MÁRIO VICENTE CAMPOS GUIMARÃES

Comparação entre radiocirurgia e radioterapia estereotáxica na cognição de pacientes com meningiomas da base de crânio

São Paulo

2022

MARIO VICENTE CAMPOS GUIMARÃES

Comparação entre radiocirurgia e radioterapia estereotáxica na cognição de pacientes com meningiomas da base de crânio

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Mario Vicente Campos
Comparação entre radiocirurgia e radioterapia estereotáxica na cognição de pacientes com meningiomas da base de crânio / Mario Vicente Campos Guimarães. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Radiocirurgia 2.Radioterapia 3.Meningiomas 4.Cognição 5.Seio cavernoso 6.Neoplasias da base de crânio

USP/FM/DBD-520/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: GUIMARÃES, Mário Vicente Campos

Título: Comparação entre Radiocirurgia e Radioterapia Estereotáxica na Cognição de Pacientes com Meningiomas da Base de Crânio

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatória

Tenho a felicidade de poder agradecer formalmente àqueles que me trouxeram até aqui e me guiaram nesta jornada em busca de conhecimento e sabedoria.

Agradeço a Deus por ser fonte e guia de todo meu saber, aos meus avós pela dedicação em oferecer educação e cultura à nossa família, aos meus pais por serem fontes de inspiração, à minha irmã pelo apoio de sempre, à minha esposa por ser meu sustentáculo, às minhas filhas por serem minha razão de viver, a toda minha família; tios, sogro e sogra, cunhados, afilhados, sobrinhos, primos, por participarem e estimularem essa trajetória.

Quero agradecer aos mestres que nortearam as minhas escolhas e sucesso, em especial ao meu orientador o Professor Wellingson Paiva, minha orientadora pela universidade de Harvard, Professora Ana Zaninotto, professor Manuel Jacobsen

Meu agradecimento a todos os pesquisadores e colaboradores da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas e do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

RESUMO

Guimarães MVC. Comparação entre radiocirurgia e radioterapia estereotáxica na cognição de pacientes com meningiomas da base de crânio [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A Radiocirurgia estereotáxica (RC) foi desenvolvida em 1951 por Lars Leksell, neurocirurgião sueco, para tratamento de lesões intracranianas, em especial no manejo de tumores encefálicos. É uma técnica que utiliza radiação ionizante de alta energia em feixes concêntricos e múltiplos, dirigidos a um alvo localizado por via estereotáxica. Devido a localização precisa do alvo e os meios de colimação de feixes de radiação, permite reduzir drasticamente os efeitos adversos decorrentes da radiação em estruturas sadias adjacentes. A radioterapia estereotáxica (RTE) consiste em técnica semelhante à RC, porém com maior dose ajustada e fracionada em várias sessões. A RC é indicada para tratamento de tumores cerebrais benignos e malignos bem como malformações arteriovenosas. Meningiomas são tumores do sistema nervoso central, originados de células meningoteliais e de comportamento majoritariamente benigno. Os meningiomas da base de crânio, especialmente os do seio cavernoso apresentam-se como um desafio terapêutico, devido a sua localização muito próxima a estruturas eloquentes, importantes nervos cranianos e vasos encefálicos e seu difícil acesso cirúrgico. Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha para os meningiomas, a RC tem permitido um bom controle das lesões e em meningiomas de seio cavernoso a técnica permite ótimo controle, com baixo índice de comorbidades. Os meningiomas apresentam controle da lesão em cerca de 93% após RC. As complicações mais comuns da RC são: cefaleia, epilepsias, déficits motores transitórios. A principal complicação do procedimento é a chamada radionecrose, definida como necrose vascular fibrinoide, associada ao processo inflamatório. A radioterapia craniana convencional é conhecida por provocar demência tardia, porém não se conhece o resultado cognitivo a longo prazo após radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica, especialmente em pacientes com meningiomas. O presente trabalho realizou uma análise quantitativa de aspectos cognitivos, comparativa e prospectiva em pacientes portadores de meningiomas de base de crânio antes e após a realização de tratamento radiocirúrgico versus radioterápico no hospital das clínicas da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo e hospital Lefort. Os pacientes foram

divididos em 2 grupos: 26 tratados com radiocirurgia e 31 tratados com radioterapia estereotáxica. A indicação de qual procedimento seria submetido o paciente era de decisão conjunta entre neurocirurgião, radioterapêuta e físico médico, baseado em critérios como: proximidade ao nervo óptico e troco cerebral. Os pacientes foram submetidos a uma triagem cognitiva com a realização do mini exame do estado mental, teste do desenho do relógio e MOCA (Montreal Cognitive Assessment), tendo todos os pacientes selecionados resultados dentro da normalidade. Antes do procedimento os pacientes realizaram o exame Trail Making teste B (TMT-B), repetindo o mesmo após 1 ano e após 2 anos, o mesmo foi intercalado com o Brief Visuoespatial Memory Test – (BVMT-R), sendo este último realizado após 6 meses e após 1 ano e meio do procedimento. Ao final do estudo, não notamos alterações estatisticamente significativas nos resultados dos testes cognitivos ou de qualidade de vida ao longo do tempo ou em comparação entre ambos os grupos.

Palavras-chave: Radiocirurgia. Radioterapia. Meningiomas. Cognição. Seio cavernoso. Tumores da base de crânio.

ABSTRACT

Guimaraes MVC. Analysis of cognitive functions in patients with skull base meningiomas undergoing radiotherapy and radiosurgical treatment [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Stereotactic radiosurgery (SRS) was developed in 1951 by Lars Leksell, a Swedish neurosurgeon, for the treatment of intracranial lesions, especially in the management of brain tumors. It is a technique that uses high-energy ionizing radiation in concentric and multiple beams, directed at a target located via stereotaxic means. Due to the precise location of the target and the means of collimating radiation beams, it allows to drastically reduce the adverse effects resulting from radiation on adjacent healthy structures. Stereotactic radiotherapy (SRT) is a technique similar to SRS, but with a higher dose adjusted and divided into several sessions. SRS is indicated for the treatment of benign and malignant brain tumors as well as arteriovenous malformations. Meningiomas are tumors of the central nervous system, originating from meningothelial cells and with a mostly benign behavior. Skull base meningiomas, especially those of the cavernous sinus, present a therapeutic challenge, due to their location very close to eloquent structures, important cranial nerves and brain vessels, and their difficult surgical access. Although surgery is the treatment of choice for meningiomas, SRS has allowed for good control of the lesions, and in cavernous sinus meningiomas the technique allows for excellent control, with a low rate of comorbidities. Meningiomas present lesion control in about 93% after SRS. The most common complications of SRS are: headache, epilepsies, transient motor deficits. The main complication of the procedure is the so-called radionecrosis, defined as fibrinoid vascular necrosis, associated with the inflammatory process. Conventional cranial radiation therapy is known to cause late-onset dementia, but the long-term cognitive outcome after radiosurgery or stereotactic radiation therapy is not known, especially in patients with meningiomas. The present study carried out a quantitative, comparative and prospective analysis of cognitive aspects in patients with skull base meningiomas before and after radiosurgical versus radiotherapy treatment at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and Hospital Lefort. Patients were divided into 2 groups: 26 treated with radiosurgery and 31 treated with stereotaxic radiotherapy. The indication of which procedure the patient would undergo

was a joint decision between the neurosurgeon, radiotherapist and medical physicist, based on criteria such as: proximity to the optic nerve and brain stem. Patients were submitted to a cognitive screening with a mini mental state examination, clock drawing test and MOCA (Montreal Cognitive Assessment), with all patients selected for normal results. Before the procedure, the patients underwent the Trail Making Test B (TMT-B), repeating it after 1 year and after 2 years, it was interspersed with the Brief Visuoespatial Memory Test - (BVMT-R), the latter being performed after 6 months and after 1 year and a half of the procedure. At the end of the study, we did not notice statistically significant changes in cognitive or quality of life test scores over time or in comparison between both groups.

Keywords: Radiosurgery. Radiotherapy. Meningioma. Cognition. Cavernous sinus. Skull base tumors.

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação WHO 6

Tabela 2 – Classificação de Simpson 11

Tabela 3 – Distribuição dos participantes em análise 60

Tabela 4 – Frequência (Percentuais) e Média s ± Desvio Padrão para as características dos pacientes 61

Tabela 5 – Medidas resumo para as idades e tamanho 61

Tabela 6 – Frequências e Percentuais dos participantes por grupo 64

Tabela 7 – Medidas resumo dos participantes por Grupo 64

Tabela 8 – Medidas resumo para as dimensões do NEO FFI 68

Tabela 9 – Medidas resumo para as dimensões do NEO FFI 69

Tabela 10 – Tabela ANOVA mixed models para TMTB 71

Tabela 11 – Tabela ANOVA mixed models para EQVF 71

Tabela 12 – Tabela ANOVA mixed models para EQVF 72

Tabela 13 – Tabela ANOVA mixed models para BVMTR2 72

Tabela 14 – Comparações múltiplas para os momentos TMTB, BVMTR1 e BVMTR2 72

Tabela 15 – Comparações múltiplas para os momentos e grupo EQVF 72

Tabela 16 – Frequências e percentuais das medidas ao longo dos momentos por grupo 75

Tabela 17 – P-values dos testes de McNemar entre os momentos de cada grupo em separado 75

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Percentuais dos grupos dos participantes no estudo 62

Gráfico 2 – Percentuais e Média =- Desvio padrão dos participantes no estudo 62

Gráfico 3 – Histograma e Boxplot para a idade e Volume dos participantes em estudo 63

Gráfico 4 – Percentuais dos participantes por grupo 65

Gráfico 5 – Boxplot para Idade e Volume por grupo 65

Gráfico 6 – Médias ± Desvio Padrão para as medidas ao longo do tempo 70

Gráfico 7 – Boxplot para os resultados de cada grupo 71

Gráfico 8 – Gráficos de avaliação dos resíduos da ANOVA mixed models 73

Gráfico 9 – Percentuais das medidas ao longo dos momentos por grupo 76

Lista de figuras

Figura 1 – Ressonância magnética de crânio mostrando meningioma com efeito de massa.....3

Figura 2 – Tomografia de crânio mostrando meningioma de base de crânio 4

Figura 3 – Ressonância magnética (T1) evidenciando meningioma anaplásico em goteira olfatória 5

Figura 4 – Posicionamento cirúrgico 7

Figura 5 – Preparo para craniotomia para ressecção de meningioma parietal 7

Figura 6 – Ressecção de meningioma parietal 8

Figura 7 – Anatomia da base de crânio.....12

Figura 8 – Craniotomia para ressecção de meningioma parietal 15

Figura 9 – Ressecção de meningioma parietal 15

Figura 10 – Delineamento de lesão em corte coronal em neuronavegador.....21

Figura 11 – Delineamento de lesão em corte axial em neuronavegador 22

Figura 12 – Plano de tratamento com feixes de colimação em 3D 23

Figura 13 – Meningioma de seio cavernoso.....25

Figura 14 – Meningioma supratentorial com efeito de massa.....30

Figura 15 – Posicionamento do paciente com halo estereotáxico 42

Figura 16 – Posicionamento do paciente com máscara termoplástica.....43

Figura 17 – Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....47

Figura 18 – TMT-B 48

Figura 19 – BVMT-R 49

Figura 20 – KPS.....51

Figura 21 – EQVF 52

Lista de abreviaturas e siglas

BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
DAE	Drogas Antiepilépticas
EQVF	Escala de Qualidade de Vida Flanagan
FACT-BR	Avaliação Funcional da Terapia do Tumores Cerebrais
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IC	Intervalo de Confiança
OMS	Organização Mundial de Saúde
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RC	Radiocirurgia
RM	Ressonância Magnética
RTE	Radioterapia Estereotáxica
SF-36	Questionário sobre Qualidade de Vida com 36 Itens
TC	Tomografia Computadorizada
TMT-B	Trail Making Test part B
USP	Universidade de São Paulo

Sumário

Dedicatória ..... **iv**

RESUMO ..... **v**

ABSTRACT ..... **vii**

Lista de tabelas ..... **ix**

Lista de gráficos ..... **x**

Lista de figuras ..... **xi**

Lista de abreviaturas e siglas ..... **xii**

1 INTRODUÇÃO **2**

1.1 Conceitos e Aspectos Históricos 8

1.2 Epidemiologia e História Natural dos Meningiomas de Base de Crânio 11

1.3 Desenvolvimento da Cirurgia da Base de Crânio 12

1.4 Aspectos Preditivos da Cirurgia de Meningioma de Base de Crânio 13

1.5 Princípios Básicos de Radiobiologia 16

1.6 O Papel da Radioterapia e Radiocirurgia no Tratamento do Meningioma de Base de Crânio 17

1.7 Os Meningiomas Atípicos e Malignos 23

1.8 Perspectivas no Tratamento de Meningiomas de Seio Cavernoso 25

1.9 Paradigma Atual do Tratamento Cirúrgico do Meningioma de Base de Crânio 26

1.10 Aspectos Cognitivos em Meningiomas 26

1.11 Epilepsias em Meningiomas 29

1.12 Qualidade de Vida em Meningiomas 31

1.13 Aspectos Sociais em Portadores de Meningiomas 35

2 JUSTIFICATIVA **37**

3 OBJETIVOS **39**

3.1 Objetivos Primários 39

3.2 Objetivos Secundários 39

4 MÉTODOS 41
4.1 População Estudada 41
4.2 Critérios de Inclusão 44
4.3 Critérios de Exclusão 44
4.4 Materiais Empregados 44
4.5 Riscos e Benefícios 45
4.6 Descrição e Periodicidade dos Testes Cognitivos Aplicados aos Pacientes 45
4.7 Descrição e Periodicidade dos Testes de Qualidade de Vida 50
4.8 Análise Estatística 52
4.8.1 Teste de Friedman 53
4.8.2 Teste de Wilcoxon 53
4.8.3 Teste de Mann-Whitney 55
4.8.4 Teste de Qui-Quadrado 56
4.8.5 Intervalo de Confiança para Média 57
4.8.6 P-valor 57
4.9 Aspectos Éticos, Riscos e Benefícios 57
5 RESULTADOS 60
5.1 Descrição Geral da Amostra 60
5.2 Características Demográficas por Grupo 63
5.3 Avaliação da Evolução Entre os Momentos 66
5.3.1 Medidas contínuas 66
5.4 Medidas Atributo 73
6 DISCUSSÃO 78
7 CONCLUSÃO 82
8 REFERÊNCIAS 84
Anexos 98

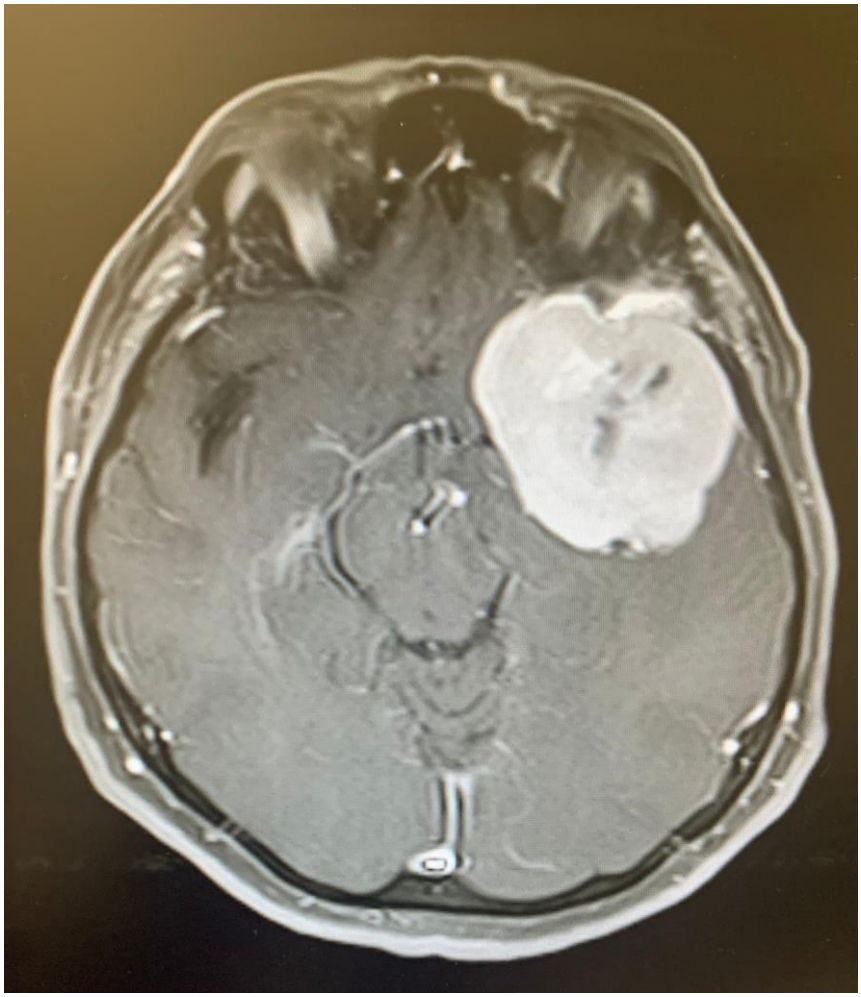
INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os meningiomas são tumores intracranianos primários, relativamente comuns, em sua maioria benignos, de crescimento lento, provenientes de células progenitoras não-neuroepiteliais, as células mais externas da aracnoide. Estes representam até 36,4% das neoplasias do sistema nervoso central (SNC)[1,2] e entre 13 e 26% de todos os tumores intracranianos.

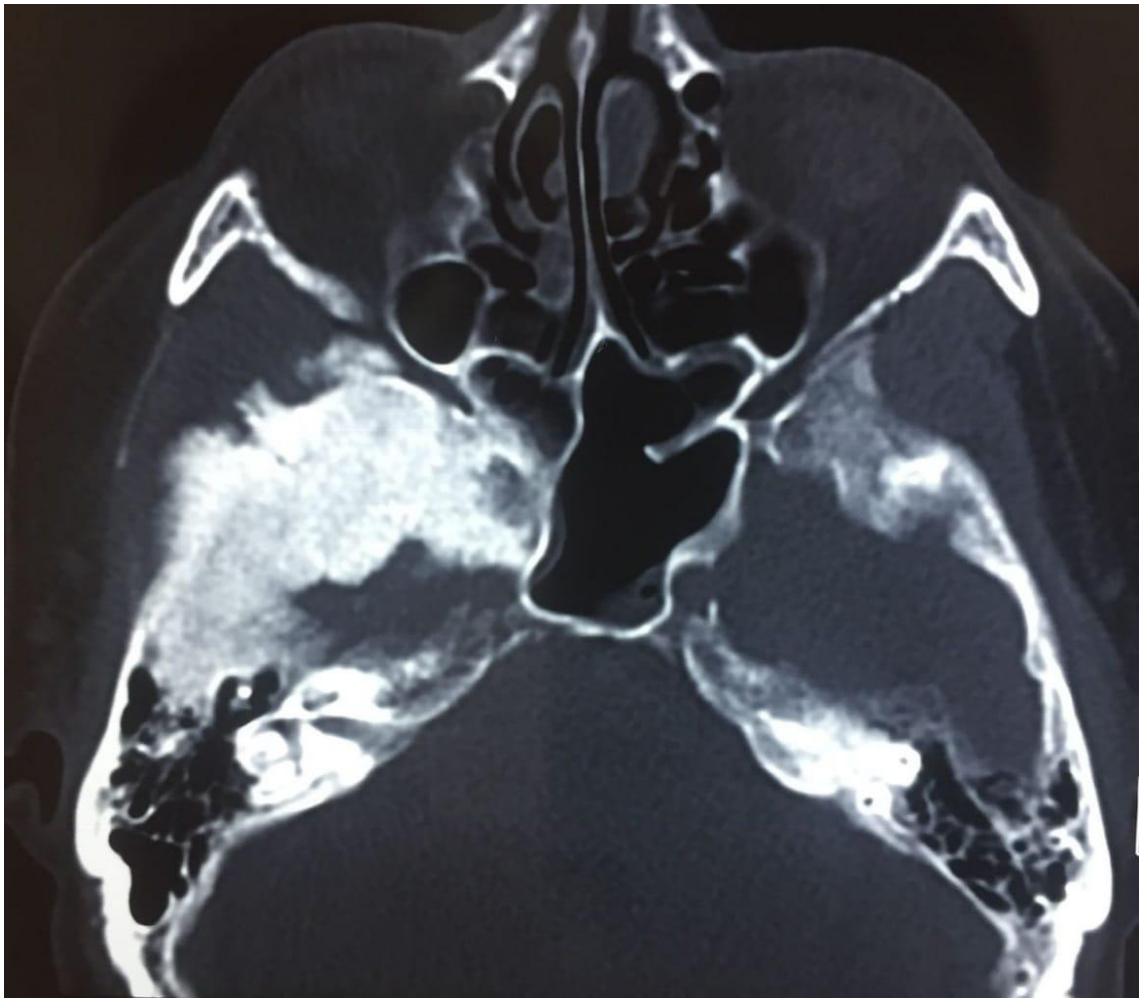
Os meningiomas são um dos tumores intracranianos primários mais comuns, respondendo por cerca de um terço de todos os tumores do sistema nervoso central.[3–6] A incidência na população geral é de 2,3–5,5 casos a cada 100.000 pessoas, a faixa incluindo achados incidentais e de autópsia.[7,8] Na classificação patológica atual, aproximadamente 35% de todos os meningiomas são atípicos (OMS grau II) ou malignos (OMS grau III) , sendo que os graus II e III se comportam de forma muito diferente e muitas vezes exibem um curso agressivo acompanhado de recorrência.[1] Nos últimos tempos houve um incremento na incidência de meningiomas, em decorrência do envelhecimento populacional e do aumento de sua detecção, especialmente pelo ao uso de imagens de ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) – figuras 1 e 2.[9]

Figura 1 – Ressonância magnética de crânio mostrando meningioma com efeito de massa



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

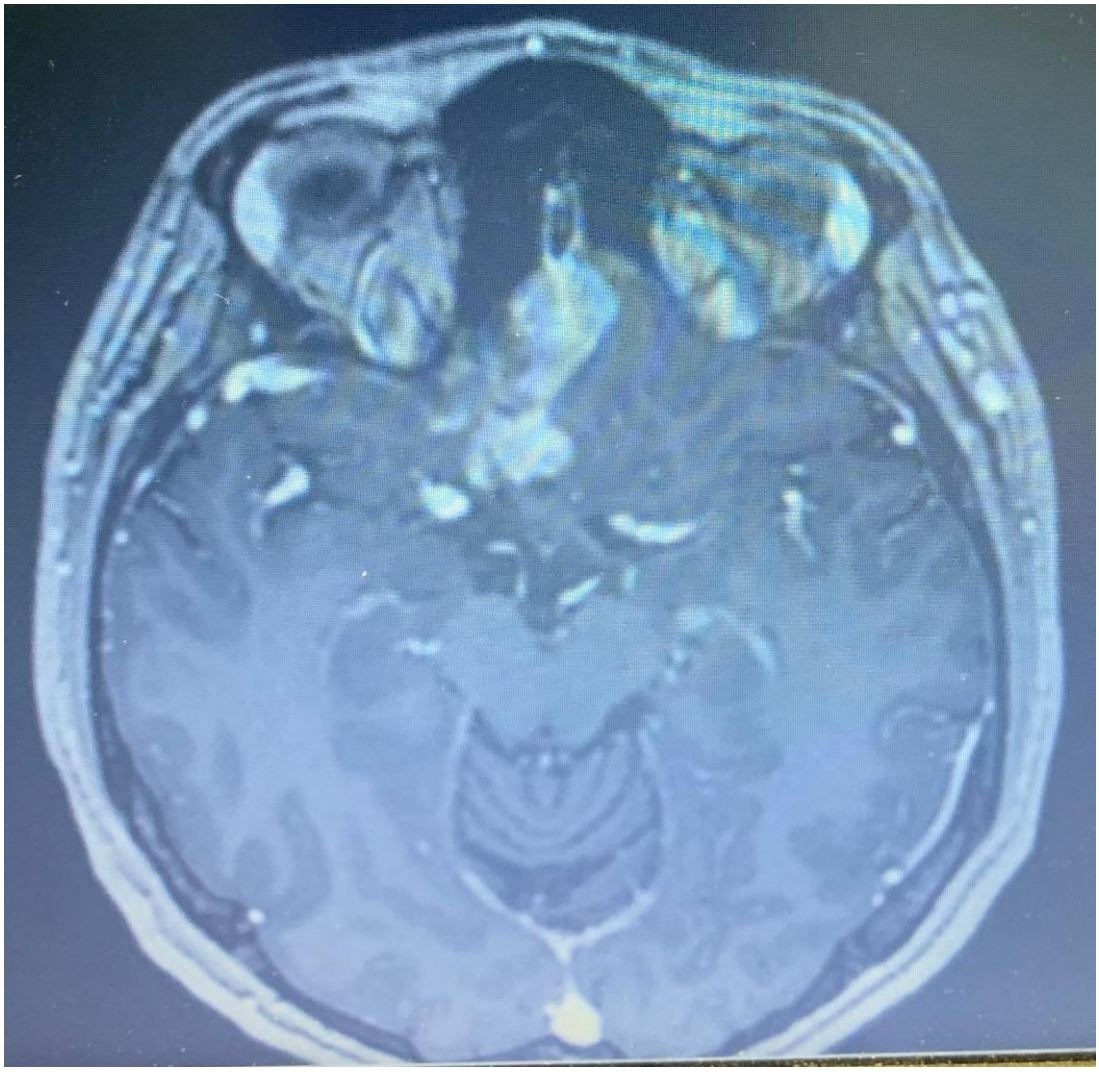
Figura 2 – Tomografia de crânio mostrando meningioma de base de crânio



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Devido ao seu crescimento lento e contínuo, os meningiomas podem desenvolver um tamanho considerável antes que a pressão intracraniana elevada ou irritações locais causem sintomas como déficits neurológicos, convulsões, comprometimento cognitivo ou anormalidades psiquiátricas. No entanto, mesmo pequenos tumores próximos aos nervos cranianos podem causar sintomas precoces ou déficits.[10] São caracterizados histologicamente como benigno, atípico, ou anaplásico (por exemplo, figura 3) pelo esquema de classificação de 3 camadas da Organização Mundial da Saúde (OMS) – tabela 1.

Figura 3 – Ressonância magnética (T1) evidenciando meningioma anaplásico em goteira olfatória



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC **–** FMUSP

Tabela 1 – Classificação WHO

Organização Mundial da Saúde (OMS) Classificação Meningioma		
OMS Grau I – Benigno	**OMS Grau II – Atípico**	**OMS Grau III – Maligno**
Meningiotelial	Cordoide	Papilar
Fibrosos (fibroblástica)	Células Claras	Rabdoide
Transicional (mistos)	Atípico	Anaplásico
Psamomatoso		
Angiomatoso		
Microcístico		
Secretor		

Fonte: Organização Mundial da Saúde

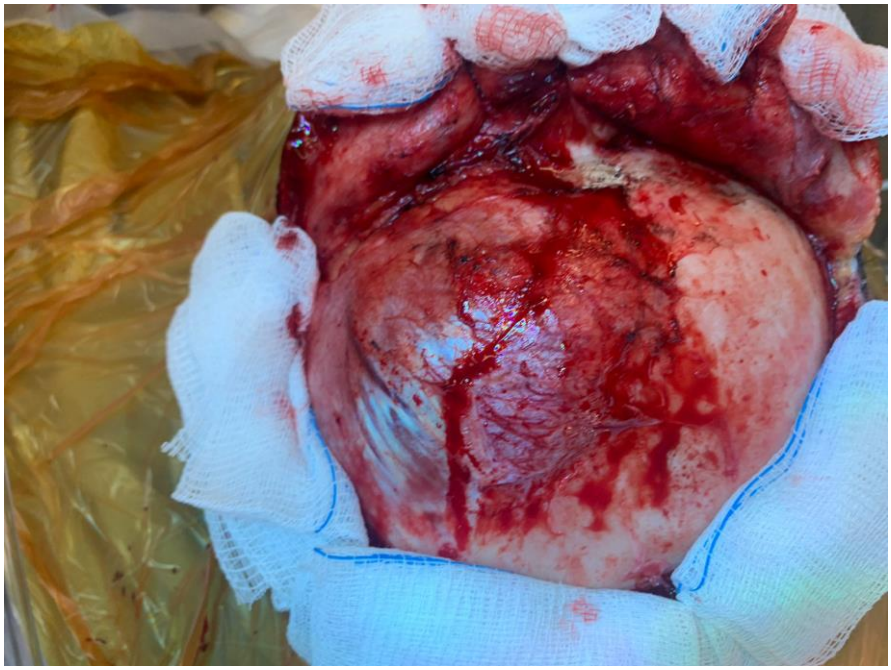
Na era moderna, com o aumento da conscientização do paciente, qualidade de vida e disponibilidade de dispositivos de imagem e indicações, meningiomas são detectados por neuroimagem e dado o diagnóstico presuntivo de um meningioma.[11] Os meningiomas apresentam desafios para a escolha do tratamento mais adequado devido à localização do tumor, idade do paciente, comorbidades, recorrência após ressecção incompleta, e os riscos de morbidade neurológica. Os tumores de base do crânio geralmente apresentam muitos desses desafios de tratamento. Há anos existe um debate sobre o manejo de meningiomas da base do crânio, sendo as opções terapêuticas a cirurgia, radioterapia estereotáxica (RTE), e radiocirurgia (RC).[12] Esses meningiomas podem invadir estruturas críticas levando a déficits de nervos cranianos, tais como diplopia, perda de visão, parestesia facial, e perda de audição. Por esta razão, meningiomas basais são tratados para melhorar ou estabilizar sintomas ou para prevenir disfunção dos nervos cranianos no futuro.[13]

Em termos de tratamento, as opções incluem observação primária para tumores incidentais, assintomáticos e pequenos, enquanto a ressecção, RC ou RTE é recomendada para meningiomas progressivos e sintomáticos.[14] A recidiva do tumor depende fortemente da classificação da OMS, bem como da extensão da ressecção cirúrgica, que é classificada de acordo com a classificação de Simpson.[15] Durante muito tempo, a ressecção (figuras 4, 5 e 6) foi considerada o padrão de ouro e, com o desenvolvimento de novas tecnologias, a radioterapia tornou-se uma alternativa – especialmente em meningiomas da base do crânio, onde a ressecção pode ser impeditiva.[12]

Figura 4 – Posicionamento cirúrgico

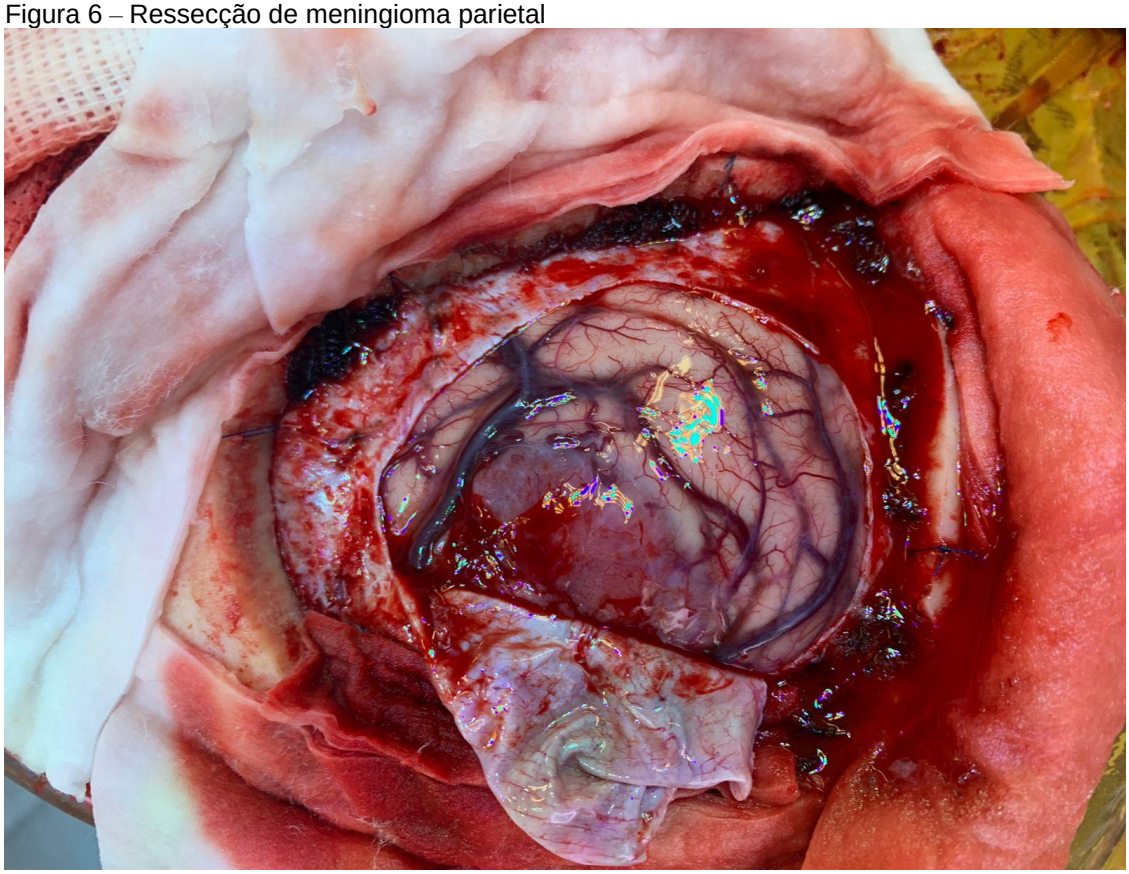
Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Figura 5 – Preparo para craniotomia para ressecção de meningioma parietal



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Figura 6 – Ressecção de meningioma parietal



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

1.1 Conceitos e Aspectos Históricos

Apesar de já conhecido pelos neurocirurgiões no passado, a denominação meningioma foi introduzida pela primeira vez por Harvey Cushing. Em 1927, ele dedicou a Palestra Macewen Memorial para ilustrar dois casos de meningiomas olfatórios, intitulado “meningiomas decorrentes da goteira olfatória e sua remoção com a ajuda de electro-cirurgia”, Cushing demonstrou a utilidade do eletrocautério introduzido recentemente à época, comparando o tratamento de dois tumores antes e após esta ferramenta.[14,16] Diversos casos foram publicados posteriormente em seu famoso livro, “Meningiomas, Their Classification, Regional Behaviour, Life History, And Surgical End Results”, em 1938. Outros procedimentos, incluindo o progresso na anestesia e neuroanestesia, dos quais o legado de Cushing é notoriamente celebrado (uso de éter, medição da pressão arterial durante a anestesia, e a utilização do primeiro neuroanestesista), garantiram a transição para a modernização dos

procedimentos neurocirúrgicos tais como: neuro-radiologia, a incorporação do microscópio cirúrgico, todos formaram as bases da neurocirurgia. Em 1957, Simpson publicou um artigo descrevendo os 5 graus de remoção de meningioma (tabela 2) demonstrado que a relação entre a agressividade de ressecção meningioma e recorrências de tumores mais tarde. Simpson concluiu que a cirurgia para meningiomas intracranianos deve ser tão ampla quanto possível, entendendo que a remoção completa do tumor muitas vezes não é viável para muitos tumores de base do crânio ou para pacientes com tumores ligados aos seios venosos.[15] Ao longo do tempo, os neurocirurgiões têm abraçado esta atitude, criando a base utilizada no tratamento de pacientes meningioma. No entanto, alguns meningiomas invadem as estruturas neurovasculares adjacentes e não podem ser completamente removidos. Mesmo quando um meningioma é completamente removido, as taxas de recorrência de tumores pode ser tão alta como 15% em 5 anos.[14]

Uma das áreas mais difíceis em que para alcançar a ressecção completa do tumor é a base do crânio. Esta região inclui tumores que surgem a partir da dura-máter que recobre o clivus e osso petroso; dura-máter do seio cavernoso e tentório; osso esfenoide, incluindo sela turca; o sulco olfativo; a bainha do nervo óptico. Aproximadamente 20% dos meningiomas intracranianos localizam-se nessas regiões das base do crânio e estes locais tendem a apresentar sintomas clinicamente, devido à proximidade de vasos adjacentes e estruturas de nervos cranianos ou devido ao efeito de massa no conteúdo intracraniano.[17]

A introdução do microscópio cirúrgico na década de 1970 e o refinamento dos instrumentos cirúrgicos, melhorou a capacidade de neurocirurgiões para dissecar cuidadosamente os meningiomas. As craniotomias unilaterais e bifrontal foram ainda modificados e, atualmente, algumas abordagens craniofaciais são utilizadas para tratar tumores que invadem a cavidade nasal ou seios paranasais. O endoscópio, que está disponível há muito tempo para o tratamento de outras lesões neurocirúrgicas, foi introduzido no tratamento de meningiomas da fossa anterior e está sendo cada vez mais utilizado.[16]

Os pacientes com meningiomas da base do crânio apresentam frequentemente mínimo comprometimento funcional, para o qual a cirurgia ou outras terapias visam preservar a qualidade de vida.[18] Todos os pacientes preferem uma recuperação da função completa, e todas as tentativas para alcançar uma ressecção total bruta deve

ser ponderada pelos potenciais agravos e complicações para esse objetivo. Para uma avaliação crítica dos resultados deve-se analisar a localização específica e, idealmente, incluir a análise oftalmológica apropriada, endócrina, cosmética e avaliações cognitivas, bem como o retorno ao trabalho e ao nível pré-operatório de atividade. Observa-se maior declínio cognitivo em pacientes portadores de meningiomas da região ventromedial do córtex pré-frontal.[19] Além disso, tem havido recentemente um foco científico em medir e relatar os resultados mais subjetivos, como o nível de satisfação com o atendimento e qualidade de vida após o tratamento para tumores malignos da base do crânio, incluindo meningiomas, embora a literatura sobre este tópico continua a ser escassa em comparação com outras histologias e disciplinas. Curiosamente, a extensão da ressecção foi identificada em regressão multivariada para predizer a saúde relacionada com a qualidade de vida após a cirurgia de meningioma.

Quando isso não for possível, uma meta razoável seria de pelo menos independência para a vida diária (pontuação de desempenho Karnofsky [KPS] ≥70).

Tratamento adjuvante ou alternativo. Quando a ressecção completa do tumor não é possível devido a meta 2 ou 3, tratamento adjuvante ou alternativo, tipicamente na forma de radioterapia fracionada ou radiocirurgia estereotáxica, devem ser implementadas, com o objetivo pretendido de manter os objetivos de 1 a 3.[20]

Tem havido um longo debate sobre qual o manejo ideal de meningioma da base do crânio. Cirurgia, RC e RTE são todas as terapias utilizadas para tratar meningiomas. O tratamento ideal de pacientes com meningiomas permanece controverso. Durante muito tempo, a ressecção foi considerada como padrão de ouro. Com o desenvolvimento de novas tecnologias tanto a RC quanto a RTE tornaram-se alternativas, especialmente em meningiomas da base do crânio, que podem invadir estruturas críticas levando a déficits nervos cranianos, tais como diplopia, perda visual, paresia facial, e perda auditiva.[20] Por esta razão, os principais focos do tratamento em meningiomas de base de crânio são estabilização do crescimento do mesmo, a melhora dos sintomas ou a prevenção de disfunções de nervos cranianos. Os meningiomas da base do crânio podem ser tratados com RC, RTE, ressecção cirúrgica ou em combinação de cirurgia convencional com RTE ou RC. A RC e RTE em meningiomas da base do crânio e podem ser administradas com segurança com controle radiográfico aproximando de 90%.[21]

Tabela 2 – Classificação de Simpson

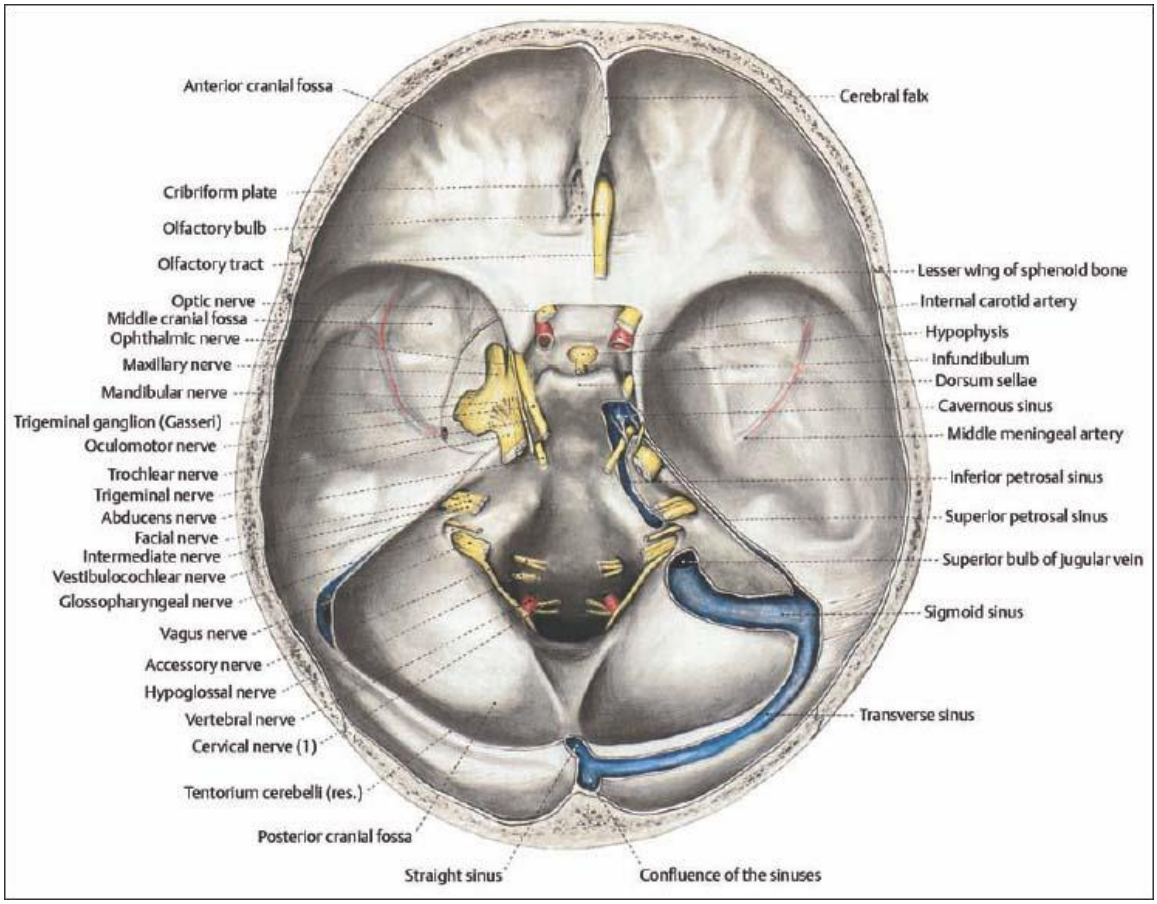
Grau 1	Ressecção completa, incluindo conexão dural e óssea
Grau 2	Ressecção completa com coagulação da conexão dural
Grau 3	Ressecção completa, porém sem ressecção ou coagulação da conexão dural ou óssea
Grau 4	Ressecção incompleta, lesão residual permanece visível à ressonância
Grau 5	Apenas biópsia ou descompressão tumoral

Fonte: acervo do autor

1.2 Epidemiologia e História Natural dos Meningiomas de Base de Crânio

Meningiomas possuem uma incidência de 6 a cada 100.000 pessoas ao ano, e, recentemente, ultrapassou os gliomas como o tumor cerebral primário do sistema nervoso central mais comum nos Estados Unidos, o que corresponde por 33,8% de todos os tumores.[12,22] A base de crânio é uma estrutura anatômica complexa se localizam diversas estruturas neurovasculares sensíveis e difícil acesso (figura 7). De uma posição mais anterior a mais posterior da base do crânio, locais típicos de tumor estão sujeitas a várias terminologias conforme sua localização, que incluem: sulco olfatório; plano esfenoidal e tubérculo da sela; bainha do nervo óptico; esfeno cavernoso; seio cavernoso; tentorial; petroclival; ângulo ponto-cerebelar (cume pétreo); forame jugular e forame magno.[23] A história natural da doença é substancialmente afetada pela localização dos meningiomas. Por exemplo, em uma série de observações primárias de meningiomas petroclivais, observou-se um crescimento em 76% dos 21 pacientes durante um seguimento médio de 82 meses.[23]

Figura 7 – Anatomia da base de crânio



Fonte: https://anatpat.unicamp.br/

1.3 Desenvolvimento da Cirurgia da Base de Crânio

A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para a maioria meningiomas intracranianos acessíveis e, a remoção aparentemente completa dos meningiomas benignos possui taxa de controle de aproximadamente 95% em 5 anos, 90% aos 10 anos e 70% em 15 anos[24]. Desde Cushing, a ressecção é o tratamento de escolha para pacientes com meningiomas intracranianos sintomáticos. Embora a remoção completa do tumor, incluindo seus anexos, seja o objetivo da cirurgia meningioma, isto nem sempre pode ser realizado com segurança por muitos meningiomas localizados na base do crânio ou aqueles que envolvem grandes seios durais.[25]

A cirurgia da base do crânio foi definida como uma subespecialidade no final de 1980, e apesar de aspectos contrários, ganhou considerável aceitação e popularidade na década de 1990. Entre os elementos chave desta técnica estão: a

extensão das exposições tradicionais cranianas, incluindo a base do crânio (para minimizar danos cerebrais e proporcionar um aumento da exposição, o uso de técnicas de ressecção do tumor (que minimizem ressecção ou retração cerebral), lesão vascular ou do nervo craniano, e para patologias iniciais ou localmente agressivas (o que permite ressecção total do tumor). Além disso, ainda há técnicas reconstrutivas para superar e contornar e reconstruir lesões.

Ocorreram diversas contribuições marcantes para as cirurgias de base do crânio modernas, principalmente com o desenvolvimento de técnicas endoscópicas. House e Hitselberger, em 1964, descreveram a abordagem translabirintina a tumores acústicos.[26] Já Parkinson e Dolenc contribuíram de maneira significativa para o conhecimento anatômico, e para a exploração cirúrgica do seio cavernoso.[27]

O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas seguras de completa ressecção de meningiomas da base do crânio, com cuidadosa dissecção de artérias e nervos cranianos severamente comprimidos ou encapsulados, permitiu evitar graves e permanentes déficits no pós-operatório. Como a tecnologia e a técnica cirúrgica têm melhorado, tem havido uma maior ênfase na preservação funcional ao invés de ressecção completa.[28]

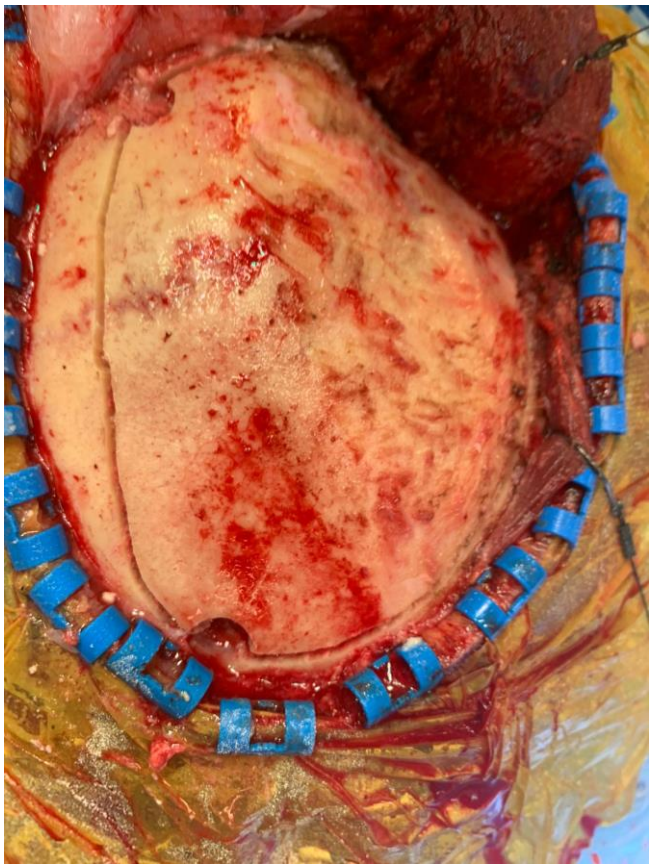
1.4 Aspectos Preditivos da Cirurgia de Meningioma de Base de Crânio

Indicações cirúrgicas para meningiomas da base do crânio devem seguir princípios semelhantes aos meningiomas em outros locais. Fatores que podem justificar a consideração para uma série de observações incluem pacientes com tumores assintomáticos ou minimamente sintomáticos, tumores sem evidência de crescimento em imagens de série, tumores menores, meningiomas sem evidência de compressão neurológica ou edema na ressonância magnética, a idade avançada, comorbidade médica significativa e preferências pessoais dos pacientes. Para os pacientes que não se submetem a tratamento, a imagem latente de série é feita aos 6 meses e em seguida anualmente, se estável.[24] A história natural de meningiomas da base do crânio não operados é mal caracterizada, no entanto, há evidências disponíveis que sugerem uma tendência para uma progressão radiológica ou

neurológica. Van Havenbergh et al. em 2003 relataram o crescimento de 76% dos meningiomas petroclivais observados.[23]

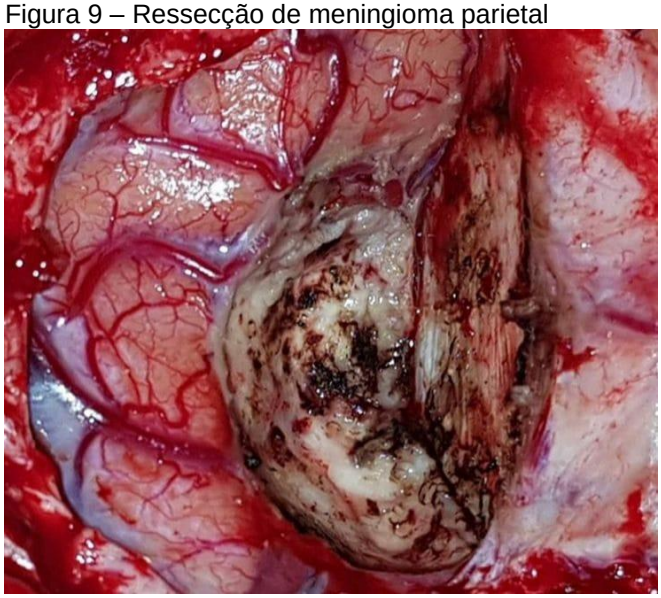
A extensão de ressecção foi demonstrada ser o fator de prognóstico primário de liberdade de um longo prazo de recorrência. A classificação I de Simpson sobre remoção está associada com 4% a 15% de recorrência de longo prazo. Com ressecção aparentemente agressiva, recorrências tardias podem ocorrer. Para meningiomas convexos, a ressecção total bruta, incluindo uma margem generosa de dura-máter livre de tumor, pode ser curativa, particularmente para lesões benignas (Grau 1 – OMS). Embora o valor da ressecção total para meningiomas em vários subconjuntos da base do crânio não ter sido sistematicamente analisado, alguns trabalhos têm indiretamente demonstrado o valor da remoção máxima (figura 9 e 10) sobre a recorrência a longo prazo.[23] Além disso, os meningiomas da base do crânio parecem ser histologicamente distintos de tumores que não sejam de base de crânio, como uma maior proporção desses tumores são benignos (grau 1 – OMS). A ressecção máxima seria, portanto, uma tentativa de poupar o paciente de uma irradiação pós-operatória, além de reduzir a taxa de recorrência. A probabilidade de atingir uma ressecção total bruta de meningiomas da base do crânio está relacionada a uma série de fatores, como a terapia antes da radiação, do envolvimento da fossa craniana múltipla e dos déficits de nervos cranianos pré-operatórios, além de diferenças na experiência local em técnicas de base do crânio.[20,29]

Figura 8 – Craniotomia para ressecção de meningioma parietal



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Figura 9 – Ressecção de meningioma parietal



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

1.5 Princípios Básicos de Radiobiologia

A dose para tratamento radioterápico é calculada em grays (Gy) ou centigrays (cGy). O gray (representado por Gy) é a unidade no Sistema Internacional de Unidades (SI) de dose de radiação absorvida. Esta mensura a quantidade de energia de radiação absorvida por unidade de massa, deste modo um joule de radiação absorvida por um quilograma (J/kg) representa 1 gray (equação 1).[30]

A unidade foi criada e nomeada em homenagem ao físico britânico Louis Harold Gray, pioneiro no campo da medição de raios X, bem como seus efeitos radiobiológicos. Foi adotado em 1975 como parte do SI.

O efeito terapêutico da radioterapia ocorre por duas ações, a direta e a indireta. A primeira ocorre com a interação da energia bem como pela ejeção de elétrons sob estruturas celulares como DNA, proteínas, lipídios e organelas e é denominada efeito direto.[31,32] A segunda ocorre a partir da interação da radiação com moléculas de água (radiólise da água) e oxigênio, ejetando elétrons destas moléculas e produzindo radicais livres como hidroxila, peróxido de hidrogênio, O- e ozônio. Estes radicais livres têm interações com a dupla hélice de DNA bem como dano em proteínas, enzimas e organelas, provocando danos nas mesmas.[31,32]

Spiegelmann realizou estudos em 15 gatos submetidos à radiocirurgia com acelerador linear.[33] Os animais foram submetidos à ressonância magnética e a estudos histopatológicos das lesões cerebrais. As lesões foram predominantemente compostas por gliose reacional, desmielinização e proliferação vascular em dosimetria de 7500 e 1500 cGy. Em doses mais elevadas, foram identificadas necrose coagulativa e hemorragia. Esta análise experimental com modelo animal, utilizando-se acelerador linear, foi pioneira ao demonstrar os efeitos biológicos de lesões radiocirúrgicas sobre o tecido cerebral.[33,34] Devido as lesões neuropatológicas citadas acima, provocadas pela ação de radicais peróxidos (H3O, H2O2, HO2, OH-, OH+) secundários à radiólise da água em regiões, quando realizadas próximas a estruturas relacionadas à memória e cognição, suspeitamos que os procedimentos acima descritos possam provocar alterações de caráter cognitivo.

Equação 1 – Equação para cálculo de radiação absorvida em Grays

$$Gy = 100\ rad = 1\ \frac{J}{kg}$$

Fonte: Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN

1.6 O Papel da Radioterapia e Radiocirurgia no Tratamento do Meningioma de Base de Crânio

Historicamente, a terapia de radiação tem sido demonstrada como um complemento razoável à ressecção cirúrgica, proporcionando controle local melhor do crescimento do tumor para meningiomas benignos. Barbaro, em 1987, avaliou a sua série, que inclui todos os tipos e graus de meningiomas, e mostrou uma melhora na sobrevida livre de progressão de 6,5 anos, com feixe externo de radioterapia fracionada após a ressecção subtotal quando comparado com o subtotal ressecção sozinha (68% versus 40%).[35]

De acordo com as diretrizes recentes da European Association of Neuro-oncology (EANO), a cirurgia é a primeira escolha se a terapia for indicada, e visa a remoção radical do tumor, incluindo (Simpson grau I), ou pelo menos a coagulação (Simpson grau II) da dura-máter envolvida. Em contraste, para tumores em locais complexos onde o tratamento cirúrgico é inadequado em primeiro lugar, a segurança e eficácia da RTE e RC foram demonstradas por numerosas publicações.[36–38] Em uma população em envelhecimento com uma condição médica geral comprometida correspondente, os benefícios da cirurgia devem ser avaliados de forma crítica em relação aos riscos associados a esta intervenção. Além disso, alguns pacientes recusam o tratamento cirúrgico por motivos pessoais. Para esses pacientes, a RC pode, portanto, fornecer uma opção de tratamento adequada.

A anatomia da base do crânio é complexa, e a proximidade de tumores com estruturas sensíveis e vitais influenciam o tratamento. A localização mais predominante em meningiomas da base do crânio é a asa esfenoide, bem como o seio cavernoso, seguido por meningiomas petroclivais.[39] Além disso, as

recomendações de tratamento dependem da experiência do cirurgião ou do radiologista, na tecnologia disponível e, por último, mas não menos importante, em objetivos e preferências dos pacientes. As estratégias baseadas em radiação tornaram-se, em casos selecionados, uma alternativa de tratamento para meningiomas, especialmente em tumores recorrentes ou progressivos com restos não operáveis. Isto melhorou com o desenvolvimento de técnicas de tratamento precisas, tais como radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica.[38] Em geral, a terapia com radiação tem sido estabelecida como uma alternativa de tratamento altamente eficaz em pacientes com meningiomas da base do crânio.[39]

Um grande avanço no tratamento de lesões da base do crânio foi a invenção da radiocirurgia estereotáxica pelo Dr. Lars Leksell. A primeira unidade Gamma Knife foi instalada em Estocolmo, Suécia, em 1968, e o primeiro nos Estados Unidos foi na Universidade de Pittsburgh, em 1987. A RC tornou-se a primeira linha de tratamento em muitos centros para o crescimento de tumores sintomáticos devido a diminuição da morbidade em comparação com cirurgia.[40]

Técnicas conformadas de radioterapia têm sido particularmente úteis para meningiomas da base do crânio, onde tornam-se relevantes por pouparem estruturas críticas, como nervos cranianos, glândula pituitária e do tronco cerebral. Técnicas fracionadas oferecem a vantagem de preservação relativa das estruturas radiossensíveis, tais como o aparelho óptico. A radioterapia pode ser acompanhada por sintomas transitórios relacionados ao edema cerebral, mas a maioria parece se resolver em longo prazo.[28]

Ao longo das últimas duas décadas, a RC e a RTE têm se desenvolvido rapidamente em uma ferramenta de tratamento vital em neuro-oncologia. Esta RC utiliza imagens guiadas para apontar feixes de radiação múltiplos altamente focados em um alvo a partir de várias direções ao longo de três dimensões (figura 11) e tornou-se uma ferramenta utilizada principalmente para a terapia adjuvante de meningiomas que foram submetidos à ressecção anterior, particularmente para tumores atípicos ou anaplásicos histologicamente. Para os tumores da base do crânio mais desafiadores, a RC pode ser utilizada para tratar pequenas massas tumorais intencionalmente deixadas durante a ressecção para evitar danos a estruturas neurovasculares vitais.[41]

Em 2006, o Colégio Americano de Radiologia e a Sociedade Americana de Radio-oncologia publicaram diretrizes práticas para o desempenho da radiocirurgia, definidas para serem tipicamente efetuada em uma única sessão, usando um dispositivo estereotáxico, outras tecnologias de imobilização ou um sistema de orientação de imagem estereotáxica , podendo ser realizada num número limitado de sessões, até um máximo de cinco.[11]

A RC é considerada mais eficaz para pacientes com pequenas meningiomas, tipicamente aqueles que têm menos de 3 cm de diâmetro ou 10 cm3 de volume, esses com margens distintas, e aqueles a uma distância suficiente a partir de cérebro funcionalmente importantes, nervos, e outras estruturas críticas para permitir uma dosagem segura.[42]

Vários sistemas são utilizados para a realização de RC, como o Gamma Knife (com fontes de cobalto para emissão de radiação gama), aceleradores lineares (com emissão de raios x), e emissores de prótons (sistemas com aceleradores de prótons e hádrons). O sistema mais utilizado atualmente são os aceleradores lineares, constituído de fonte única que se move em várias direções e possuiu colimador dinâmico com sistema de micromultilâminas.[13,17,43]

A RC é indicada para tratamento de tumores cerebrais benignos e malignos, fístulas durais e malformações artério-venosas.[44–47] Em tumores benignos como meningiomas, embora a cirurgia seja o tratamento de escolha, a RC tem permitido um bom controle das lesões[48] e em meningiomas de seio cavernoso a técnica permite ótimo controle, com baixo índice de comorbidades[48]. Com o avanço tecnológico atual houve grande aumento do uso da mesma em controle de lesões residuais de meningiomas já operados. Os meningiomas apresentam controle da lesão em cerca de 93% após RC.[48–57]

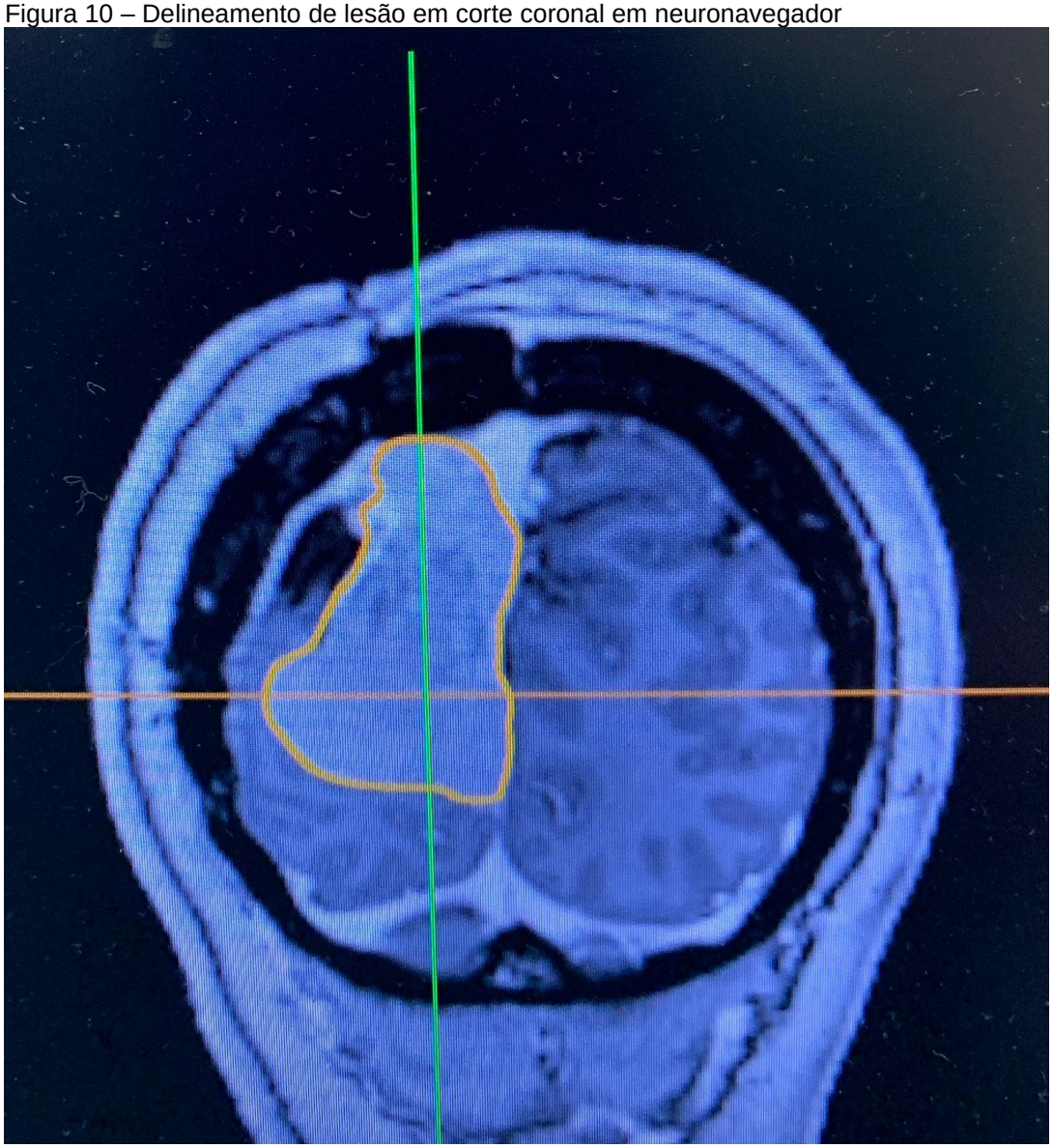
Considerações gerais sobre técnicas de RC contra RTE incluem a disponibilidade, conveniência de simples versus tratamentos fracionados, tumor de tamanho menor (≤3 cm), extensão limitada de obliteração do tronco cerebral, e distância adequada do aparelho óptico de 3 a 5 mm. Nestas situações, a RTE representa uma opção viável com taxas de controle do tumor comparáveis e perfil de toxicidade aceitável.

As complicações mais comuns da RC são: cefaleia, epilepsias, déficits motores transitórios, em geral secundários à radionecrose.[44] A principal complicação do procedimento é a chamada radionecrose, definida como necrose vascular fibrinoide, associada ao processo inflamatório.[45–47,58,59] A radioterapia craniana convencional (não estereotáxica) é conhecida por provocar demência tardia[49,50], porém não se conhece o resultado cognitivo a longo prazo após radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica.

A principal hipótese é que a RTE, por ser um tratamento cuja dose é mais elevada e por ser administrada em mais sessões, provoque queda cognitiva mais acentuada quando comparada à RC.[33,34] O presente estudo realizou tanto acompanhamento imaginológico dos pacientes quanto avaliações cognitivas e funcionais seriadas (antes do tratamento, 6 meses, 1 ano e 1 ano e 6 meses) dos pacientes submetidos à RC e RTE.

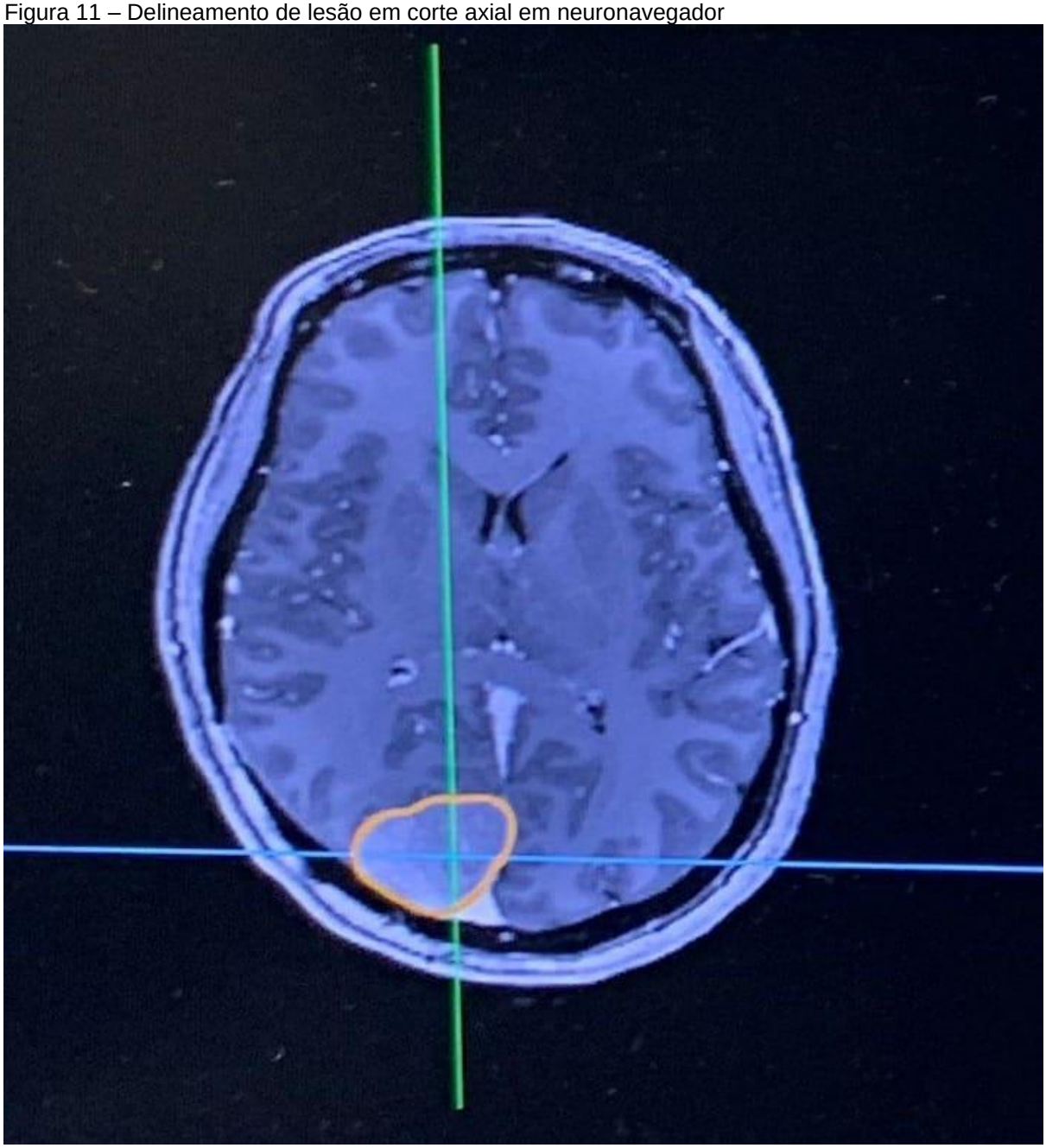
O planejamento radiocirúrgico é realizado por um sistema de neuronavegação estereotáxico. As imagens são obtidas através da fusão das imagens de RM e TC (imagem 12) de crânio. Podem ser utilizadas na fusão, imagens de angiografia, angioressonância ou angiotomografia, e cada vez mais são utilizadas imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) (figuras 10 e 11). Os tumores e as estruturas adjacentes potencialmente vulneráveis (como tronco cerebral, quiasma, nervo óptico, cristalino) são contornados por neurocirurgiões com experiência em radiocirurgia (figura 12). O plano final e dose de irradiação foi avaliado em uma reunião conjunta e com o consenso interdisciplinar entre o neurocirurgião estereotáxico, um radioterapeuta com experiência em RC e um físico médico (figura 13).

Figura 10 – Delineamento de lesão em corte coronal em neuronavegador



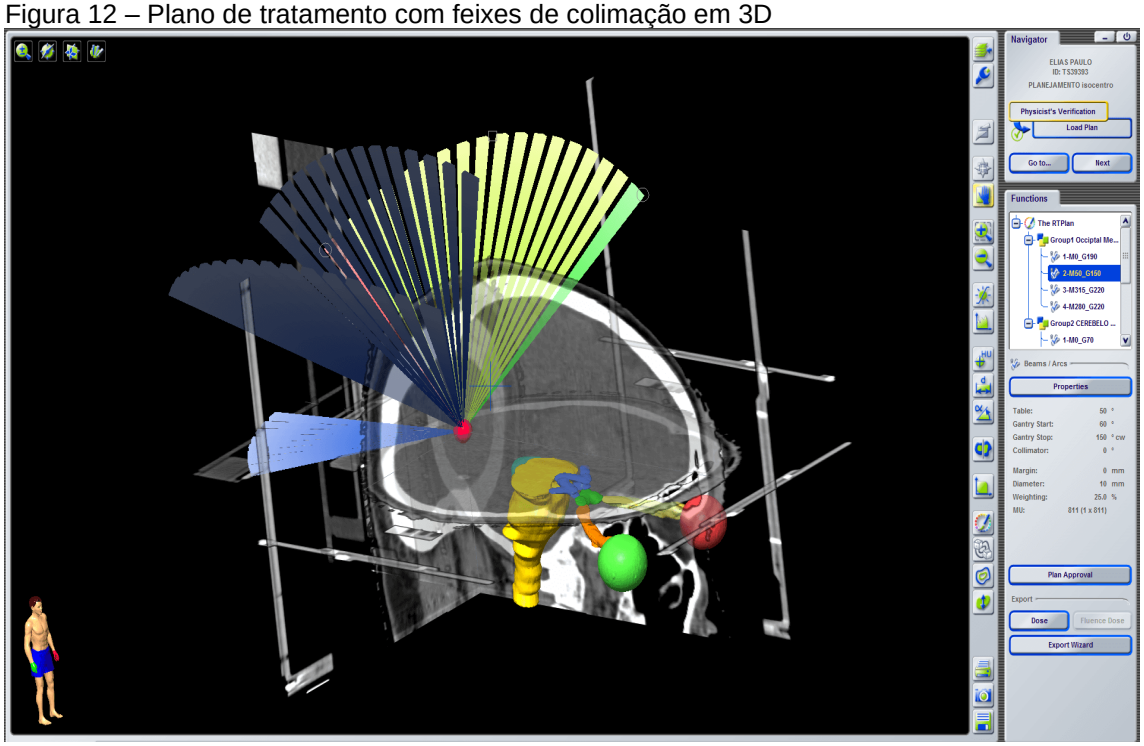
Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Figura 11 – Delineamento de lesão em corte axial em neuronavegador



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

Figura 12 – Plano de tratamento com feixes de colimação em 3D



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

A dose de radição utilizada no tratamento de meningiomas é cerca de 1300 cGy na RC e cerca de 2500 cGy na RTE.[37] Por tratar-se de um procedimento menos invasivo, com baixa mortalidade e melhor proteção funcional, a RC torna-se um procedimento mais atraente e a escolha preferida para meningiomas assintomáticos. Uma revisão sistemática, meta-análise e diretriz de prática[60] da sociedade internacional de radiocirurgia estereotáxica (ISRS) recomendada radiocirurgia pode ser proposta como uma modalidade de tratamento primária para um meningioma assintomático ou levemente sintomático. Alguns autores[61–64] relataram que RC para meningiomas assintomáticos com uma taxa de progressão tumoral baixa de 0% -5,9% e taxa de progressão dos sintomas de 2,6% -18%, bem como uma taxa aceitável de complicações.

1.7 Os Meningiomas Atípicos e Malignos

Embora a maioria dos meningiomas seja histologicamente benigna, eles podem contribuir para a disfunção neurológica por meio do efeito de massa regional,

induzindo epileptogenicidade ou podem afetar a vida dos pacientes por sequelas relacionadas ao tratamento. Os meningiomas em geral são assintomáticos e podem ser encontrados acidentalmente durante investigações diagnósticas por outras indicações ou sintomas (figura 13). Meningiomas incidentais sem efeito de massa que são assintomáticos não afetam ou pouco afetam a qualidade de vida ou são inerentemente desafiadores para estudar.[7,9,18,28,65–92]

Há razões para acreditar que os tumores atípicos não são tão comuns na base do crânio como em outros locais cranianos[93]. A razão para isto não é clara, mas pode estar relacionada com o local de origem, a progressão em outros locais cranianos, ou tumores da base do crânio alcançando uma atenção clínica precoce.

A alta taxa de recorrência de meningiomas atípicos foi refletido em uma revisão retrospectiva de 108 pacientes que tinham sido submetidos à ressecção Simpson de grau 1, onde o tumor reapareceu em 30 pacientes (28%) durante um período médio de 36 meses.[17,43] Curiosamente, não houve recorrência em 8 pacientes que também receberam radiação adjuvante pós-operatória, embora esta diferença na recorrência radiográfica não atingiu significância estatística. Este estudo retrospectivo tornou-se a base de estudos prospectivos randomizados dentro do Radiation Therapy Oncology Group e da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Grupo de Câncer.

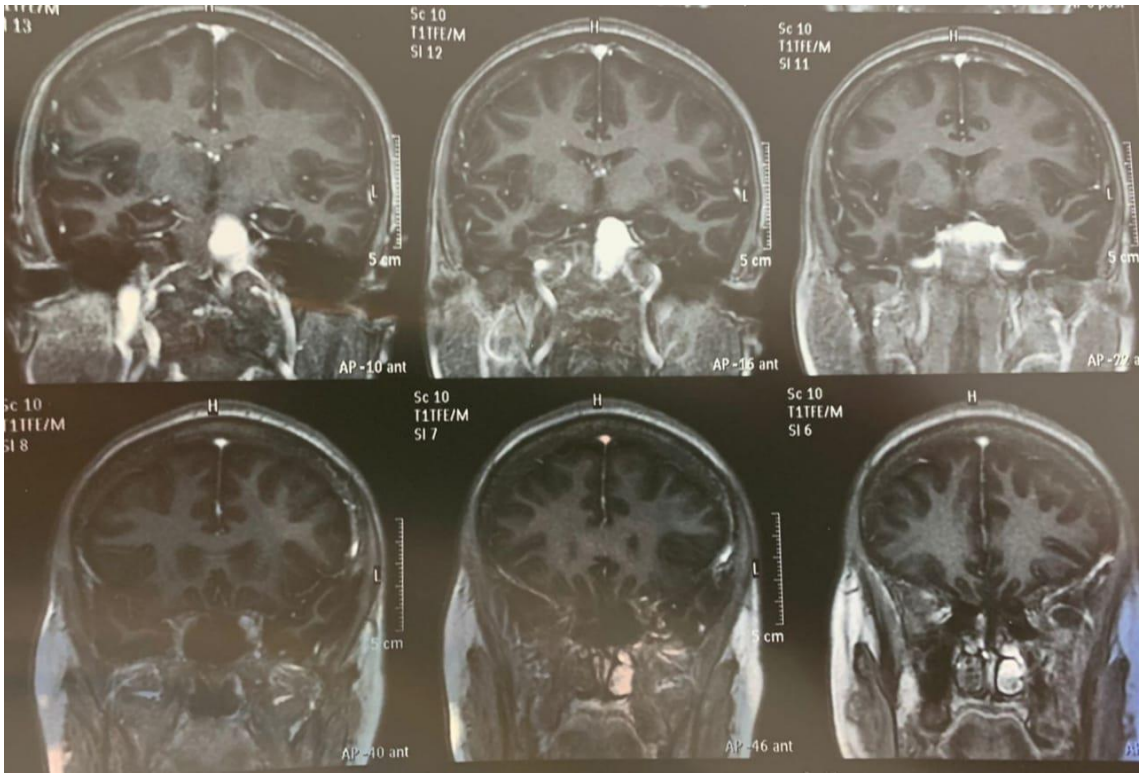
O manejo oncológico ideal de meningiomas atípicos e malignos permanece controverso. Antes de estabelecer um plano de tratamento, em pacientes com meningiomas atípicos ou malignos recorrentes, o estadiamento da doença deve ser realizado. Estes tumores tendem a fazer metástase para o pulmão e fígado pelo sistema de seio venoso. O uso de ressonância magnética, tomografia de emissão de pósitrons, a tomografia computadorizada (TC), e varreduras de octreotide, podem ser úteis. É geralmente aceito que meningiomas malignos, independentemente da extensão da ressecção cirúrgica, deve receber radioterapia focal pós-operatória dada a sua história agressiva natural. Para meningiomas atípicos, o papel da terapia de radiação adjuvante é menos esclarecido, especificamente para radiações no pós-operatório, independentemente da extensão da ressecção ou apenas no contexto de tumor residual. No momento do estudo retrospectivo multicêntrico em que todos atípicos e malignos meningiomas foram encaminhados para radioterapia externa, não foram encontradas diferenças significativas na livre progressão ou sobrevida global

com base na extensão da ressecção; no entanto, isso pode ser devido ao viés de referência.

1.8 Perspectivas no Tratamento de Meningiomas de Seio Cavernoso

O mundo da pesquisa em oncologia tem crescido exponencialmente, ao passo que o avanço de tratamentos para tumores cerebrais tem sido lento. Apesar dos esforços no campo dos gliomas, o resultado e prognóstico para esses pacientes não se alterou significativamente, o que pode ser percebido pela baixa incidência do estudo de meningiomas na comunidade científica.[94] Os meningiomas do seio cavernoso (MSC) são um grupo anatomicamente heterogêneo de tumores da base do crânio.[23,95,96] Classicamente surgem da dura-máter do próprio seio cavernoso. No entanto, muitas séries modernas de MSC incluem meningiomas que provavelmente surgem da dura-máter da crista esfenoidal, processos clinoides, região petroclival ou base anterior do crânio e se estendem ou se infiltram no seio cavernoso (figura 14).

Figura 13 – Meningioma de seio cavernoso



Fonte: Divisão de Neurocirurgia IPQ – HC – FMUSP

1.9 Paradigma Atual do Tratamento Cirúrgico do Meningioma de Base de Crânio

Pesquisadores da Cincinnati, desenvolveram uma avaliação da ressecção cirúrgica para meningiomas da base do crânio, onde foi observada a história clínica completa e exame físico e neurológico. O somatório destes fatores preditivo dos pacientes portadores da patologia supracitada, permitiu inferir quais desfechos para o melhor tratamento. Quando a cirurgia foi indicada, avaliações oftalmológicas, cognitivas e endócrinas foram indispensáveis, uma vez que tais foram objetos de estudo.[95,96]

Estudos prospectivos pré-operatórios incluem ressonância magnética, bem como tomografia com algoritmos ósseos. Uma série de características são examinadas como parte de uma avaliação de riscos para a evolução funcional que é possível com a remoção completa do tumor. Fatores, como o tamanho do tumor, número de fossas envolvidas, e sua relação com os nervos cranianos, tronco cerebral, e, ou, glândula pituitária, são avaliados, bem como a invasão de revestimento vascular e sinusal.[97]

Para pequenos e médios tumores, angiorressonância e, ou, venografia são realizados para avaliar a relação do tumor com grandes vasos intracranianos, bem como o domínio e o status dos grandes seios venosos. Para tumores gigantes, preconiza-se a utilização da angiografia pré-operatória para avaliar as características tumorais, bem como para pesquisar o suprimento sanguíneo tumoral.[98]

A angiografia pré-operatória fornece um mapa arterial intracraniano onde pode ser estudado o suprimento arterial (interno ou externo), o domínio da anatomia venosa e, em alguns casos, alvos seguros para embolização são facilmente evidentes.[98]

1.10 Aspectos Cognitivos em Meningiomas

Com a melhoria das técnicas cirúrgicas e radioterápicas e o controle cada vez mais eficaz da doença, os pacientes com meningiomas apresentam melhores taxas

de sobrevivência. Isso faz com que mudemos a abordagem para os cuidados de saúde. Ao invés de avaliarmos a sobrevivência como o único desfecho, a qualidade de vida também deve ser considerada.[99] A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde e da função cognitiva tem se tornado cada vez mais reconhecida como uma medida de resultado importante na pesquisa de tumores cerebrais. Como as funções cognitivas têm um impacto significativo na qualidade de vida, investigações da cognição em pacientes com meningiomas se faz relevante.[100]

A grande maioria dos estudos sobre o funcionamento cognitivo em pacientes com tumor cerebral se concentrou em pacientes com glioma. Sabemos menos sobre o funcionamento cognitivo em pacientes com meningioma e o impacto da cirurgia ou radioterapia nestes.[3,81,101–105] Tumores de rápido crescimento, como gliomas de alto grau, em geral levam a mais comprometimento cognitivo do que tumores de crescimento lento, como meningiomas.[106,107] Porém, mesmo os meningiomas podem provocar déficits cognitivos ao comprimir tecido cerebral sadio.[108] Esses tumores geralmente crescem até um tamanho considerável antes que os sintomas clínicos apareçam devido à plasticidade do cérebro.[109–112]

Com intuito de mapear as funções cognitivas, testes cognitivos foram realizados antes do tratamento em 5 estudos com um total de 199 pacientes com meningioma elegíveis para cirurgia.[6,102,113–115] Em geral, nesses estudos, o funcionamento cognitivo foi considerado prejudicado. Os domínios mais afetados foram memória, atenção e funções executivas. O funcionamento cognitivo após a cirurgia foi investigado em 7 estudos, incluindo um total de 302 pacientes com meningioma.[6,81,102,104,105,113,115] Todos os estudos, exceto 2[104,105], começaram com uma avaliação pré-operatória. As avaliações pré-operatórias permitem determinar os possíveis efeitos da cirurgia no desempenho cognitivo. Apenas 2[6,102] dos 5 estudos[6,102,113–115] com uma avaliação repetida, pré e pós ressecção cirúrgica da função cognitiva controlada pela influência dos efeitos desta prática. Em geral, os estudos demonstraram melhorias significativas após a cirurgia no funcionamento cognitivo, principalmente na memória, atenção e funções executivas. Não houve consistência nos resultados entre os estudos com relação aos domínios cognitivos que não melhoraram após a ressecção cirúrgica. No entanto, apesar das melhorias cognitivas, todos os estudos (incluindo aqueles sem avaliação pré-operatória) demonstraram que os pacientes (ainda) tiveram pontuações significativamente mais

baixas em vários domínios cognitivos após a cirurgia, em comparação com controles saudáveis. Dentre os estudos que incluem uma avaliação pré e pós-operatória (intervalo médio entre 2 avaliações variando de 3 a 9 meses), nenhuma conclusão clara pode ser tirada sobre o efeito do tempo desde a cirurgia no resultado cognitivo pós-operatório. Os dados de gravidade (por exemplo, tamanhos de efeito, incidências) não estavam disponíveis para a maioria deles, devido a diferentes populações.

Em um estudo particular, Tucha e colaboradores[102] encontraram deficiências pré-operatórias significativas em pacientes com meningiomas frontais (N = 54) em medidas de memória de trabalho, atenção e funções executivas (pontuações brutas médias mais baixas, tempos de reação mais longos ou taxas de erro mais altas), em comparação com controles saudáveis (pareados por idade, sexo, nível educacional, destreza manual e inteligência). Após a resseção cirúrgica, melhorias significativas foram observadas nas medidas de memória e atenção. No entanto, apesar dessas melhorias significativas, o estado pós-operatório dos pacientes permaneceu significativamente prejudicado na atenção e funções executivas, em comparação com controles saudáveis que foram novamente testados nos mesmos intervalos. De acordo com os autores, apenas o melhor desempenho pós-operatório na memória figural (evocação imediata) poderia ser parcialmente explicado pelos efeitos da prática, comparando os resultados do teste com o grupo de controle saudável. Observe que os autores classificaram flexibilidade e deslocamento como subdomínios de atenção. No entanto, essas medidas também podem ser consideradas como componentes do funcionamento executivo.[59]

Alguns estudos demonstram que em meningiomas de base de crânio, especialmente os mais próximos ao lobo frontal, podem ter comprometimento na fluência verbal, na velocidade de processamento (um aspecto da atenção visual) e na velocidade de movimentos finos. Por outro lado, trabalhos não demonstraram alterações significativas na memória de curto prazo, memória de trabalho e memória de longo prazo.[20]

A maioria das pesquisas demonstram que a remoção cirúrgica dos meningiomas da base do crânio tem efeitos positivos no resultado neuropsicológico na maioria dos pacientes. Um trabalho prospectivo alemão mostrou que a memória verbal de longo prazo, a memória de trabalho e o funcionamento executivo, entretanto, foram pouco afetados nos primeiros meses após a cirurgia e pareciam ser as

habilidades mais vulneráveis prejudicadas pelo tumor ou por sua ressecção. No entanto, esses dados descrevem uma recuperação geral no primeiro ano, mostrando níveis melhorados ou estáveis de memória verbal de curto e longo prazo, aprendizado visual, qualidade de vida, velocidade cognitiva e memória de trabalho.[116]

1.11 Epilepsias em Meningiomas

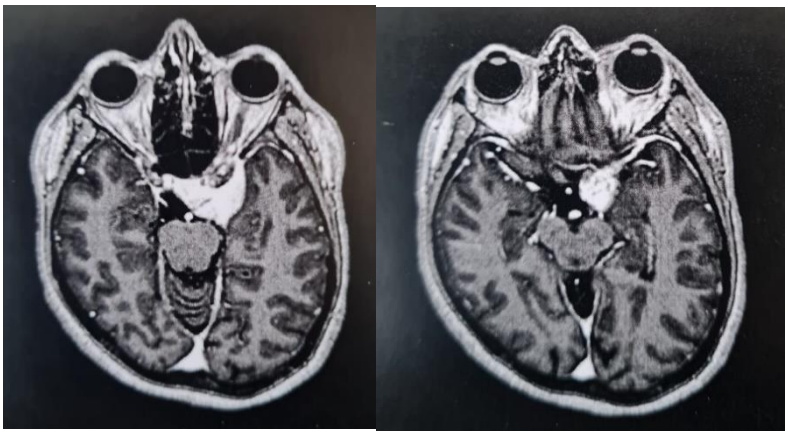
Foi demonstrado que a epilepsia tem um impacto negativo na QVRS em pacientes com meningioma.[117] As convulsões representam um sintoma de apresentação comum para meningiomas e 10% -50% dos indivíduos com meningiomas supratentorial apresentam epilepsia relacionada à localização concomitante e efeito de massa.[85,86] Até um quarto dos pacientes pode apresentar convulsão como sintoma inicial.[85,100,118]

Pesquisadores do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido investigaram ainda mais o impacto da epilepsia em meningiomas tratados cirurgicamente usando a subescala SF-36 e Avaliação Funcional da Terapia do Câncer para câncer cerebral e uma coorte de epilepsia pacientes sem tumores cerebrais. Após a correspondência para idade, sexo e duração da epilepsia, os pacientes com meningioma e epilepsia apresentaram pontuações de QVRS consistentemente mais baixas, conforme evidenciado por declínios estatisticamente significativos nas pontuações de qualidade de vida.[119,120] Uma análise de regressão das variáveis participantes e demográficas indicou ainda que o uso de drogas antiepilépticas (DAEs) previu consistentemente escores mais baixos do Questionário sobre qualidade de vida com 36 itens (SF-36) e Avaliação Funcional da Terapia do tumores cerebrais (FACT-BR), ambos usados para avaliar qualidade de vida em pacientes com tumores.[33] Waagemans et al. de forma semelhante, descobriram que pacientes com meningioma pós-operatório em uso de DAEs apresentavam comprometimento significativo em 5 dos 8 domínios do SF-36. Uma análise de subgrupo adicional dos pacientes com meningioma em DAEs não mostrou nenhuma diferença nas medidas de QVRS quando estratificados por aqueles com convulsões em curso versus aqueles com liberdade total de convulsão.[117] Isso apóia a conclusão de que o uso de DAE afeta negativamente a QVRS

independentemente da frequência das crises – esta noção é apoiada na literatura geral de neurologia também.[119,120]

Este impacto negativo das convulsões, bem como do uso de DAE, nas medidas de desfecho relatadas pelo paciente persiste quando analisado com testes neuropsicológicos padronizados. Um estudo de 89 pacientes com meningioma pós-cirúrgico com foco na carga de epilepsia (definida pela frequência das crises e regime de DAE) descobriu que a carga de epilepsia mais alta e o uso de AED estavam significativamente relacionados ao funcionamento executivo inferior.[103] Para pacientes com meningioma com convulsões pré-operatórias, a ressecção cirúrgica costuma ser eficaz para melhorar o controle das convulsões e reduzir o uso de DA.[121,122] Em uma série de meningiomas supratentoriais com convulsões pré-operatórias em um único centro, 187 pacientes foram acompanhados longitudinalmente, demonstrando aproximadamente 90% de liberdade para convulsões em 1 ano pós-operatório. Preditores independentes de controle deficiente das crises incluíram a presença de edema peritumoral maior do que 1 cm, maior grau da OMS, extensão incompleta da ressecção (Simpson III-IV) e progressão do tumor durante a vigilância. Em uma revisão sistemática sobre os resultados das crises pós-operatórias em pacientes com meningioma com epilepsia pré-operatória, a liberdade de convulsão pós-operatória variou de 38% a 90% dos meningiomas ressecados.[123]

Figura 14 – Meningioma supratentorial com efeito de massa



Fonte: Serviço de Radiocirurgia – Hospital Leforte

A epilepsia com início mais precoce e o uso de DAE têm sido relacionados a comprometimento cognitivo e menor qualidade de vida em pacientes com convulsões. Independentemente da etiologia da crise, o tratamento com antiepilépticos e a polifarmacoterapia são fortes preditores negativos do desempenho cognitivo nos domínios da velocidade de processamento, compreensão verbal e habilidades visuoespaciais.[124] A decisão de descontinuar DAEs é complexa, compartilhada entre médicos e pacientes e depende de fatores como a gravidade da doença, os efeitos colaterais dos medicamentos e a tolerância ao risco de uma crise epiléptica. Em uma série de um único centro de 169 pacientes com tumor cerebral, as taxas de convulsão pós-abstinência foram semelhantes entre os pacientes com meningioma e com tumor cerebral primário entre aqueles nos quais os DAEs foram descontinuados. Os fatores que favorecem a continuação do DAE incluem a presença de convulsões pré-operatórias, localização temporal do tumor, doença recorrente e ressecção subtotal. Não foram identificados fatores de risco independentes entre aqueles com convulsões após a descontinuação dos DAEs.[125] As individualidades, preferências, efeitos adversos, tolerância, custo da medicação são importantes na decisão complexa entre o médico e o paciente ao prescrever e programar o desmame dos antiepilépticos.

1.12 Qualidade de Vida em Meningiomas

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um conceito multifatorial que captura aspectos da vida comumente valorizados e como eles contribuem para o funcionamento geral da saúde e a sensação de bem-estar. O nível de funcionamento de um paciente é influenciado por sintomas, deficiências físicas e cognitivas, bem como pelas limitações de atividade secundárias à disfunções neurológicas. A Organização Mundial da Saúde classifica ainda os determinantes da funcionalidade do paciente como aqueles que afetam a funcionalidade diária, incapacidade ou saúde.[123]

A história natural das doenças e seus tratamentos têm sido historicamente examinados por desfechos clínicos ou biomarcadores. Nas últimas décadas, o conceito de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) emergiu como uma área significativa de interesse com foco em como as doenças impactam no funcionamento

de um paciente e sua qualidade de vida.[88,89] QVRS não é meramente uma percepção de como alguém percebe sua satisfação existencial, mas é melhor considerada como uma estrutura multidimensional que analisa o funcionamento físico, psicológico e social da pessoa no que se refere aos sinais, sintomas, tratamento e sequelas específicos da doença.[88] Dada a complexidade conceitual da QVRS, ferramentas específicas e validadas são necessárias.

Os instrumentos de QVRS podem ser usados tanto do ponto de vista da pesquisa quanto da prática clínica. Do ponto de vista da pesquisa, esses instrumentos fornecem percepções da perspectiva do paciente que podem ser vinculadas a taxas de sobrevida objetivas para determinar a utilidade líquida de uma modalidade terapêutica. Em um ambiente clínico, esses questionários podem permitir que um provedor rastreie o curso da doença de um paciente, identifique áreas problemáticas e facilite a comunicação sobre os sintomas e seu impacto na vida diária. A implementação de medidas de resultados relatados pelo paciente no tratamento do câncer pode guiar simultaneamente as decisões de tratamento subsequentes, bem como fornecer insights para iniciativas de melhoria de qualidade departamentais.[90,91,126]

Embora os sintomas possam ser verificados por um profissional de saúde ou mesmo paciente, os dados de qualidade de vida são relatados diretamente pelo próprio paciente por meio de questionários. As medidas de resultados relatados pelo paciente são cada vez mais valorizadas e parecem refletir a perspectiva do paciente de forma mais verdadeira. Os pesquisadores identificaram disparidades entre os resultados relatados pelo provedor e pelo paciente; assim, é geralmente aceito que um paciente comunicativo é a melhor fonte de informações sobre sua própria QVRS.

Até um terço dos meningiomas são descobertos acidentalmente, e a maioria desses pacientes é assintomática na apresentação.[73,74] Um maior uso de diagnóstico por imagem se compara ao aumento da incidência de meningioma, enquanto estudos de autópsia relatam uma prevalência de até 2%.[75,127] Enquanto um subconjunto de meningiomas permanece assintomático durante o acompanhamento (ou ausência de descoberta), os pacientes com lesões sintomáticas relatam pior estado de saúde e funcionamento em comparação com controles saudáveis normativos. Essas deficiências podem ser sutis. Um estudo que acompanhou pacientes com suspeita de meningioma, relatou uma diminuição na saúde geral e vitalidade, mas não houve

diferenças estatisticamente significativas dentro dos domínios do SF-36 (questionário sobre qualidade de vida com 36 itens) de funcionamento físico, limitação de função, dor corporal, funcionamento social, problemas emocionais ou saúde mental.[3] Os autores atribuem essas mudanças à simples percepção de um tumor intracraniano e ao impacto que ele pode ter nos pacientes ao diminuir os escores de QVRS nos domínios da vitalidade e saúde geral, uma vez que isso não foi explicado pelo desempenho do teste neurocognitivo comparável ao de controles saudáveis.[3] Estes resultados sugerem a noção de que os pacientes com meningiomas, embora não tenham prejuízos físicos significativos relacionados às suas lesões, ainda podem sofrer sofrimento psicológico. Outros também relataram escores de ansiedade e depressão pré-operatórios significativos que geralmente diminuem após a ressecção.[76]

Quando clinicamente sintomáticos, os pacientes com meningioma relataram pontuações mais baixas para saúde física, vitalidade, autocuidado, cognição, velocidade psicomotora, memória verbal, memória de trabalho e limitações de papel em comparação com controles saudáveis de mesma idade.[3,77,100] Enquanto as pontuações foram mais baixas em 7 de 8 domínios do SF-36, eles podem não ter sido clinicamente relevantes e ainda eram relativamente comparáveis a controles saudáveis, com exceção de “limitações de papel causadas por problemas físicos”, que era significativamente menor em pacientes com meningioma.[100]

Os meningiomas sintomáticos apresentam-se com uma ampla variedade de gravidade clínica e sintomas, dependendo da localização intracraniana específica. Os locais anatômicos mais comuns de meningioma incluem: convexidade (35%), parassagital (20%), crista esfenoidal (20%), infratentorial (13%), intraventricular (5%), tuberculum selae (3%) e outros (4%).[1] Esses locais servem como subgrupos importantes, pois representam fenótipos patológicos distintos de sintomas físicos. Por exemplo, um meningioma do tubérculo pode afetar a visão em um tamanho relativamente pequeno, enquanto um meningioma infratentorial de volume semelhante pode causar mielopatia na junção craniocervical ou perda auditiva no ângulo cerebelopontino.

Meningiomas da base do crânio apresentam um risco intrinsecamente maior de morbidade cirúrgica, dadas às dificuldades de vias de acesso cirúrgico, proximidade de estruturas neurovasculares críticas e a fragilidade relativa dos nervos cranianos inferiores

em relação à tolerância à manipulação cirúrgica.[54,55] Karsy et al. utilizou a ferramenta EQ-5D para acompanhar 52 pacientes com meningiomas da base do crânio, desde a apresentação até o acompanhamento em longo prazo; os resultados foram categoricamente classificados como melhorados, piorados ou inalterados. Os pacientes que melhoraram em 1 mês pós-operatório continuaram a melhorar em 1 ano de acompanhamento, no entanto, aqueles com pontuações inalteradas ou piores não melhoraram, sugerindo que déficits fixos conferiram um decréscimo persistente nas pontuações de QVRS.[56] Os sintomas pré-operatórios nesta coorte incluíram visão alterações, déficit de nervos cranianos, dificuldades de locomoção, zumbido e declínio cognitivo. É importante notar que os sintomas visuais tiveram o maior impacto na redução da QVRS com a descompressão do nervo óptico e a falta de proptose correlacionada com a melhora dos escores.[80] Essa relação destaca a importância da preservação da visão como uma meta de tratamento para meningiomas próximos ao aparelho óptico.

Com a natureza subjetiva das avaliações de QVRS, os determinantes relacionados à personalidade também podem criar a experiência percebida de conviver e se submeter a um tratamento para um tumor cerebral. Quando os testes de personalidade e escalas de sofrimento psicológico foram vinculados à ferramenta de avaliação SF-36, os pesquisadores descobriram que a estabilidade emocional foi independentemente associada com o bem-estar emocional SF-36 e pontuações de saúde geral. Além disso, os escores de ansiedade e depressão entre pacientes com meningioma foram os determinantes mais fortes de 7 dos 8 domínios do SF-36 (com exceção do funcionamento físico).[128] No domínio da pesquisa de resiliência, a teoria da adaptação hedônica refere-se à tendência dos humanos vacilar em torno de um “ponto de ajuste” de felicidade ao longo do tempo, apesar dos eventos positivos e negativos da vida.[83,84] Dado que o grau de oscilação ou mudança em torno deste “ponto de ajuste” de felicidade depende da capacidade de adaptação do indivíduo, pensa-se que pontuações mais altas para estabilidade emocional e consciência estão ligadas a uma melhor QVRS, enquanto o comprometimento cognitivo e a incapacidade funcional reduziram a QVRS.[128] A perspectiva biopsicossocial sobre a sobrevivência e enfrentamento do tumor cerebral continua sendo uma via importante para pesquisas contínuas.

1.13 Aspectos Sociais em Portadores de Meningiomas

Pacientes com meningioma que sofrem durante seus anos de trabalho podem sofrer declínios na qualidade de vida relacionados à perda de emprego ou preocupações com segurança financeira. Uma pesquisa transversal de 249 pacientes com meningioma de grau 1 da OMS, avaliando parâmetros socioeconômicos e QVRS, revelou que uma fração significativa experimentou uma diminuição no emprego após a ressecção cirúrgica. Apesar das melhorias nos domínios de QVRS da saúde global (21%, IC 95% 15% –26%), dores de cabeça (19%, IC 13% –24%) e convulsões (12%, IC 8% –17%), um quinto dos pacientes ficou desempregado, 22% passaram de período integral para meio período e outros 10% dos entrevistados tornaram-se dependentes de cuidados profissionais para as atividades da vida diária. Aqueles em uma faixa de renda mais alta não experimentaram uma grande mudança na renda mensal, mas 7% dos entrevistados na faixa de renda mais baixa mudaram para o segmento de renda mais baixa.[129] É importante notar que este estudo ocorreu na Suíça, um país com salvaguardas sociais generosas e um sistema de saúde universal e abrangente para todos os cidadãos.[130] Embora a validade externa deste trabalho seja limitada, os autores levantam a hipótese de que a força e a magnitude das associações entre QVRS e nível socioeconômico seriam ampliadas em países sem o mesmo nível social e padrões de saúde. A análise de regressão binária desta coorte revelou que o status ocupacional (OR 0,41, IC 95% 0,17-0,98, P = 0,045) e capacidade subjetiva para o trabalho (OR 0,37, IC 95% 0,15-0,92) foram associados a um declínio clinicamente significativo em qualidade de vida.[129] Outros estudos também relataram que 19% -35% dos pacientes com meningioma pós-tratamento não conseguem retornar ao seu nível anterior de trabalho.[131]

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

O presente estudo se justifica pela carência de trabalhos que que demonstrem a segurança, eficácia das técnicas de radioterapia estereotáxica e radiocirurgia. Também faltam pesquisas que avaliem os resultados a longo prazo na cognição e qualidade de vida dos pacientes portadores de meningiomas da base de crânio, submetidos às técnicas supracitadas; bem como estudos que realizam uma comparação nos resultados de ambas as técnicas nos de testes cognitivos e de qualidade de vida destes pacientes. Este estudo visa sanar a dúvida se há diferença no resultado cognitivo e de qualidade de vida nos pacientes que são elegívei diferentes técnicas para o tratamento dos meningiomas da base de crânio.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Primários

O objetivo primário do presente estudo é o de avaliar possíveis disfunções cognitivas secundárias à radiocirurgia e radioterapia estereotáxica, bem como a avaliação cognitiva comparativa de pacientes portadores de meningiomas submetidos à radiocirurgia ou à radioterapia estereotáxica.

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar a qualidade de vida de pacientes portadores de meningiomas de seio cavernoso submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica.

Avaliar eventuais complicações de pacientes portadores de meningiomas de seio cavernoso submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica.

MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 População Estudada

O presente trabalho caracteriza-se por ser um estudo de delineamento longitudinal e prospectivo, realizado no serviço de radiocirurgia do Hospital das clínicas de São Paulo e Hospital Leforte, situados na cidade de São Paulo.

A amostra foi composta por uma população de 62 pacientes portadores de meningiomas de base de crânio submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica no período de setembro de 2014 a dezembro de 2019. Todos os pacientes foram tratados com o acelerador linear Elekta Precise®, com micromultilâminas e sistema de planejamento estereotáxico Monaco®. Pacientes submetidos à radiocirurgia receberam dose de 1300 cGy e os submetidos à radioterapia estereotáxica 5040cGy. Foram excluídos 5 pacientes por interromper o seguimento.

O planejamento foi realizado pelo sistema de neuronavegação estereotáxico Monaco®. Os tumores e as estruturas adjacentes potencialmente vulneráveis (como tronco cerebral, cerebelo, nervo óptico) foram contornados em uma TC planejada (Siemens Somatom Plus) e em um conjunto definido de séries de ressonância magnética compreendendo T1 com contraste aprimorado, ponderado em T2 e imagens FLAIR (Phillips MR-Scanner, 1.5T) registradas na TC de planejamento. O contorno foi realizado por neurocirurgiões com experiência em radiocirurgia. Para os pacientes tratados com RC, a cabeça do paciente foi imobilizada sob anestesia local em uma estrutura estereotáxica do tipo Riechert-Mundinger (firgura 15). Os pacientes que realizaram radioterapia estereotáxica tiveram as cabeças imobilizadas com termoplástico fremeless (figura 16). O plano final e dose de irradiação foi avaliado em uma reunião conjunta e com o consenso interdisciplinar entre o neurocirurgião estereotáxico, um radioterapeuta com experiência em RC e um físico médico.

Figura 15 – Posicionamento do paciente com halo estereotáxico

Fonte: Serviço de Radiocirurgia – Hospital Lefort

Figura 16 – Posicionamento do paciente com máscara termoplástica

Fonte: Serviço de Radiocirurgia – Hospital Lefort

Todos os pacientes foram tratados com o acelerador linear Elekta Precise®, com micromultilâminas e sistema de planejamento estereotáxico Monaco®. Pacientes submetidos à radiocirurgia receberam dose de 1300 cGy e os submetidos à radioterapia estereotáxica 5040cGy.

4.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes do sexo masculino e feminino portadores de meningiomas de seio cavernoso com indicação de realização de radiocirugia ou radioterapia estereotáxica.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com idade menor que 18 anos e maior que 80 anos. Também foram excluídos pacientes com comorbidades psiquiátricas prévias, déficits cognitivos prévios ou identificados em exames de triagem (Montreal Cognitive Assessment, mini exame mental pacientes com pontuação menor que 70 na escala de Karnofsk), pacientes com escolaridade menor que 11 anos. Foram excluídos 5 pacientes que descontinuaram o seguimento e acompanhamento de testes cognitivos.

4.4 Materiais Empregados

Os pacientes foram avaliados através de testes clínicos cognitivos realizados para triagem de déficit cognitivo de diversas etiologias. Foram realizados testes de triagem (Montreal Cognitive Assessment) e testes para o seguimento (Trail Making Test, e Brief Visuoespatial Memory Test)[57,128,132] pré radioterapia ou radiocirurgia. Também foram realizados escala de qualidade de vida de Flanagan (EQVF) e escala de performance de Karnofsky (KPS) antes, após 1 anos e após 2 anos. Foram avaliados antes do procedimento e reavaliados após seis meses, 1 ano, 1 ano e seis meses e 2 anos.

4.5 Riscos e Benefícios

Os pacientes submetidos ao estudo não foram sujeitos a quaisquer tipos de risco, já que os testes não são invasivos e correspondem ao exame clínico cognitivo. Os pacientes foram beneficiados pelo acompanhamento com testes clínicos cognitivos, o que não é usual em pacientes submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica.

4.6 Descrição e Periodicidade dos Testes Cognitivos Aplicados aos Pacientes

O estudo foi prospectivo, observacional, longitudinal e analítico a partir da aplicação de testes cognitivos em pacientes portadores de meningiomas encefálicos, submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica em intervalos de 6 meses, 1 ano, e 1 ano e seis meses, 2 anos após a realização procedimento, com objetivo de avaliar possíveis déficits cognitivos (atenção após o procedimento). A pesquisa teve um N estimado de 60 pacientes (média estimada por trabalhos citados extensamente na bibliografia). Os testes neurocognitivos foram aplicados por uma neuropsicóloga com experiência em pesquisa clínica e na área de neurocirurgia e neuro-oncologia.[11–13]

Foram utilizados na pesquisa os seguintes testes, como nos trabalhos de Elias, Johnson e Steinvorth[52,53,58] (para maior triagem de déficits cognitivos adquiridos).

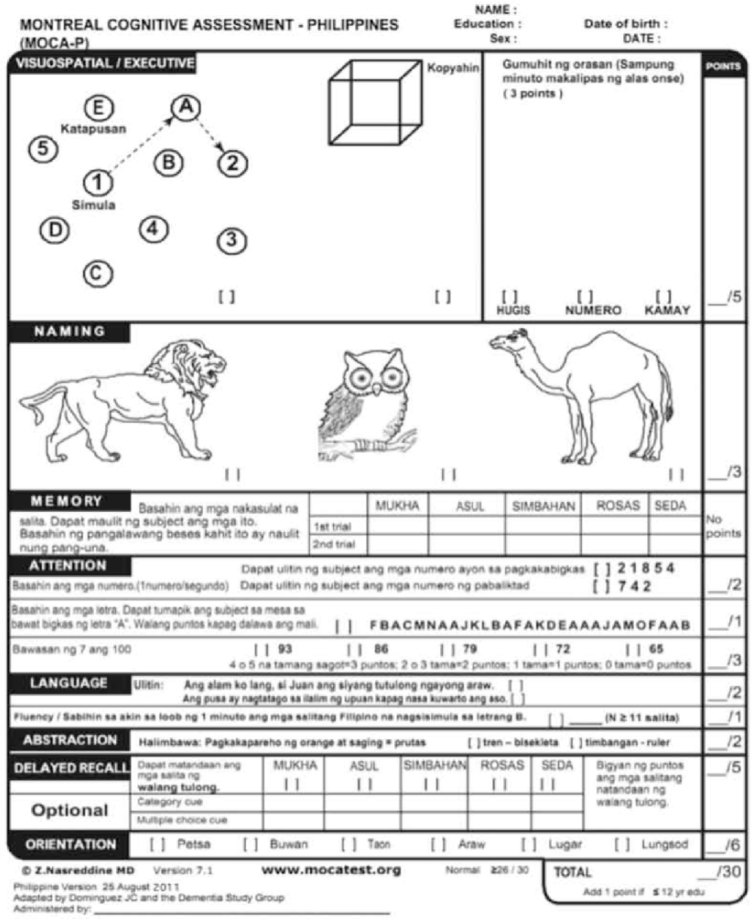
O Montreal Cognitive Assessment (MoCA): é um instrumento de rastreio cognitivo mais sensível que o Mini-Mental State Examination (MMSE) aos estádios mais ligeiros de declínio, nomeadamente ao déficit Cognitivo Leve (DCL), que frequentemente progride para Demência. O MoCA é constituído por um protocolo de uma página, cujo tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos, e por um manual onde são explicitadas as instruções para a

administração das provas e definido, de modo objetivo, o sistema de cotação do desempenho nos itens (figura 18). Com uma pontuação máxima de 30 (pontos), o MoCA avalia oito domínios cognitivos contemplando diversas tarefas em cada domínio. Foi utilizado para triagem e pacientes com pontuação menor que 26 foram excluídos da pesquisa.

Trail Making Test (Parte B) (TMT-B) avalia a Atenção Concentrada e Alternada. Envolve triagem visual. Na parte A o sujeito deve traçar linhas conectando consecutivamente círculos numerados numa sequência crescente O. Na parte B o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada (figura 19). Enquanto a primeira parte envolve busca visual simples e velocidade motora, a segunda parte demanda busca visual complexa em função da alternância de estímulos, envolvendo então desempenho das funções executivas.[133] Para o seguimento foi utilizado apenas o Trail making test B (TMT B). O teste em questão foi aplicado antes do procedimento e repetido no intervalo de 1 ano e 2 anos após os procedimentos.

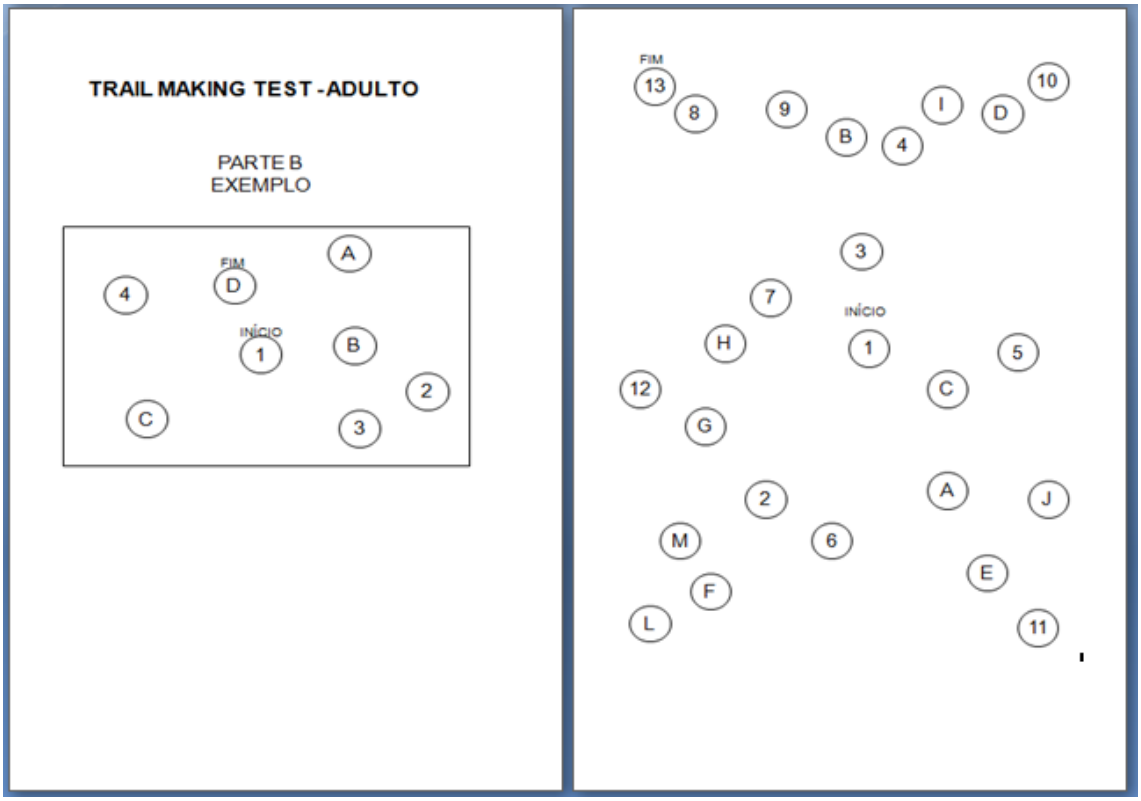
Brief Visuoespatial Memory Test – BVMT-R – Consiste numa folha de tamanho A4 contendo seis figuras geométricas simples (figura 20). A folha é apresentada por 10 segundos e retirada e o paciente deve reproduzir as imagens previamente vistas, levando-se em consideração a localização e forma. O procedimento repetido por três vezes e após 25 a 30 minutos realiza-se a evocação tardia. Em seguida é feito o reconhecimento, na qual são apresentadas 12 figuras individualmente e o paciente deve responder se a figura constava ou não na prancha inicial.[134] Houve randomização do teste BVMT para garantir que não ocorresse o efeito de aprendizagem. O teste foi aplicado com 6 e 18 meses após os procedimentos.

Figura 17 – Montreal Cognitive Assessment (MoCA)



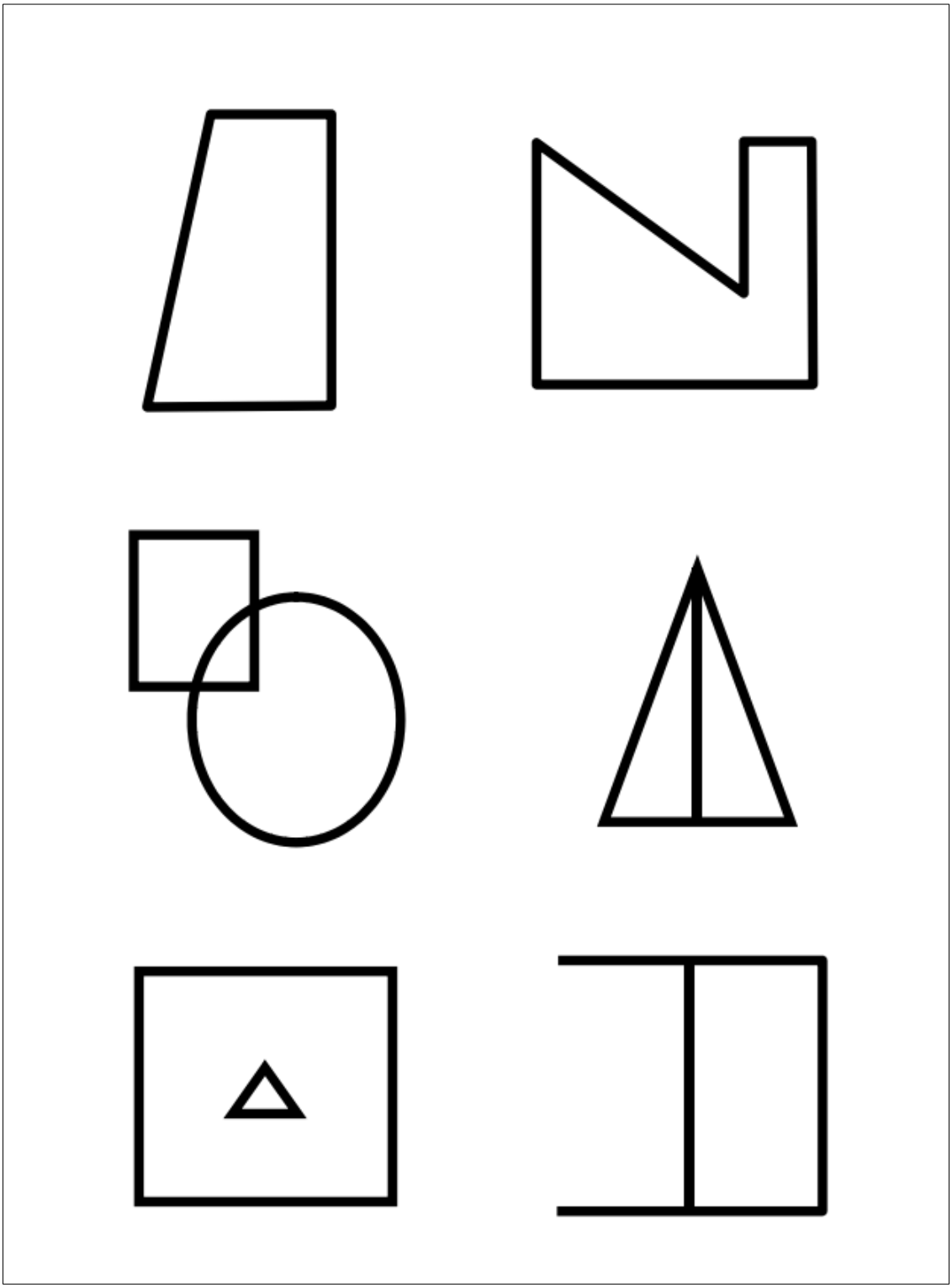
Fonte: Researchgate

Figura 18 – TMT-B



Fonte: Researchgate

Figura 19 – BVMT-R



Fonte: researchgate

4.7 Descrição e Periodicidade dos Testes de Qualidade de Vida

Pacientes serão acompanhados com testes de qualidade de vida antes do procedimento, após 1 ano e 2 anos da realização do procedimento.

Foram utilizados os seguintes testes:

A escala Karnofsky Performance Status (KPS) tem sido comumente usada para a avaliação geral de pacientes com câncer desde seu desenvolvimento em 1948 (figura 21).[135,136] Pacientes portadores de tumores com KPS variando de 60 a 100 são geralmente considerados aptos para receber o tratamento padrão do câncer ou para participar de ensaios clínicos.

A escala de qualidade de vida de Flanagan (EQVF) foi desenvolvida nos Estados Unidos durante a década de 1970 para medir a qualidade de vida em uma amostra aleatória de 3.000 adultos americanos usando uma técnica de entrevista. Em uma segunda etapa, Flanagan usou o instrumento para pesquisar um total de 3.000 pessoas, com idades entre 30, 50 e 70. Os resultados desta pesquisa nacional revelaram que a maioria das pessoas de ambos os sexos e nas três idades achavam que os itens eram importantes para elas. O EQVF original continha 15 itens que representam 5 domínios conceituais da qualidade de vida (QV): bem-estar físico e material, relacionamentos com outras pessoas, atividades sociais e cívicas, desenvolvimento pessoal e recreação (figura 22). Muitos desses instrumentos medem apenas aspectos relacionados à saúde da QV, como estado funcional, sintomas, processos de doença ou efeitos colaterais do tratamento. Como tal, eles são úteis como medidas de resultados de tratamento, mas podem não cobrir a ampla gama de domínios que são importantes para a vida de um indivíduo. A Escala de Qualidade de Vida Flanagan (QOLS) leva esse problema em consideração.[137–139]

Figura 20 – KPS

Tabela 4 – Escala de *performance* paliativa					
%	Deambulação	Atividade e evidência de doença	Autocuidado	Ingestão	Nível de consciência
100	Completa	Normal, sem evidência de doença	Completo	Normal	Completo
90	Completa	Normal, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
80	Completa	Com esforço, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho, alguma evidência de doença	Completo	Normal ou reduzida	Completo
60	Reduzida	Incapaz de realizar *hobbies*, doença significativa	Assistência ocasional	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
50	Sentado ou deitado	Incapacitado para qualquer trabalho, doença extensa	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
40	Acamado	*Idem*	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
30	Acamado	*Idem*	Dependência completa	Reduzida	Completo ou com períodos de confusão
20	Acamado	*Idem*	*Idem*	Ingestão limitada a colheradas	Completo ou com períodos de confusão
10	Acamado	*Idem*	*Idem*	Cuidados com a boca	Confuso ou em coma
0	Morte	-	-	-	-

Fonte: Researchgate

Figura 21 – EQVF

ANEXO I

Escala de Qualidade de vida de Flanagan - EQV

A escala EQVF busca avaliar a qualidade de vida utilizando as seguintes expressões lingüísticas:

☹ ←		☹		☺ →		☺
Muito Insatisfeito	**Insatisfeito**	**Pouco Insatisfeito**	**Indiferente**	**Pouco Satisfeito**	**Satisfeito**	**Muito Satisfeito**
1	2	3	4	5	6	7

Às expressões lingüísticas são atribuídos escores numa faixa de 1 a 7 pontos, conforme indicado acima. Responda cada um dos itens abaixo assinalando o escore que indica seu grau de satisfação em relação aos seguintes aspectos de sua vida:

☹ ←			☹		→ ☺	
Qual a sua satisfação em relação a:	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
01. Conforto material: casa, alimentação, situação financeira							
02. Saúde: fisicamente bem e vigoroso(a)							
03. Relacionamento com pais, irmãos e outros parentes: comunicação, visita e ajuda							
04. Constituir família: ter e criar filhos							
05. Relacionamento íntimo com esposo(a), namorado(a) ou outra pessoa relevante							
06. Amigos próximos: compartilhar interesses, atividades e opiniões							
07. Voluntariamente, ajudar e apoiar a outras pessoas							
08. Participação em associações e atividade de interesse público							
09. Aprendizagem: freqüentar outros cursos para conhecimento gerais							
10. Auto-conhecimento: reconhecer seus potenciais e limitações							
11. Trabalho (emprego ou em casa): atividade interessante, gratificante que vale a pena							
12. Comunicação criativa							
13. Participação em recreação ativa							
14. Ouvir música, assistir TV ou cinema, leitura ou outros entretenimentos							
15. Socialização: "fazer amigos"							

Utilize o verso desta folha, se desejar, para falar sobre **QUALIDADE DE VIDA PARA VOCÊ**: _____

Dimensões da escala de Flanagan

Dimensões da EQVF	**ITENS**
1. Bem estar físico e material	1 e 2
2. Relações com outras pessoas	3, 4, 5 e 6
3. Atividades sociais, comunitárias e cívicas	7 e 8
4. Desenvolvimento pessoal e realização	9, 10, 11 e 12
5. Recreação	13, 14 e 15

Fonte: Researchgate

4.8 Análise Estatística

O nível de significância adotado foi de 0,05.

Nesta análise estatística foram utilizados os softwares: SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20 for Windows (Prentice Hall, Chicago, EUA), Mintab 16 e Excel Office 2010.

4.8.1 Teste de Friedman

O Teste de Friedman é um teste não paramétrico para verificarmos se os tratamentos aplicados junto aos indivíduos surtiram efeito ou não. Esse teste é utilizado quando temos dados pareados e queremos comparar 3 ou mais variáveis simultaneamente. Além disto é um teste utilizado para variáveis quantitativas e/ou ordinais. O teste de Friedman é definido em base da seguinte hipótese:

$$\begin{cases} H_0 : \text{Os tratamento s não tem efeito.} \\ H_1 : \text{Existe alguma diferença.} \end{cases}$$

Para fazer o teste de Friedman, deve-se proceder do seguinte modo:

a) Calcular a estatística de teste

$$T = \frac{12}{bK(K+1)} \sum_{j=1}^{K} R_j^2 - 3b(K+1)$$

Onde:

b = tamanho da amostra;

K = número de tratamentos;

R_j = soma dos postos do tratamento j.

b) Obter da tabela Qui-quadrado, o valor χ_α^2 com (K-1) graus de liberdade tal que $P(\chi^2 > \chi_\alpha^2) = \alpha$

c) Se $T > \chi_\alpha^2$, rejeita-se H_0.

4.8.2 Teste de Wilcoxon

O Teste de Wilcoxon é um teste não paramétrico utilizado para verificarmos se o tratamento aplicado junto aos indivíduos surtiu efeito ou não. Esse teste não paramétrico é utilizado quando podemos determinar tanto a magnitude quanto a direção dos dados (como em nosso estudo) e queremos

comparar as variáveis duas a duas. O teste de Wilcoxon é definido em base da seguinte hipótese:

$$\begin{cases} H_0 : \text{Os tratamento s não tem efeito (não há diferença entre os grupos).} \\ H_1 : \text{Os tratamento s têm efeito (há diferença entre os grupos).} \end{cases}$$

Para fazer o teste de Wilcoxon, deve-se proceder do seguinte modo:

d) Para cada par, calcular $d_i = x_i - y_i$ (diferença entre os dois tratamentos);

e) Atribuir postos (p_i) ao valor absoluto destas diferenças. No caso de empate, atribuir a média dos postos empatados. (Não se atribui posto a diferenças iguais a zero);

f) Se $d_i < 0$, então o posto (p_i) assumirá o valor negativo, isto é, $-p_i$;

g) Obter J = número de observações com postos negativos;

h) Obter L = número de observações com postos positivos;

i) Obter T = soma dos postos com sinal menos freqüente;

j) Obter N = número de diferenças (p_i) diferentes de zero;

k) Calcular:

Para calcular o teste utilizamos a seguinte fórmula:

$$Z_{cal} = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T} \qquad \text{Onde: } \mu_T = \frac{N(N+1)}{4}$$

$$\sigma_T = \sqrt{\frac{N(N+1)(2N+1)}{24}}$$

Da mesma maneira devemos concluir que:

- Se $-Z_{\frac{\alpha}{2}} \leq Z_{cal} \leq Z_{\frac{\alpha}{2}}$, não se pode rejeitar H_0 , isto é, a um determinado risco α , dizemos que não existe diferença entre os grupos.
- Se $Z_{cal} > Z_{\frac{\alpha}{2}}$ ou $Z_{cal} < -Z_{\frac{\alpha}{2}}$, rejeita-se H_0 , concluindo-se, com risco α , que há diferença entre os dois grupos.

4.8.3 Teste de Mann-Whitney

O Teste de Mann-Whitney é um teste não paramétrico. Esse teste é usado quando temos amostras independentes e queremos comparar sempre duas-a-duas as variáveis. Assim, ele é composto pela seguinte hipótese:

$$\begin{cases} H_0 : \text{As duas amostras proveêm de uma única população} \\ H_1 : \text{As duas amostras são de populações diferentes} \end{cases}$$

Procedimento:

a) Ordenar todas as observações independentemente a qual amostra pertença e atribuir postos;

b) Obter

$P_1 = \text{soma dos postos das observações pertencentes ao grupo 1}$

$P_2 = \text{soma dos postos das observações pertencentes ao grupo 2}$

$$T = P_1 - \frac{n_1(n_1+1)}{2}$$

c) Calcular

$$T_0 = \frac{T - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

onde:

$n_1 = \text{tamanho da amostra 1}$

$n_2 = \text{tamanho da amostra 2}$

d) Obter na tabela normal padrão, o valor $Z_{\alpha/2}$ tal que $P(Z > Z_{\alpha/2}) = \frac{\alpha}{2}$

e $P(Z < -Z_{\alpha/2}) = \frac{\alpha}{2}$

e) Se $T_0 > Z_{\alpha/2}$ ou $T_0 < -Z_{\alpha/2}$, rejeite H_0

4.8.4 Teste de Qui-Quadrado

O Teste Qui-Quadrado para Independência é um teste utilizado para se verificar se duas variáveis e seus níveis possuem ou não uma dependência (associação) estatística. O teste é definido nas seguintes hipóteses:

$$\begin{cases} H_0 : \text{as variáveis são independentes, ou as variáveis não estão associadas.} \\ H_1 : \text{as variáveis são dependentes, ou as variáveis estão associadas.} \end{cases}$$

Temos que calcular o valor do Teste Qui-Quadrado, que é definido pela seguinte fórmula:

$\chi^2_{cal} = \sum_{i=1}^{L}\sum_{j=1}^{C} \frac{(Fo_{ij} - Fe_{ij})^2}{Fe_{ij}}$, definindo $Fe_{ij} = \frac{(\text{soma da linha i})(\text{soma da coluna j})}{(\text{total de observações})}$

Onde:

Fe_{ij}: frequência esperada.

Fo_{ij}: frequência observada.

Assim, comparamos o valor do χ^2_{cal} com o $\chi^2_{(L-1)(C-1)}$ (tabelado), onde L é o número de linha da tabela e C é o número de colunas da mesma.

Da mesma maneira devemos concluir que:

- Se $\chi^2_{cal} < \chi^2_{(L-1)(C-1)}$, não se pode rejeitar H_0, isto é, não se pode dizer que as variáveis sejam dependentes, logo, elas serão independentes.
- Se $\chi^2_{cal} > \chi^2_{(L-1)(C-1)}$, rejeita-se H_0, concluindo-se com risco α, que as variáveis são dependentes, ou estão associadas

4.8.5 Intervalo de Confiança para Média

O intervalo de confiança para a Média é uma técnica utilizada quando queremos ver o quanto a média pode variar numa determinada probabilidade de confiança. Essa técnica é descrita da seguinte maneira:

$$P\left(\bar{x} - Z_{\alpha/2}\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + Z_{\alpha/2}\frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right) = 1 - \alpha$$

Onde:

$\bar{x}$ = média amostral;

$Z_{\alpha/2}$ = percentil da distribuição normal;

σ = variância amostral (estatística não viciada da variância populacional);

μ = média populacional;

α = nível de significância.

4.8.6 P-valor

Lembramos que o resultado de cada comparação possui uma estatística chamada de p-valor**.** Esta estatística é que nos ajuda a concluir sobre o teste realizado. Caso esse valor seja maior que o nível de significância adotado (erro ou α), concluímos portanto que a H_0 (a hipótese nula) é a hipótese verdadeira, caso contrário ficamos com H_1, a hipótese alternativa.

4.9 Aspectos Éticos, Riscos e Benefícios

O projeto foi aprovado pela plataforma Brasil e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ-HCFMUSP) número 5160.

É importante ressaltar que o sigilo será mantido.

Todos os pacientes e voluntários tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deverão dar seu consentimento por escrito (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – Modelo Capepesq)

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Descrição Geral da Amostra

Apresentamos na **Tabela 3** e **Gráfico 1** a distribuição geral dos pacientes quanto aos grupos e temos que pouco mais da metade, 54.4%, era do grupo RTE e 45.6% do grupo RC.

Nas tabelas **Tabela 4** e **Tabela 5** e **Gráfico 2** apresentamos as medidas resumo para as características dos pacientes e no **Gráfico 3** um histograma e boxplot para a Idade e volume. Por eles temos que:

Sexo: 75.4% dos participantes foram do sexo feminino e 24.6% do masculino

Localização: pouco mais da metade, 54.4% foram no Seio cavernoso, seguido de Ângulo ponto cerebelar com 38.6% e Parasselar com 7.0%.

Dominância: a grande maioria, 87.7%, eram destros e somente 12.3% canhotos.

Idade: a média de Idade foi de 56.2 anos com desvio padrão de 13.5 anos, com os participantes variando de 26 a 77 anos.

Volume: a média foi de 6.14 com desvio padrão de 9.58, com os participantes variando de 0.08 a 47.52.

Tabela 3 – Distribuição dos participantes em análise

Grupo	N	%
RC	26	45,6%
RTE	31	54,4%
Total	57	100,0%

Fonte: acervo do autor

Tabela 4 – Frequência (Percentuais) e Média s ± Desvio Padrão para as características dos pacientes

Característica	Nível	Medida
Sexo	Feminino	43 (75,4%)
	Masculino	14 (24,6%)
Localização	Ângulo ponto cerebelar	22 (38,6%)
	Parasselar	4 (7,0%)
	Seio cavernoso	31 (54,4%)
Escolaridade	7 a 11 anos	33 (58,9%)
	12 ou mais anos	23 (41,1%)
Dominância	Canhoto	7 (12,3%)
	Destro	50 (87,7%)
Idade		56,2 ± 13,5
Volume		6,1 ± 9,6

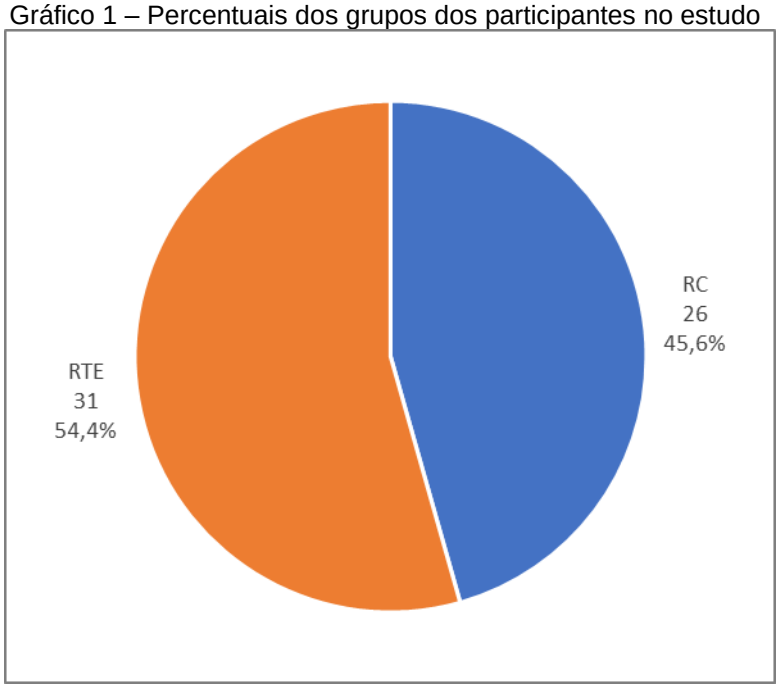
Fonte: acervo do autor

Tabela 5 – Medidas resumo para as idades e tamanho

Medidas	Idade	Tamanho
Média	56,3	6,14
Desvio padrão	13,5	9,58
Mínimo	26	0,08
Q1	45	1,21
Mediana	59	2,88
Q3	65	5,91
Máximo	77	47,52

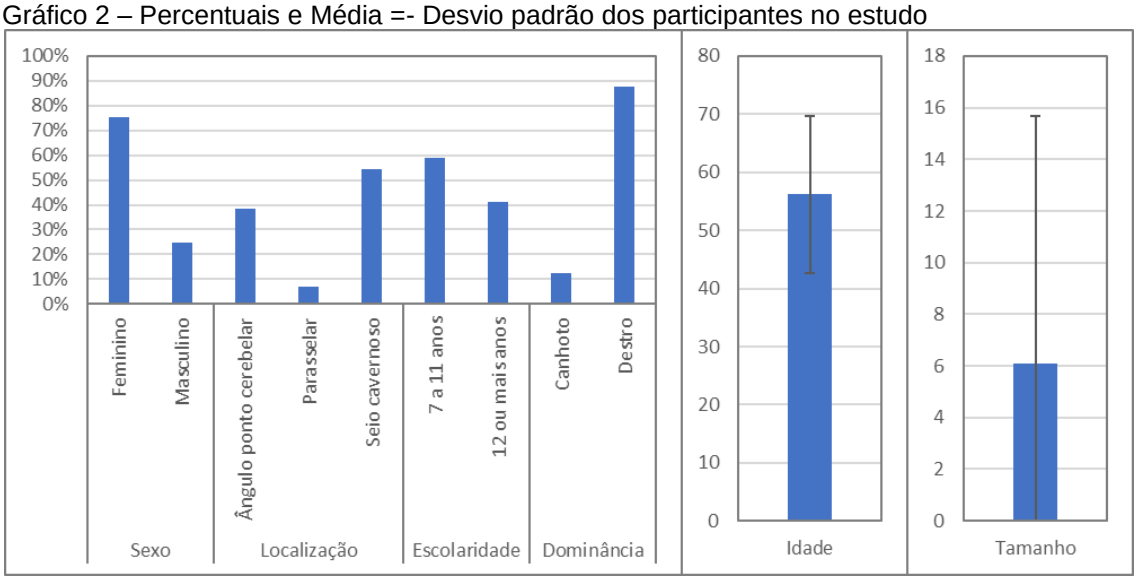
Fonte: acervo do autor

Gráfico 1 – Percentuais dos grupos dos participantes no estudo



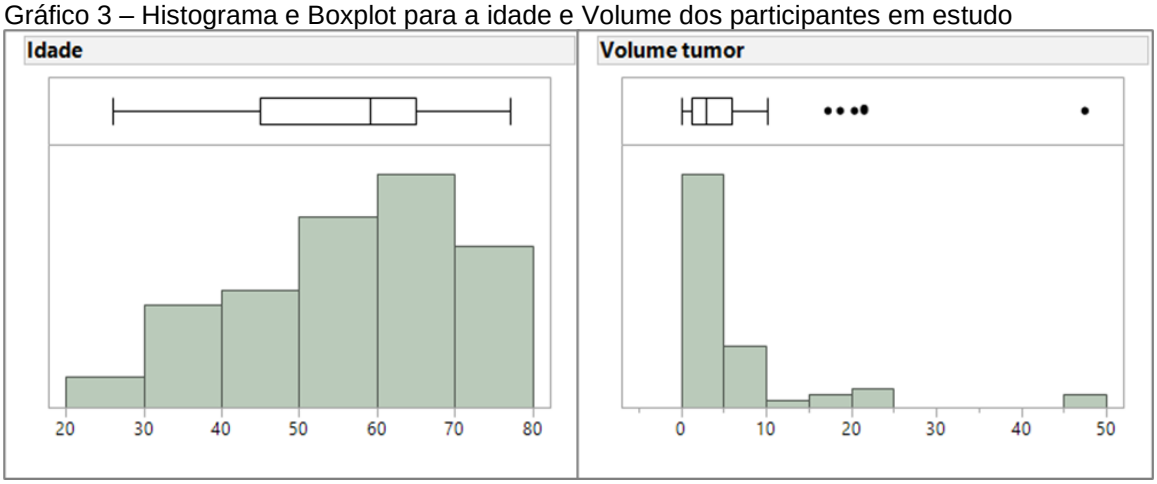
Fonte: acervo do autor

Gráfico 2 – Percentuais e Média =- Desvio padrão dos participantes no estudo



Fonte: acervo do autor

Gráfico 3 – Histograma e Boxplot para a idade e Volume dos participantes em estudo



Fonte: Acervo do autor

5.2 Características Demográficas por Grupo

Apresentamos na **Tabela 6** e **Gráfico 4** a distribuição dos participantes por Sexo, Localização e Escolaridade e na **Tabela 7** e **Gráfico 5** a distribuição da Idade e Volume.

Para avaliar se a diferença entre os grupos foi ou não significativa, utilizamos para a comparação dos percentuais o *teste Exato de Fisher* e para a comparação entre as idades e volumes o *teste não-paramétrico de Wilcoxon.* Apresentamos nas tabelas os valores dos p- values. Por eles temos que:

Sexo: notamos uma pequena diferença entre os dois grupos com o RTE com um pouco mais de mulheres, mas a diferença não foi significativa (p-value = 0.7640)

Localização: notamos certas diferenças entre os grupos, com o RTE com um percentual um pouco maior de Seio Cavernoso que no RC, mas a diferença não foi significativa (p-value = 0.5500)

Dominância: notamos as prevalências próximas nos dois grupos, RC com 88.5% de destros e RTE com 7.1%, sendo a diferença não significativa (p-value = 1,0000).

Idade: notamos pouca diferença entre as médias e medianas dos dois grupos com o RC um pouco mais elevado, mas a diferença não foi significativa (p-value = 0.9043).

Volume: notamos certa diferença entre as médias e medianas dos dois grupos com o RC um pouco mais baixo, mas a diferença não foi significativa (p-value = 0.5162

Tabela 6 – Frequências e Percentuais dos participantes por grupo

		RC		RTE		Total		
Característica	**Nível**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**p-value**
Sexo	Feminino	19	73,1%	24	77,4%	43	75,4%	0,7640
	Masculino	7	26,9%	7	22,6%	14	24,6%	
Localização	Ângulo ponto cerebelar	12	46,2%	10	32,3%	22	38,6%	0,5500
	Parasselar	2	7,7%	2	6,5%	4	7,0%	
	Seio cavernoso	12	46,2%	19	61,3%	31	54,4%	
Escolaridade	7 a 11 anos	20	76,9%	13	43,3%	33	58,9%	0,0149
	12 ou mais anos	6	23,1%	17	56,7%	23	41,1%	
Dominância	Canhoto	3	11,5%	4	12,9%	7	12,3%	1,0000
	Destro	23	88,5%	27	87,1%	50	87,7%	

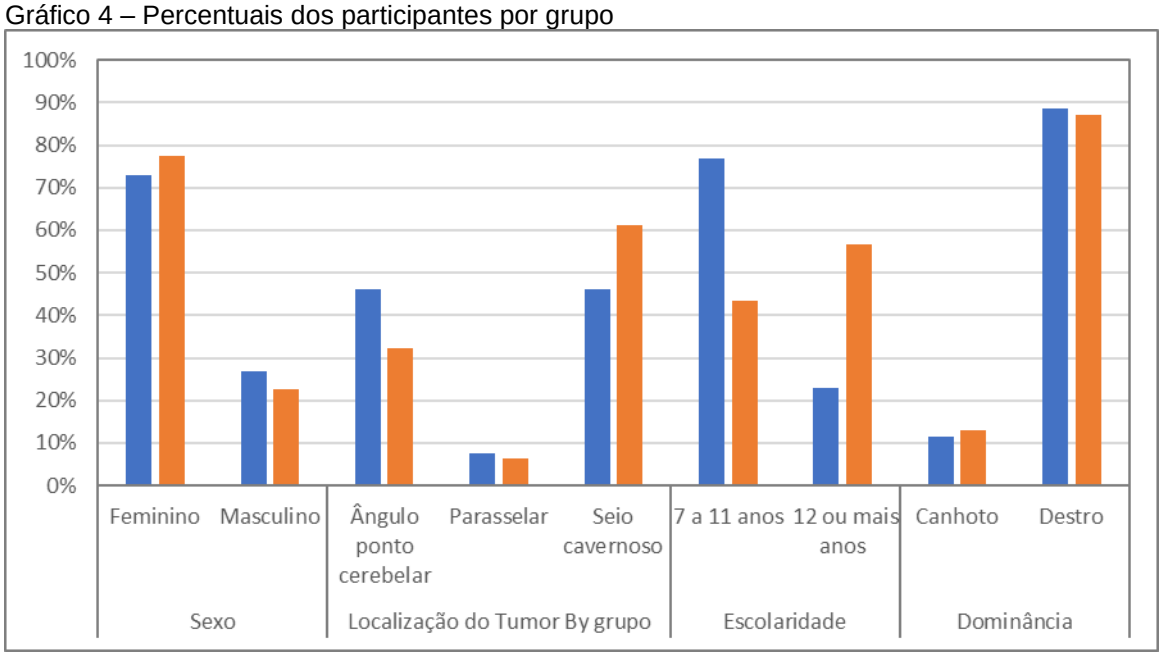
Fonte: acervo do autor

Tabela 7 – Medidas resumo dos participantes por Grupo

Medida	**Grupo**	**Média**	**DP**	**Mínimo**	**Q1**	**Mediana**	**Q3**	**Máximo**	**p-value**
Idade	RC	55,8	13,7	26	44,5	60	63,5	77	0,9043
	RTE	56,6	13,5	30	47	57	66	76	
Volume	RC	5,9	9,9	0,1	1,2	2,0	7,2	47,5	0,5162
	RTE	6,3	9,4	0,5	1,1	4,2	5,1	47,5	

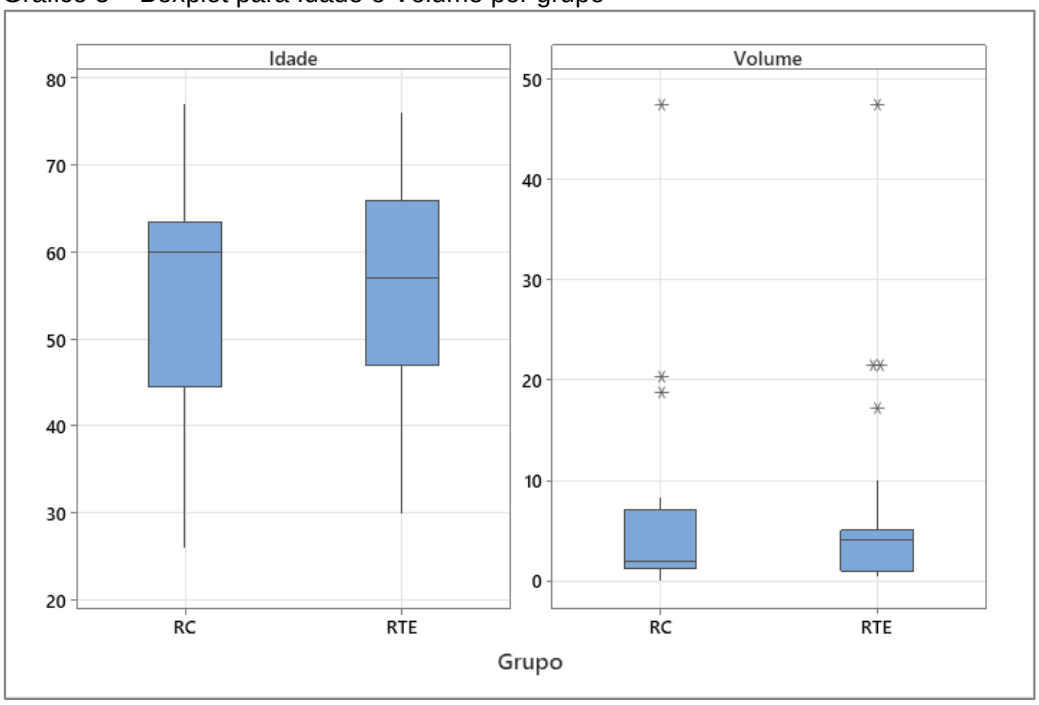
Fonte: acervo do autor

Gráfico 4 – Percentuais dos participantes por grupo



Fonte: acervo do autor

Gráfico 5 – Boxplot para Idade e Volume por grupo



Fonte: acervo do autor

5.3 Avaliação da Evolução Entre os Momentos

Vamos agora avaliar a evolução dos resultados das medidas. Apresentaremos separadamente a evolução para as medidas contínuas e depois para as medidas atributo.

5.3.1 Medidas contínuas

Apresentamos nas tabelas **Tabela 8** e **Tabela 9** e **Gráfico 6** e **Gráfico 7** as medidas resumo e a distribuição dos resultados gerais das médias TMTB, EQVF, BVMTR1, BVMTR2 e KPS.

Como primeiro resultado, tivemos que a medida KPS se manteve idêntica para todos os pacientes nos três momentos de avaliação e por isso não iremos avaliá-la ao longo do tempo e faremos somente a comparação entre os dois grupos.

Para a análise de comparação entre os grupos e ao longo dos momentos, utilizaremos uma *Análise de Variância de Modelos Mistos (ANOVA mixed models)* a qual considera que o mesmo paciente foi avaliado várias vezes. Os resultados são apresentados nas tabelas **Tabela 10** a **Tabela 11** e quando tivemos diferenças significativas, utilizamos o *Método de Comparações Múltiplas de Tukey* para comparar as médias duas a duas (**Tabelas 12** e **13**).

Para checar a adequabilidade do modelo, fizemos a análise dos resíduos para verificar se estes seguiam um padrão de distribuição normal e apresentamos os gráficos de avaliação no **Gráfico 8** e pela análise dos resultados, principalmente do gráfico de Probabilidade Normal, concluímos que os dados se adequam ao modelo.

Na **Tabela 8** apresentamos também os p-values de comparação entre os dois grupos em cada um dos momentos de forma separada com o resultado do *teste não-paramétrico de Wilcoxon,* mas recomendamos o uso das conclusões

da ANOVA mixed model / Tukey, devido a esses controlarem o erro total da análise.

Pelos resultados podemos comentar que:

TMTB: notamos nos dois grupos uma diferença muito pequena entre eles e ao longo do tempo. Pela ANOVA, tivemos que a interação não foi significativa (p-value = 0,4773) indicando não haver diferença significativa na evolução entre os dois grupos. Idade, Volume e Dominância não se apresentaram significativos (p-values > 0,05). Houve diferença significativa entre os Momentos (p-value = 0.0100) e por Tukey tivemos que a diferença significativa foi entre o momento anterior e após 2 anos.

- EQVF: notamos uma certa diferença entre o comportamento dos dois grupos com o RC apresentando certo aumento entre antes e 1 ano e depois queda para 2 anos e o grupo RTE apresentando certa queda ao longo dos três momentos. Pela ANOVA, tivemos que a interação foi significativa (p-value = 0,0019) indicando haver diferença significativa na evolução entre os dois grupos. Volume e Dominância não se apresentaram significativos (p-values > 0,05), mas Idade foi significativa (p-value = 0.0047). Por Tukey tivemos que a diferença significativa foi somente entre o momento antes e 1 ano do RTE (todas as demais comparações não apresentaram diferença significativa)
- BVMTR1: notamos nos dois grupos uma grande queda entre Immediate e Delayed e mais queda para Recognition, mas o comportamento semelhante entre os dois grupos. Pela ANOVA, tivemos que a interação não foi significativa (p-value = 0,9576) indicando não haver diferença significativa na evolução entre os dois grupos. Dominância não foi significativa (p-value = 0.0737), mas Idade (p-values < 0,0001) e Volume (p-value = 0.0060) foram significativos. Houve diferença significativa entre os

Momentos (p-value < 0.0001) e por Tukey tivemos que a diferença significativa foi entre todos os momentos.

- BVMTR2: os resultados foram similares ao BVMTR1, onde notamos nos dois grupos uma grande queda entre Immediate e Delayed e mais queda para Recognition, mas o comportamento semelhante entre os dois grupos. Pela ANOVA, tivemos que a interação não foi significativa (p-value = 0,9576) indicando não haver diferença significativa na evolução entre os dois grupos. Idade (p-value < 0,0001), Volume (p-value = 0.0257) e Dominância (p-value = 0.0325) foram significativos. Houve diferença significativa entre os Momentos (p-value < 0.0001) e por Tukey tivemos que a diferença significativa foi entre todos os momentos.

Tabela 8 – Medidas resumo para as dimensões do NEO FFI

Medida	Momento	RC	RTE	p-value
TMTB	Pré	65,2 ± 2,8	65,1 ± 2,6	0,9483
	1 ano	65,2 ± 3,3	65,4 ± 2,8	0,8651
	2 anos	65,8 ± 3,1	65,5 ± 3,2	0,8717
EQVF	Pré	83,5 ± 9,5	83,4 ± 7,5	0,7662
	1 ano	84,7 ± 10,5	82,0 ± 7,4	0,2926
	2 anos	83,8 ± 10,2	81,8 ± 8,4	0,3774
BVMTR1	Immediate	23,3 ± 2,4	22,9 ± 2,5	0,5520
	Delayed	8,3 ± 1,4	8,1 ± 1,5	0,4900
	Recognition	4,3 ± 1,1	4,1 ± 0,9	0,2900
BVMTR2	Immediate	23,3 ± 2,1	22,5 ± 2,5	0,1724
	Delayed	8,2 ± 1,4	7,5 ± 1,6	0,0753
	Recognition	4,2 ± 0,8	4,3 ± 0,9	0,6242
KPS	Pré	97,7 ± 4,3	99,0 ± 3,0	0,1708
	1 ano	97,7 ± 4,3	99,0 ± 3,0	0,1708
	2 anos	97,7 ± 4,3	99,0 ± 3,0	0,1708

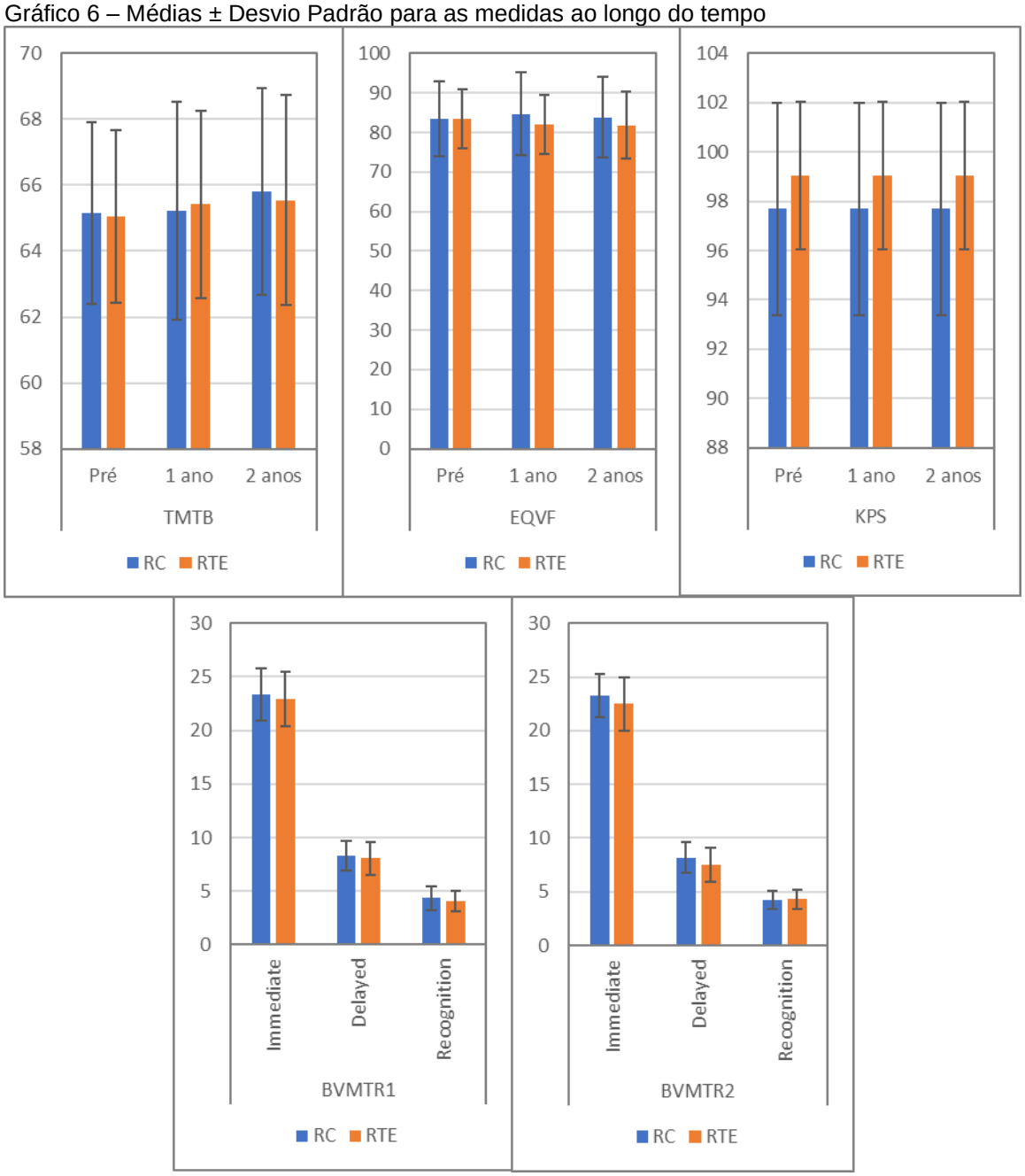
Fonte: acervo do autor

Tabela 9 – Medidas resumo para as dimensões do NEO FFI

Medida	Momento	Grupo	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
TMTB	Antes	RC	65,2	2,8	62,0	62,8	64,0	67,0	71,0
		RTE	65,1	2,6	62,0	63,0	65,0	66,0	71,0
	1 ano	RC	65,2	3,3	60,0	63,0	65,5	67,0	72,0
		RTE	65,4	2,8	62,0	63,0	65,0	67,0	72,0
	2 anos	RC	65,8	3,1	61,0	63,8	65,0	68,0	72,0
		RTE	65,5	3,2	61,0	63,0	65,0	67,0	72,0
EQVF	Antes	RC	83,5	9,5	64,0	76,0	87,0	89,5	100,0
		RTE	83,4	7,5	68,0	78,0	84,0	88,0	100,0
	1 ano	RC	84,7	10,5	70,0	73,8	87,0	92,0	100,0
		RTE	82,0	7,4	71,0	77,0	84,0	86,0	100,0
	2 anos	RC	83,8	10,2	67,0	73,0	85,5	92,3	98,0
		RTE	81,8	8,4	68,0	73,0	85,0	88,0	98,0
BVMTR1	Immediate	RC	23,3	2,4	20,0	22,0	22,0	26,0	28,0
		RTE	22,9	2,5	19,0	21,0	22,0	26,0	27,0
	Delayed	RC	8,3	1,4	6,0	7,0	9,0	9,3	10,0
		RTE	8,1	1,5	5,0	7,0	8,0	9,0	10,0
	Recognition	RC	4,3	1,1	2,0	4,0	5,0	5,0	6,0
		RTE	4,1	0,9	2,0	3,0	4,0	5,0	5,0
BVMTR2	Immediate	RC	23,3	2,1	20,0	21,0	24,0	25,0	26,0
		RTE	22,5	2,5	18,0	20,0	22,0	24,0	28,0
	Delayed	RC	8,2	1,4	5,0	7,8	9,0	9,0	10,0
		RTE	7,5	1,6	4,0	6,0	8,0	9,0	10,0
	Recognition	RC	4,2	0,8	3,0	3,0	4,0	5,0	5,0
		RTE	4,3	0,9	3,0	3,0	5,0	5,0	5,0
KPS	Antes	RC	97,7	4,3	90,0	97,5	100,0	100,0	100,0
		RTE	99,0	3,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	1 ano	RC	97,7	4,3	90,0	97,5	100,0	100,0	100,0
		RTE	99,0	3,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	2 anos	RC	97,7	4,3	90,0	97,5	100,0	100,0	100,0
		RTE	99,0	3,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0

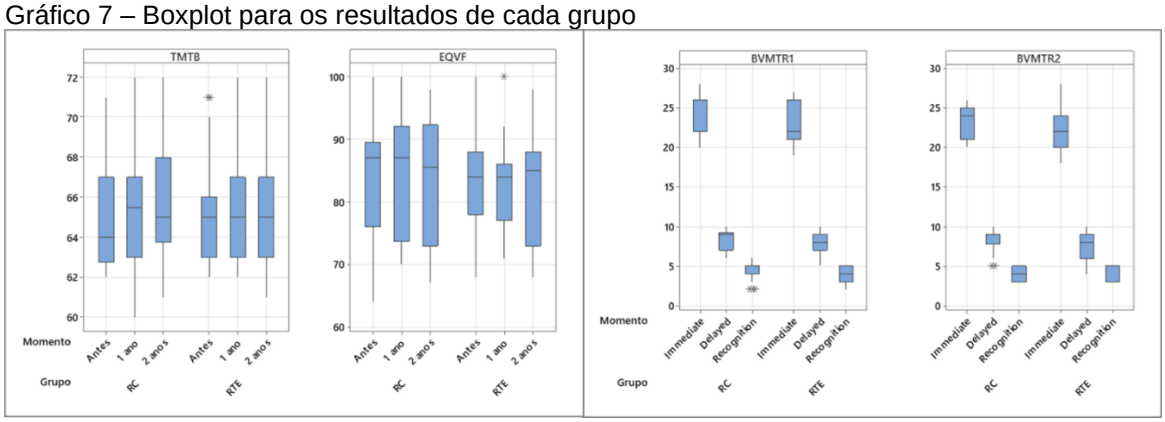
Fonte: acervo do autor

Gráfico 6 – Médias ± Desvio Padrão para as medidas ao longo do tempo



Fonte: acervo do autor

Gráfico 7 – Boxplot para os resultados de cada grupo



Fonte: acervo do autor

Tabela 10 – Tabela ANOVA mixed models para TMTB

Termo	GL Numerador	GL Denominador	Estatística F	p-value
Idade	1	52	0,67	0,4175
Volume	1	52	1,91	0,1730
Dominância	1	52	0,002	0,9685
Grupo	1	52	0,01	0,9041
Momento	2	110	4,80	0,0100
Grupo*Momento	2	110	0,74	0,4773

Fonte: acervo do autor

Tabela 11 – Tabela ANOVA mixed models para EQVF

Termo	GL Numerador	GL Denominador	Estatística F	p-value
Idade	1	52	8,71	0,0047
Volume	1	52	0,14	0,7068
Dominância	1	52	0,15	0,6961
Grupo	1	52	0,43	0,5171
Momento	2	110	1,69	0,1891
Grupo*Momento	2	110	6,64	0,0019

Fonte: acervo do autor

Tabela 12 – Tabela ANOVA mixed models para EQVF

Termo	GL Numerador	GL Denominador	Estatística F	p-value
Idade	1	52	155,12	<0,0001
Volume	1	52	8,19	0,0060
Dominância	1	52	3,33	0,0737
Grupo	1	52	1,33	0,2545
Momento	2	110	4243,96	<0,0001
Grupo*Momento	2	110	0,04	0,9576

Fonte: acervo do autor

Tabela 13 – Tabela ANOVA mixed models para BVMTR2

Termo	GL Numerador	GL Denominador	Estatística F	p-value
Idade	1	52	86,43	<0,0001
Volume	1	52	5,28	0,0257
Dominância	1	52	4,83	0,0325
Grupo	1	52	2,96	0,0911
Momento	2	110	4550,70	<0,0001
Grupo*Momento	2	110	2,62	0,0770

Fonte: acervo do autor

Tabela 14 – Comparações múltiplas para os momentos TMTB, BVMTR1 e BVMTR2

Momento 1	Momento 2	TMTB	BVMTR1	BVMTR2
Pré	1 ano	0,4765	<0,0001	<0,0001
Pré	2 anos	0,0075	<0,0001	<0,0001
1 ano	2 anos	0,1421	<0,0001	<0,0001

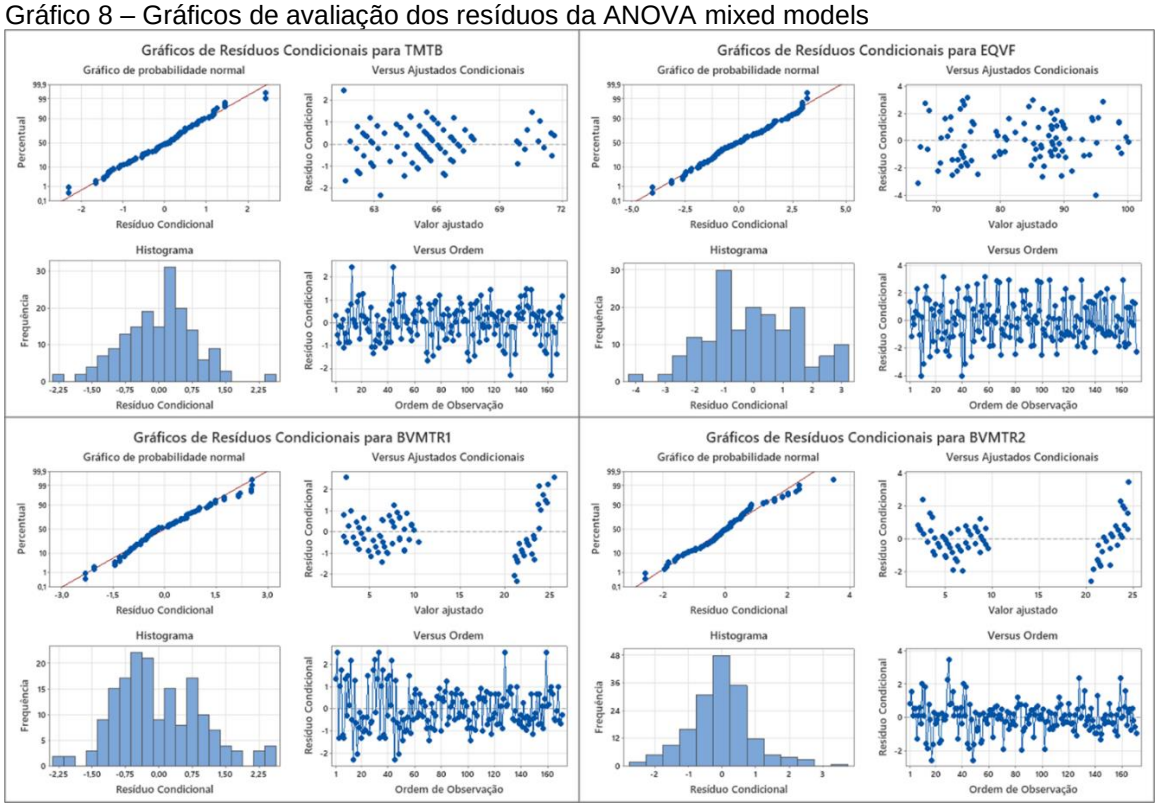
Fonte: acervo do autor

Tabela 15 – Comparações múltiplas para os momentos e grupo EQVF

Grupo		RC			RTE	
	Momento	Pré	1 ano	2 anos	Pré	1 ano
RC	1 ano	0,2991				
	2 anos	0,9923	0,6555			
RTE	Pré	1,0000	0,9946	1,0000		
	1 ano	0,9855	0,8656	0,9680	0,0492	
	2 anos	0,9775	0,8343	0,9546	0,0194	0,9995

Fonte: acervo do autor

Gráfico 8 – Gráficos de avaliação dos resíduos da ANOVA mixed models



Fonte: acervo do autor

5.4 Medidas Atributo

Apresentamos na **Tabela 16 e 17 e no Gráfico 9** as distribuições dos grupos das medidas TMTB, BVMTR1 e BVMTR2 entre os grupos ao longo dos momentos.

Para avaliar se houve diferença significativa entre os percentuais dos dois grupos em cada momento de cada medida, utilizamos o *teste Exato do Fisher* e para avaliar a evolução entre cada momentos dentro de cada grupo utilizamos o *teste de McNemar* o qual considera que o mesmo paciente foi avaliado mais de uma vez.

Pelos resultados podemos notar que:

- Entre os grupos:
  - No geral observamos diferença significativa somente para BVMTR1 em Recognition (p-value = 0.0166)

- Ao longo dos momentos
  - TMTB: em cada um dos dois grupos os resultados foram idênticos, com nenhum paciente mudando de resultado ao longo dos momentos.
  - BVMTR1 – RC: tivemos resultado idêntico entre os momentos Immediate e Delayed. Para Recognition tivemos diferença significativa para os outros dois momentos (p-value = 0.0001) com um aumento do percentual de Abaixo.
  - BVMTR1 – RTE: tivemos entre os momentos Immediate e Delayed um pequeno aumento do percentual de Abaixo, mas a diferença entre eles não foi significativa (p-value = 0.0833). Para Recognition tivemos um aumento maior diferença significativa de Abaixo e a diferença foi significativa par os outros dois momentos (p-value < 0.0001).
  - BVMTR2 – RC: tivemos entre os momentos Immediate e Delayed um pequeno aumento do percentual de Abaixo, mas a diferença entre eles não foi significativa (p-value = 0.1573). Para Recognition tivemos um aumento maior diferença significativa de Abaixo e a diferença foi significativa par os outros dois momentos (p-value < 0.0001).
  - BVMTR2 – RTE: tivemos entre os momentos Immediate e Delayed um aumento do percentual de Abaixo, sendo a diferença entre eles significativa (p-value = 0.0047). Para Recognition tivemos um aumento maior diferença significativa de Abaixo e a diferença foi significativa par os outros dois momentos (p-value < 0.0001).

Tabela 16 – Frequências e percentuais das medidas ao longo dos momentos por grupo

Medida	Momento	Valor	RC	RTE	Total	p-value
TMTB	Antes	Abaixo	4 (15,4%)	7 (22,6%)	11 (19,3%)	0,7375
		Normal	22 (84,6%)	24 (77,4%)	46 (80,7%)	
	1 ano	Abaixo	4 (15,4%)	7 (22,6%)	11 (19,3%)	0,7375
		Normal	22 (84,6%)	24 (77,4%)	46 (80,7%)	
	2 anos	Abaixo	4 (15,4%)	7 (22,6%)	11 (19,3%)	0,7375
		Normal	22 (84,6%)	24 (77,4%)	46 (80,7%)	
BVMTR1	Immediate	Abaixo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000
		Normal	26 (100,0%)	31 (100,0%)	57 (100,0%)	
	Delayed	Abaixo	0 (0,0%)	3 (9,7%)	3 (5,3%)	0,2425
		Normal	26 (100,0%)	28 (90,3%)	54 (94,7%)	
	Recognition	Abaixo	15 (57,7%)	27 (87,1%)	42 (73,7%)	0,0166
		Normal	11 (42,3%)	4 (12,9%)	15 (26,3%)	
BVMTR2	Immediate	Abaixo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000
		Normal	26 (100,0%)	31 (100,0%)	57 (100,0%)	
	Delayed	Abaixo	2 (7,7%)	8 (25,8%)	10 (17,5%)	0,0917
		Normal	24 (92,3%)	23 (74,2%)	47 (82,5%)	
	Recognition	Abaixo	20 (76,9%)	26 (83,9%)	46 (80,7%)	0,5244
		Normal	6 (23,1%)	5 (16,1%)	11 (19,3%)	

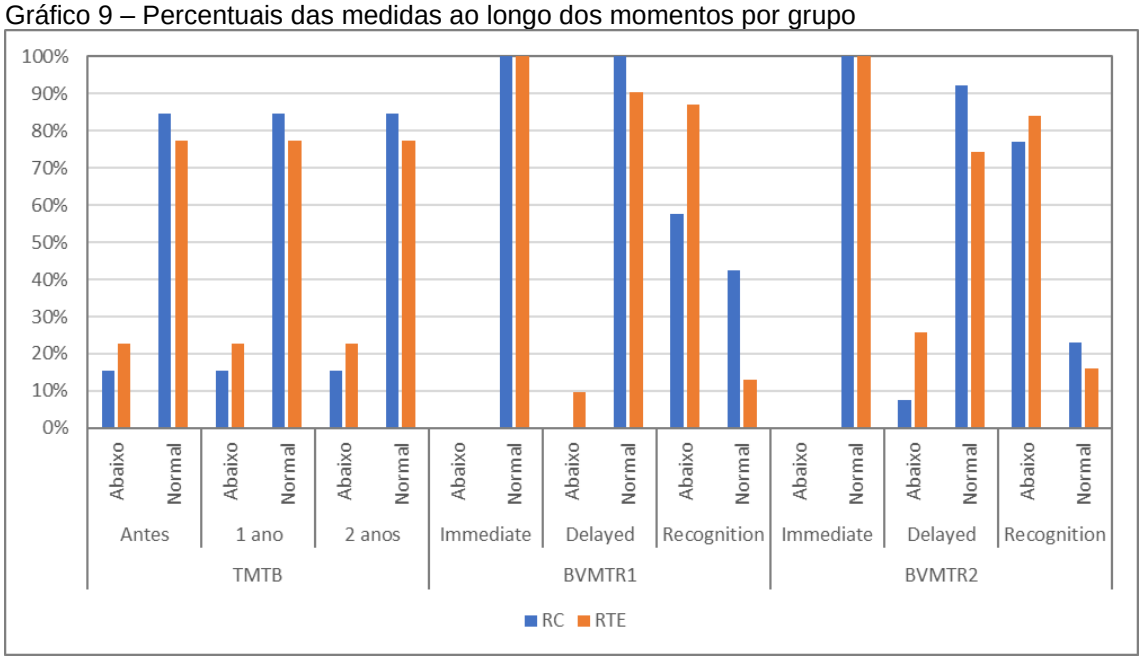
Fonte: acervo do autor

Tabela 17 – P-values dos testes de McNemar entre os momentos de cada grupo em separado

Medida	Momento 1	Momento 2	RC	RTE
TMTB	Antes	1 ano	1,0000	1,0000
	Antes	2 anos	1,0000	1,0000
	1 ano	2 anos	1,0000	1,0000
BVMTR1	Immediate	Delayed	1,0000	0,0833
	Immediate	Recognition	0,0001	<0,0001
	Delayed	Recognition	0,0001	<0,0001
BVMTR2	Immediate	Delayed	0,1573	0,0047
	Immediate	Recognition	<0,0001	<0,0001
	Delayed	Recognition	<0,0001	0,0001

Fonte: acervo do autor

Gráfico 9 – Percentuais das medidas ao longo dos momentos por grupo



Fonte: acervo do autor

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou pacientes portadores de meningiomas da base de crânio com idades entre 18 e 80 anos. Foram excluídos pacientes com comorbidades mentais ou cognitivas e pacientes em usos benzodiazepínicos. Também foram excluídos pacientes com escolaridade menor que 11 anos de estudo. Todos foram submetidos a testes de rastreio cognitivo (MoCA e Mini exame do estado mental), sendo excluídos aqueles que apresentavam prejuízo cógnito no resultado destes testes. Foram incluídos 62 pacientes portadores de meningiomas de base de crânio submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica no período de setembro de 2014 a dezembro de 2019, sendo 5 excluídos devido a descontinuidade no seguimento e 57 completaram todos os testes. Destes, 26 foram submetidos à radiocirurgia e 31 submeteram-se à radioterapia estereotáxica, sendo a escolha deste último procedimento em portadores de tumores próximos ao tronco cerebral, quiasma ou nervos ópticos.

Todos os pacientes foram tratados com o acelerador linear Elekta Precise®, com micromultilâminas e sistema de planejamento estereotáxico Monaco®. Pacientes submetidos à radiocirurgia receberam dose de 1300 cGy e os submetidos à radioterapia estereotáxica 5040cGy. Foram excluídos 5 pacientes por interromper o seguimento.

O planejamento de todos os pacientes foi realizado pelo sistema de neuronavegação estereotáxico Monaco®. Todas as estruturas adjacentes potencialmente vulneráveis (como tronco cerebral, cerebelo, nervo óptico) bem como as lesões tumorais foram contornados em uma TC planejada (Siemens Somatom Plus) e em um conjunto definido de séries de ressonância magnética compreendendo T1 com contraste aprimorado, ponderado em T2 e imagens FLAIR (Phillips MR-Scanner, 1.5T) registradas na TC de planejamento. O contorno foi realizado por neurocirurgiões com experiência e especialistas em radiocirurgia e neuronavegação. Para os pacientes tratados com RC, a cabeça do paciente foi imobilizada sob anestesia local em uma estrutura estereotáxica do tipo Riechert-Mundinger (figura 15). Os pacientes que realizaram radioterapia

estereotáxica tiveram as cabeças imobilizadas com termoplástico fremeless (figura 16). O plano final e dose de irradiação dos pacientes forma avaliados em uma reunião conjunta e com o consenso interdisciplinar entre o neurocirurgião estereotáxico, um radioterapeuta com experiência em RC e um físico médico.

Com relação à distribuição por sexo, temos 75.4% dos participantes do sexo feminino e 24.6% do masculino. Quanto à localização anatômica dos tumores, pouco mais da metade, 54.4% foram no seio cavernoso, seguido de ângulo ponto cerebelar com 38.6% e parasselares com 7.0%. A grande maioria, 87.7% (88,5 no grupo de radioterapia e 87,1 no grupo de radiocirurgia), eram destros e somente 12.3% canhotos. A média etária foi de 56.2 anos com desvio padrão de 13.5 anos, com os participantes variando de 26 a 77 anos. O volume médio dos tumores foi de 6.14 com desvio padrão de 9.58, com os participantes variando de 0.08 a 47.52.

Os pacientes foram avaliados por de testes cognitivos realizados para triagem de déficit cognitivo de diversas etiologias. Foram realizados testes de triagem (Montreal Cognitive Assessment) antes do procedimento e testes para o seguimento (Trail Making Test) pré radioterapia ou radiocirurgia e após 1 ano e 2 anos dos procedimentos e Também foram realizados escala de qualidade de vida de Flanagan (EQVF) e escala de performance de Karnofsky (KPS) antes, após 1 anos e após 2 anos. Os pacientes foram avaliados antes do procedimento e reavaliados após seis meses, 1 ano, 1 ano e seis meses e 2 anos.

Os resultados demonstram que tanto a RC quanto a RTE são métodos eficazes e seguros para o tratamento de meningiomas da base de crânio. Todos os pacientes apresentaram controle de crescimento tumoral. 8 pacientes apresentaram sintomas como cefaleia, vertigem e vômitos logo após o procedimento (5 do grupo de radiocirurgia e 3 do grupo de radioterapia). Apenas 3 pacientes do grupo RC e 6 do grupo de RTE tinham alterações em sua campimetria incialmente (todos com meningiomas localizados próximos ao nervo óptico) e nenhum apresentou piora significativa em sua campimetria após os respectivos procedimentos. Nenhum dos pacientes apresentou crises epilépticas ou convulsões de quaisquer tipos.

Em relação à progressão tumoral, todos os pacientes apresentaram estabilidade do volume tumoral e em nenhum caso houve aumento do volume tumoral.

Com relação ao acompanhamento e resultados dos testes cognitivos, não se observa diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo de RC e RTE em relação ao resultado do TMT-B antes do procedimento, 1 ano e 2 anos após o mesmo. Também não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo de RC e RTE em relação aos resultados do BVMT-R após 6 meses e 18 meses após os procedimentos

Os pacientes submetidos à RC ou RTE não apresentaram diferença estatística significativa quanto à qualidade de vida e performance, em relação ao resultado de EQVF e KPS mensurados após 1 ano e 2 anos após os procedimentos.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que tanto a RC quanto a RTE são métodos eficazes e seguros para o tratamento de meningiomas da base de crânio. Os pacientes acompanhados apresentaram mínimos sintomas e apenas 3 pacientes do grupo RC e 6 do grupo de RTE tinham alterações em sua campimetria incialmente (todos com meningiomas localizados próximos ao nervo óptico) e nenhum apresentou piora significativa em sua campimetria após os respectivos procedimentos. Nenhum dos pacientes apresentou crises epilépticas ou convulsões de quaisquer tipos.

Em relação à progressão tumoral, todos os pacientes apresentaram estabilidade do volume tumoral e em nenhum caso houve aumento do volume tumoral.

Com relação ao segmento dos testes cognitivos, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo de RC e RTE em relação ao resultado do TMT-B antes do procedimento, 1 ano e 2 anos após o mesmo. Também não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo de RC e RTE em relação aos resultados do BVMT-R após 6 meses e 18 meses após os procedimentos

Com relação à qualidade de vida e performance, não houve diferença estatística significativa entre os pacientes submetidos à RC ou RTE em relação ao resultado de EQVF e KPS mensurados após 1 ano e 2 anos após os procedimentos.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153-171. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.01.010

2. Achey RL, Gittleman H, Schroer J, Khanna V, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Nonmalignant and malignant meningioma incidence and survival in the elderly, 2005-2015, using the Central Brain Tumor Registry of the United States. *Neuro Oncol*. 2019;21(3):380-391. doi:10.1093/neuonc/noy162

3. Van Nieuwenhuizen D, Ambachtsheer N, Heimans JJ, Reijneveld JC, Peerdeman SM, Klein M. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients with radiologically suspected meningiomas. *J Neurooncol*. 2013;113(3):433-440. doi:10.1007/S11060-013-1132-4

4. Schneider M, Güresir Á, Borger V, et al. Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: factors influencing seizure outcome after meningioma surgery. *J Neurosurg*. 2019;133(6):1655-1661. doi:10.3171/2019.7.JNS19455

5. Nassiri F, Price B, Shehab A, et al. Life after surgical resection of a meningioma: a prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl 1):I32-I43. doi:10.1093/NEUONC/NOY152

6. Meskal I, Gehring K, van der Linden SD, Rutten GJM, Sitskoorn MM. Cognitive improvement in meningioma patients after surgery: clinical relevance of computerized testing. *J Neurooncol*. 2015;121(3):617-625. doi:10.1007/S11060-014-1679-8

7. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AAF. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):665-672. doi:10.3171/JNS.1989.71.5.0665

8. Johnson MD, Abu-Farsakh S. Clinicopathologic features of incidental meningiomas: A review of the literature and the University of Rochester autopsy experience. *Clin Neuropathol*. 2019;38(3):118-121. doi:10.5414/NP301160

9. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2018;64(1):5-14. doi:10.1016/J.NEUCHI.2014.05.006

10. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. 2015;122(January):4-23. doi:10.3171/2014.7.JNS131644.Disclosure

11. Cohen-Inbar O, Lee C chia, Sheehan JP. The Contemporary Role of

Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(2):215-228. doi:10.1016/J.NEC.2015.11.006

12. Kaul D, Budach V, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H. Meningioma of the skull base : Long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy Méningiomes de la base du crâne : résultats à long terme de la radiothérapie stéréotaxique guidée par l ' image. *Cancer / Radiother*. 2014;18(8):730-735. doi:10.1016/j.canrad.2014.07.159

13. Stereotactic F, Han J, Girvigian MR, et al. O RIGINAL A RTICLE A Comparative Study of Stereotactic Radiosurgery , Radiotherapy in the Treatment of Skull Base Meningioma. 2014;37(3):255-260. doi:10.1097/COC.0b013e318271b36a

14. Ruge MI, Tutunji J, Rueß D, et al. Stereotactic radiosurgery for treating meningiomas eligible for complete resection. *Radiat Oncol*. 2021;16(1). doi:10.1186/S13014-021-01748-Y

15. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39. doi:10.1136/JNNP.20.1.22

16. Clinic M. Craniotomy for anterior cranial fossa meningiomas: historical overview. 2014;36(April):1-7.

17. McGregor JM, Sarkar A. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningiomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(4):677-688. doi:10.1016/J.OTC.2009.04.010

18. Gondar R, Patet G, Schaller K, Meling TR. Meningiomas and Cognitive Impairment after Treatment: A Systematic and Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8). doi:10.3390/CANCERS13081846

19. Abel TJ, Manzel K, Bruss J, Belfi AM, Iii MAH, Tranel D. The cognitive and behavioral effects of meningioma lesions involving the ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1568-1577. doi:10.3171/2015.5.JNS142788

20. Liouta E, Koutsarnakis C, Liakos F, Stranjalis G. Effects of intracranial meningioma location, size, and surgery on neurocognitive functions: a 3-year prospective study. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1578-1584. doi:10.3171/2015.6.JNS1549

21. Han J, Girvigian MR, Chen JCT, et al. A comparative study of stereotactic radiosurgery, hypofractionated, and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningioma. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(3):255-260. doi:10.1097/COC.0B013E318271B36A

22. Idder MARKDER, Brussel UZ, Brussel VU. SETUP ACCURACY OF THE

NOVALIS EXACTRAC 6DOF SYSTEM FOR FRAMELESS RADIOSURGERY. 2012;82(5):1627-1635. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.052

23. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, et al. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;52(1):55-64. doi:10.1097/00006123-200301000-00006

24. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. 2009;11. doi:10.1186/1748-717X-4-42

25. Jacob JT, Link MJ, Pollock BE. Role of Stereotactic Radiosurgery in Meningiomas and Vestibular Schwannomas. 2014. doi:10.1007/s11940-014-0308-3

26. Shelton C, Brackmann DE, House WF, Hitselberger WE. Middle fossa acoustic tumor surgery: results in 106 cases. *Laryngoscope*. 1989;99(4):405-408. doi:10.1288/00005537-198904000-00009

27. Van Loveren HR, Keller JT, El-Kalliny M, Scodary DJ, Tew JM. The Dolenc technique for cavernous sinus exploration (cadaveric prosection). Technical note. *J Neurosurg*. 1991;74(5):837-844. doi:10.3171/JNS.1991.74.5.0837

28. Haider S, Taphoorn MJB, Drummond KJ, Walbert T. Health-related quality of life in meningioma. *Neuro-oncology Adv*. 2021;3(1). doi:10.1093/NOAJNL/VDAB089

29. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn J. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas : complementing and controversial indications for neurosurgery , stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):1. doi:10.1186/1748-717X-7-226

30. Tauhata LA., Santos E. *Energia Nuclear e Suas Aplicações - Radiações Nucleares: Usos e Cuidados*. 2nd ed. Rio de Janeiro: CNEN; 1984.

31. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist: Seventh edition. *Radiobiol Radiol Seventh Ed*. March 2012:1-576.

32. Van der Kogel, Albert; Joiner M. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009.

33. Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ, Theele DP, Mickle JP. LINAC radiosurgery: an animal model. *J Neurosurg*. 1993;78(4):638-644. doi:10.3171/JNS.1993.78.4.0638

34. Mehta MP. The physical, biologic, and clinical basis of radiosurgery. *Curr Probl Cancer*. 1995;19(5):270-328. doi:10.1016/S0147-0272(06)80003-6

35. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery*. 1987;20(4):525-528. doi:10.1227/00006123-198704000-00003

36. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e383-e391. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

37. Pinzi V, Biagioli E, Roberto A, et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:122-134. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2017.03.005

38. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiat Oncol*. 2012;7(1). doi:10.1186/1748-717X-7-226

39. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol*. 2013;106(2):186-191. doi:10.1016/J.RADONC.2012.07.008

40. McRackan TR, Brackmann DE. Historical perspective on evolution in management of lateral skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(3):397-405. doi:10.1016/J.OTC.2015.02.002

41. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery : a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. 2011:1-17. doi:10.1007/s11060-010-0360-0

42. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015;122(1):4-23. doi:10.3171/2014.7.JNS131644

43. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(4):499-507. doi:10.1016/J.NEC.2013.05.006

44. Bourland JD, McCollough KP. Static field conformal stereotactic radiosurgery: physical techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(2):471-479. doi:10.1016/0360-3016(94)90074-4

45. Podgorsak EB, Olivier A, Pla M, Lefebvre PY, Hazel J. Dynamic stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(1):115-126. doi:10.1016/0360-3016(88)90059-4

46. Khuntia D, Tomé WA, Mehta MP. Radiation techniques in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):487-499. doi:10.1016/J.NURT.2009.04.009

47. Cardinale RM, Benedict SH, Wu Q, Zwicker RD, Gaballa HE, Mohan R. A comparison of three stereotactic radiotherapy techniques; ARCS vs. noncoplanar fixed fields vs. intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):431-436. doi:10.1016/S0360-3016(98)00206-5

48. Johnson WD, Loredo LN, Slater JD. Surgery and radiotherapy: complementary tools in the management of benign intracranial tumors. *Neurosurg Focus*. 2008;24(5). doi:10.3171/FOC/2008/24/5/E2

49. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):801-806. doi:10.1016/S0360-3016(03)00126-3

50. Hiyama H, Arai K, Izawa M, Takakura K. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med*. 2010;362(12):113-119. doi:10.1056/NEJMCT0806951

51. Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus*. 2009;27(6). doi:10.3171/2009.9.FOCUS09187

52. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE, et al. A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1147-1150. doi:10.1016/J.IJROBP.2009.12.056

53. Kano H, Kondziolka D, Yang HC, et al. Outcome predictors after gamma knife radiosurgery for recurrent trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1637-1644. doi:10.1227/NEU.0B013E3181FA098A

54. Koga T, Shin M, Saito N. Role of γ knife radiosurgery in neurosurgery: past and future perspectives. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):737-748. doi:10.2176/NMC.50.737

55. Lindquist C, Kihlström L, Hellstrand E. Functional neurosurgery--a future for the gamma knife? *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;57(1-2):72-81. doi:10.1159/000099557

56. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol*. 2011;103(1):1-17. doi:10.1007/S11060-010-0360-0

57. da Mota MMPE, Banhato EFC, da Silva KCA, Cupertino APFB. Triagem cognitiva: Comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas [Cognitive screening: comparisons between the mini-mental and the Trail-Making Test]. *Estud Psicol*. 2008;25(3):353-359. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci%7B_%7Darttext%7B&%7Dpid=S0103-166X2008000300004%7B&%7Dlang=pt.

58. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):845-851. doi:10.1016/J.IJROBP.2007.01.001

59. Ayadi M, Ginestet C, Gassa F, Claude L, Mazeron JJ. [Linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy]. *Bull Cancer*. 2010;97(7):791-806. doi:10.1684/BDC.2010.1144

60. Marchetti M, Sahgal A, de Salles AAF, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Noncavernous Sinus Benign Meningioma: International Stereotactic Radiosurgery Society Systematic Review, Meta-Analysis and Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2020;87(5):879-890. doi:10.1093/NEUROS/NYAA169

61. Jo KW, Kim CH, Kong DS, et al. Treatment modalities and outcomes for asymptomatic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(1):62-67. doi:10.1007/S00701-010-0841-0

62. Kim KH, Kang SJ, Choi JW, et al. Clinical and radiological outcomes of proactive Gamma Knife surgery for asymptomatic meningiomas compared with the natural course without intervention. *J Neurosurg*. 2018;130(5):1740-1749. doi:10.3171/2017.12.JNS171943

63. Salvetti DJ, Nagaraja TG, Levy C, Xu Z, Sheehan J. Gamma Knife surgery for the treatment of patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2013;119(2):487-493. doi:10.3171/2013.4.JNS121746

64. Gupta A, Xu Z, Cohen-Inbar O, et al. Treatment of Asymptomatic Meningioma With Gamma Knife Radiosurgery: Long-Term Follow-up With Volumetric Assessment and Clinical Outcome. *Neurosurgery*. 2019;85(5):E889-E899. doi:10.1093/NEUROS/NYZ126

65. van Roij J, Fransen H, van de Poll-Franse L, Zijlstra M, Raijmakers N. Measuring health-related quality of life in patients with advanced cancer: a systematic review of self-administered measurement instruments. *Qual Life Res*. 2018;27(8):1937-1955. doi:10.1007/S11136-018-1809-4

66. Bunevicius A. Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1). doi:10.1186/S12955-017-0665-1

67. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-343. doi:10.3109/07853890109002087

68. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21(2):271-292. doi:10.1016/S0167-6296(01)00130-8

69. Romero MM, Flood LS, Gasiewicz NK, Rovin R, Conklin S. Validation of the National Institutes of Health Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Survey as a Quality-of-Life Instrument for Patients with Malignant Brain Tumors and Their Caregivers. *Nurs Clin North Am*. 2015;50(4):679-690. doi:10.1016/J.CNUR.2015.07.009

70. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376. doi:10.1093/JNCI/85.5.365

71. Taphoorn MJB, Claassens L, Aaronson NK, et al. An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1033-1040. doi:10.1016/J.EJCA.2010.01.012

72. Lien K, Zeng L, Nguyen J, et al. FACT-Br for assessment of quality of life in patients receiving treatment for brain metastases: a literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(6):701-708. doi:10.1586/ERP.11.67

73. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas R V. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14(21):2161-2177. doi:10.2217/FON-2018-0006

74. Näslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS. Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(9):2155-2163. doi:10.1007/S00701-020-04244-6

75. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821-1828. doi:10.1056/NEJMOA070972

76. Wagner A, Shiban Y, Kammermeier V, et al. Quality of life and emotional burden after transnasal and transcranial anterior skull base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(12):2527-2537. doi:10.1007/S00701-019-04062-5

77. Miao Y, Lu X, Qiu Y, Jiang J, Lin Y. A multivariate analysis of prognostic factors for health-related quality of life in patients with surgically managed meningioma. *J Clin Neurosci*. 2010;17(4):446-449. doi:10.1016/J.JOCN.2009.07.111

78. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg Rev*. 2019;42(1):163-173. doi:10.1007/S10143-018-0976-7

79. Magill ST, Lee DS, Yen AJ, et al. Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2018;130(3):876-883. doi:10.3171/2017.11.JNS172278

80. Karsy M, Jensen MR, Guan J, Ravindra VM, Bisson EF, Couldwell WT. EQ-5D Quality-of-Life Analysis and Cost-Effectiveness After Skull Base Meningioma Resection. *Neurosurgery*. 2019;85(3):E543-E552. doi:10.1093/NEUROS/NYZ040

81. Tucha O, Smely C, Lange KW. Effects of surgery on cognitive functioning of elderly patients with intracranial meningioma. *Br J Neurosurg*. 2001;15(2):184-188. doi:10.1080/02688690151127608

82. Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Radziunas A, Bunevicius R. Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(2):367-374. doi:10.1007/S00701-013-1930-7

83. Fujita F, Diener E. Life satisfaction set point: stability and change. *J Pers Soc Psychol*. 2005;88(1):158-164. doi:10.1037/0022-3514.88.1.158

84. Diener E, Lucas RE, Scollon CN. Beyond the hedonic treadmill: revising the adaptation theory of well-being. *Am Psychol*. 2006;61(4):305-314. doi:10.1037/0003-066X.61.4.305

85. Wu A, Garcia MA, Magill ST, et al. Presenting Symptoms and Prognostic Factors for Symptomatic Outcomes Following Resection of Meningioma. *World Neurosurg*. 2018;111:e149-e159. doi:10.1016/J.WNEU.2017.12.012

86. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1552-1561. doi:10.3171/2015.4.JNS142742

87. Weltgesundheitsorganisation E. International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version; ICF-CY. 2007:322. https://apps.who.int/iris/handle/10665/43737.

88. Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Dirven L, et al. Impaired

health-related quality of life in meningioma patients-a systematic review. *Neuro Oncol*. 2017;19(7):897-907. doi:10.1093/NEUONC/NOW250

89. Dirven L, Armstrong TS, Taphoorn MJB. Health-related quality of life and other clinical outcome assessments in brain tumor patients: challenges in the design, conduct and interpretation of clinical trials. *Neuro-oncology Pract*. 2015;2(1):2-5. doi:10.1093/NOP/NPV002

90. Schiestel C, Ryan D. Quality of life in patients with meningiomas: the true meaning of “benign.” *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;1(2):488-493. doi:10.2741/E44

91. Scheibe M, Herrmann A, Schmitt J, Einhart N, Sedlmayr B, Kowalski C. Implementation of patient-reported outcome assessment in routine cancer care: A systematic review of multicentric programs in Europe. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2020;156-157:11-23. doi:10.1016/J.ZEFQ.2020.08.001

92. Salas M, Henderson M, Wientzek-Fleischmann A, et al. Validated Instruments of Quality of Life (QOL) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Other Cancers. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/FPHAR.2020.01109

93. Mahmood A, Caccamo D V., Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 1993;33(6):955-963. doi:10.1227/00006123-199312000-00001

94. DeMonte F, Smith HK, Al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 1994;81(2):245-251. doi:10.3171/JNS.1994.81.2.0245

95. Abdel Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E, et al. Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: conservative surgical strategies for better functional outcomes. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1375-1384. doi:10.1227/01.NEU.0000125542.00834.6D

96. El-Kalliny M, Van Loveren H, Keller JT, Tew JM. Tumors of the lateral wall of the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 1992;77(4):508-514. doi:10.3171/JNS.1992.77.4.0508

97. Yao A, Pain M, Balchandani P, Shrivastava RK. Can MRI predict meningioma consistency?: a correlation with tumor pathology and systematic review. *Neurosurg Rev*. 2018;41(3):745-753. doi:10.1007/S10143-016-0801-0

98. Papacci F, Pedicelli A, Montano N. The role of preoperative angiography in the management of giant meningiomas associated to vascular malformation. *Surg Neurol Int*. 2015;6(1). doi:10.4103/2152-7806.159490

99. Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology*. 1997;6(3):169-177. doi:10.1002/(SICI)1099-1611(199709)6:3<169::AID-PON269>3.0.CO;2-#

100. Waagemans ML, Van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery*. 2011;69(1):72-78. doi:10.1227/NEU.0B013E318212BADB

101. Shen C, Bao W-M, Yang B-J, et al. Cognitive deficits in patients with brain tumor. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(14):2610-2617. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882948.

102. Tucha O, Smely C, Preier M, Becker G, Paul GM, Lange KW. Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg*. 2003;98(1):21-31. doi:10.3171/JNS.2003.98.1.0021

103. Dijkstra M, Van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJA, et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):910-915. doi:10.1136/JNNP.2007.138925

104. van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJA, Leenstra S, Heimans JJ, Reijneveld JC. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol*. 2007;84(3):271-278. doi:10.1007/S11060-007-9366-7

105. Krupp W, Klein C, Koschny R, Holland H, Seifert V, Meixensberger J. Assessment of neuropsychological parameters and quality of life to evaluate outcome in patients with surgically treated supratentorial meningiomas. *Neurosurgery*. 2009;64(1):40-47. doi:10.1227/01.NEU.0000336330.75381.39

106. Wilson BA. *Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation.* Oxford University Press; 1999.

107. Noll KR, Sullaway C, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. *Neuro Oncol*. 2015;17(4):580-587. doi:10.1093/NEUONC/NOU233

108. Chang SM, Guha A, Newton HB VM. *Principles and Practice of Neuro-Oncology: A Multidisciplinary Approach*. 1st ed. (Mehta M, ed.). New York: Demos Medical Pub; 2010.

109. Hom J, Reitan RM. Neuropsychological correlates of rapidly Vs. slowly

growing intrinsic cerebral neoplasms. *J Clin Neuropsychol*. 1984;6(3):309-324. doi:10.1080/01688638408401221

110. Heimans JJ, Reijneveld JC. Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2012;108(2):231-237. doi:10.1007/s11060-012-0814-7

111. Snaith RP. The Concepts of Mild Depression. *Br J Psychiatry*. 1987;150(3):387-393. doi:10.1192/bjp.150.3.387

112. Duffau H. Brain plasticity and tumors. In: ; 2008:3-33. doi:10.1007/978-3-211-72283-1_1

113. Yoshii Y, Tominaga D, Sugimoto K, et al. Cognitive function of patients with brain tumor in pre- and postoperative stage. *Surg Neurol*. 2008;69(1):51-61. doi:10.1016/j.surneu.2007.07.064

114. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol*. 2009;4:42. doi:10.1186/1748-717X-4-42

115. Koizumi H, Ideguchi M, Iwanaga H, et al. Cognitive dysfunction might be improved in association with recovered neuronal viability after intracranial meningioma resection. *Brain Res*. 2014;1574:50-59. doi:10.1016/j.brainres.2014.05.047

116. Zweckberger K, Hallek E, Vogt L, Giese H, Schick U, Unterberg AW. Prospective analysis of neuropsychological deficits following resection of benign skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2017;127(6):1242-1248. doi:10.3171/2016.10.JNS161936

117. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Norén G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E3. doi:10.3171/FOC-07/12/E3

118. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000;38(1):45-52. doi:10.1016/s0920-1211(99)00066-2

119. Nabukenya AM, Matovu JK, Wabwire-Mangen F, Wanyenze RK, Makumbi F. Health-related quality of life in epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs at National Referral Hospitals in Uganda: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):49. doi:10.1186/1477-7525-12-49

120. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, Glauser TA. Treatment Factors Affecting Longitudinal Quality of Life in New Onset Pediatric Epilepsy. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(4):466-475. doi:10.1093/jpepsy/jsq114

121. Hwang K, Joo J-D, Kim Y-H, et al. Risk factors for preoperative and late postoperative seizures in primary supratentorial meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;180:34-39. doi:10.1016/j.clineuro.2019.03.007

122. Li X, Wang C, Lin Z, et al. Risk factors and control of seizures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas. *Neurosurg Rev*. 2020;43(2):597-608. doi:10.1007/s10143-019-01085-5

123. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AAF. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):665-672. doi:10.3171/JNS.1989.71.5.0665

124. Giménez DeGeorge E, Fullen C, Gess J, Kleiner J, Larson-Prior L. Effects of age of onset and medication on cognitive performance and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;121:108008. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108008

125. Das RR, Artsy E, Hurwitz S, et al. Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol*. 2012;107(3):565-570. doi:10.1007/s11060-011-0779-y

126. Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Lobatto DJ, et al. Health-related quality of life of cranial WHO grade I meningioma patients: are current questionnaires relevant? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2149-2159. doi:10.1007/S00701-017-3332-8

127. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010;99(3):307-314. doi:10.1007/S11060-010-0386-3

128. Chaves M. Testes de avaliação cognitiva: Mini exame do estado mental. Academia Brasileira de Neurologia(ABNEURO). http//:www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf. Published 2009.

129. Wirsching H-G, Morel C, Roth P, Weller M. Socioeconomic burden and quality of life in meningioma patients. *Qual Life Res*. 2020;29(7):1801-1808. doi:10.1007/s11136-020-02461-1

130. Biller-Andorno N, Zeltner T. Individual Responsibility and Community Solidarity--The Swiss Health Care System. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2193-2197. doi:10.1056/NEJMp1508256

131. Barrash J, Abel TJ, Okerstrom-Jezewski KL, et al. Acquired Personality Disturbances After Meningioma Resection Are Strongly Associated With Impaired Quality of Life. *Neurosurgery*. 2020;87(2):276-284. doi:10.1093/neuros/nyz440

132. Rusch VW, Griffin BR, Livingston RB. The role of prophylactic cranial irradiation in regionally advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(4):535-539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2552227.

133. Lezak M, Howieson D, Loring D, Fischer J. Neuropsychological assessment. 2004. https://books.google.com.br/books?hl=pt-PT&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3&dq=17.%09Lezak+MD,+Howieson+DB,+Bigler+ED,+Tranel+D:+Neuropsychological+assessment&ots=q60gZMPm9O&sig=GGkBSdaRyUVire0BlTbHW67wF7w. Accessed February 22, 2020.

134. Benedict R. Brief visuospatial memory test revised. *Psychol Assess Resour*. 1997.

135. Terret C, Albrand G, Moncenix G, Droz JP. Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(2):142-147. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.01.015

136. Terret C, Albrand G, Droz JP. Geriatric Assessment in Elderly Patients with Prostate Cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2004;2(4):236-240. doi:10.3816/CGC.2004.n.005

137. Berzon RA, Donnelly MA, Simpson RL, Simeon GP, Tilson HH. Quality of life bibliography and indexes: 1994 update. *Qual Life Res*. 1995;4(6):547-569. doi:10.1007/BF00634750

138. Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. *Am Psychol*. 1978;33(2):138-147. doi:10.1037/0003-066X.33.2.138

139. Flanagan JC. Measurement of quality of life: current state of the art. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982;63(2):56-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460487.

ANEXOS

Anexos

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: "Análise de Funções Cognitivas em Pacientes com Meningiomas de Base de Crânio submetidos a tratamento Radioterápico"

Pesquisador principal: Wellingson Silva Paiva

Departamento de Neurologia/disciplina de neurocirurgia

De acordo com a resolução 466/2012 os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa

Convite à participação -

Eu Wellingson Silva Paiva, responsável pela pesquisa: "Análise de Funções Cognitivas em Pacientes com Meningiomas de Base de Crânio submetidos a tratamento Radioterápico", faço um convite para você participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende avaliar possíveis alterações de memória e raciocínio (alterações cognitivas) após radiocirurgia e radioterapia em meningiomas cerebrais. Acreditamos que ela seja importante pois pode ajudar a compreender melhor e comparar as técnicas de radioterapia e seus efeitos sobre a memória e raciocínio.

O Senhor (a) já será submetido(a) a um tratamento de radioterapia ou radiocirurgia estereotáxica por indicação de seu médico assistente. Seu médico assistente fez a escolha do procedimento mais adequado em seu caso e o orientou com relação aos riscos do mesmo (inchaço cerebral, necrose, crises convulsivas), seja este radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica. Nossa pesquisa não irá interferir na indicação feita por seu médico. Não realizaremos novas técnicas ou novos tratamentos. Aplicaremos apenas questionários rápidos antes do tratamento e após 4 meses do tratamento.

Para sua realização será feito o seguinte: avaliação de memória e raciocínio com questionários como teste das trilhas, mini exame mental, teste do relógio, teste da atenção Concentrada e Alternada, Atenção Seletiva e Inibição, Fluência Verbal, Bateria de Avaliação Frontal, Teste dos cinco pontos, *Teste de* velocidade de processamento, Aprendizagem verbal e memória de longo-prazo episódica, Teste rápido de memória visuo-espacial, Memória operacional, Memória visuo-espacial episódica, planejamento, QI estimado e destreza motora. Esses testes não envolvem riscos ou prejuízos a sua saúde, sendo apenas questionários aos quais você responderá.

Sua participação constará da realização de testes cognitivos e psicométricos (questionários) citados anteriormente. A aplicação destes testes não envolvem riscos, desconfortos ou custos adicionais. São testes simples, feitos através de uma história clínica e tarefas de memória e raciocino básicas. O Senhor (a) retornará para acompanhamento clínico e trazer novos exames em quatro meses, por isso nesta mesma data, realizaremos novos testes semelhantes para comparar com os anteriores, sem nenhum custo adicional ao seu tratamento.

Os benefícios que esperamos como estudo são a comparação das técnicas de radiocirurgia e radioterapia estereotáxica no que tange as possíveis complicações de memória e raciocínio.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão (voluntariedade).

As informações desta pesquisa serão confidencias, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação (confidencialidade). Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Não haverá remuneração nem benefícios adicionais ao tratamento por sua participação nesta pesquisa.

Em caso do não consentimento atual ou futuro, e na eventualidade de querer se retirar da pesquisa, sua decisão será respeitada e a mesma não acarretará em nenhum prejuízo ao seu tratamento.

Quaisquer custos adicionais, despesas, prejuízos decorrentes da pesquisa serão indenizados pelos pesquisadores.

Autorização: 1

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr.Wellingson Silva Paiva que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000 Telefone(s) (11) 2661-7226 e-mail wellingson.paiva@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 7585, (11) 2661-1548, ou (11)2661-1549 ; e-mail: cappesp.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: "Análise de Funções Cognitivas em Pacientes com Meningiomas de Base de Crânio submetidos a tratamento Radioterápico".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Wellingson Silva Paiva) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Mário Vicente Campos Guimarães) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....

..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE

Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE ..... CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

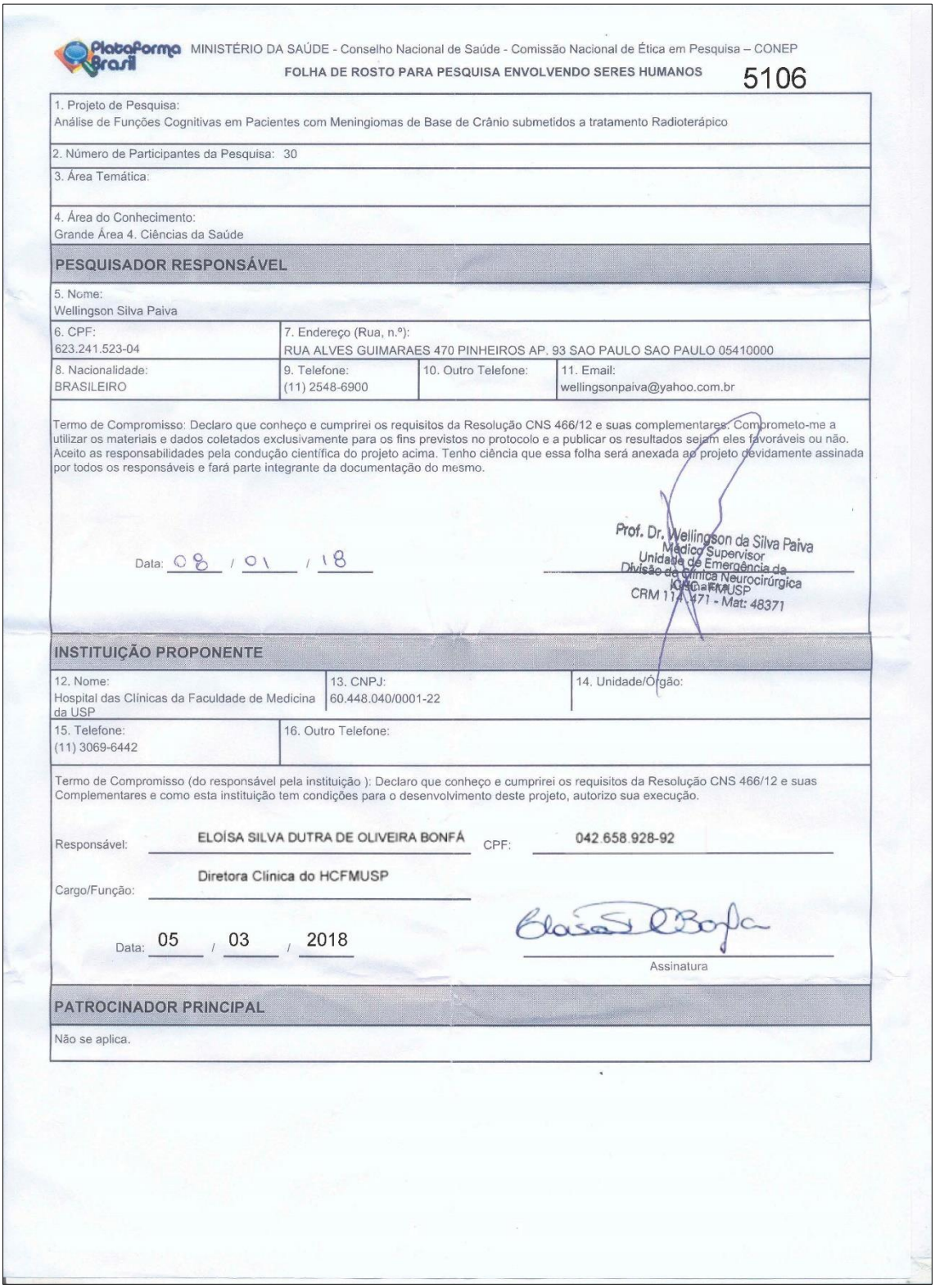
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) ..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE: ..... CEP: .....

TELEFONE: DDD (.....).....

Anexo 2 – Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



Plataforma Brasil

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS 5106

1. Projeto de Pesquisa:
Análise de Funções Cognitivas em Pacientes com Meningiomas de Base de Crânio submetidos a tratamento Radioterápico

2. Número de Participantes da Pesquisa: 30

3. Área Temática:

4. Área do Conhecimento:
Grande Área 4. Ciências da Saúde

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

5. Nome:
Wellingson Silva Paiva

6. CPF:	7. Endereço (Rua, n.º):		
623.241.523-04	RUA ALVES GUIMARAES 470 PINHEIROS AP. 93 SAO PAULO SAO PAULO 05410000		
8. Nacionalidade:	9. Telefone:	10. Outro Telefone:	11. Email:
BRASILEIRO	(11) 2548-6900		wellingsonpaiva@yahoo.com.br

Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.

Data: 08 / 01 / 18

Prof. Dr. Wellingson da Silva Paiva
Médico Supervisor
Unidade de Emergência da
Divisão da Clínica Neurocirúrgica
HC da FMUSP
CRM 114.471 - Mat: 48371

INSTITUIÇÃO PROPONENTE

12. Nome:	13. CNPJ:	14. Unidade/Órgão:
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	60.448.040/0001-22	
15. Telefone:	16. Outro Telefone:	
(11) 3069-6442		

Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

Responsável: ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ CPF: 042.658.928-92

Cargo/Função: Diretora Clínica do HCFMUSP

Data: 05 / 03 / 2018

Assinatura

PATROCINADOR PRINCIPAL

Não se aplica.