

André Simis

**Edema peritumoral em meningiomas benignos:
correlação com fatores clínicos, radiológicos,
cirúrgicos e com recorrência tumoral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Simis, André

Edema peritumoral em meningiomas benignos : correlação com fatores clínicos, radiológicos, cirúrgicos e com recorrência tumoral / André Simis. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Paulo Henrique Pires de Aguiar.

Descritores: 1.Meningioma/cirurgia 2.Edema encefálico/etiologia 3.Recidiva
4.Neurocirurgia

USP/FM/SBD-390/07

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais Samuel e Deborah,
por me apontarem o caminho da dedicação
profissional com muito amor em família.
Ao meu irmão Marcel e minha irmã
Tatiana pelo carinho e amizade.**

**À minha amada esposa Simone,
pelo amor e carinho incondicionais.
Ao pequeno Eduardo,
luz de alegria, vida e esperança.**

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**, pelo apoio científico, orientação competente e amizade.

Ao **Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**, pelas correções na aula de qualificação e inestimáveis sugestões pertinentes que tanto contribuíram para a realização desta tese.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Nitrini**, representando o Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP, pelo apoio oferecido.

À **Faculdade de Medicina de Sorocaba PUC-SP**, na figura de seus diretores, **Prof^a. Dr^a. Cibele Isaac Saad Rodrigues**, **Prof^a. Dr^a. Maria Cecília Ferro**, **Prof^a. Dr^a. Maria Helena Senger**, **Prof. Dr. Luiz Ferraz de Sampaio Neto**, responsáveis pela minha formação acadêmica.

Ao **Dr. Roque Jose Balbo** (*in memoriam*), pela supervisão em minha formação como residente de neurocirurgia, exemplo de dedicação e caráter.

Ao **Dr. Antonio Roberto Zuiani**, **Dr João Flavio de Mattos Araújo**, **Dr. Alexander Sperlescu**, **Dr. Carlos Alberto Morassi Melro**, **César Luiz Bertonha**, pela contribuição durante o período de formação no programa de residência em neurocirurgia.

Ao **Prof. Dr. Jose Carlos Esteves Veiga, Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa, Dr. Yvens Barbosa Fernandes**, membros da banca de qualificação, pelas correções e sugestões.

À **Dr^a Sandra Regina Malagutti**, pelo auxílio preciso com os cálculos estatísticos.

À **Dr^a. Maria Inez Mateus Dota**, pela sua ajuda inestimável nas correções, sugestões e auxílio constante.

À **Lic. Rogéria Cristina Dias e Miriam Mirna Mansur de Carvalho**, pela revisão de gramática.

Ao colega **Dr. Rogério Turolo da Silva**, pelo companheirismo, amizade e apoio profissional.

Aos membros e funcionários do Grupo de Tumores Encefálicos e Metástases do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos que me apoiaram com críticas e sugestões e contribuíram para minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

Esta monografia está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Considerações gerais	2
2	OBJETIVOS	8
3	REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1	Meningiomas	11
3.2	Edema	14
3.3	Recorrência tumoral	21
4	MÉTODO	25
4.1	Critérios de inclusão	27
4.2	Critérios de exclusão	27
4.3	Dados clínicos estudados	29
4.4	Parâmetros de imagem avaliados	30
4.5	Dados cirúrgicos e de seguimento	35
4.6	Caracterização da amostra	35
4.7	Metodologia	38

5	RESULTADOS	40
5.1	Sexo e idade	41
5.2	Dados clínicos	43
5.3	Dados referentes aos estudos de imagens	46
5.4	Dados cirúrgicos	50
5.5	Achados pós-operatórios	50
5.6	Recorrência tumoral.....	53
5.7	Análise de regressão logística	54
6	DISCUSSÃO	55
6.1	Achados clínicos	57
6.2	Localização tumoral	58
6.3	Tamanho tumoral	61
6.4	Padrão de vascularização.....	65
6.5	Métodos de imagem	66
6.6	Recorrência tumoral	69
7	CONCLUSÃO	71
8	ANEXOS	73
9	REFERÊNCIAS	82

LISTAS

ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
EP	Edema peritumoral
hTERT	<i>human Telomerase Reverse Transcriptase</i>
BHE	Barreira hêmato-encefálica
IC _{95%}	Intervalo com 95% de confiança
IP	Índice proliferativo
KS	Escala de Karnofsky
n	Número
NF-2	Gene da neurofibromatose tipo 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>“Odds ratio”</i>
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

FIGURAS

Figura 1 –	Edema peritumoral: provável etiologia multifatorial	20
Figura 2 –	Edema peritumoral grau zero	32
Figura 3 –	Edema peritumoral grau um.....	32
Figura 4 –	Edema peritumoral grau dois.....	33
Figura 5 –	Meningioma apresentando superfície regular (arredondado).....	33
Figura 6 –	Meningioma apresentando superfície irregular (lobulado).....	34
Figura 7 –	Meningioma apresentando superfície irregular (forma de cogumelo).....	34

QUADROS

Quadro 1	– Prevalência do edema segundo diversos autores	15
Quadro 2	– Escala de Karnofsky (KS)	29
Quadro 3	– Relação entre a localização do tumor e o grau de edema	60
Quadro 4	– Relação entre edema e tamanho tumoral	63
Quadro 5	– Padrão de superfície tumoral em relação ao edema peritumoral	68

TABELAS

Tabela 1	–	Localização dos meningiomas	36
Tabela 2	–	Correlação entre medida do edema e idade dos pacientes	41
Tabela 3	–	Correlação entre graus de edema e idade dos pacientes	42
Tabela 4	–	Correlação medida do edema e o sexo dos pacientes	42
Tabela 5	–	Correlação entre graus de edema e o sexo dos pacientes	43
Tabela 6	–	Correlação medida do edema e a presença de cefaléia, déficit motor, déficit de campos visuais e síndrome de hipertensão crâniana	44
Tabela 7	–	Correlação entre os graus de edema e a presença de déficit motor, déficit de campos visuais e síndrome de hipertensão crâniana	45
Tabela 8	–	Correlação entre o grau de edema e a localização tumoral	46
Tabela 9	–	Correlação entre o tamanho do edema e a localização tumoral	47
Tabela 10	–	Correlação entre o tamanho do edema e o volume tumoral	48
Tabela 11	–	Correlação entre o grau de edema e o volume tumoral	48
Tabela 12	–	Correlação entre a superfície tumoral e os graus de edema	49

Tabela 13 – Correlação entre a superfície tumoral e a medida do edema	50
Tabela 14 – Complicações apresentadas	51
Tabela 15 – Correlação entre a presença de complicações pós-operatórias e a medida do edema.....	52
Tabela 16 – Correlação entre a presença de complicações pós-operatórias e os graus de edema.....	52
Tabela 17 – Correlação entre a recorrência tumoral e as medidas de edema	53
Tabela 18 – Correlação entre a recorrência tumoral e os graus de edema	53
Tabela 19 – Resultados da Análise de Regressão Logística para o Edema ≥ 2 cm	54

RESUMO

Simis A. *Edema peritumoral em meningiomas benignos: Correlação com fatores clínicos, radiológicos, cirúrgicos e com recorrência tumoral* [teses]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 80p.

INTRODUÇÃO: O edema peritumoral (EP) está presente em aproximadamente 60% dos meningiomas. Os fatores responsáveis pela formação do edema e sua importância clínica permanecem como foco de discussão. **OBJETIVOS:** Analisar a correlação entre a presença de edema com características clínicas, cirúrgicas, radiológicas e recorrência tumoral. **MÉTODOS:** Foram selecionados 61 pacientes portadores de meningiomas benignos submetidos a tratamento cirúrgico pelo Grupo de Tumores Encefálicos e Metástases do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram incluídos no estudo os portadores de meningiomas benignos submetidos a ressecção tumoral completa (Simpson 1 e 2). Foram excluídos pacientes portadores de meningiomas malignos ou atípicos e aqueles localizados em tubérculo selar, seio cavernoso, forame magno, intraventriculares e região petroclival. **RESULTADOS:** Encontramos correlação entre as maiores medidas de edema peritumoral e recorrência tumoral ($p = 0,042$) e tumores com margens irregulares ($p < 0,011$) na análise bivariada. Além disso, os pacientes que apresentaram maiores volumes tumorais apresentaram maiores medidas de edema ($p = 0,035$) e nos pacientes com menores medidas de edema a localização tentorial foi mais freqüente ($p = 0,032$). Verificamos que ao estudo de regressão logística, o EP apresenta correlação com tumores maiores que 40 cm^3 (Odds ratio=15,977), crises convulsivas (Odds ratio=3,469) e para cada cm^3 acrescida ao tamanho tumoral o risco de edema cresce 1,082 vez (Odds ratio). **CONCLUSÕES:** Considerando os resultados obtidos, o EP esteve associado a maior recorrência tumoral, tumores multilobulados, grandes e a presença de crises convulsivas. A localização tentorial mostrou-se como um fator protetor ao EP. O EP pode estar associado a um potencial invasivo aumentado em

meningiomas. Desta forma, 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.

Descritores: 1.Meningioma/cirurgia 2.Edema encefálico/etiologia 3.Recidiva 4.Neurocirurgia

SUMMARY

Simis A. *Peritumoral brain edema in benign meningiomas: Correlation with clinical, radiological and surgical factors and role on recurrence* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 80p.

INTRODUCTION: Approximately 60% of meningiomas are associated with peritumoral edema. Various causative factors have been discussed in the literature. **PURPOSES:** Investigate the correlation of peritumoral edema with clinical, radiological and surgical aspects, and recurrence rate of meningiomas. **METHODS:** Sixty one benign meningiomas submitted to surgical treatment by the Group of Brain Tumors and Metastasis of the Division of Neurosurgery of the Hospital das Clínicas of São Paulo Medical School of São Paulo University. All patients underwent complete surgical resection (Simpson 1 and 2) and were excluded the atypical and malignant histopathological grades. The tumors located in the cavernous sinus, tuberculum sellae region, foramen magnum region, ventricular space and petroclival region were excluded. **RESULTS:** Edema extension had a positive correlation with the higher recurrence rates ($p = 0,042$) and with the presence of irregular margins ($p < 0,011$) on bivariate analysis. Meningiomas with greater edema sizes also showed correlation with large meningiomas ($p = 0,035$) and the ones with smaller edema sizes correlated with the tentorial location ($p=0,032$). Multivariate analysis showed an association between peritumoral brain edema and the presence of seizures (Odds ratio=3,469), large meningiomas (Odds ratio=15,977), and for each cubic centimeter added to its size, the risk of edema increased 1,082 times (Odds ratio). **CONCLUSION:** Peritumoral brain edema correlated with recurrence, irregular

margins, seizures and larger tumors. The tentorial location demonstrated smaller edema sizes. Peritumoral brain edema may be related to meningioma's invading potentiality and may play a role in the recurrence potential of the tumor. 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.

Descriptors: 1.Meningioma/surgery 2.Brain edema/etiology 3.Recurrence
4.Neurosurgery

INTRODUÇÃO

1 Introdução

1.1 Considerações gerais

Os meningiomas são tumores em sua maioria benignos (90%) e constituem um dos principais grupos de neoplasias primárias do Sistema Nervoso Central (SNC), correspondendo a um total que oscila entre 14 e 20% dos tumores intracranianos e de 25 a 32% dos tumores espinais (Chou e Miles, 1991; Aguiar *et al.*, 2002; Drummond *et al.*, 2004; Claus *et al.*, 2005; Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006). A incidência deste tipo de tumores é de seis casos por 100.000 habitantes por ano (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006) e a prevalência é de 97,5 casos por 100.000 habitantes (Claus *et al.*, 2005). Geralmente são tumores únicos, porém, em 4,4 a 10,5% dos casos podem ser múltiplos (Simis e Simis, 2006).

Os meningiomas intracranianos são mais comuns em pacientes do sexo feminino em uma proporção de 2:1 e atingem mais freqüentemente indivíduos na 5^o ou 6^o décadas de vida, embora possam ocorrer em qualquer idade, inclusive em crianças (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006). Mais de 90% dos meningiomas são encontrados na região supra-tentorial e

aproximadamente dois terços deles na porção anterior do crânio (McDermott e Wilson, 2000; Basso *et al.*, 2000; Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006).

A apresentação clínica dos meningiomas depende principalmente do seu tamanho e da sua localização. Por serem tumores geralmente benignos e de crescimento lento, podem adquirir grandes proporções, apresentando sinais e sintomas relacionados à síndrome de hipertensão intracraniana (Black, 1993; Aguiar, 1998; Drummond *et al.*, 2004). Em outros casos podem comprimir as estruturas adjacentes causando sintomatologia precoce. Como por exemplo, tumores localizados no canal óptico, seio cavernoso, asa do esfenoide e canal auditivo interno que podem manifestar-se clinicamente com diferentes síndromes de nervos cranianos. As crises convulsivas estão presentes em mais de 50% dos pacientes portadores de meningiomas e aproximadamente 10% dos pacientes permanecem assintomáticos, sendo o meningioma um achado incidental através de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RM) durante a investigação de outra doença (Black, 1993; Drummond *et al.*, 2004).

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 (Chou e Miles, 1991; Drummond *et al.*, 2004).

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 (Rachlin e Rosenblum, 1991; Claus *et al.*, 2005; Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006). Observações clínicas têm sugerido a influência hormonal como fator de risco para meningiomas, porém não existem estudos epidemiológicos consistentes sobre a sua importância até o momento (Claus *et al.*, 2005).

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 esse gene poderia estar envolvido 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 (Aguiar, 1998; Sanson e Cornu, 2000; Ragel e Jensen, 2003; Drummond *et al.*, 2004).

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 (Sanson e Cornu, 2000; Ragel e Jensen, 2003; Drummond *et al.*, 2004).

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 (Sanson e Cornu, 2000; Ragel e Jensen, 2003; Drummond *et al.*, 2004).

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 à maior malignidade dos meningiomas (Sanson e Cornu, 2000; Ragel e Jensen, 2003; Drummond *et al.*, 2004; Maes *et al.*, 2005).

Aproximadamente dois terços dos meningiomas intracranianos apresentam edema peritumoral (EP) associado (Bitzer *et al.*, 1997b; Lobato *et al.*, 1996).

Vários fatores causais do edema têm sido discutidos. Em 1994, Salpietro *et al.* em estudo envolvendo 52 pacientes analisaram o edema peritumoral à TC crânio-encefálica e encontraram uma correlação positiva entre o tamanho tumoral e a extensão do edema. A associação entre EP e meningiomas de localização parassagital foi descrita por Stevens *et al.* em 1983 quando estudaram 160 casos operados.

Em outro estudo com 400 pacientes operados entre 1974 e 1994, Lobato *et al.* (1996) encontraram correlação positiva entre edema peritumoral e a presença de sintomas clínicos como crises convulsivas e

síndrome de hipertensão intracraniana. Em um trabalho mais recente, Gurkanlar *et al.* (2005) correlacionaram a intensidade do edema com o grupo de pacientes com idade entre 61 e 70 anos.

Outros fatores associados ao edema peritumoral tais como a forma tumoral, subtipos histológicos, padrão de vascularização e a relação com fatores angiogênicos têm sido relatados (Lindley *et al.*, 1991; Aguiar, 2006b). Não há consenso na literatura quanto à importância desses critérios até o momento.

O grau de ressecção tumoral proposto por Simpson e a classificação histopatológica da Organização Mundial da Saúde (OMS) são os preditores de recorrência tumoral mais aceitos pela literatura (Simpson, 1957; Kleihues e Cavaneer, 2000). Estudos de cinética celular, diversos marcadores biológicos, tipos de vascularização, pesquisa de tumores multicêntricos, padrão de superfície tumoral e edema peritumoral têm sido feitos com resultados conflitantes (Mirimanoff *et al.*, 1985; Borovich e Doron, 1986; Cho *et al.*, 1986; Hoshino *et al.*, 1986; Beks e Windt, 1988; Phillippon e Cornu, 1991; Cobb *et al.*, 1996; Sindou e Alaywan, 1998; Mantle *et al.*, 1999; Nakasu *et al.*, 1999; Yamasaki *et al.*, 2000; Kamitani *et al.*, 2001; Strojnik *et al.*, 2001; Arrieta *et al.*, 2002; Ho *et al.*, 2002; Aguiar *et al.*, 2003; Rosseau e Cokluk, 2003; Kalala *et al.*, 2004; Roser *et al.*, 2004; Maes *et al.*, 2005).

Com o advento da tomografia computadorizada (TC) e posteriormente da ressonância magnética (RM) é possível quantificar a área referente ao edema que cerca o meningioma. O edema peritumoral na TC é identificado como uma área hipodensa ao redor do tumor e na RM caracteriza-se como

uma área hiperintensa na imagem em T2 ou hipointensa em T1 (Lindley *et al.*, 1991). Com a crescente acessibilidade aos exames de imagem a quantificação do edema peritumoral pode ser realizada de maneira simples. Adquire relevância, a avaliação mais completa possível entre os meningiomas e o EP, agregando informações para caracterizar o comportamento biológico do tumor.

Embora alguns estudos tenham pesquisado o EP em meningiomas, a maioria inclui amostras muito heterogêneas em um mesmo grupo. Em seu estudo, Yoshioka *et al.* (1999) excluiu determinadas localizações tumorais para a melhor caracterização do EP, pois poderiam apresentar menores medidas de edema.

Os tumores anaplásicos e malignos apresentam maiores medidas de edema quando comparados aos benignos, sendo necessário avaliá-los de maneira distinta (de Vries e Wakhloo, 1993; Bitzer *et al.*, 1997b).

O presente estudo visa determinar quais as características clínicas, radiológicas e cirúrgicas que se correlacionam positivamente com o edema peritumoral nos meningiomas benignos, em uma amostra com localização selecionada, e pesquisar a provável existência de correlação entre o EP e a recorrência tumoral.

A avaliação destas correlações poderá contribuir para o esclarecimento da importância do edema peritumoral na gênese e/ou progressão dos meningiomas ou mesmo como sinal biológico de um comportamento tumoral mais agressivo e, em última análise, poderá trazer dados adicionais ao prognóstico dos pacientes.

OBJETIVOS

2 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivos:

- 1) Analisar as correlações existentes entre o edema peritumoral em meningiomas benignos, com os diversos dados clínicos, radiológicos, cirúrgicos e pós-operatórios.
- 2) Analisar a correlação entre a presença de edema peritumoral e a ocorrência de recorrência tumoral.

REVISÃO DA LITERATURA

3 Revisão da Literatura

3.1 Meningiomas

O termo meningioma foi utilizado pela primeira vez por Cushing em 1922 quando descreveu 85 tumores benignos originários das meninges do SNC, unificando no seu estudo a grande variedade de termos designados para esta doença (Al-Rhodan e Laws, 1991; Wang *et al.*, 2003). Entretanto, o primeiro relato de um tumor com as características do que hoje é conhecido como meningioma foi realizado por Felix Paster em 1614 na Suíça (Al-Rhodan e Laws, 1991; Wang *et al.*, 2003).

O seu diagnóstico é clínico, confirmado através de TC ou RM, cujos aspectos radiológicos estão bem estabelecidos. À TC de crânio apresentam-se como uma massa isodensa adjacente às estruturas durais, com captação intensa e homogênea de contraste, podendo apresentar superfície lisa ou multilobulada. Muitas vezes infiltram a dura-máter, causando hipercaptação de contraste e conferindo-lhe um aspecto conhecido como sinal da "cauda" dural. Podem apresentar-se sob forma nodular ou em placa. Este exame é particularmente útil para demonstrar envolvimento ósseo, calcificações e hiperosteose (Black, 1993; Aguiar, 1998; Suzuki *et al.*, 2004; Drummond *et al.*, 2004).

São tipicamente iso ou hipointensos em T1 e mostram-se iso ou hiperintensos em T2 na RM, realçando-se ao agente paramagnético. Aproximadamente 15% dos casos podem apresentar necrose, formações císticas ou hemorragias (Latchaw e Hirsch, 1991; Zimmerman, 1991; Black, 1993; Leite *et al.*, 2006; Drummond *et al.*, 2004). A localização intraventricular, os cistos peritumorais e a ausência de implantação dural são características mais comumente encontradas em crianças (Black, 1993).

Quando observados macroscopicamente os meningiomas são tumores bem delimitados, globóides, com superfície lisa e muitas vezes multilobulados. Sua consistência, assim como o tamanho, é variável. Podem apresentar degeneração central com a formação de cistos, calcificação, ossificação ou de áreas de hialinização. Ocasionalmente são brilhantes e amarelos devido à lipidização, podendo se apresentar como semigelatinosos por acúmulo de mucina estromal ou degeneração mixomatosa. Mais raramente podem crescer como uma massa contínua de tumor sobre a dura-máter, constituindo o chamado meningioma em placa (Chou e Miles, 1991; McDemott e Wilson, 1997; Drummond *et al.*, 2004; Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006).

A classificação histopatológica atualmente em uso é a proposta pela OMS em 2000, em que são descritas 13 variantes de meningiomas de acordo com suas características histológicas. Nove dessas variantes são consideradas de baixo grau (grau um) e correspondem a 90-95% do total de casos. As variantes consideradas como grau um são a meningotelial ou sincicial, transicional, fibroso, psamomatoso, angiomatoso, secretor,

microcístico, linfoplasmocítico e metaplásico. A diferenciação nesses nove subtipos histológicos é controversa e não tem valor de prognóstico, pois seu comportamento clínico é similar. Porém, tem como finalidade garantir o diagnóstico como meningioma frente à diversidade de características histopatológicas (Kleihues e Cavane, 2000; Sanson e Cornu, 2000; Ragel e Jensen, 2003; Ware *et al.*, 2003; Drummond *et al.*, 2004; Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006).

A classificação como meningioma atípico (grau dois) ocorre com a presença de invasão cerebral pelo tumor, índice mitótico de quatro por 10 campos de alta magnitude, ou três ou mais critérios dos seguintes: hipercelularidade, macronúcleo, formações de pequenas células, micronecrose ou citoarquitetura em camadas. São considerados meningiomas grau dois os subtipos cordóide e de células claras e perfazem de 5 a 7% dos casos (Kleihues e Cavane, 2000).

Um meningioma é diagnosticado como anaplásico (grau três), quando há um índice mitótico de 20 por 10 campos de alta magnitude ou características histológicas de sarcoma, carcinoma ou melanoma. São considerados meningiomas grau três os subtipos rabdóide e papilar, representando 1 a 2% dos casos (Kleihues e Cavane, 2000).

A classificação histológica é significativa para se prever a agressividade e recorrência tumoral, porém a predição do índice proliferativo e o estudo dos aspectos genéticos e de biologia molecular vêm ganhando espaço nesse sentido (Ragel e Jensen, 2003).

De acordo com Drummond *et al.* (2004), a primeira descrição de receptores de estrogênio em meningiomas foi realizada em 1979 por ¹Donnell *et al.*, sendo confirmada posteriormente por outros estudos (Benzel e Gelder, 1988; Araújo *et al.*, 2006). Os relatos dão conta da presença de receptores de estrogênio em 0 a 94% dos meningiomas e de 40 a 100% de receptores de progesterona. Dessa forma, seu volume pode aumentar durante a gravidez e pode estar associado a carcinoma mamário. Receptores androgênicos, de glicocorticóides, de somatostatina e dopaminérgicos também são encontrados em meningiomas (Drummond *et al.*, 2004; Araújo *et al.*, 2006). Em nosso meio, Plese *et al.* (1985) encontraram altas concentrações de receptores de progesterona em 90% dos casos e baixas concentrações de receptores de estrogênio em 20% dos casos. Receptores androgênicos e de glicocorticóides estiveram presentes em 70% dos tumores e em concentrações intermediárias.

3.2 Edema

De acordo com Lindley *et al.* (1991), ²Klatzo em 1967 classificou o edema cerebral nos tipos citotóxico e vasogênico. De acordo com Klatzo, edema vasogênico é o edema causado por aumento da permeabilidade capilar. Essa permeabilidade aumentada resulta no extravasamento de proteínas e fluidos para o espaço extracelular, primeiramente na substância

¹ Donnell M, Meyer G, Donegan W. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 1979;50:499-502.

² Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1967;26(1):1-14.

branca (Hossman *et al.*, 1979; Salpietro *et al.*, 1994). A composição do fluido do edema em modelos experimentais é similar ao plasma, sendo consistente com a idéia da origem intravascular do fluido (Salpietro *et al.*, 1994). Estudos de microscopia eletrônica sugerem que o edema peritumoral é vasogênico (Gilbert *et al.*, 1983).

Aproximadamente 60% dos meningiomas estão associados com o edema cerebral perilesional, com valores oscilando entre 40 e 86% na literatura (Quadro 1).

Quadro 1 – Prevalência do edema segundo diversos autores

Autores	No. Pacientes	Percentual
Gilbert <i>et al.</i> , 1983	55	78,0%
Bradac <i>et al.</i> , 1986	76	73,0%
Maiuri <i>et al.</i> , 1987	50	54,0%
Benzel e Gelder, 1988	22	86,0%
Inamura <i>et al.</i> , 1992	35	68,0%
deVries e Wakhloo, 1993	60	71,7%
Salpietro <i>et al.</i> , 1994	52	75,0%
Abe <i>et al.</i> , 1994	68	40,0%
Lobato <i>et al.</i> , 1996	400	67,7%
Ide <i>et al.</i> , 1996	57	54,0%
Bitzer <i>et al.</i> , 1997b	74	79,7%
Aguiar, 1998	55	49,0%
Bitzer <i>et al.</i> , 1998	134	62,5%
Mantle <i>et al.</i> , 1999	135	48,0%
Tamiya <i>et al.</i> , 2001	175	56,5%
Souto <i>et al.</i> , 2002	51	66,6%

Ao contrário dos tumores intra-axiais, cuja fisiopatologia do edema é creditada a uma desordem da barreira hêmato-encefálica (BHE) (Bitzer *et al.*, 1997a), o real mecanismo de formação do edema perilesional nos meningiomas ainda é muito discutido na literatura. É difícil de compreender como uma patologia benigna, de crescimento lento, extra-axial e separada da substância branca pelas leptomeninges e pelo córtex, possa produzir edema (Couldwell *et al.*, 1992; Lobato *et al.*, 1996). Possivelmente outros mecanismos estão envolvidos em sua gênese.

Dentre as teorias propostas é possível citar a quebra da barreira hêmato-encefálica, a compressão mecânica e a compressão vascular, a secreção de fatores indutores de edema, hormonal, relacionado a hipoplasia de veias de drenagem e ao padrão de vascularização pial (Philippon *et al.*, 1984; Maiuri *et al.*, 1987; Tatagiba *et al.*, 1991; Hiyama *et al.*, 1994; Lobato *et al.*, 1996; Yoshioka *et al.*, 1999; Bitzer *et al.*, 2000; Roser *et al.*, 2004; Tanaka *et al.*, 2006).

A teoria compressiva cerebral afirma que a compressão tumoral causaria isquemia ou necrose e que, secundariamente, levaria à formação do edema (Ide *et al.*, 1996; Lobato *et al.*, 1996). A quantificação do fluxo sanguíneo cerebral com xenônio demonstrou um fluxo diminuído em 28% nas áreas peritumorais, sugerindo uma isquemia por compressão mecânica associada ao edema vasogênico (Tatagiba *et al.*, 1991).

De acordo com a teoria compressiva vascular, a compressão dos seios durais ou das veias de grande calibre, levaria a estase venosa e,

secundariamente, ao extravasamento de fluidos ao espaço cerebral intersticial (Hiyama *et al.*, 1994).

A teoria secretória diz respeito à produção de substâncias indutoras de edema pelos meningiomas (Philippon *et al.*, 1984). Achados histológicos como a presença de vesículas intracitoplasmáticas secretórias e aparelhos de golgi corroboram esta teoria (Robinson *et al.*, 1996; Philippon *et al.*, 1984). Outros estudos mais recentes associam a presença de EP à expressão aumentada de prostaglandinas (Constantini *et al.*, 1993), Tenascina (Kilic *et al.*, 2002), somatostatina (Pistolesi *et al.*, 2003), catepsinas (Strojnik *et al.*, 2001), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) (Otsuka *et al.*, 2004) e principalmente ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Goldman *et al.*, 1984; Harrigan, 2003; Provias *et al.*, 1997; Yoshioka *et al.*, 1999; Pistolesi *et al.*, 2002).

A teoria hormonal liga a produção de edema à presença de receptores de estrogênio e progesterona, com produção protéica e formação de edema (Maiuri *et al.*, 1987; Roser *et al.*, 2004).

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 (Stevens *et al.*, 1983b; deVries *et al.*, 1993). Estudo publicado por Bitzer *et al.* (2000) demonstrou haver efusão extracelular de contraste gadolínico nos meningiomas associados com edema peritumoral, ao contrário dos tumores que não apresentam edema. Esse achado corrobora a

hipótese hidrodinâmica, baseada na desintegração da aracnóide e adesões no espaço subaracnóideo promovendo a quebra da BHE.

Outro componente necessário para a formação do edema é o gradiente de pressão do tumor para o cérebro (Reulen *et al.*, 1988; Lindley *et al.*, 1991; Go *et al.*, 1993; Ide *et al.*, 1996; Bitzer *et al.*, 2000).

Mais recentemente Tanaka *et al.* (2006) em estudo de 25 pacientes por angiografia superseletiva encontraram uma maior freqüência de edema naqueles tumores que apresentavam hipoplasia de suas veias de drenagem.

Apesar de ter sido documentada a redução do fluxo cerebral peritumoral levando à isquemia e edema (Tatagiba *et al.*, 1991) 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 (Bitzer *et al.*, 2002).

A causa da formação de edema é provavelmente multifatorial conforme descreve a 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 BHE íntegra (Gilbert *et al.*, 1983; Ide *et al.*, 1996; Vaz *et al.*, 1998). A produção de fatores angiogênicos estimula a neovascularização e a formação do padrão de vascularização pial, assim como outros mediadores químicos promovem o acúmulo de fluidos no

espaço extracelular (Goldman *et al.*, 1984; Harrigan, 2003; Provias *et al.*, 1997; Yoshioka *et al.*, 1999; Pistolessi *et al.*, 2002).

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 (Ide *et al.*, 1996; Souto *et al.*, 2002).

Apesar de o meningioma ser considerado uma neoplasia benigna, Sindou e Alaywan em 1998 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 angiografia. Alguns autores associaram o grau de penetração cortical com o edema peritumoral (Stevens *et al.*, 1983b; Salpietro *et al.*, 1994; Bitzer *et al.*, 1997a;).

Mais recentemente, outros fatores foram levados em conta, como o estudo do índice de proliferação (IP) através da imunohistoquímica com o anticorpo monoclonal MIB-1, sendo que o IP correlacionou-se com maiores graus de edema peritumoral (Cho *et al.*, 1986; Aguiar, 1998).

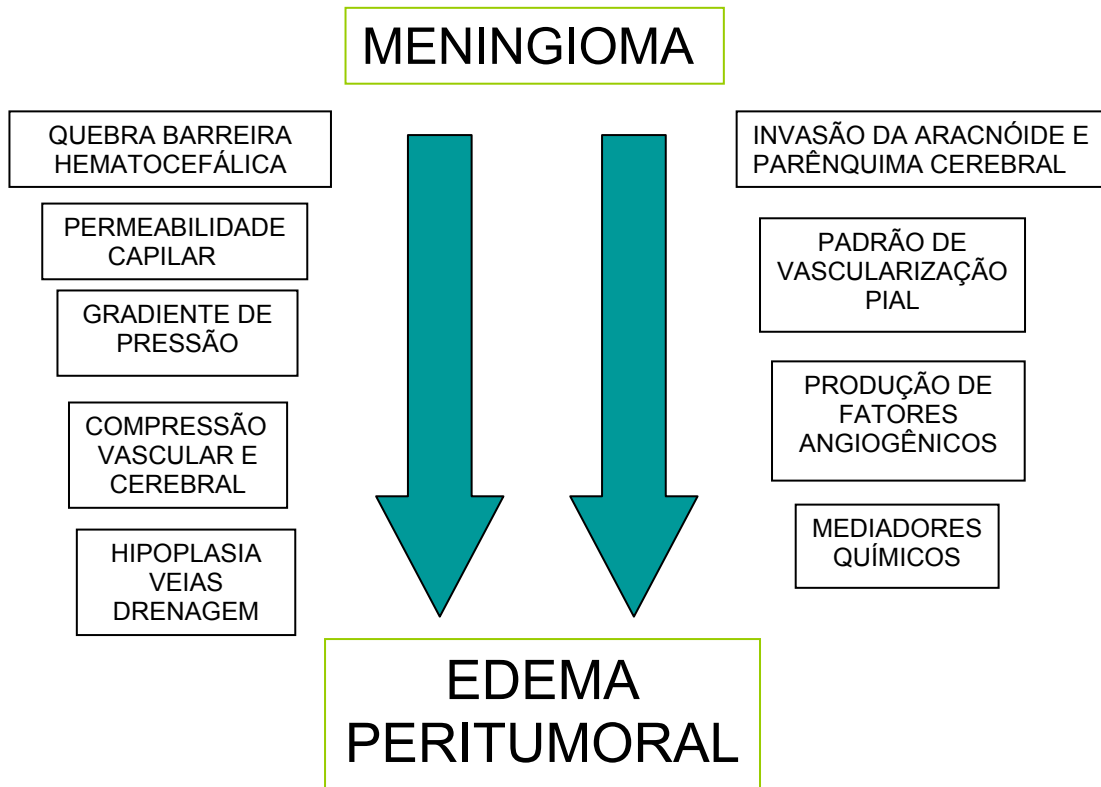


Figura 1 – Edema peritumoral: provável etiologia multifatorial

3.3 Recorrência tumoral

Meningiomas representam de 14 a 18% dos tumores intracranianos, sendo o subtipo benigno o mais comum (Beks e Windt, 1988; Phillippon e Cornu, 1991; Yamasaki *al.*, 2000; Ho *et al.*, 2002; Kalala *et al.*, 2004). A maior parte dos pacientes tratados cirurgicamente são curados, porém alguns tumores apresentam comportamento mais agressivo, apresentando recorrência tumoral ou mais raramente metástases (Beks e Windt, 1988; Phillippon e Cornu, 1991; Yamasaki *al.*, 2000; Ho *et al.*, 2002; Kalala *et al.*, 2004).

A definição de recorrência diz respeito aos tumores que foram ressecados anteriormente em sua totalidade (graus um ou dois de Simpson), com confirmação posterior através de exames de imagem (Rosseau e Cokluk, 2003). Em outros casos pode ocorrer recrescimento tumoral, quando a ressecção inicial é subtotal (Rosseau e Cokluk, 2003).

O preditor de recorrência tumoral para meningiomas mais aceito até os dias atuais foi proposto por Simpson em 1957. Esse sistema descreve cinco graus de ressecção tumoral. Grau um é definido com a ressecção tumoral completa, com exérese da dura-máter onde ocorria a implantação tumoral e dos ossos adjacentes afetados pelo tumor. A ressecção tumoral completa, seguida de coagulação da dura-máter envolvida, é classificada como grau dois. O grau três é definido como ressecção macroscópica completa sem ressecção, ou coagulação dural, ou de suas extensões

extradurais como seios venosos ou ossos invadidos. O grau quatro refere-se a uma ressecção tumoral parcial e o grau cinco a uma biópsia. Simpson (1957) encontrou uma taxa de recorrência de 9% nos tumores tratados por procedimentos classificados como grau I, 19% nos graus II, 29% nos grau III e 44% nos grau IV. Outros autores alegam que uma ressecção da dura-máter, de 2 a 4 cm ao redor da implantação tumoral, o que foi posteriormente classificado como grau 0 de ressecção, diminuiria a taxa de recorrência (Borovich e Doron, 1986; Hentschel e McCutchon, 2003).

A classificação histológica proposta pela OMS tem importância para a predição de agressividade e recorrência após a ressecção cirúrgica. A recorrência tumoral em 5 anos para tumores benignos é de 2 a 3%, 38 a 50% para os atípicos e 33 a 78% para os anaplásicos (Ragel e Jenesen, 2003).

Entretanto, em grupos tumorais homogêneos, da mesma classificação histológica e do mesmo grau de ressecção, diferentes comportamentos biológicos são encontrados (Hancq *et al.*, 2004). Segundo Mirimanoff (1985), a taxa de recorrência após a ressecção tumoral completa para tumores benignos encontra-se em torno de 7% em 5 anos, 20% em 10 anos e 32% em 20 anos.

Não há preditores de recorrência tumoral exatos até o momento, porém diversos marcadores biológicos foram propostos. Marcadores envolvendo cinética celular foram analisados. Os meningiomas são estudados através da citometria de fluxo e imunohistoquímica (BUDR e MIB-1), determinando o seu índice proliferativo (IP). Diversos autores estudaram

a relação do IP com a taxa de recorrência tumoral, porém os resultados permanecem contraditórios (Cho *et al.*, 1986; Hoshino *et al.*, 1986; Ho *et al.*, 2002; Aguiar *et al.*, 2003; Maes *et al.*, 2005).

Um outro grupo de marcadores diz respeito à família das proteínas S 100, um grupo de proteínas ligadas a diferentes funções na biologia da proliferação celular, como apoptose, motilidade, excitose e organização do citoesqueleto. Estudos demonstraram uma expressão elevada da proteína S100 ligada a maior recorrência tumoral (Hancq *et al.*, 2004).

O estudo das enzimas proteolíticas como a catepsina, serina e metaloproteases é outro campo promissor na avaliação dos meningiomas. Recentemente Strojnik (2001) demonstrou que antígenos catepsina B e L encontram-se mais elevados nos tumores benignos de comportamento invasivo.

Outros estudos evidenciaram associação de maior índice de recorrência tumoral com o fator de crescimento endotelial vascular (Yamasaki *et al.*, 2000), fator de crescimento de hepatócitos (Arrieta *et al.*, 2002), maior atividade da telomerase (Leraud *et al.*, 2004) ou de sua subunidade catalítica hTERT (Simon *et al.*, 2000; Maes *et al.*, 2005).

De acordo com Nakasu *et al.* (1999), a recorrência encontra-se aumentada em meningiomas que apresentam o padrão de superfície tumoral lobulado ou em forma de cogumelo quando comparada aos tumores de formato arredondado.

Mantle *et al.* (1999) acreditam que a invasão cortical pelo tumor é a causa do edema peritumoral levando a uma maior incidência de recorrência

tumoral. Em um estudo prospectivo envolvendo 135 pacientes tratados cirurgicamente com ressecção tumoral completa, houve correlação entre o grau de edema peritumoral e a taxa de recorrência tumoral.

MÉTODO

4 Método

Estudo retrospectivo dos prontuários dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico pelo Grupo de Tumores Encefálicos e Metástases do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os dados foram coletados utilizando um protocolo elaborado pelo grupo de tumores cerebrais (Anexo A).

Foram selecionados 61 pacientes portadores de meningiomas intracranianos submetidos a tratamento cirúrgico no período de Janeiro 1993 a Janeiro de 2006 por um único cirurgião (P.H.P.A).

O estudo foi submetido à Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo aprovado sob protocolo número 328/05.

4.1 Critérios de inclusão

Pacientes tratados cirurgicamente por meningioma intracraniano que apresentavam estudo radiológico pré-operatório e pós-operatório por RM encefálica, em banco de dados digital ou em poder do paciente. Os pacientes deveriam apresentar prontuário médico completo para obtenção dos dados propostos no estudo.

Os pacientes deviam ter sido tratados cirurgicamente com remoção completa do tumor (graus um e dois de Simpson) (Simpson, 1957).

4.2 Critérios de exclusão

O primeiro critério aplicado foi a exclusão dos pacientes que não apresentavam exames de imagem satisfatórios para as medições propostas ou que não apresentavam dados disponíveis no prontuário.

Ao mesmo tempo, foram excluídos pacientes portadores de meningiomas malignos ou atípicos.

Finalmente foram excluídos os pacientes portadores de meningiomas localizados no tubérculo selar, seio cavernoso, forame magno, intraventriculares e região petroclival.

Na presente casuística foram selecionados para estudo os pacientes que apresentavam tumores localizados em convexidade, parassagitais, falcinos, tentoriais e os de asa de esfenóide. Como a patogênese do edema

peritumoral em meningiomas mantém-se desconhecida, optamos neste estudo em selecionar uma amostragem tumoral o mais homogênea possível.

Excluimos aqueles tumores cuja localização não permitiria um contato adequado da superfície tumoral com a interface aracnóide-substância cinzenta-substância branca. Desta forma, a formação do edema peritumoral em um meningioma localizado na região petroclival, cujo contato tumoral se dá com o tronco encefálico não ocorrerá seguindo os mesmos mecanismos de formação dos meningiomas de convexidade por exemplo (Stevens *et al.*, 1983a; Yoshioka *et al.*, 1999). De maneira análoga, um tumor localizado no interior do seio cavernoso apresenta uma barreira extra de dura-máter evitando a formação de edema, ou mesmo um tumor de localização intraventricular apresentará um equilíbrio hidrodinâmico diferente, pois os fluidos apresentarão uma maior facilidade para se difundir na direção dos ventrículos (Stevens *et al.*, 1983a; Yoshioka *et al.*, 1999). Excluimos também os meningiomas do tubérculo selar, pois apresentavam uma relação direta com o nervo e quiasma óptico (Yoshioka *et al.*, 1999).

Os doentes foram selecionados de um grupo de 368 pacientes tratados cirurgicamente por meningioma intracraniano pelo grupo no período. Destes, 92 foram operados pelo mesmo cirurgião e apresentavam os dados de prontuário e de imagem completos. Destes 92, foram selecionados 61 meningiomas benignos, submetidos à ressecção completa e com localização adequada preenchendo os critérios propostos.

4.3 Dados clínicos estudados

Dentre os parâmetros clínicos, destacamos idade, a Escala de Karnofsky (1988) (KS) (Quadro 2), os sinais e sintomas como cefaléia, crises convulsivas, síndrome de hipertensão intracraniana, hidrocefalia, déficits de nervos cranianos, déficits de campos visuais e déficits motores (Anexo B).

Quadro 2 – Escala de Karnofsky (KS)

Nota	Significado
100	Normal, sem queixas;
90	Atividades normais, sintomas mínimos;
80	Atividades normais, com esforço, alguns sintomas;
70	Cuidados pessoais normais, incapaz para atividades normais;
60	Necessita de auxílio ocasional, realiza parcialmente cuidados pessoais;
50	Necessita de auxílio e cuidados constantes;
40	Desabilitado, necessita de cuidados e auxílio constantes;
30	Severamente desabilitado, hospitalizado;
20	Muito doente, medidas de suporte da vida;
10	Moribundo, processo fatal progredindo rapidamente;

4.4 Parâmetros de imagem avaliados

A RM pré-operatória foi obtida em todos os pacientes em até 30 dias antes do procedimento cirúrgico. No que diz respeito aos estudos de imagens, foram estudadas características tais como as dimensões e o volume da lesão, a localização, a presença de calcificações, o padrão de superfície tumoral e a presença de edema peritumoral (espessura e classificação). Os resultados dos volumes das lesões foram obtidos de maneira aproximada a partir da fórmula para um esferóide ($V = 4/3\pi \times abc$), em que “a” e “b” são os máximos diâmetros perpendiculares obtidos no plano axial e “c” corresponde à altura obtida na somatória do número de cortes axiais em que o tumor encontra-se presente, multiplicado pela espessura dos cortes (Alvernia e Sindou, 2004). Os tumores foram então subdivididos em pequenos ($< 15 \text{ cm}^3$), médios ($15 - 40 \text{ cm}^3$) e grandes ($> 40 \text{ cm}^3$) de acordo com os critérios propostos por deVries (1996).

O edema foi identificado na RM como uma área hiperintensa em T2 ao redor do tumor. A extensão do edema foi avaliada em sua espessura média nos cortes axiais, sendo graduado em centímetros e dividido em dois grupos, edemas maiores ou menores que dois cm (mediana) para fins estatísticos. O edema foi também graduado em três níveis de acordo com os critérios de Trittmacher (1988), conforme a sua extensão; o Grau zero representa a ausência de edema ou a presença de um pequeno halo ao redor do tumor (Figura 2); Grau um apresenta edema moderado ao redor do tumor, porém sem infringir todo o hemisfério (Figura 3); Grau dois representa

edema ao longo dos tratos de substância branca tornando-se hemisférico ou próximo disto (Figura 4).

Quanto ao padrão de superfície tumoral, os tumores foram classificados como regulares (tumores arredondados) ou irregulares (tumores lobulados ou em forma de cogumelos) na imagem em T1 na RM, de acordo com os critérios propostos por Nakasu *et al.* (1999). Os tumores arredondados apresentam superfície lisa em contato com o cérebro conforme descreve a figura 5. Os tumores lobulados apresentam lobulações nodulares em contato com o cérebro (Figura 6). A formação de um pedículo a partir da porção globóide do tumor, que se estende em direção ao cérebro é a característica dos tumores em forma de cogumelo (Figura 7) (Nakasu *et al.*, 1999). Agrupamos os tumores em forma de cogumelo e os lobulados com a denominação de tumores de superfície irregular para fins estatísticos.

Todos os pacientes apresentavam RM pós-operatória demonstrando ressecção tumoral completa.

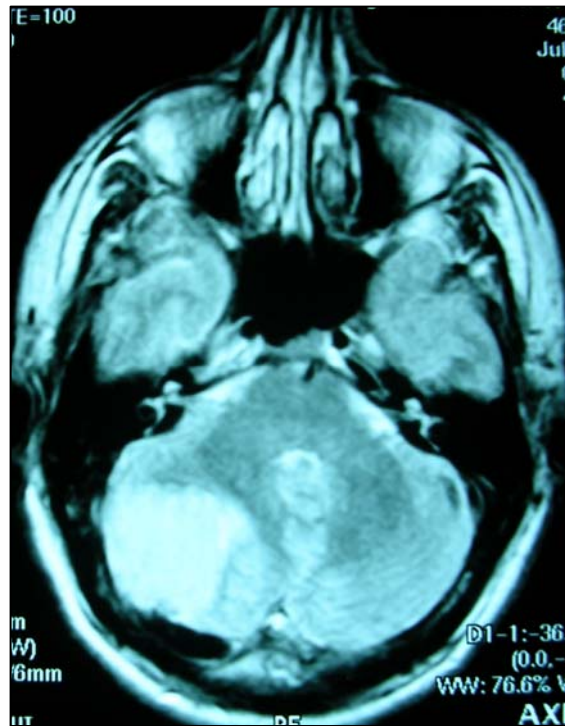


Figura 2 – Edema peritumoral grau zero

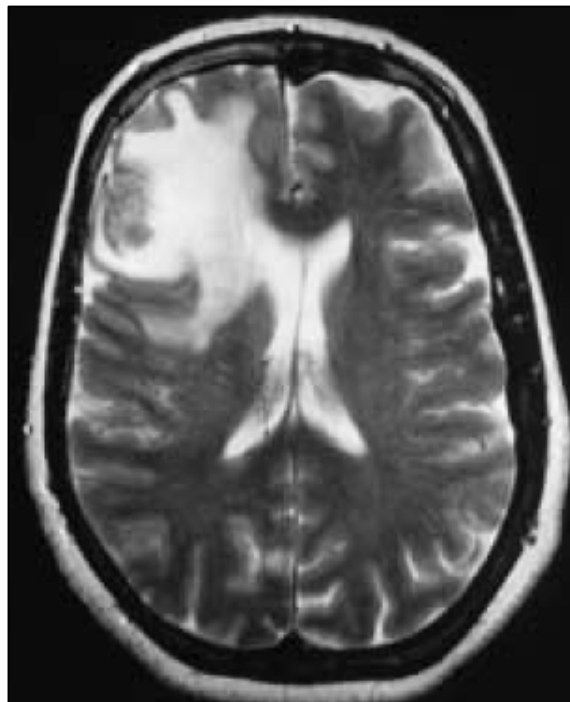


Figura 3 – Edema peritumoral grau um

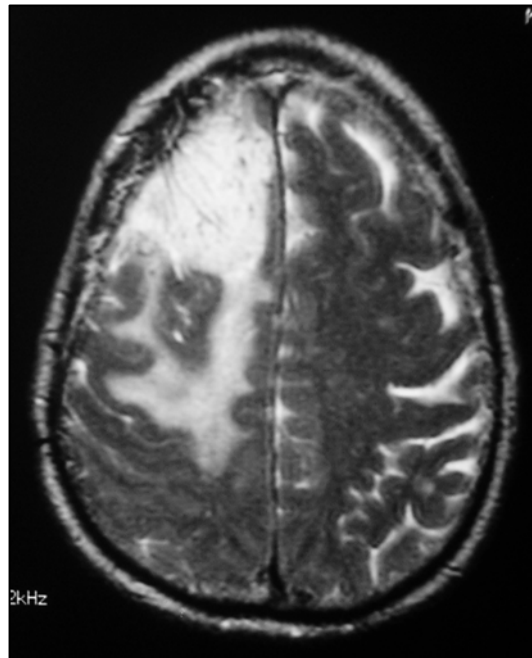


Figura 4 – Edema peritumoral grau dois



Figura 5 – Meningioma apresentando superfície regular (arredondado)

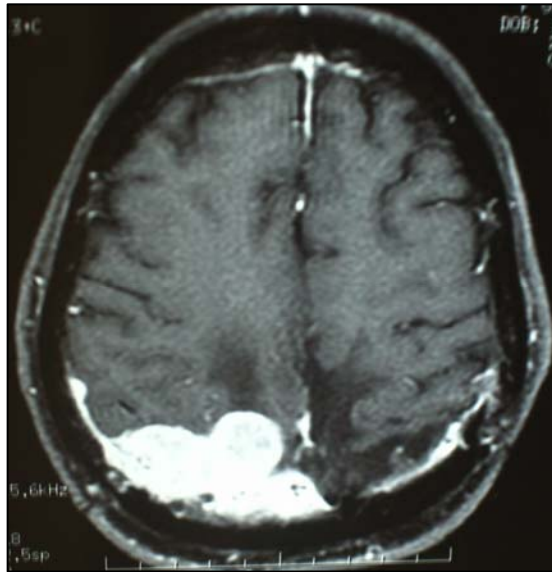


Figura 6 – Meningioma apresentando superfície irregular (lobulado)

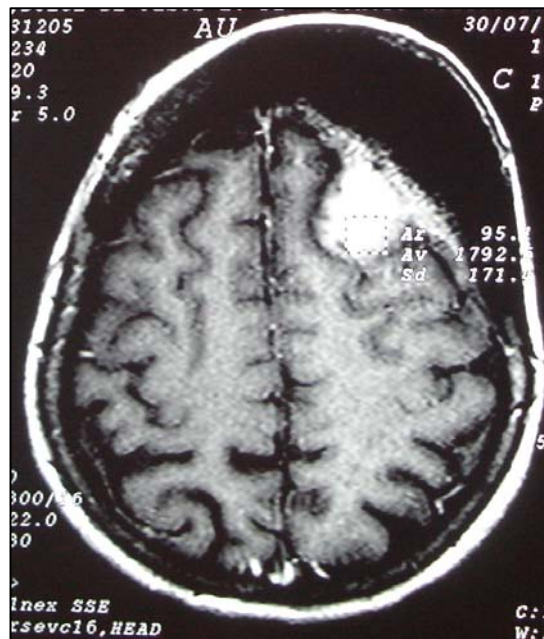


Figura 7 – Meningioma apresentando superfície irregular (forma de cogumelo)

4.5 Dados cirúrgicos e de seguimento

Impressões cirúrgicas como grau de ressecção tumoral de acordo com a gradação de Simpson (1957) e vascularização foram avaliados.

O grau de vascularização foi distribuído em três grupos de acordo com os achados intraoperatórios, o grau um compreendia os tumores pouco vascularizados, os tumores de grau dois eram moderadamente vascularizados e os grau três altamente vascularizados.

Quanto ao seguimento, são avaliados a Escala de Karnofsky (1988) (KS) pós-operatória assim como as complicações recentes como infecções, fístula líquórica, hematoma de leito cirúrgico, hidrocefalia, além de complicações tardias como déficits motores e de nervos cranianos. São ainda avaliadas a mortalidade e a presença de recorrência tumoral.

4.6 Caracterização da amostra

Dos 61 pacientes 40 (65,6%) pertenciam ao sexo feminino e 21 (34,4%) ao sexo masculino. A idade dos pacientes oscilou entre 30 e 86 anos, com média de 57,3 anos. O tempo médio de seguimento foi de 36,63 meses, sendo o mínimo de 0,23 meses e o tempo máximo de 168 meses.

Dentre os sintomas mais encontrados as crises convulsivas foram as mais prevalentes (34,4%) seguidas por cefaléia (31,1%), déficit motor (26,2%), déficit de campos visuais (13,1%), síndrome de hipertensão intracraniana (8,2%), abaulamento craniano (4,9%), hidrocefalia (3,3%) e

déficit de nervos cranianos (1,6%). A Escala de Karnofsky no pré-operatório apresentou uma média de 97,54.

A Tabela 1 demonstra a localização dos meningiomas presentes na série. Para fins estatísticos, foram considerados os seguintes grupos: asa do esfenóide, convexidade, falcino, parassagital e tentorial.

TABELA 1 - Localização dos meningiomas

Localização	n (%)
Asa do esfenóide	11 (18,0)
Convexidade	14 (23,0)
Falcino	7 (11,5)
Parassagital	15 (24,6)
Tentorial	14 (23,0)
Total	61 (100,0)

O volume médio dos tumores foi de 34,40 cm³, sendo o mínimo de 1,68 cm³ e o máximo de 201,6 cm³. Foram classificados como pequenos (< 15 cm³) 15 tumores (24,6%), médios (15 – 40 cm³) 26 tumores (42,6%), e grandes (> 40 cm³) 20 tumores (32,8%).

Com respeito ao estudo de imagem, 38 pacientes (62,3%) não apresentaram calcificações, enquanto 23 (37,7%) apresentaram calcificações ao exame de imagem. Quanto ao padrão de superfície tumoral, 39 deles apresentaram tumores de superfície regular (63,9%), enquanto que 22 (36,1%) eram de superfície irregular.

Quanto ao grau de ressecção de acordo com a escala de Simpson (1957), 49 pacientes (80,3%) foram submetidos à ressecção grau 1 e 12 à ressecção grau 2 (19,7%).

No que diz respeito ao grau de vascularização, 29 (47,5%) eram grau I, 26 (42,6%) grau II e 6 tumores (9,8%) grau III.

As complicações precoces ou tardias estiveram presentes em 37,7% dos pacientes. Dentre as complicações mais encontradas a presença de déficit motor foi a mais prevalente (13,1%) seguida por osteomielite (4,9%), fístula líquórica (3,3%), hematoma de leito cirúrgico (3,3%), déficit de campos visuais (1,6%), insuficiência hepática (1,6%), necrose de retalho cutâneo pós embolização (1,6%), hidrocefalia (1,6%) e déficit de nervos cranianos (1,6%). A Escala de Karnofsky média no pós-operatório foi de 97, excluídos os óbitos. Doze pacientes apresentaram recidivas (19,7%), enquanto que 49 (80,3%) não apresentaram.

Ocorreram três óbitos na amostra estudada, sendo um paciente com meningioma do terço externo da asa do esfenóide e que apresentou complicações em decorrência de ventriculite, permanecendo em estado vegetativo evoluindo com insuficiência hepática e óbito. Um segundo caso refere-se a um paciente operado por meningioma parassagital e que evoluiu ao óbito sete dias depois. O terceiro paciente apresentou um aneurisma de aorta associado, o qual foi considerado a causa do óbito.

A prevalência do edema foi de 67,2% e, considerando a espessura do edema, encontramos uma média de 1,80 cm, mediana de 2cm e espessura máxima de 5 cm. Quando analisado o grau de edema, encontramos 20

pacientes (32,8%) com grau zero, 30 pacientes (49,2%) com grau 1 e 11 pacientes com grau 2 (18,0%).

4.7 Metodologia

As variáveis qualitativas serão representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%) e as quantitativas por média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

A presença de distribuição normal das variáveis quantitativas dentro dos grupos de interesse foi avaliada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Nas variáveis com normalidade evidenciada foram aplicados testes paramétricos e nos demais testes não paramétricos.

A comparação entre os grupos formados segundo a medida do edema quanto à distribuição das variáveis qualitativas foi feita pelo teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Foi aplicado o Teste t de *Student* ou a Prova não paramétrica de Mann-Whitney para comparar os grupos acima quanto às variáveis quantitativas.

Foi construído um modelo de Regressão Logística para detectar dentre as variáveis estudadas quais as de maior associação com edema ≥ 2 cm e a magnitude dessa associação foi avaliada pelo OR (“*odds ratio*”) e respectivo intervalo com 95% de confiança (IC_{95%}).

A comparação entre os grupos formados segundo a classificação do edema quanto à distribuição das variáveis qualitativas foi feita pelo teste do Qui-quadrado.

Foi aplicada a técnica de Análise de Variância (ANOVA) ou a Prova não paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar os grupos acima quanto às variáveis quantitativas.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Sexo e Idade

Inicialmente foram comparadas as medidas dos edemas com as idades dos pacientes, sendo que não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre elas ($p = 0,3843$), conforme apresentado na Tabela 2. Quando foram comparados os diferentes graus de edema e a média de idade, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,737$) (Tabela 3).

Tabela 2 – Correlação entre medida do edema e idade dos pacientes

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Idade (anos)		
média ± dp	55,3 ± 17,1	58,8 ± 12,4
mínimo – máximo	32 – 86	30 – 86
Teste t de <i>Student</i>	p = 0,384	

Tabela 3 – Correlação entre graus de edema e idade dos pacientes

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Idade (anos)			
média ± dp	55,9 ± 16,1	57,2 ± 14,4	60,3 ± 12,9
mínimo – máximo	33 – 86	30 – 86	38 – 78
ANOVA	p = 0,737		

Quando foi analisada a distribuição dos pacientes pelo sexo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significante entre pacientes de diferentes medidas de edema ($p = 0,568$) ou de diferentes graus de edema ($p = 0,434$), conforme demonstrado nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Correlação medida do edema e o sexo dos pacientes

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Feminino	16 (61,5)	24 (68,6)
Masculino	10 (38,5)	11 (31,4)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,568	

Tabela 5 – Correlação entre graus de edema e o sexo dos pacientes

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Feminino	12 (60,0)	22 (73,3)	6 (54,5)
Masculino	8 (40,0)	8 (26,7)	5 (45,5)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,434		

5.2 Dados Clínicos

Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre o tamanho do edema e a presença dos sintomas relacionados a seguir: cefaléia ($p = 0,105$), crise convulsiva ($p = 0,127$), déficit motor ($p = 0,915$), déficit de campos visuais ($p = 0,719$) e síndrome de hipertensão intracraniana ($p = 1,000$) (Tabela 6).

Entre os pacientes de diferentes graus de edema não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto à presença dos sintomas a seguir: cefaléia ($p = 0,447$), crise convulsiva ($p = 0,163$), déficit motor ($p = 0,988$), perda visual ($p = 0,719$) e síndrome de hipertensão intracraniana ($p = 0,549$) conforme revela a Tabela 7.

Tabela 6 – Correlação medida do edema e a presença de cefaléia, déficit motor, déficit de campos visuais e síndrome de hipertensão crâniana

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Cefaléia	n (%)	n (%)
Não	15 (57,7)	27 (77,1)
Sim	11 (42,3)	8 (22,9)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,105	
Crise convulsiva	n (%)	n (%)
Não	17 (65,4)	16 (45,7)
Sim	9 (34,6)	19 (54,3)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,127	
Déficit motor	n (%)	n (%)
Não	19 (73,1)	26 (74,3)
Sim	7 (26,9)	9 (25,7)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,915	
Déficit de campos visuais	n (%)	n (%)
Não	24 (92,3)	29 (82,9)
Sim	2 (7,7)	6 (17,1)
Teste Exato de Fisher	p = 0,448	
S. Hipertensão intracraniana	n (%)	n (%)
Não	24 (92,3)	32 (91,4)
Sim	2 (7,7)	3 (8,6)
Teste Exato de Fisher	p = 1,000	

Tabela 7 – Correlação entre os graus de edema e a presença de déficit motor, déficit de campos visuais e síndrome de hipertensão crâniana

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Cefaléia	n (%)	n (%)	n (%)
Não	12 (60,0)	21 (70,0)	9 (81,8)
Sim	8 (40,0)	9 (30,0)	2 (18,2)
Teste do Qui-quadrado		p = 0,447	
Crise convulsiva	n (%)	n (%)	n (%)
Não	14 (70,0)	15 (50,0)	4 (36,4)
Sim	6 (30,0)	15 (50,0)	7 (63,6)
Teste do Qui-quadrado		p = 0,163	
Déficit motor	n (%)	n (%)	n (%)
Não	15 (75,0)	22 (73,3)	8 (72,7)
Sim	5 (25,0)	8 (26,7)	3 (27,3)
Teste do Qui-quadrado		p = 0,988	
Déficit de campos visuais	n (%)	n (%)	n (%)
Não	18 (90,0)	25 (83,3)	10 (90,9)
Sim	2 (10,0)	5 (16,7)	1 (9,1)
Teste do Qui-quadrado		p = 0,719	
Hipertensão intracraniana	n (%)	n (%)	n (%)
Não	18 (90,0)	27 (90,0)	11 (100,0)
Sim	2 (10,0)	3 (10,0)	0 (0,0)
Teste do Qui-quadrado		p = 0,549	

Quando foi analisada a distribuição dos valores da escala de Karnofsky no pré-operatório não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com diferentes tamanhos de edema ($p = 0,714$). Quando foram comparados os diferentes graus de edema e a escala de Karnofsky no pré-operatório, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,303$).

5.3 Dados referentes aos estudos de imagem

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre pacientes com diferentes localizações tumorais quanto ao grau do edema ($p = 0,119$), porém, quando analisamos a localização em relação ao tamanho do edema, onde a proporção de pacientes com lesão tentorial no grupo com edema < 2 cm (42,3%) foi significativamente maior do que a do grupo com edema ≥ 2 cm (8,6%) (Tabela 8 e Tabela 9).

Tabela 8 – Correlação entre o grau de edema e a localização tumoral

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Localização da lesão	n (%)	n (%)	n (%)
Asa do esfenóide	3 (15,0)	8 (26,7)	0 (0,0)
Convexidade	4 (20,0)	6 (20,0)	4 (36,4)
Falcino	2 (10,0)	3 (10,0)	2 (18,2)
Parassagital	3 (15,0)	7 (23,3)	5 (45,5)
Tentorial	8 (40,0)	6 (20,0)	0 (0,0)
Teste do Qui-quadrado		$p = 0,119$	

Tabela 9 – Correlação entre o tamanho do edema e a localização tumoral

Variáveis	Edema < 2 cm	Edema ≥ 2 cm
	(n = 26)	(n = 35)
Localização da lesão	n (%)	n (%)
Asa do esfenóide	3 (11,5)	8 (22,9)
Convexidade	6 (23,1)	8 (22,9)
Parassagital	2 (7,7)	5 (14,3)
Falcino	4 (15,4)	11 (31,4)
Tentorial	11 (42,3)	3 (8,6)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,032 *	

Foram encontradas diferenças estatisticamente significante entre os pacientes estudados segundo o tamanho do edema quanto à distribuição dos valores de volume da lesão ($p = 0,035$), onde o grupo com edema < 2 cm apresentou valores de volume significativamente menores do que os do grupo com edema ≥ 2 cm conforme apresentado na Tabela 10. Quando comparado os diferentes graus de edema e o volume da lesão, não foi encontrada diferença estatisticamente significante ($p = 0,295$) (Tabela 11).

Tabela 10 – Correlação entre o tamanho do edema e o volume tumoral

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
média ± dp	22,24 ± 19,36	42,68 ± 42,28
mediana	17,01	30,24
mínimo – máximo	1,68 – 75,60	1,68 – 201,60
Prova de Mann-Whitney	p = 0,035 *	

Tabela 11 – Correlação entre o grau de edema e o volume tumoral

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
média ± dp	19,91 ± 15,84	36,43 ± 37,13	55,21 ± 46,84
mediana	17,01	28,56	42,00
mínimo – máximo	1,68 – 50,40	1,68 – 201,60	11,34 – 144,06
Prova de Kruskal-Wallis	p = 0,295		

Quando os tamanhos foram divididos em diferentes grupos, a saber, em pequenos (< 15 cm³), médios (15 – 40 cm³) ou grandes (> 40 cm³), não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos e a distribuição dos graus (p = 0,196) ou medidas (p = 0,285) de edema.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem calcificações quanto ao tamanho do edema (p = 0,241). Da mesma forma não foi encontrada diferença estatisticamente

significante entre os pacientes com diferentes graus de edema quanto à presença de calcificações ($p = 0,214$).

Entre os pacientes com diferentes graus de edema foram encontradas diferenças estatisticamente significante com relação a superfície tumoral irregular ($p < 0,011$), sendo que a proporção de pacientes com tumores de superfície irregular no grupo com grau 0 (10,0%) foi significativamente menor do que as proporções dos grupos com grau 1 (46,7%) e com grau 2 (54,5%) que não se diferenciaram estatisticamente. Tal fato não se confirmou com os dados referentes ao tamanho do edema, pois não foi encontrada associação estatisticamente significante entre o tamanho do edema e a presença de superfície tumoral irregular ($p = 0,069$) (Tabela 12 e Tabela 13).

Tabela 12 – Correlação entre a superfície tumoral e os graus de edema

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Superfícies Regulares	18 (90,0)	16 (53,3)	5 (45,5)
Superfícies Irregulares	2 (10,0)	14 (46,7)	6 (54,5)
Teste do Qui-quadrado	$p = 0,011$ *		

Tabela 13 – Correlação entre a superfície tumoral e a medida do edema

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Superfície tumoral	n (%)	n (%)
Superfícies Regulares	20 (76,9)	19 (54,3)
Superfícies Irregulares	6 (23,1)	16 (45,7)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,069	

5.4 Dados cirúrgicos

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre pacientes de diferentes graus de ressecção quanto ao tamanho do edema ($p = 0,564$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre pacientes de diferentes graus de edema quanto à distribuição do grau de ressecção ($p = 0,991$).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre pacientes de diferentes graus ($p=0,334$) ou tamanhos ($p=0,083$) de edema quanto à distribuição dos diversos graus de vascularização.

5.5 Achados pós-operatórios

As complicações precoces ou tardias estiveram presentes em 37,7% dos pacientes, sendo as mais comuns listadas na Tabela 14. Quando os pacientes de diferentes graus de edema foram examinados no pós-

operatório não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação a presença de complicações ($p = 0,357$) conforme demonstrado na Tabela 15. Da mesma forma, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem complicações com relação ao tamanho do edema ($p = 0,134$), conforme apresentado na Tabela 16.

Tabela 14 – Complicações apresentadas

Complicações	n (%)
Déficit motor	8 (13,1)
Fistula liquórica	2 (3,3)
Hematoma de leito cirúrgico	2 (3,3)
Hidrocefalia	1 (1,6)
Osteomielite	3 (4,9)
Déficit de nervos cranianos	1 (1,6)
Insuficiência hepática	1 (1,6)
Déficit de campos visuais	1 (1,6)
Necrose retalho cutâneo pós-embolização	1 (1,6)
Óbitos	3 (4,9)

Tabela 15 – Correlação entre a presença de complicações pós-operatórias e a medida do edema

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Complicações	n (%)	n (%)
Não	19 (73,1)	19 (54,3)
Sim	7 (26,9)	16 (45,7)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,134	

Tabela 16 – Correlação entre a presença de complicações pós-operatórias os graus de edema

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Não	15 (75,0)	17 (56,7)	6 (54,5)
Sim	5 (25,0)	13 (43,3)	5 (45,5)
Teste do Qui-quadrado	p = 0,011 *		

No pós-operatório não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com tamanhos de edema diferentes no aspecto relativo à distribuição dos valores da escala de Karnofsky (p = 0,098). Quando no pós-operatório foram comparados os diferentes graus de edema e a escala de Karnofsky, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (p = 0,085).

5.6 Recorrência tumoral

Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre tamanho do edema e presença de recorrência tumoral ($p = 0,042$), onde a proporção de pacientes com recorrência no grupo com edema < 2 cm (7,7%) foi significativamente menor do que a do grupo com edema ≥ 2 cm (28,6%). Tal achado não se confirmou quando analisados os diferentes graus de edema, não sendo encontrada associação estatisticamente significativa entre recorrência tumoral e as diferentes graduações do edema ($p = 0,132$) (Tabela 17 e Tabela 18).

Tabela 17 – Correlação entre a recorrência tumoral e as medidas do edema

Variáveis	Edema < 2 cm (n = 26)	Edema ≥ 2 cm (n = 35)
Recidiva	n (%)	n (%)
Não	24 (92,3)	25 (71,4)
Sim	2 (7,7)	10 (28,6)
Teste do Qui-quadrado	$p = 0,042^*$	

Tabela 18 – Correlação entre a recorrência tumoral e os graus de edema

Variáveis	Edema grau 0 (n = 20)	Edema grau 1 (n = 30)	Edema grau 2 (n = 11)
Recidiva	n (%)	n (%)	n (%)
Não	19 (95,0)	22 (73,3)	8 (72,7)
Sim	1 (5,0)	8 (26,7)	3 (27,3)
Teste do Qui-quadrado	$p = 0,132$		

5.7 Análise de regressão logística

Conforme demonstrado na Tabela 19, verificamos ao estudo de regressão logística, que o edema peritumoral apresenta correlação com tumores maiores que 40 cm³ (Odds ratio=15,977), crises convulsivas (Odds ratio=3,469) e para cada cm³ acrescida ao tamanho tumoral o risco de edema cresce 1,082 vez (Odds ratio).

Tabela 19 – Resultados da Análise de Regressão Logística para o Edema ≥ 2 cm

Variável	coeficiente	ep	p	OR	IC _{95%}
Crise convulsiva presente	1,244	0,613	0,043	3,469	[1,043; 11,538]
Volume da lesão	0,079	0,030	0,010	1,082	[1,019; 1,148]
Tumores >40 cm ³	2,771	1,298	0,033	15,977	[1,256; 203,245]
Constante	- 4,474	1,808	0,013		

DISCUSSÃO

6 Discussão

O edema peritumoral (EP) é uma condição encontrada com frequência em pacientes portadores de meningiomas. Os seus reais mecanismos de formação permanecem desconhecidos.

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.

No presente trabalho a prevalência de edema peritumoral em meningiomas intracranianos foi de 63% na série de pacientes estudada, enquanto que na literatura analisada foi possível constatar variações que oscilaram entre os 40 e 86% (Quadro 1).

6.1 Achados clínicos

Em concordância com os resultados estatísticos apresentados no presente estudo, a maioria dos autores não encontrou correlação entre a presença de edema peritumoral e o sexo ou a idade dos pacientes (Stevens *et al.*, 1983a; Maiuri *et al.*, 1987; Benzel e Gelder, 1988; Inamura *et al.*, 1992; Lobato *et al.*, 1996; Gurkanian *et al.*, 2005).

Conforme demonstrado nas Tabelas 6 e 7, na casuística estudada através de análise bivariada, não houve relação entre o edema e outros sintomas como a cefaléia, déficits motores ou de campos visuais, crises convulsivas e ainda da síndrome de hipertensão intracraniana. Porém, quando os dados foram avaliados através de um modelo de regressão logística, verificou-se um risco maior de maiores medidas de edema (> 2 cm), quando da presença de crises convulsivas (Tabela 19).

Alguns autores verificaram associação entre o EP e crises convulsivas (deVries *et al.*, 1993; Lobato *et al.*, 1996). Assim como Maiuri *et al.* (1987), outros autores não encontraram associação semelhante (Stevens *et al.*, 1983a; Gilbert *et al.*, 1983; Benzel e Gelder, 1988). Lobato *et al.* (1996) encontraram relação do edema com a presença de síndrome de hipertensão intracraniana, resultado também obtido por Stevens *et al.* (1983).

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 apresentam sintomas de envolvimento

de pares cranianos e ausência ou mínimo edema (Gilbert *et al.*, 1983; Maiuri *et al.*, 1987; Lobato *et al.*, 1996). 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 ausente (Maiuri *et al.*, 1987).

6.2 Localização tumoral

Na presente casuística foram selecionados para estudo os pacientes que apresentavam tumores localizados em convexidade, parassagittais, falcinos, tentoriais e os de asa de esfenoide. Como a patogênese do edema peritumoral em meningiomas mantém-se desconhecida, optamos neste estudo em selecionar uma amostragem com localizações mais homogênea possível. Não houve tal seleção na maioria dos estudos consultados (de Vries e Wakhloo, 1993; Salpietro *et al.*, 1994; Lobato *et al.*, 1996; Ide *et al.*, 1996; Bitzer *et al.*, 1997a; Mantle *et al.*, 1999). Em seu estudo de 1999, Yoshioka *et al.*, salientaram a necessidade de se selecionar a localização dos tumores quando excluíram os meningiomas do tubérculo selar e os infratentoriais, pois estes apresentariam menor potencial de formação de EP.

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 (Bradac *et al.*, 1986; Maiuri *et al.*, 1987; deVries *et al.*, 1993; Lobato *et al.*, 1996), parassagittal (Bradac *et al.*, 1986; Maiuri *et al.*, 1987; deVries *et al.*, 1993), foice (Lobato *et al.*, 1996),

asa esfenóide (Inamura *et al.*, 1992), frontobasal (Bradac *et al.*, 1986; Maiuri *et al.*, 1987; Inamura *et al.*, 1992; Bitzer *et al.*, 1997b) e fossa média (Bitzer *et al.*, 1997b). Outros autores relatam uma menor incidência de edema nos tumores localizados na fossa posterior (Maiuri *et al.*, 1987; Lobato *et al.*, 1996) e no tentório (Lobato *et al.*, 1996), talvez por exibirem sintomas mais precocemente ou pela menor quantidade de substância branca na fossa posterior (Quadro 3). De acordo com Tamiya *et al.* (2001), a grande variabilidade de classificações e casuísticas explica essa discrepância nos resultados.

Não houve uma associação da localização tumoral com graus mais elevados de edema. Encontramos, porém nos tumores localizados na região tentorial uma maior proporção de pacientes com edema menor que dois centímetros conforme descrito na Tabela 9. Podemos assim considerar a localização tentorial um fator de proteção para a presença de edema quando comparada às demais localizações.

Quadro 3 – Relação entre a localização do tumor e o grau de edema

Autor / ano	No. Pacientes	Observações
Smith, <i>et al.</i> 1981	43	Não estatisticamente significativo
Gilbert, <i>et al.</i> 1983	55	Não estatisticamente significativo Tendência para maior edema em localização frontal e esfenóide, porém número pequeno de casos no estudo
Philippon, <i>et al.</i> 1984	40	Não estatisticamente significativo
Bradac, <i>et al.</i> 1986	76	Edema máximo edema nos tumores parassagittais Todos os tumores frontobasais apresentaram edema Menos edema nos tumores tentoriais
Maiuri, <i>et al.</i> 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, <i>et al.</i> 1988	38	Não estatisticamente significativo
Ohno, <i>et al.</i> 1992	48	Mais edema em tumores da asa do esfenóide
Inamura, <i>et al.</i> 1992	35	Mais edema em região frontal e asa esfenóide Menos edema em regiões parietal e occipital Infratentorial propensão a menor edema
deVries, <i>et al.</i> 1993	60	Mais edema em tumores de convexidade e parassagittal Menos edema em tumores da asa do esfenóide
Abe, <i>et al.</i> 1994	68	Mais edema em tumores localizados na asa esfenóide
Lobato, <i>et al.</i> 1996	400	Mais edema em região de convexidade frontal e terço médio falcino Menos edema em regiões supraselar, petroclival, ângulo ponto-cerebelar, convexidade cerebelar

(continua)

(conclusão)

Autor / ano	No. Pacientes	Observações
Ide, <i>et al.</i> 1996	57	Não houve relação
Tamiya, <i>et al.</i> 2001	175	Mais edema em tumores de convexidade e fossa média
Souto, <i>et al.</i> 2002	51	Edema mais intenso em região da asa do esfenóide Menos edema em região do tubérculo selar
Gurkanlar, <i>et al.</i> 2005	55	Não houve relação
Tanaka, <i>et al.</i> 2006	25	Não houve relação

6.3 Tamanho tumoral

Apesar de alguns autores não terem constatado a existência de correlação entre o tamanho do tumor e o edema perilesional (Benzel e Gelder, 1988; Inamura *et al.*, 1992; deVries *et al.*, 1993; Gurkanlar *et al.*, 2005), a maioria dos relatos refere uma incidência maior de edema associada aos tumores maiores (Quadro 4) (Smith *et al.*, 1981; Gilbert *et al.*, 1983; Abe *et al.*, 1994; Nakasu *et al.*, 1999; Yoshioka *et al.*, 1999; Bitzer *et al.*, 2000; Aguiar, 2006b), o que condiz com os achados e resultados da casuística do presente trabalho que, quando avaliada através de análise bivariada demonstrou uma associação maior de tumores de maior volume com os edemas maiores que 2 cm (Tabela 10).

Quando a casuística foi analisada através de regressão logística (Tabela 19), foi constatada a presença de um risco de edema aumentado em pacientes com tumores maiores que 40 cm³. Também foi constatado o risco

de desenvolver edema aumentado em 1,082 vezes para cada unidade de volume acrescida.

Grandes meningiomas ao comprimir o cérebro adjacente podem causar estiramento da membrana aracnoidea possibilitando a infiltração do córtex cerebral, favorecendo a produção de edema. Tal situação pode contribuir para uma maior produção de fatores indutores de edema e fluidos potencializando ainda mais o edema. Por outro lado, os meningiomas pequenos podem produzir edemas extensos, enquanto que, em alguns casos, grandes meningiomas apresentam ausência de edema (Smith *et al.*, 1981). De acordo com Smith *et al.* (1981), este fato pode estar relacionado à velocidade de crescimento do tumor.

De acordo com Lindley *et al.* (1991), grandes tumores teriam maior potencial para produzir edema por apresentarem maior superfície de contato com o cérebro adjacente permitindo maior secreção de fluidos.

Provavelmente o tamanho tumoral seja um fator importante para o desenvolvimento e progressão do edema peritumoral porém, outros fatores também devem estar relacionados.

Quadro 4 – Relação entre edema e tamanho tumoral

Autores / ano	No. Pacientes	Observações
Smith, <i>et al.</i> 1981	43	Sim, há relação
Gilbert, <i>et al.</i> 1983	55	Sim, há relação
Philippon, <i>et al.</i> 1984	40	Não há relação
Bradac, <i>et al.</i> 1986	76	Não conclusivo
Maiuri, <i>et al.</i> 1987	50	Sim, edema em 62% > 4,5cm Não houve diferença entre tumores pequenos e médios Houve 2 tumores pequenos com edema hemisférico
Go, <i>et al.</i> 1988	38	Sim, há relação
Benzel, <i>et al.</i> 1988	22	Não há relação
Inamura, <i>et al.</i> 1992	35	Não há correlação
Ohno, <i>et al.</i> 1992	48	Sim, edema em 72,7% > 5 cm
deVries, <i>et al.</i> 1993	60	Não há relação
Salpietro, <i>et al.</i> 1994	52	Sim, há relação
Abe, <i>et al.</i> 1994	68	Sim, edema em 78% dos tumores > 4 cm e 28% dos tumores < 4 cm
Ide, <i>et al.</i> 1996	57	Sim, quanto maior o tumor maior a extensão do edema
Lobato, <i>et al.</i> 1996	400	Sim, quanto maior o tumor maior a incidência de edema
Bitzer, <i>et al.</i> 1997	74	Sim, menos edema nos tumores pequenos

(continua)

(conclusão)

Autores / ano	No. Pacientes	Observações
Bitzer, <i>et al.</i> 1998	134	Sim, mais edema nos tumores grandes (92% nos > 100 cm) Quando avaliada a relação tumor edema, maior nos médios (20-40cm ³)
Yoshioka, <i>et al.</i> 1999	46	Sim, quanto maior o tumor, maior o edema
Tamiya, <i>et al.</i> 2001	175	Sim, quanto maior o tumor, maior o edema Porém, alguns tumores pequenos tiveram uma relação edema / tumor maior do que dos tumores grandes
Souto, <i>et al.</i> 2002	51	Sim, quanto maior o tumor maior a extensão do edema
Gurkanlar, <i>et al.</i> 2005	55	Não houve relação
Tanaka, <i>et al.</i> 2006	25	Não houve relação

6.4 Padrão de vascularização

Na literatura consultada foi verificada uma grande variabilidade nos dados das pesquisas que relacionam a vascularização tumoral como tendo influência na formação do edema. Alguns autores consideram os achados intraoperatórios, outros levam em conta os achados angiográficos e ainda existem os que analisam e consideram os achados microscópicos.

Diversos autores estudaram a correlação entre a vascularização e o edema. Ao analisar uma série de 35 pacientes, Inamura *et al.* (1992) 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.* (1997a) confirmaram os achados com vascularização pial e acreditaram que as artérias cerebrais intrínsecas atuam na patogênese do edema. Em outro estudo, através de análise multivariada com 125 pacientes Tamiyama *et al.* (2001) referiram que o padrão de vascularização pial é o fator mais importante para a formação de edema. Yoshioka *et al.* (1999) 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.

No estudo presente foi pesquisada a vascularização tumoral de acordo com a impressão do cirurgião principal, no momento do procedimento, sendo

classificada de maneira subjetiva. Desta forma não foi possível determinar relação entre o padrão de vascularização e a intensidade do edema.

6.5 Métodos de imagem

Quando são avaliados os achados de neuroimagem é possível constatar uma diversidade de controvérsias ainda não esclarecidas.

No decorrer da análise da série do presente estudo constatou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa entre os tumores com bordas irregulares e o edema (Tabela 12), o que é consistente com os achados de Lobato *et al.* (1996). A irregularidade da superfície tumoral pode estar associada a um maior potencial invasivo do tumor significando quebra da BHE e invasão do córtex cerebral. Nakasu *et al.* (1999) encontraram maior chance de recorrência tumoral nos tumores de bordas irregulares.

Alguns autores consideram critério de irregularidade da superfície tumoral como estritamente subjetivo e sujeito diretamente à análise do observador (Tamiyama *et al.*, 2001), porém diversos estudos destacam que a quebra da integridade da interface tumor-cerebro é um importante fator para o desenvolvimento do edema (Go *et al.*, 1988; deVries *et al.*, 1993; Lobato *et al.*, 1996) (Quadro 5).

Diversos critérios foram estudados. Go *et al.* (1993) sugerem que a penetração cortical pelo tumor, identificada através da TC, está relacionada com a maior formação do edema.

Quando foi pesquisada a integridade da aracnóide, como parecer intraoperatório com relação ao tumor, deVries *et al.* (1993) não encontraram relação com edema. Contrariamente, durante ato cirúrgico Salpietro *et al.*(1994) constataram a existência de relação entre os tumores invasivos e a extensão do edema.

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

Assim como no trabalho de Gilbert *et al.* (1983), na casuística estudada não foi encontrada relação entre a extensão do edema e a presença de calcificações tumorais.

Quadro 5 – Padrão de superfície tumoral em relação ao edema peritumoral

Autor / ano	No. Pacientes	Observações
Gilbert, <i>et al.</i> 1983	55	Não encontrou relação
Go, <i>et al.</i> 1988	38	Maior edema quando há penetração cortical-análise à Tomografia de crânio
Ohno, <i>et al.</i> 1992	48	Maior edema em tumores irregulares
deVries, <i>et al.</i> 1993	60	Não houve relação com quebra da aracnóide intraoperatória e edema
Salpietro, <i>et al.</i> 1994	52	Sim maior edema quando há penetração cortical
Lobato, <i>et al.</i> 1996	400	Maior edema em tumores com margens irregulares
Mantle, <i>et al.</i> 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, <i>et al.</i> 1999	126	Maior edema quando há penetração cortical
Tamiya, <i>et al.</i> 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
Gurkanlar, <i>et al.</i> 2005	55	Não há relação com maior número de lobulações

6.6 Recorrência tumoral

Na presente série constatou-se uma taxa maior de recorrência tumoral naqueles pacientes que apresentavam edema peritumoral de dimensões maiores, conforme demonstrado na Tabela 17.

Poucos estudos associam a presença de edema peritumoral com a recorrência tumoral. Em estudo prospectivo envolvendo 135 pacientes tratados cirurgicamente com ressecção tumoral completa, Mantle *et al.* (1999) 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.

Outros autores como Salpietro *et al.* (1994), Ildan *et al.* (1999) e Go *et al.* (1993), encontraram uma correlação positiva entre o grau de edema e a presença de penetração cortical pelo tumor. Nakasu *et al.* (1999) encontraram maior chance de recorrência tumoral nos tumores de bordas irregulares.

Após ressecção, Kamitami *et al.* (2001) verificaram a presença de células tumorais nas membranas aracnoideas espessadas do parênquima cerebral adjacente ao meningioma. Ao mesmo tempo, aqueles tumores que apresentavam expressão elevada de fatores relacionados à invasão tumoral,

como as metaloproteinases de matriz 2 e 9, demonstraram volumes maiores de edema peritumoral (Paek *et al.*, 2002).

O conceito de que todo meningioma comporta-se como um tumor extra-axial, 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 angiogênicos (Yoshioka *et al.*, 1999), produção de metaloproteinases de matriz (Paek *et al.*, 2002), maior atividade proliferativa (Aguiar *et al.*, 2006a), padrão de irrigação pial (Tamiyama *et al.*, 2001) e invasão cortical (Salpietro *et al.*, 1994), todos associados com a presença do PTBE.

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 a quebra da barreira hêmato-encefálica. Fatores mecânicos como a compressão venosa ou do parênquima adjacente serviriam como mecanismos adicionais para potencializar este efeito.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Nos pacientes com maiores medidas de edema a recorrência tumoral foi maior.
2. Ocorreu correlação estatisticamente significativa entre crise convulsiva e edema peritumoral.
3. Nos pacientes com tumores de localização tentorial as medidas de edema foram menores.
4. Os pacientes que apresentaram tumores com superfície irregular apresentaram maiores graus de edema.
5. Os pacientes que apresentaram maiores volumes tumorais apresentaram maiores medidas de edema.
6. Para cada cm^3 acrescido ao volume tumoral o risco de edema aumentou 1,082 vez.
7. Os tumores com volumes maiores que 40 cm^3 , classificados como grandes, apresentaram correlação estatisticamente significativa com edema peritumoral.

Anexos

Anexo A

PROCOLO PARA COLETA DE DADOS – MENINGIOMAS

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo
(HC-FMUSP)
Divisão de Clínica Neurocirúrgica – Grupo de Tumores Cerebrais**

Data: ____/____/____ Observações feitas por: _____

I DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Data nascimento: ____/____/____ Sexo: M () F ()

Endereço: _____

CEP: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____ e-mail: _____

Profissão _____

RGHC: _____

Registro: _____

Etnia: Branca () Negra () Mestiça () Amarela ()

II QUADRO CLÍNICO

Início dos sintomas:

Dias _____ Meses _____

Cefaléia ()

Déficit Visual Total ()

Crise convulsiva tipo:

() Déficit motor, tipo: _____

() Déficit sensitivo, tipo: _____

() Alteração cognitiva: _____

() Outros: _____

Antecedentes:

Neurofibromatose ()

Neoplasia ()

Infecções. Virais ()

Escala de Karnofsky (KPS): _____ pontos

Exame físico geral (particularidades): _____

Exame neurológico:

Posição globo ocular:

Exoftalmo ()

Enoftalmo ()

Acuidade Visual:

Normal ()

Anormal ()

Campos Visuais:

Normal () Anormal () Qual: _____

Motilidade Ocular Extrínseca:

Normal () Anormal () Qual: _____

Pares cranianos:

V Normal () Anormal () Qual: _____

VII Normal () Anormal () Qual: _____

III EXAMES COMPLEMENTARES (PRÉ-OPERATÓRIOS)

TC de crânio:

Número de lesões _____ Localização _____

- () Acometimento ósseo () Calcificações () Necrose
() Multilobulado () Homogêneo () Presença de cistos

Edema peritumoral espessura: ()

Grau 0 () Grau I () Grau II ()

Captação de contraste

homogênea: () heterogênea ()

Particularidades: () _____

RNM de crânio:

Número de lesões _____ Localização _____

Maior diâmetro _____

SINAL	AXIAL	CORONAL	SAGITAL
T1 intensidade	Hipo ()	Hipo ()	Hipo ()
	Hiper ()	Hiper ()	Hiper ()
	Iso ()	Iso ()	Iso ()
T1 característica	Homo ()	Homo ()	
	Hetero ()	Hetero ()	
T2 característica	Homo ()	Homo ()	
	Hetero ()	Hetero ()	
T2 intensidade	Hipo ()	Hipo ()	
	Hiper ()	Hiper ()	
	Iso ()	Iso	
Flair característica	Hipo ()		
	Hiper ()		
	Iso ()		
Flair intensidade	Hipo ()		
	Hiper ()		
	Iso ()		
Realce / gadolínio	S ()	S ()	S ()
	N ()	N ()	N ()

Espectroscopia

Sim ()

Não ()

Espectroscopia

Sim ()

Não ()

Difusão

Sim ()

Não ()

Invasão do seio

Sim ()

Não ()

Angiografia cerebral

Sim ()

Não ()

Cintilografia

Sim ()

Não ()

IV TRATAMENTO

Conservador ()

Cirúrgico ()

Acesso: _____

Grau de ressecção:

Macro ()

Total ()

Subtotal ()

Parcial ()

Biopsia ()

Biopsia estereotáxica

Simpson

I ()

II ()

III ()

IV ()

Aspecto tumoral:

Cor: _____

Consistência: _____

Vascularização:

Grau - 1 ()

Grau 2 ()

Grau 3 ()

Sangramento: _____

Plano de clivagem:

Bom ()

Ruim ()

Aspirador ultras.

S ()

N ()

DVE:

S ()

N ()

DVP:

S ()

N ()

RDT:

S ()

N ()

Tipo Convencional ()

Localizada ()

Conformacional ()

Cérebro total () Total de cGy: _____

Radionecrose

S ()

N ()

Radiocirurgia:

LINAC ()

Gamma Knife ()

Outro ()

V COMPLICACÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Edema ()

Deteriorização Visual ():

Permanente ()

Temporária ()

Diplopia ()

Permanente ()

Temporária ()

Hemorragia ()

Ventriculite ()

Meningite ()

Fístula líquórica ()

Infecção flap cirúrgico ()

Recorrência () Tempo: _____

Karnofsky à alta: _____ pontos

VI HISTOPATOLOGIA

Classificação da OMS

Grau I ()

Grau II ()

Grau III ()

VII SEGUIMENTO

Resumo do exame neurológico: _____

Óbito Sim () Não ()
Data ___/___/___

Sobrevida Livre da doença _____
Global _____

Médico responsável: _____

Anexo B

Definições das características clínicas mais encontradas

Cefaléia: Todo processo doloroso referido ao segmento cefálico, o qual pode originar-se em qualquer das estruturas faciais ou cranianas (Bacheschi e Fortini, 2003).

Déficit motor: Alteração da força muscular parcial ou absoluta (Julião, 1969).

Crise convulsiva: Eventos paroxísticos com envolvimento motores, sensitivos ou de consciência (Adams *et al.*, 1998a).

Síndrome de hipertensão intracraniana: Manifestação de conflito de espaço que surge quando o cérebro resulta inoperante para alojar e manter relações normais entre os seus componentes habituais: encéfalo, sangue e líquido. Manifesta-se clinicamente habitualmente com cefaléia, vômitos, edema de papila, hipertensão arterial sistêmica, bradicardia, irregularidade respiratória, crises convulsivas, tonturas, alterações de personalidade e do nível de consciência (Adams *et al.*, 1998b).

Déficits de campos visuais: Falha ou redução do campo visual, sendo consideradas as hemianopsias homônimas ou heterônimas (de Assis, 1969).

REFERÊNCIAS

9 Referências

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.

Adams RD, Victor M, Ropper AH: Epilepsia e outros distúrbios comiciais. In Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Neurologia*. Santiago: McGraw-Hill; 1998a. p.209-28.

Adams RD, Victor M, Ropper AH: Distúrbios do líquido cefalorraquidiano e sua circulação, incluindo hidrocefalia e reações meníngeas. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Neurologia*. Santiago: McGraw-Hill. 1998b. p.413-24.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

de Assis JL: Propedêutica neurooftalmológica. In Tolosa AP, Canelas HM. *Propedêutica neurológica: temas essenciais*. São Paulo: Prociencx; 1969. p.81-143.

Bacheschi LA, Fortini I: Cefaléias. In Nitrini R, Bacheschi LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.283-96.

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.

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.

Beks JF, de Windt HL. The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;95:3-5.

Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional intracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(6):1046-69.

Benzel EC, Gelder FB. Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 1988;23(2):169-74.

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.

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.

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.

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.

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.

Black PM. Meningiomas: current perspective. *Neurosurgery*. 1993;32(4):643-57.

Borovich B, Doron Y. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. *J Neurosurg*. 1986;64(1):58-63.

Bradac GB, Ferszt R, Bender A, Schorner W. Peritumoral edema in meningiomas A radiological and histological study. *Neuroradiology*. 1986;28(4):304-12.

Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1088-95.

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.

Chou SM, Miles JM: The pathology of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.37-57.

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.

Constantini S, Tamir J, Gomori MJ, Shohami E. Tumor prostaglandin level correlate with edema around supratentorial meningiomas. *Neurosurgery*. 1993;33(2):204-11.

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.

Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM. Meningiomas: updating basic science, management and outcome. *Neurologist*. 2004;10(3):113-30.

Gilbert JJ, Paulseth JE, Coates RK, Malott D. Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery*. 1983;12(6):599-605.

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.

Go KG, Wilmink JT, Willemina M, Molenaar M. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery*. 1988;23(2):175-9.

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.

Gurkanlar D, Er U, Sanli M, Ozkan M, Sekerci Z. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2005;12(7):750-53.

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.

Harrigan M. Angiogenic factors in the central nervous system. *Neurosurgery*. 2003;53(3):639-61.

Hentschel SJ, McCutcheon IE. Chemotherapy and biological therapy for meningiomas. *Semin Neurosurgery*. 2003;14(3):287-94.

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.

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.

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.

Hossmann KA, Wechsler W, Wilmes F. Experimental peritumorous edema. Morphological and pathophysiological observations. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1979;45:195-203.

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.

Ildan F, Tuna M, Gocer AP, Boyar B, Bagdatoglu H, Sen O, Hacıyakupoglu 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.

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.

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.

Kalala JP, Benoit D, De Ridder L. Can recurrence of meningiomas be predicted? *Anticancer research*. 2004; 24(4):2319-24.

Karnofsky V. Score performance and results. *J Neurosurg*. 1988;23:212-17.

Kilic T, Bayri Y, Ozduman K, Acar M, Diren S, Kurtkaya O, Ekinci 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.

Kleihues P, Cavanee W. WHO Classification of tumours: Pathology and genetics: Tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press. 2000.

Juliao OF: O exame neurológico do adulto. In Tolosa AP, Canelas HM. *Propedêutica neurológica: temas essenciais*. São Paulo: Prociex; 1969. p.337-76.

Latchaw RE, Hirsch WL Jr. Computerized Tomography of intracranial meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.195-208.

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.

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.

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.

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.

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.

Maiuri F, Gangemi M, Cirillo S, Delehaye L, Gallichio B, Caradente M, Giamundo A. Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol*. 1987;27(1):64-8.

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.

McDermott MW, Wilson CB: Meningiomas. In Youmans JR. (editor). *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. V.4, Cap.127. p.2782-825.

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.

Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg*. 1999;90(3):455-62.

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.

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.

Philippon J, Foncin JF, Grob R, Srour A, Poisson M, Pertuiset BF. Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery*. 1984;14(3):295-301.

Phillippon J, Cornu P. The recurrence of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.87-105.

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.

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.

Plese JP, Martins VR, Lopes MT, Brentani MM. Steroid receptors in meningiomas. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1985;43(4):365-371.

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.

Rachlin JR, Rosenblum ML. Etiology and biology of meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.27-33.

Ragel B, Jensen RL. Pathophysiology of meningiomas. *Semin Neurosurg*. 2003;14(3):169-85.

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.

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.

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.

Rosseau GL, Cokluk C. Recurrent Meningiomas. *Semin Neurosurg*. 2003;14(3):279-85.

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.

Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(5):493-505.

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.

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.

Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39.

Sindou M, Alaywan M. Most meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability clinical study. *Neurosurgery*. 1998;42(3):476-80.

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.

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.

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.

Stevens JM, Ruiz JS, Kendall BE. Observation on peritumoral edema in meningioma. Part II: Mechanisms of edema production. *Neuroradiology*. 1983b;25(3):125-31.

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.

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.

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.

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.

Tatagiba M, Mirzai S, Samii M. Peritumoral blood flow in intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 1991;28(3):400-4.

Trittmacher S, Traupe H, Schmid A. Pre- and postoperative changes in brain tissue surrounding a meningioma. *Neurosurgery*. 1988;22(5):882-5.

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.

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.

Ware ML, Quinones-Hinojosa A, McDermott W. Pathophysiology of malignant meningiomas. *Semin Neurosurg*. 2003;14(3):187-92.

Wang H, Lanzino G, Laws E. Meningioma, the soul of neurosurgery: historical review. *Semin Neurosurg*. 2003;14(3):163-8.

Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer*. 2000;89(5):1102-10.

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.

Zimmerman RD. MRI of intracranial Meningiomas. In: Al Mefty O. (editor). *Meningiomas*. New York: Raven Press; 1991. p.209-24.