi M, Cirillo S, Delehay L, Gallichio B, Caradente M, Giamundo A. Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol*. 1987;27(1):64-8.
59. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baeesa S, Belanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg*. 1999;91(3):375-83.
60. McDermott MW, Wilson CB: Meningiomas. In Youmans JR. (editor). *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. V.4, Cap.127. p.2782-825.
61. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RC, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg*. 1985;62(1):18-24.
62. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Pre-operative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg*. 1999;90(3):455-62.
63. Otsuka S, Tamiya T, Ono Y, Michiue H, Kurozumi K, Daido S, Kambara H, Date I, Ohmoto T. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *J Neurooncol*. 2004;70(3):349-57.
64. Paek SH, Kim CY, Kim YY, Park IA, Kim MS, Kim DG, Jung HW. Correlation of clinical parameters with peritumoral edema in meningiomas. *J Neurooncol*. 2002;60(3):235-45.
65. Philippon J, Foncin JF, Grob R, Srouf A, Poisson M, Per-tuiset BF. Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery*. 1984;14(3):295-301.
66. Phillippon J, Cornu P. The recurrence of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.87-105.
67. Pistolesi S, Fontanini G, Boldrini L, Camacci T, De Ieso K, Lupi G, Caniglia M, Mariani G, Boni G, Suriano S, Padolechia R, Pingitore R, Parentini G. The role of somatostatin in vasogenic meningioma associated brain edema. *Tumori*. 2003;89(2):136-40.
68. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, De Ieso K, Boldrini L, Lupi G, Padolechia R, Pingitore R, Parentini G. Meningioma-associated brain edema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *J Neurooncol*. 2002;60(2):159-64.
69. Plese JP, Martins VR, Lopes MT, Brentani MM. Steroid receptors in meningiomas. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1985;43(4):365-371.
70. Provias J, Claffey K, delAguilla L, Lau N, Feldkamp M, Guha A. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema Experimental study. *Neurosurgery*. 1997;40(5):1016-26.
71. Rachlin JR, Rosenblum ML. Etiology and biology of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.27-33.
72. Ragel B, Jensen RL. Pathophysiology of meningiomas. *Semin Neurosurg*. 2003;14(3):169-85.
73. Reulen HJ, Graber S, Huber P, Ito U. Factors affecting the extension of peritumoral brain edema. A CT-study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;95:19-24.
74. Robinson JC, Challa VR, Jones DS, Kelly DL Jr. Pericytosis and edema generation: a unique clinicopathological variant of meningioma clinical study *Neurosurgery*. 1996;39(4):700-6.
75. Roser F, Nakamura M, Bellizona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol*. 2004;57:1033-37.

76. Rosseau GL, Cokluk C. Recurrent Meningiomas. *Semin Neurosurg.* 2003;14(3):279-85.
77. Salpietro FM, Alafaci C, Lucerna S, Iacopino DG, Todaro C, Tomasello F. Peritumoral edema in meningiomas: microsurgical observations of different brain tumor interfaces related to computed tomography. *Neurosurgery.* 1994;35(4):638-41.
78. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(5):493-505.
79. Simis A, Simis S: Meningiomas múltiplos. In: Aguiar PH, Ramina R, Veiga JC, Tella O Jr. (organizadores). *Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: Aspectos atuais.* Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p.242-4.
80. Simon M, Park TW, Leuenroth S, Hans VH, Loning T, Schramm J. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit hTERT, in meningioma progression. *J Neurosurg.* 2000;92(5):832-40.
81. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):22-39.
82. Sindou M, Alaywan M. Most meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability clinical study. *Neurosurgery.* 1998;42(3):476-80.
83. Smith HP, Challa VR, Moody DM, Kelly DL. Biological features of meningiomas that determine the production of cerebral edema. *Neurosurgery.* 1981;8(4):428-33.
84. Souto AA, Chimelli L, Takya CM, Souza, JM, Fonseca AL, Silva LF. Edema cerebral em meningiomas. Aspectos radiológicos e histopatológicos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2002;60(3B):807-17.
85. Stevens JM, Ruiz JS, Kendall BE. Observation on peritumoral edema in meningioma. Part I: Distribution, spread and resolution of vasogenic edema seen on computed tomography. *Neuroradiology.* 1983a;25(2):71-80.
86. Stevens JM, Ruiz JS, Kendall BE. Observation on peritumoral edema in meningioma. Part II: Mechanisms of edema production. *Neuroradiology.* 1983b;25(3):125-31.
87. Strojnik T, Zidanik B, Kos J, Lah TT. Cathepsins B and L are markers for clinically invasive types of meningiomas. *Neurosurg.* 2001;48(3):598-605.
88. Suzuki Y, Sugimoto T, Shibuya M, Sugita K, Patel SJ. Meningiomas: correlation between MRI characteristics and operative findings including consistency. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;129(11-2):39-46.
89. Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery.* 2001;49(5):1046-51.
90. Tanaka M, Imhof HG, Schucknecht B, Kollias S, Yonekawa Y, Valavanis A. Correlation between the efferent venous drainage of the tumor and peritumoral edema in intracranial meningiomas: superselective angiographic analysis of 25 cases. *J Neurosurgery.* 2006;104(3):382-8.
91. Tatagiba M, Mirzai S, Samii M. Peritumoral blood flow in intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* 1991;28(3):400-4.
92. Trittmacher S, Traupe H, Schmid A. Pre- and postoperative changes in brain tissue surrounding a meningioma. *Neurosurgery.* 1988;22(5):882-5.
93. Vaz R, Borges N, Cruz C, Azevedo I. Cerebral edema associated with meningiomas: the role of peritumoral brain tissue. *J Neurooncol.* 1998;36(3):285-91.
94. de Vries J, Wakhloo AK. Cerebral edema associated with WHO-I, WHO-II and WHO-III-meningiomas: correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;125(1-4):34-40.
95. Ware ML, Quinones-Hinojosa A, McDermott W. Pathophysiology of malignant meningiomas. *Semin Neurosurg.* 2003;14(3):187-92.
96. Wang H, Lanzino G, Laws E. Meningioma, the soul of neurosurgery: historical review. *Semin Neurosurg.* 2003;14(3):163-8.
97. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer.* 2000;89(5):1102-10.
98. Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Peritumoral brain edema associated with meningioma Influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply. *Cancer.* 1999;85(4):936-44.

CORRESPONDÊNCIA

André Simis – Rua Augusto Lippel, 179 casa 41.
18048-130 Sorocaba –SP – Brazil.
e-mail: asimis@uol.com.br
Tel. 55-15-3232-8585
Tel. 55-15-81230112
Fax 55-15-32321001



Abordagem Transbasal para o Manejo de Afecções da Base do Crânio e Craniofaciais

Carlos Eduardo Da Silva¹

Rodrigo Mendonça²

Vinicius Borges Soares²

Cleiton Peron²

Hospital Cristo Redentor (HCR) – GHNSC

Porto Alegre – RS

Brasil

SINOPSE

Introdução: O acesso transbasal é uma abordagem interessante para o manejo de patologias que acometem a base do crânio anterior, sejam elas intradurais ou extra durais. Estas lesões podem ter localização exclusiva no compartimento intracraniano, bem como estenderem-se aos terços superior e médio da face, tornando este acesso uma alternativa para as lesões craniofaciais.

Objetivo: A revisão da utilização do acesso transbasal para o manejo das patologias da base do crânio e craniofaciais, assim como a discussão das vantagens desta via em relação às demais abordagens descritas na literatura.

Material e método: Foram comentadas as principais etapas da técnica cirúrgica do acesso transbasal e apresentados três casos clínicos distintos para a ilustração da aplicação da abordagem.

Conclusão: Os resultados obtidos com esta via para o tratamento destas lesões são muito satisfatórios, oferecendo ampla possibilidade de acesso, com resultados cosméticos excelentes, evitando incisões na face. A possibilidade de fístula de líquido é a complicação mais comum e que requer especial atenção.

Palavras-chave: Abordagem transbasal, tumores da base do crânio, tumores craniofaciais, cirurgia da base do crânio.

ABSTRACT

Transbasal approach for the management of the skull base and craniofacial pathologies. Report of 3 cases

Introduction: The transbasal approach is interesting to the management of the pathologies of the anterior skull base in the intradural and extradural compartments. Such lesions can also extend to the upper and middle third of the face, becoming the approach an alternative to the treatment of the craniofacial diseases.

Objective: To review the application of the transbasal approach to the treatment of the anterior skull base and craniofacial pathologies. The advantages of such approach are also discussed.

Material and method: The key steps of the surgical technique are described and three clinical cases are presented with, to illustrate the approach.

Conclusion: The results obtained in the management of the lesions located in the craniofacial and anterior skull base are encouraging, with wide exposition of the region and excellent cosmetic results, avoiding facial incisions. CSF leakage is the most frequent complication and it requires special attention.

Key-words: Transbasal approach, skull base tumors, craniofacial tumors, skull base surgery.

1 Neurocirurgião do Centro de Resultados de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor (HCR) de Porto Alegre

2 Médico residente do Centro de Resultados de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor (HCR) de Porto Alegre

INTRODUÇÃO

O acesso transbasal é uma alternativa para o manejo de patologias que acometem a base do crânio anterior, sejam elas intradurais ou extra durais. Estas lesões podem ter localização exclusiva no compartimento intracraniano, bem como estendem-se aos terços superior e médio da face. Algumas patologias exclusivas do esplanocrânio também podem ser abordadas de forma efetiva por esta via, tornando este acesso uma alternativa interessante para as lesões craniofaciais.

Inicialmente esta via foi descrita para o manejo das fraturas da base de crânio frontais, por Unterberger (18). Posteriormente, sua utilização foi descrita em anomalias craniofaciais (17), para finalmente Derome publicar este acesso com o nome de abordagem transbasal para o tratamento dos tumores da base de crânio anterior. (7) A ressecção da barra óssea orbital superior possibilita uma exposição basal que diminui a retração dos lobos frontais. Esta manobra, obtida com diversas técnicas diferentes, garante ao cirurgião uma rota transcraniana com adequada visualização das estruturas neurovasculares, tornando a ressecção mais segura do que aquelas realizadas pelas vias transfaciais ampliadas. Embora as lesões que invadam os seios maxilares e rinofaringe possam ter excelente visualização pelas rotas transfaciais, os resultados cosméticos decorrentes das incisões e osteotomias na face podem ser insatisfatórios ou mesmo desfigurantes para os pacientes.

No presente trabalho, três aplicações distintas do acesso transbasal serão ilustradas, sendo a primeira para a ressecção tumoral de uma lesão exclusivamente intracraniana, a segunda para o tratamento de uma lesão combinada da base do crânio anterior, da rinofaringe e seios maxilares e, finalmente, uma lesão exclusiva dos terços superior e médio da face. Serão comentados os aspectos relevantes desta via, suas variantes e suas vantagens, assim como as limitações para o tratamento das afecções apresentadas.

TÉCNICA CIRÚRGICA

O acesso transbasal pode apresentar duas variantes principais, distintas entre si pela extensão da ressecção óssea da base do crânio anterior, especialmente na porção etmoidal e plano esfenoidal. São divididas em acesso transbasal e acesso transbasal estendido. As técnicas descritas a seguir foram aquelas utilizadas pelo grupo, sendo que algumas variações são encontradas na literatura, especialmente no que concerne ao manejo da barra óssea supra-orbitária, região da glabella e nasal superior.(4)

ACESSO TRANSBASAL

O paciente deve ser posicionado no suporte de Mayfield com cabeça em hiper-extensão, em posição mediana, para melhor orientação do cirurgião e para que a gravidade seja um auxiliar, reduzindo a necessidade de tração dos lobos frontais. Incisão bicoronal, atrás da linha do cabelo, estendendo-se desde 1 cm anterior ao tragus, cruzando a linha média de forma curvilínea. Prepara-se um retalho pediculado de pericrânio da região frontal para a reconstituição dural ou de possíveis falhas ósseas na etapa final da cirurgia. Procede-se a uma craniotomia fronto-orbitária bilateral, que consiste em uma craniotomia fronto-orbital direita associada a uma craniotomia frontal supra-orbitária esquerda. Pode ser confeccionada em retalho ósseo único ou em duas partes. A seguir, dependendo da lesão a ser tratada por esta via, pode-se proceder à dissecação extradural do assoalho da fossa anterior ou abrir-se a dura-máter através de uma incisão basal e transversal bilateral, com ligadura e incisão do seio sagital superior na sua porção mais anterior, cortando-se a foíce do cérebro na sua base. Em caso de lesões extradurais, nas quais o descolamento dural da base anterior é desejado, convém a drenagem de 30 ml de líquido (LCR), por drenagem lombar contínua, ou através de uma pequena abertura dural permitindo esta drenagem, com o objetivo de diminuir a retração dos lobos frontais. Preferencialmente a retração deve ser exercida, se necessária para a dissecação tumoral, no lobo frontal direito. No entanto, em grandes massas tumorais, ao descolar a dura-máter da base frontal ou abrir a foíce do cérebro, o próprio tumor oferece uma via para iniciar a dissecação, seja ela extra ou intradural. A utilização de diuréticos de alça associados ao manitol, quando as condições hemodinâmicas do paciente permitem, também facilitam a manipulação do cérebro e diminuem o risco de contusão. A ressecção óssea da base do crânio anterior é realizada com broca e motor de alta rotação, podendo ser realizada por via extradural ou intradural. Se for feita por via extradural, procede-se a ressecção do osso etmóide, do seio etmoidal e parte medial do assoalho frontal, sendo o limite lateral as paredes mediais das órbitas. A seguir, ainda com a broca de alta rotação, resseca-se o osso no plano esfenoidal, com exposição do seio esfenoidal. Se for feita por via intradural, deve-se ressecar a dura-máter da região da lâmina crivosa do etmóide e proceder a ressecção óssea como descrito acima. Os nervos olfatórios, na maior parte das vezes, são deslocados lateralmente e dependendo do tipo do tumor podem estar severamente aderidos à cápsula tumoral ou invadidos pela neoplasia, sendo difícil a sua preservação nos casos dos tumores volumosos ou malignos desta região. A abertura dos canais ópticos pode ser realizada tanto por via extradural ou intradural. (1,2,3,6,7,9,10,11)

A abertura do assoalho da fossa anterior, através da ressecção óssea combinada descrita anteriormente, comunica a fossa craniana anterior com a rinofaringe, com os seios maxilares e com



o seio esfenoidal, além de possibilitar um acesso ao clivus, através da exposição da parede posterior do seio esfenoidal. Patologias que invadam os seios frontal, etmoidal, esfenoidal e maxilares podem ser amplamente ressecadas pelo campo oferecido nesta via. Além disso, a base frontal exposta permite que se resseque as lesões intradurais com mínima tração dos lobos frontais.

A etapa final e igualmente importante destas abordagens é a reconstrução da base de crânio. A falha dural deve ser atentamente corrigida para evitar a fístula liquórica que pode ser uma complicação devastadora para o resultado final do tratamento. As chamadas técnicas de fechamento em “sanduíche”, com o emprego de fásia ou pericrânio, com a interposição de gordura, músculo ou cola de fibrina coberta por outra camada de fásia ou pericrânio com uma aplicação final de cola de fibrina, diminuem o risco da complicação. É altamente recomendável que sempre que possível a camada final de vedação da falha óssea e dural seja composta por retalho de pericrânio pediculado. Atualmente, os autores utilizam dupla camada, composta por fásia temporal, cola de fibrina, pericrânio pediculado e segunda camada de cola de fibrina.(2,3,4,14)

ACESSO TRANSBASAL ESTENDIDO

Nesta abordagem, além da retirada da barra supra-orbital bilateralmente, executa-se a ressecção dos tetos e paredes mediais das órbitas, do plano esfenoidal, abertura do canal óptico e ressecção das clinóides anteriores. Isto possibilita uma abordagem adicional das órbitas, além de ampliar o acesso ao seio esfenoidal, ao clivus, até a região da borda anterior do forame magno, com necessidade de menor retração do lobo frontal. Dependendo das extensões das lesões a serem abordadas esta variante pode acrescentar um ganho de profundidade e lateralidade do campo cirúrgico.(2,3,13)

Caso ilustrativo 1: Meningeoma gigante da goteira olfatória

Paciente masculino, branco, 36 anos, com história de perda visual progressiva à direita há 1 ano, com cefaléia e alterações do humor. A TC de crânio evidenciava volumosa massa tumoral com impregnação homogênea pelo contraste. A RM mostrava também o envolvimento bilateral de A2, bem como do quiasma óptico (Fig.1). Foi realizada intervenção cirúrgica por via transbasal intradural, conforme a técnica descrita anteriormente, com ressecção total da lesão. Houve recuperação completa do déficit visual à direita e a TC e RM de controle pós-operatório em 2 anos e meio não evidenciam sinais de recidiva tumoral (Fig.2).

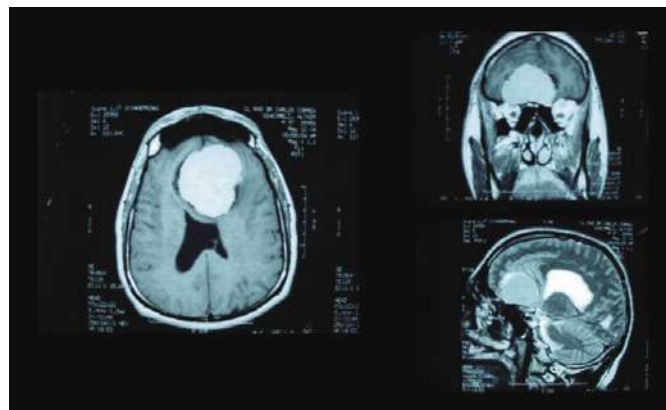


Figura 1 – RM (cortes axial, coronal e sagital) evidenciando o envolvimento do complexo comunicante anterior, A2 bilateral e do quiasma óptico.

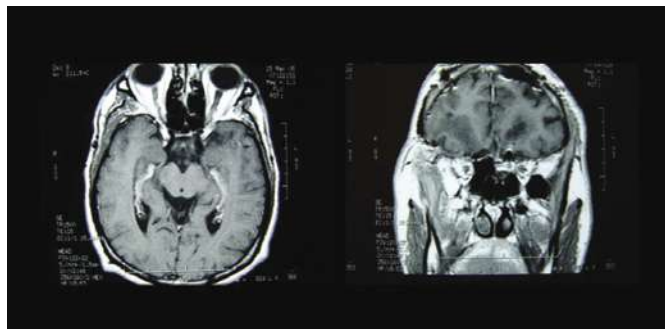


Figura 2 – RM (cortes axial e coronal) evidenciando a ressecção total do tumor.

Caso ilustrativo 2: Adenocarcinoma de rinofaringe com invasão da base de crânio anterior

Paciente masculino, branco, 48 anos, com história de cefaléia e déficit visual severo e rapidamente progressivo há 3 meses. Realizou TC e RM que evidenciaram volumosa massa tumoral na rinofaringe, com invasão da base de crânio anterior, envolvimento do quiasma óptico e do complexo comunicante anterior. (Fig.3).



Figura 3 – TC e RM (cortes coronais) evidenciando lesão volumosa e infiltrativa de rinofaringe e seios maxilares com invasão da base de crânio anterior.

Foi abordado por via transbasal com ressecção tumoral por via subfrontal, remoção do osso etmóide e do plano esfenoidal com broca de alta rotação, tendo sido retirada a lesão da rinofaringe em bloco, com controle e ligadura da artéria maxilar esquerda, principal nutridora da lesão, além de descompressão total do quiasma e nervos ópticos bilateralmente. A reconstrução da base do crânio foi realizada com técnica da dupla camada de enxerto com fásia temporal superficial, cola de fibrina, sutura de pericrânio frontal pediculado e segunda camada de cola de fibrina (Fig.4). Evoluiu sem fístula de LCR e sem complicações pós-operatórias. A TC pós-operatória imediata evidencia ressecção grosseira total da lesão (Fig.5).

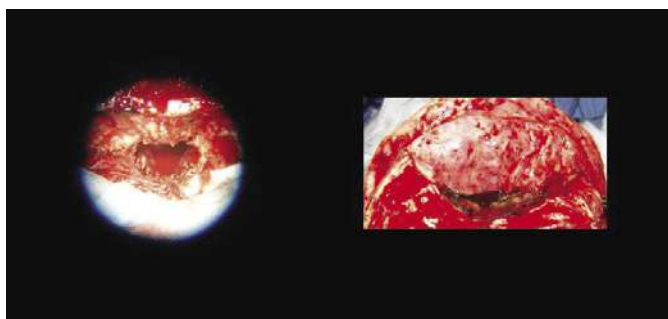


Figura 4 Esq. – Imagem ao microscópio da rinofaringe após a ressecção óssea e dural da região etmóide e do plano esfenoidal, evidenciando cavidade livre do tumor. Dir. Reconstrução da base de crânio anterior com retalho pediculado de pericrânio.

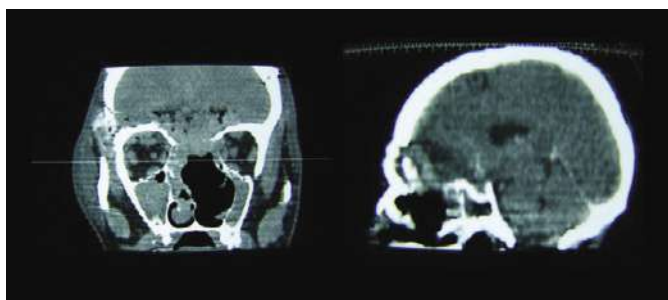


Figura 5 – TC (cortes coronal e sagital) PO imediata, evidenciando a ressecção radical da lesão e do envolvimento ósseo da base de crânio anterior.

A RM realizada cinco meses após a ressecção tumoral e a radioterapia, não evidencia avanço da lesão. O déficit visual permaneceu inalterado.

Caso ilustrativo 3: Fibrose cística orbito-nasal direita

Paciente masculino, branco, 38 anos, com deformidade facial progressiva apresentava na TC uma lesão displásica na porção antero-medial da órbita direita e nasal homolateral (Fig. 7 Esq.). Foi submetido à ressecção cirúrgica através do acesso transbasal, com exposição adequada da lesão acometendo o seio frontal e órbita direita (Fig. 6 Esq), remoção do bloco displá-

co da porção nasal e do seio frontal com broca de alta rotação e dissectores. Ao final obteve-se ampla visualização da rinofaringe até o palato duro, com exérese completa da lesão, (Fig 6 Dir). O resultado estético foi muito satisfatório, sem qualquer incisão facial ou cicatriz aparente (Fig 7 Dir).

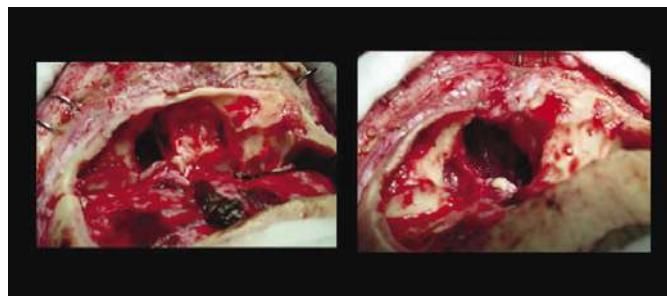


Figura 6 Esq – Lesão displásica visualizada pelo acesso transbasal. Dir : Ressecção total da lesão com visualização da cavidade nasal e do palato duro no limite inferior.



Figura 7 – Imagens pré (Esq.) e pós-operatória (Dir.) da lesão displásica crânio-facial.

CONCLUSÕES

As patologias que acometem a base de crânio anterior e terços superior e médio da face têm sido abordadas por acessos transcranianos e transfaciais desde o início do século passado. (11,15) No entanto, apesar dos acessos transfaciais promoverem amplas exposições da rinofaringe e dos seios maxilares, podendo ser ampliados com acessos à fossa pterigóide, seios cavernosos e fossa craniana anterior, eles necessitam amplas incisões faciais e osteotomias de face. Como consequência, o resultado estético final pode ser insatisfatório ou até mesmo desfigurante para o paciente. Neste sentido, o acesso transbasal oferece uma alternativa muito superior para o manejo destas



lesões, na medida em que as incisões são realizadas atrás da linha de implantação do cabelo, sem qualquer incisão aparente na face.

No manejo dos meningiomas da goteira olfatória ou do tubérculo selar, como ilustrado no primeiro caso, a abordagem transbasal oferece um campo cirúrgico amplo, com controle total da aferência vascular destas lesões, além de permitir o manejo cirúrgico com mínima retração do lobo frontal. Isto é fundamental em um procedimento que pode necessitar um tempo prolongado de manipulação cerebral porque não se aumenta o risco de alterações significativas da microcirculação, fato que se observa em tração excessiva ou sustentada dos lobos frontais, com consequências indesejáveis no pós-operatório. (2,3,12)

Para a ressecção das neoplasias malignas, como no segundo caso relatado, uma limitação do acesso transbasal é a impossibilidade de remoção em bloco das lesões, muitas vezes preconizadas para a obtenção de um melhor controle oncológico. Nestas situações, dependendo do estadiamento da neoplasia a ser manejada, uma via transfacial pode ser preferível, se houver a possibilidade de cura cirúrgica através de uma ressecção com margem de segurança, sem a manipulação direta do tumor, evitando a implantação de células tumorais nas margens da ressecção. Este é um princípio das cirurgias oncológicas craniofaciais e de cabeça e pescoço. Entretanto, não há estudos definitivos que comprovem a superioridade desta técnica, para o tratamento das neoplasias malignas do terço médio da face, sobre a remoção gradual intratumoral, pedaço a pedaço, como a realizada no acesso transbasal. Estas neoplasias malignas devem ser tratadas de forma complementar com radioterapia e quimioterapia dependendo do protocolo oncológico empregado. (5,13)

As lesões que acometem os seios maxilares em sua porção súpero-lateral representam uma limitação para a ressecção pela via transbasal, porque esta área fica localizada imediatamente abaixo da órbita em uma posição lateral, onde o deslocamento contra-lateral do microscópio não é suficiente para visualizar a região. Esta porção do seio maxilar configura um “ponto cego” para a abordagem transbasal. No entanto, se a lesão for consistente e puder ser luxada e dissecada com cuidado de suas possíveis aderências, o tumor pode ser completamente ressecado por esta via. Naqueles casos em que a lesão for muito friável ou que se pretender uma ressecção em bloco como comentado anteriormente, é preferível um acesso transfacial para a região súpero-lateral do seio maxilar.

A fístula de LCR é a complicação mais freqüente do acesso transbasal em que se proceda a ressecção do osso da base do crânio anterior. Esta intercorrência no pós-operatório tem um potencial enorme de acrescentar morbidade e mortalidade a estes procedimentos. Portanto, o imediato reconhecimento

da fístula e sua terapêutica precoce e agressiva deve ser uma preocupação nestes pacientes. Atualmente, o grupo utiliza drenagem lombar contínua por até cinco dias, naqueles casos de identificação da fístula no pós-operatório imediato. Se não houver interrupção da rinoliquorréia durante a utilização da drenagem, se ocorrerem sintomas importantes de hipotensão líquórica, ou se ao final deste período o paciente reapresentar sinais de fístula nasal de LCR, indica-se a reintervenção cirúrgica para a correção da plástica dural. O importante é não subestimar o potencial devastador de uma infecção decorrente desta complicação cirúrgica e ser enérgico e rápido no controle desta situação.

As displasias fibrosas variam muito no grau de acometimento e de deformação facial. Apesar do resultado estético favorável demonstrado no exemplo ilustrado, nem sempre é possível uma ressecção completa da lesão sem a utilização de acessos transfaciais. Quando ocorrem envoltórios da parede externa dos seios maxilares é mais difícil realizar a ressecção radical sem a utilização de próteses faciais e, para tanto, se torna necessária uma via transfacial. No entanto, a associação de vias combinadas de acessos transcranianos e de acessos sublabiais com dissecções ampliadas, tais como os utilizados em acessos transesfenoidais estendidos e transmaxilares, possibilitam a remoção óssea e reposição de próteses sem a necessidade de incisões faciais. (8,13) Portanto, o manejo diagnóstico ágil e a adequada avaliação pré-operatória dos resultados das tomografias de crânio e face são fundamentais para a decisão da melhor via que possibilite um resultado estético satisfatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acharya R, Shaya M, Kumar R, Caldito GC, Nanda A. Quantification of the Advantages of the Extended Frontal Approach to Skull Base. *Skull Base*. 2004; 14:133-42.
2. Al-Mefty O. Meningiomas of the anterior cranial base. In: Al-Mefty O, editor. *Operative Atlas of Meningiomas*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. p. 1-66.
3. Al-Mefty O, Smith RR. Tuberculum sellae meningiomas. In: Al-Mefty O, editor. *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p. 395-412.
4. Borba LAB, Colli BO, Al-Mefty O. Skull Base Chordomas. *Neurosurg Quarterly*. 2001; 11:124-39.
5. Bulsara KR, Fukushima T, Friedman AH. Management of malignant tumors of the anterior skull base: experience with 76 patients. *Neurosurg Focus*. 2002; 13 (4):1-11.
6. Dare AO, Balos LL, Grand W. Olfaction Preservation in Anterior Cranial Base Approaches: An Anatomic Study. *Neurosurgery*. 2001; 48:1142-6.

7. Derome PJ. The transbasal approach to tumors invading the base of the skull. In: Schmidek HH, Sweet WH, editors. *Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods, and Results*. Boston: Grune & Stratton; 1982. p. 357–79.
8. Feiz-Erfan I, Han PP, Spetzler RF, Porter RW, Klopfenstein JD, Ferreira MAT, Beals SP, Joganic EF. Exposure of midline cranial base without a facial incision through a combined craniofacial-transfacial procedure. *Neurosurgery*. 2005; 56[ONS Suppl 1]: 28–35.
9. Feiz-Erfan I, Han PP, Spetzler RF, Horn EM, Klopfenstein JD, Porter RW, Ferreira MAT, Beals SP, Lettieri SC, Joganic EF. The radical transbasal approach for resection of anterior and midline skull base lesions. *J Neurosurg*. 2005; 103: 485–90.
10. Feiz-Erfan I, Patrick P, Han PP, Spetzler RF, Horn EM, Klopfenstein JD, Kim LJ, Porter RW, Beals SP, Lettieri SC, Joganic EF. Preserving olfactory function in anterior craniofacial surgery through cribriform plate osteotomy applied in selected patients. *Neurosurgery*. 2005; 57[ONS Suppl 1]: 86–93.
11. Fliss DM, Gil Z, Spektor S, Leider-Trejo L, Abergel A, Khafif A, Amir A, Gur E, Cohen JT. Skull base reconstruction after anterior subcranial tumor resection. *Neurosurg Focus*. 2002; 12 (5):1–7.
12. Ganesh RAOG, Klimo, Jr P, Jensen RL, Macdonald JD, Couldwell WT. Surgical strategies for recurrent craniofacial meningiomas. *Neurosurgery*. 2006; 58:874–80.
13. Liu JK, Decker D, Schaefer SD, Moscatello AL, Orlandi RR, Weiss MH, Couldwell WT. Zones of approach for craniofacial resection: minimizing facial incisions for resection of anterior cranial base and paranasal sinus tumors. *Neurosurgery*. 2003; 53:1126–37.
14. Liu JK, Niazi Z, Couldwell WT. Reconstruction of the skull base after tumor resection: an overview of methods. *Neurosurg Focus*. 2002; 12 (5): 1–5.
15. Ojeman RG. Olfactory groove meningiomas. In: Al-Mefty O, editor. *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p. 383–94.
16. Tamaki N, Gashima TN, Ehara K, Motooka Y, Barua KK. Surgical approaches and strategies for skull base chordomas. *Neurosurg Focus*. 2001; 10(3):1–7.
17. Tessier P, Guiot G, Derome P. Orbital hypertelorism. II. Definite treatment of orbital hypertelorism by craniofacial or by extracranial osteotomies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1973; 7: 39–58.
18. Unterberger S. Zur versorgung fronto-basaler verletzungen. *Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*. 1958; 172:463–84.

CORRESPONDÊNCIA

Carlos Eduardo da Silva
 Av. Independência 172/401, centro
 CEP: 90035-070
 Porto Alegre – RS
 e-mail: dasilvacebr@yahoo.com.br



Reporte de un caso: Quiste epidural lumbar

Miguel Barboza¹

Diana Rojas²

Katherine Escoc³

Raúl Bonilla⁴

RESUMEN

Las lesiones quísticas epidurales espinales son poco frecuentes y generalmente si se asocian a sintomatología, ésta es a nivel lumbar bajo por efecto compresivo. Estos quistes meníngeos corresponden a comunicaciones entre el espacio subaracnoideo y la duramadre e histológicamente contienen una pared gruesa bilaminar formada por membranas meníngeas y líquido cefalorraquídeo (LCR) en su interior. Presentamos un caso con un paciente portador de un quiste epidural lumbar.

Palabras claves: Quiste espinal epidural, quiste meníngeo

ABSTRACT

Spinal epidural cysts are uncommon lesions, usually with symptoms associated with low back pain secondary to a compressive effect. These meningeal cysts are communications between the subarachnoid space and the duramater, and histologically they consist of a thick bilayered meningeal membrane with cerebrospinal fluid (CSF) inside. Due to its rarity, a case of a patient presenting with an epidural lumbar cyst is reported.

Key Words: Spinal epidural cyst, meningeal cyst

Case report: Epidural lumbar cyst

HISTORIA CLÍNICA

Paciente masculino de 66 años de edad, tabaquista, portador de artritis reumatoide y fibrosis pulmonar izquierda en tratamiento. Quien consultó por cuadro de cuatro meses de evolución de dolor lumbar bajo con irradiación a región posterior de ambos muslos, asociado a dificultad para incorporarse y deambular (por dolor).

En la exploración neurológica el paciente presentaba abolición del reflejo aquileo derecho así como paresia a la flexión plantar de ese mismo lado. Las pruebas de laboratorio y gabinete únicamente demostraron una anemia leve de enfermedad crónica y un bloqueo de rama derecha asintomático.

Al paciente se le practicó una resonancia magnética nuclear de columna lumbosacra (RMN), la cual evidenció estrechez del canal raquídeo a la altura de L3-L4 secundaria a una lesión epidural en línea media posterior, redondeada y de aproximadamente 1x1 cm de diámetro. La masa quística era isointensa en T1 e hiperintensa en T2 (Fig. 1-3).

1 Médico General, Servicio Salud Ocupacional, Banco Popular

2 Médico General, Procter & Gamble

3 Médico Asistente de Neurocirugía, Hospital San Juan de Dios

4 Médico Asistente de Patología, Hospital San Juan de Dios

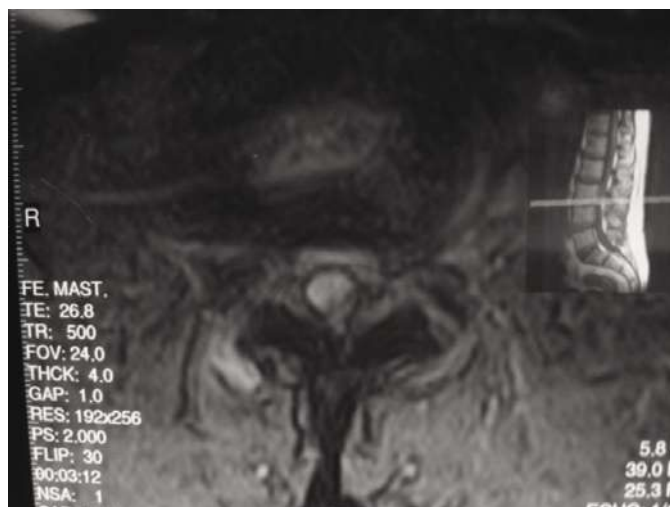


Figura 1 – RM (Corte axial) en T1 donde se observa quiste lumbar epidural.



Figura 2 – RM (corte axial) en T1 donde se observa quiste meníngeo posterior a nivel L3-L4.



Figura 3 – RM (corte sagital) en T2 donde se observa el quiste lumbar epidural.

El paciente fue llevado a sala de operaciones, donde se le practicó una laminectomía L3-L4 con remoción tumoral total. Macroscópicamente la lesión era de paredes gruesas y lisas, con contenido similar al LCR en su interior; el quiste se encontraba adherido al ligamento amarillo y a la cara ventral de las láminas vertebrales. Los hallazgos histopatológicos demostraron la presencia de un quiste epidural lumbar (Fig. 4).

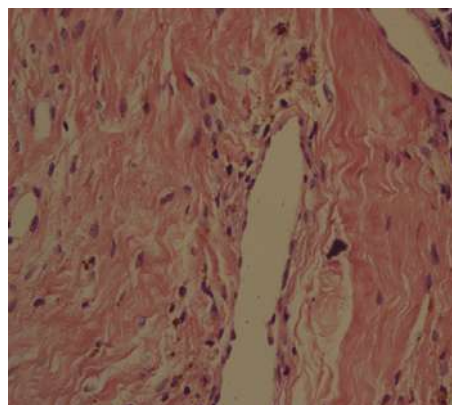


Figura 4 – Histología (HE) donde se observa la pared del quiste formada por duramadre engrosada y revestida por epitelio simple. Hay algunos macrófagos con hemosiderina.



DISCUSIÓN

La prevalencia de quistes meníngeos espinales en la población general no es clara. En un estudio donde 500 pacientes consecutivos fueron sometidos a RMN lumbosacra se identificaron quistes epidurales en un 5%, de estos, solamente un 1% de los casos eran sintomáticos (1). Otra serie demostró que 17% de pacientes evaluados por lumbociática y sometidos a mielografía diagnóstica presentaban un quiste meníngeo espinal. (2).

Los quistes meníngeos no son las únicas lesiones quísticas espinales. Éstas pueden ser descritas de acuerdo a su localización anatómica en el compartimento epidural o en el compartimento intradural; donde se albergan varios tipos de quistes, dentro de los cuales destacan los aracnoideos, ependimales, epidermoides, dermoides y enterógenos. A nivel perineural es posible encontrar quistes de Tarlov que engloban la raíz dorsal y su respectivo ganglio (3,4,5).

Generalmente los pacientes con quistes espinales epidurales cursan asintomáticos, en raras ocasiones estas lesiones se manifiestan con síntomas como lumbalgia, lumbociática, disfunción vesical o intestinal, ocasionadas principalmente por su efecto compresivo. (6).

La resonancia magnética convencional es el método de elección para localizar y delimitar estas lesiones; las cuales se observan como masas intraespinales extradurales posteriores, redondeadas, que por lo general son de baja intensidad en T1 y de alta intensidad en T2 debido a su contenido líquido (2).

La lesión descrita en este caso corresponde a un quiste epidural lumbar, el cual resulta un hallazgo anatomopatológico poco frecuente (7/8). Esta patología es descrita más como un divertículo espinal de línea media posterior que como un quiste propiamente dicho, ya que suele mantener alguna comunicación con el espacio subaracnoideo a través de un delgado pedículo de duramadre; aunque las lesiones individuales pueden carecer de esta conexión, se asume que la misma alguna vez existió (3,6,7). Histológicamente estos divertículos poseen dos capas de colágeno, una gruesa semejante a la dura y otra membrana interna de aracnoides que suele ser inconstante (3).

En lo que respecta al tratamiento, la literatura describe diversas opciones. La aspiración del quiste meníngeo puede aliviar los síntomas y en ocasiones ser curativa, pero suele ser efectiva sólo temporalmente (1). El tratamiento quirúrgico usualmente requiere una laminectomía para la remoción del quiste, lo cual es el tratamiento de elección. Se han descrito terapias alternativas como la inserción de grasa dentro del quiste o la introducción de adhesivo de fibrina entre las capas del mismo, con el fin de obliterarlo (8,9).

REFERENCIAS

1. Paulsen RD, Call GA, Murtagh FR. Prevalence and percutaneous drainage of cysts of the sacral nerve root sheath (Tarlov cysts). *AJNR* 1994;15:293-7.
2. Davis SW, Levy LM, LeBihan DJ, Rajan S, Schellinger D. Sacral Meningeal Cysts: Evaluation with MR Imaging. *Radiology* 1993; 187:445-8.
3. Burger P, Scheithaer B, Vogel S. *Surgical Pathology of the Nervous System and its Covering*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone; 2002.
4. Roher DC, Burchiel KJ, Gruber DP. Intraspinal extradural meningeal cyst demonstrating ball-valve mechanism of formation. *J Neurosurg* 1993;78:122-5.
5. Nabors MW, Pait TG, Byrd EB, Karim NO, Davis DO, Kobrine AI et al. Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J Neurosurg* 1988;68:366-77.
6. Patel MR, Louie W, Rachlin J. Percutaneous Fibrin Glue Therapy of Meningeal Cysts of the Sacral Spine. *Amer J Radiol* 1997;168:367-70.
7. Lake PA, Minckler J, Scanlan RL. Spinal epidural cyst: theories of pathogenesis. *J Neurosurg* 1974;40:774-8.
8. Uemura K, Yoshizawa T, Matsumura A, Asakawa H, Nakamagoe K, Nose T. Spinal extradural meningeal cyst: case report. *J Neurosurg* 1996;85:354-6.
9. Wilkins RH. Commentary on prevalence and percutaneous drainage of cysts of the sacral nerve root sheath (Tarlov cysts). *AJNR* 1994;15:298-9.

CORRESPONDÊNCIA

*Dra. Katherine Scoe
Hospital San Juan de Dios
San José, Costa Rica*

13th European Congress of Neurosurgery

02/09 – 07/09/2007
 Scottish Exhibition and Conference Center
 Glasgow, Scotland, UK
 Tel. (00XX) 847 – 2402500
 End. Eletr.: www.eans2007.com
www.cns.org
info@eans2007.com
info@lens.org

XIII Congresso de Atualização em Neurocirurgia

05/09 – 09/09/2007
 Centro de Convenções de Vitória
 Vitória, ES
 End. Eletr.: www.sbn.com.br/cban.php

57th Annual Meeting Congress of Neurological Surgeons

15/09 - 20/09/2007
 San Diego Convention Center
 San Diego, California, EUA
 End. Eletr.: info@lens.org

XXI Congresso Brasileiro de Cefaléia**II Congresso do Comitê de Dor Oro-Facial da SBCe****I Congresso do Comitê de Cefaléia e Adolescência da SBCe**

20/09 – 22/09/2007
 Majestic Palace Hotel
 Florianópolis, SC
 Tel. (0XX) 21 33263919
 Fax: (0XX) 21 24378996
 End. Eletr.: www.interevent.com.br
cefaleia@interevent.com.br

XIII Jornada de Neurocirurgia do Rio de Janeiro e II Encontro dos Residentes de Neurocirurgia do Estado do Rio de Janeiro

26/09 – 30/09/2007
 Club Med Rio das Pedras
 Mangaratiba, RJ
 Tel. (0XX) 21 – 26889191
 End. Eletr.: sncrj@sncrj.com.br

XVI Congreso Boliviano de Neurocirurgia

03/10 – 06/10/2007
 Hotel Los Tajibos
 Tarija, Bolívia
 End. Eletr.: ccarc50@hotmail.com

18 Encontro dos Neurocirurgiões do Brasil Central

12/10 – 14/10/2007
 Pantaneira, MT
 End. Eletr.: roquette@inct.com.br

II Congresso Latino-Americano de Neuroendoscopia

17/10 – 20/10/2007
 Hotel Serra Azul
 Gramado, RS
 Tel.: (0XX) 51 – 21083111
 End. Eletr.: www.officemarketing.com.br
www.glen2007@officemarketing.com.br

8º SIMBIDOR

25/10 – 27/10/2007
 Hotel Gran Meliá Mofarrej
 São Paulo, SP
 Tel. (0XX) 11 55490122 - 38124845
 Fax. (0XX) 11 38138136
 End. Eletr.: www.simbidor.com.br
www.cernebrasil.com.br
cerne@uol.com.br

XIII Congreso Peruano de Neurocirugia

30/10 – 03/11/2007
 Hotel Melia
 Lima, Peru
 Tel.: (00XX) 511- 4613936 Dr.German Posadas Narro
 Fax.: (00XX) 511- 4331691 /
 98609778 / 4758257 / 99986212
 End. Eletr.: sociedad_peruana_nc@yahoo.es
www.neurocirugiaperu.org

NCS Pré-Meeting UCNS – Certification for Neurocritical Care Review Course

31/10 – 01/11/2007
 The 5th Annual Neurocritical Care Society Meeting
 02/11 – 03/11/2007
 The Rio, Las Vegas – EUA
 End. Eletr.: www.neurocriticalcare.org

IV Congresso da Sociedade Mineira de Neurocirurgia

01/11 – 03/11/2007
 Centro de Convenções da Associação Médica de Minas Gerais
 Belo Horizonte, MG
 Tel. (0XX) 31 – 32278544
 Fax. (0XX) 31 – 32271011
 End. Eletr.: www.rhodeseventos.com.br
eventos@rhodeseventos.com.br


XII Congresso da Academia Brasileira de Neurocirurgia

14/11 – 18/11/2007

Centro de Convenções – Hotel Cesar Park
Brasília – DFEnd. Eletr.: www.abnc.org.br
www.novaa.com.br
**12th Asian – Australasian Society of
Neurological Surgeons Meeting**

WFNS Interim Meeting

18/11 – 22/11/2007

Congress Center
Nagoia, JapãoEnd. Eletr.: www.wfns.org
**2007 AANS/CNS Section on Pediatric
Neurological Surgery Annual Meeting**

26/11 – 01/12/2007

Loews Miami Beach Hotel
South Beach, Miami, FL – EUA
End. Eletr.: www.AANS.org
2008 International Stroke Conference

20/02 – 22/02/2008

Ernest N. Morial Convention Center
New Orleans, LA – EUA
End. Eletr.: www.AANS.org
3^o Encontro de neurocirurgias jovens – SONESP

29/03 – 30/03/2008

Hospital Alemão Oswaldo Cruz
São Paulo, SPEnd. Eletr.: Cerne Consultoria de Eventos
cerne@uol.com.br
**2008 American Association of Neurological
Surgeons Annual Meeting**

26/04 – 01/05/2008

McCormick Place
Chicago, Ill – EUA
End. Eletr.: www.AANS.org
**III World Congress for Endoscopic surgery
of the brain, skull base and spine**

22/05 – 24/05/2008

Hotel Grand Hyatt
São Paulo, SP
Tel.: (0xx) 11- 38655354 / 3873
Fax.: (0xx) 11 - 38644673End. Eletr.: www.rhinology-skullbase2008.com
**1st Triennial World Congress of Minimally
Invasive Spine Surgery & Techniques**

03/06 – 07/06/2008

Hilton Hawaiian Village
HawaiiEnd. Eletr.: Marko Mijat
marko@wcmissst.org
7th Asian Conference of Neurological Surgeons

Junho 2008

Beijing, China

End. Eletr.: acns2008@gmail.com
**Congresso Brasileiro de Cirurgia e Técnicas
Minimamente Invasivas da coluna vertebral**

28/08 – 30/08/2008

Centro de Convenções
Hotel Serrano
Gramado, RSEnd. Eletr.: vjs@vjs.com.br
www.vjs.com.br/cominco
Meningiomas & Cerebral Venous System Conference

03/09 – 07/09/2008

John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center
Boston, Massachusetts, EUAEnd. Eletr.: www.themeningiomaconference2008.org
XXVII Congresso Brasileiro de Neurocirurgia – SBN

13/09 – 18/09/2008

Centro de Convenções
Rafain Palace Hotel
Foz do Iguaçu, PR

Tel.: (0XX) 11 – 38124845

Fax: (0XX) 11 – 38138136

End. Eletr.: www.cerne@uol.com.br
XXXIII Congresso Latinoamericano de Neurocirurgia

27/10 – 31/10/2008

Bogotá, Colômbia

End. Eletr.: www.clan2008.com
**9th Asian –Oceanian International
Congresso on Skull Base Surgery**

06/11 – 08/11/2008

Busan, Coréia do Sul

End. Eletr.: 2008aosbs@gmail.com

13th Asian Congress of Neurological Surgeons

01/12 – 04/12/2008

Shangri-La Hotel

Kuala Lumpur, Malasia

End. Eletr.: nsurhkl@gmail.comwww.nam.org.my**XIV World Congress of Neurological Surgery**

30/08 – 04/09/2009

John Hynes Convention Center

Boston, EUA

End. Eletr.: www.wfns.orgwww.aans.org/wfns2009**58th Annual Meeting Congress of Neurological Surgeons**

20/09 – 25/09/2008

Orlando Convention Center

Orlando, Florida, USA

End. Eletr.: info@lcns.org**ERRATA**

Prezado Sr. Editor,

No vol. 18(1), 3, 2007 do Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, onde se lê na lista de autores dos artigos “Reconstrução da base do crânio - enxertos e retalhos regionais - duas séries diferentes provenientes de um departamento de neurocirurgia e de um departamento de cirurgia plástica” e “reconstrução da base do crânio - retalhos livres e indicações das técnicas de reconstrução nos diferentes compartimentos da base do crânio - parte 2” o nome de Carlos Correa Chem, o correto é Roberto Correa Chem.

Atenciosamente, Gustavo Isolan



XIII Congresso da Academia Brasileira de Neurocirurgia

C u r i t i b a

Curitiba, 09 a 13 de junho de 2009

Estação Embratel Convention Center

www.neurocwb.com.br





Transformando tecnologia em qualidade de vida.

A Ortoeste distribui ao mercado produtos para a área médica, com foco no segmento de Ortopedia, oferecendo serviços especializados, com competência e seriedade.

A Ortoeste fornece o renomado Sistema Stryker de Navegação utilizado em neurocirurgias e a linha Leibinger Micro Implants, conhecida por seus sistemas de fixação óssea para crânio-buco-maxilo-facial, constituídos por placas, parafusos, enxerto ósseo Bone Source de hidroxiapatita e placas absorvíveis Delta System.

No segmento de Coluna possuímos uma completa linha desde cervical até lombo-sacra, também fornecidos pela Stryker.

Coluna | Joelho | Quadril | Crâniomaxilofacial
stryker®

Ortoeste
www.ortoeste.com.br

Unidade Curitiba: (41) 2109.6300
Unidade Presidente Prudente: (18) 2101.0431





3

O melhor plano de saúde é viver.
O segundo melhor é Unimed.



www.unimedbelem.com.br

(91) 4009-5000