



JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA

VOLUME 14 - Nº 2 - MAI/AGO, 2003

JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA

Órgão Oficial da
Academia Brasileira de Neurocirurgia

Volume 14

Número 2

Maio/Agosto de 2003

EDITOR

Ápio Cláudio Martins Antunes
Porto Alegre / RS

EDITOR ASSOCIADO

Luiz Roberto Aguiar
Curitiba / PR

CONSELHO EDITORIAL

Benedito Oscar Colli
Ribeirão Preto / SP

Fernando Menezes Braga
São Paulo / SP

Hildo Cirne de Azevedo Filho
Recife / PE

Luiz Renato Mello
Blumenau / SC

Oswaldo Inácio Tella Junior
São Paulo / SP

Paulo Niemeyer Soares Filho
Rio de Janeiro / RJ

Sebastião Gusmão
Belo Horizonte / MG

Academia Brasileira de Neurocirurgia

Filiada à World Federation of Neurosurgical Societies

DIRETORIA

Biênio 2003/2005

Presidente: Carlos Thadeu Parisi de Oliveira – Bragança Paulista

Presidente eleito: Marcos Masini – Brasília

Vice-presidente: Luiz Roberto Aguiar – Curitiba

Secretário: Guilherme Contadore Bierrenbach de Castro

Tesoureiro: Duarte Nuno Ribeiro Osório

CONSELHO DELIBERATIVO

Anselmo Saturnino Teixeira – Rio de Janeiro

Ápio Cláudio Martins Antunes – Porto Alegre

Durval Peixoto de Deus – Goiânia

Edson Mendes Nunes – Rio de Janeiro

Evandro Pinto da Luz Oliveira – São Paulo

Feliciano Pinto – Rio de Janeiro

Flávio Belmino Barbosa Evangelista – Fortaleza

Gervásio Brito de Mello Filho – Belém

Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho – Recife

Hélio Ferreira Lopes – Rio de Janeiro

João Mairton Pereira de Lucena – Fortaleza

Luiz Fernando Pinheiro Franco – São Paulo

Luiz Roberto Aguiar – Curitiba

Mário Ferreira Coutinho – Porto Alegre

Paulo Henrique Pires de Aguiar – São Paulo

Sebastião Natanael Silva Gusmão – Belo Horizonte

SECRETARIA PERMANENTE

Secretário geral: Anselmo Saturnino Teixeira – Rio de Janeiro

SEDE PRÓPRIA

Rua da Quitanda, 159, 10º andar, Centro

22011-030 – Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Telefax: (21) 2233-0323



Índice / Contents

ARTIGOS ORIGINAIS

- Aplicação do sistema de retrator tubular associado à técnica de microcirurgia no tratamento da hérnia de disco lombar 37**
Tubular retraction system associated to the microsurgical technique in the treatment of lumbar disc herniation
Marcos Masini, Wellingson Silva Paiva

- Triangulação e compasso – um método simples de transferir dados para a superfície do crânio. Uma nota técnica 41**
Triangle and compass. A simple technique for transferring data to the cranial surface. Technical note
Luiz Coutinho Dias Filho, Alex Caetano de Barros, Gildo O. Passos Jr., Ricardo A. M. da Silva, Stanley A. Vasconcellos

- Biologia molecular dos glioblastomas: perspectivas terapêuticas do monoterpeno álcool perílico 46**
Molecular biology of gliomas: therapeutic perspective of monoterpene perillyl alcohol
Clovis Orlando da Fonseca, Thereza Quírico-Santos, Janáina Fernandes, Maria da Glória da Costa Carvalho, Cerli Rocha Gatass

ARTIGOS DE REVISÃO

- Tratamento medicamentoso da espasticidade 55**
Drug treatment of spasticity. Review of alternatives
Carlos Umberto Pereira, Carlos Michell Torres Santos, Egmond Alves Silva Santos

- Sistema ventricular: anatomia e patologia aplicadas ao diagnóstico por imagem 60**
Ventricular System: its Anatomy and Pathological Diseases Related to the Diagnostic Imaging
Alexandre Silva, Marcelo José Uchôa Corrêa, Albedy Moreira Bastos

RELATOS DE CASO

- Abordagem subtemporal transzigomática: uma alternativa para o manejo de lesões combinadas das fossas temporal e infratemporal – Relato de caso 66**
Subtemporal Transzygomatic Approach: an Alternative for the Treatment of the Lesions of the Temporal and Infratemporal Fossae – Case Report
Carlos Eduardo da Silva, Paulo Eduardo Peixoto de Freitas

- Desvascularização de meningioma intracraniano através de embolização pré-operatória. Relato de caso 70**
Preoperative embolization of intracranial meningioma. Report of a case
Carlos Eduardo Cavalcanti, Ademir Nunes

- Eventos científicos 73**



Jornal Brasileiro de Neurocirurgia

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

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

Os artigos deverão ser enviados em disquetes e poderão ser utilizados os editores de texto "MS Word", nas versões DOS ou Windows, devendo ser enviadas também duas vias de texto original conforme digitação.

A estruturação do artigo deverá obedecer à seguinte orientação:

- página-título, na qual constem o título do artigo, nome completo do(s) autor(es) e da instituição onde o trabalho foi realizado;
- página constando a sinopse do trabalho, com, no máximo, 200 palavras, transmitindo a idéia geral da publicação, seguida pela abstract, que deve, mais que a sinopse, permitir um bom entendimento ao leitor de língua inglesa;
- corpo do artigo;
- referências bibliográficas, dispostas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, numeradas arábica e consecutivamente para efeito de citação no texto, de acordo com as normas da ABNT. Comunicações pessoais e trabalhos em preparação poderão ser citados no texto, mas não constarão das referências.

Exemplos:

● *Artigos de revista:*

- sobrenome do autor, seguido pelas iniciais de seus prenomes, o que se repete para cada co-autor, se existente(s), intercalando-se "vírgula" e seguidos de "dois-pontos" após o último autor;
- nome abreviado do periódico (conforme Cumulated Index Medicus), em negrito, seguido de "vírgula";
- o número (em arábico) do seu volume, seguido de "dois pontos";
- os números das páginas inicial e final do artigo, separados por "hífen" e seguidos de "vírgula";
- o ano de publicação do periódico, seguido de "ponto".

Ex.: 1. BORZONE M, GENTILE S, PEREIRA C, RIVANO C, ROSA M: Vertex epidural hematomas. **Surg Neurol**, 11: 277-84, 1979.

● *Livros (considerados como um todo)*

- sobrenome do autor, seguido pelas iniciais de seus prenomes, o que se repete para cada co-autor, se existente(s), intercalando-se "vírgula" e seguidos de "dois-pontos";
- nome da obra (grifado), seguido de "ponto";
- número da edição (caso não seja a primeira), seguido de "vírgula";
- local da publicação, seguido de "vírgula";
- nome da editora, seguido de "vírgula";
- ano da publicação do livro, seguido de "ponto";

Ex.: 2. VIKEN PJ, BRUYN GW: *Handbook of Clinical Neurology. Injueires to the Brain and Skull*. Amsterdam, North Holand, 1976, Vol.24.

● *Livros (considerados em parte – capítulo):*

- sobrenome do autor do capítulo, seguido pelas iniciais de seus prenomes, o que se repete para cada co-autor, se existente(s), intercalando-se "vírgula" e seguidos de "dois-pontos" após o último autor;
- nome do capítulo, seguido de "ponto";
- sobrenome do autor do livro, seguido pelas iniciais de seus prenomes, o que se repete para cada co-autor, se existente(s), intercalando-se "vírgula" e seguidos de "ponto", precedido de "In:; caso seja(m) o(s) mesmo(s) autor(es) do capítulo, seu(s) nome(s) deverá(ão) ser substituído(s) por "_____";
- nome da obra (grifado) e com as iniciais em maiúsculas, seguido de "ponto";
- número da edição (caso não seja a primeira), seguido de "vírgula";
- local da publicação, seguido de "vírgula";
- nome da editora, seguido de "vírgula";
- ano da publicação do livro, seguido de "ponto";
- número do volume, caso existente, precedido de "Vol.", seguido de "ponto";
- número do capítulo, precedido de "Cap." E seguido de "vírgula";
- números iniciais e finais das páginas do capítulo, precedidos de "p", intercalados por "hífen" e seguidos de "ponto";

Ex.: McLAURIN RL, McLENNAN JE: Diagnosis and Treatment of Head Injury in Children. In: Youmans JR: *Neurological Surgery*. 2nd ed, Philadelphia, Saunders, 1982. Vol. 4. Cap. 59, p 2084-136.

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

Sugestão para elaboração do corpo de cada artigo:

● *Artigos Originais*

- introdução
- material e métodos
- resultados
- discussão

● *Relato de Casos*

- introdução
- apresentação do caso
- discussão

● *Artigos de Revisão*

- introdução
- apresentação do assunto

As ilustrações devem ser enviadas soltas e em envelopes à parte, não excedendo, em sua totalidade a ¼ do espaço ocupado pelo artigo; as fotografias, em papel brilhante e em dimensões de 12 cm x 8 cm, devem conter, no verso e a lápis, o título do artigo, sua seqüência e posição, acompanhadas das respectivas legendas, em folha separada; os gráficos e as tabelas poderão ser datilografados.

Os artigos deverão ser enviados ao Editor-chefe, Dr. Ápio Antunes, Rua Luciana de Abreu, 471, cj. 308, CEP 90570-060, Porto Alegre, RS – Telefax: (0xx 51) 3222-5760.

End. eletrônico: apioantunes@hotmail.com
dr.apioantunes@terra.com.br



Aplicação do sistema de retrator tubular associado à técnica de microcirurgia no tratamento da hérnia de disco lombar

Marcos Masini*

Wellingson Silva Paiva**

Sinopse

Introdução: A cirurgia da hérnia discal lombar (HDL) é um dos procedimentos mais frequentes nos serviços de neurocirurgia. A discectomia microcirúrgica tem sido a técnica de escolha na prática neurocirúrgica. Com o advento da cirurgia endoscópica, a discectomia microendoscópica apresentou-se como uma opção minimamente invasiva no tratamento da HDL.

Objetivo: Comparar dois grupos de pacientes operados por discectomia microcirúrgica e pela técnica de discectomia microendoscópica modificada. **Material e Método:** Estudo prospectivo, comparativo e longitudinal. A amostra consta de 40 pacientes portadores de HDL. Os voluntários foram divididos em dois grupos de 20 pacientes operados pela técnica microcirúrgica (MDC) e 20 pacientes pelo método microendoscópico modificado (MEDm). **Resultados:** O tempo operatório foi significativamente menor no MEDm (mediana 83 minutos, Teste U Mann-Whitney; $p = 0,005$). Quanto ao tempo de internação hospitalar, não se verificou diferença estatisticamente significativa (média de 46,1 horas, Teste t Student; $p = 0,847$). Com referência aos resultados bons e excelentes, também não se identificou diferença (Qui-quadrado; $p = 0,33$). **Conclusões:** A técnica MEDm apresenta-se como um método inovador, minima-

mente invasivo, simples e de rápido aprendizado; reduz a incisão cutânea e o trauma musculofascial, diminuindo o tempo operatório; não interfere no tempo de internação, além de potencialmente aumentar o bem-estar do paciente no pós-operatório imediato.

Palavras-chave

Hérnia discal lombar; tratamento cirúrgico, microcirurgia, retrator tubular; microscópio cirúrgico, estudo comparativo.

Abstract

Tubular retraction system associated to the microsurgical technique in the treatment of lumbar disc herniation

Background context: Lumbar disc herniation (LDH) surgery is the most frequent procedure in most neurosurgical units. Microdiscectomy (MDC) became the “gold standard” procedure all over the world. With the advent of the endoscopy, the use of the microendoscopic discectomy (MED) described by Folley is presented as a new option for those surgeons looking for less invasive surgical techniques. **Objective:** To compare two groups of patients with LDH, one treated by the microsurgical technique and another in which a tubular retractor of MED associated with surgical microscope (MEDm) was used.

Methods: Assessment of 40 patients who had undergone LDH surgery. The volunteers had been divided into two groups: 20 operated on by the MDC technique and a second group operated on by a MEDm. The groups had been similar in age, gender and job activity. Average follow up of 6 months. **Results:** The

* Doutor em Neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

** Acadêmico do 6º ano de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

operative time was significantly shorter in the MEDm (Test U Mann-Whitney; $p = 0,005$). The hospital stay was not statistically different (Student's t test; $p = 0,847$). Referring to the outcomes evaluation, no difference was identified (Qui-square; $p = 0,33$). **Conclusions:** MEDm technique is presented as an innovative method, a minimally invasive procedure to treat LDH. Not only the operative time is shorter but also the cutaneous incision and the muscle-fascial trauma are reduced.

Keywords

Lumbar disc herniation, surgical treatment, microscopic surgery, microsurgical technique, modified microendoscopic discectomy, microendoscopic tubular retractor system.

Introdução

Cirurgia para hérnia de disco lombar é um dos procedimentos mais realizados em unidades de neurocirurgia. Muitas são as técnicas disponíveis, destacando a discectomia microcirúrgica como a mais utilizada na prática neurocirúrgica e, em muitos estudos, comparada com a discectomia convencional^{5,9,19,20}. Destacam-se como vantagens da microcirurgia a iluminação e ampliação providas pelo microscópio, fundamentais em operações em sítios cirúrgicos confinados^{7,16}. Contudo, muitas técnicas vêm sendo propostas nos últimos anos, a maioria delas métodos percutâneos como quimionucleólise, vaporização a laser, foraminotomia endoscópica e outras diferentes técnicas de nucleotomia endoscópica, não apresentando, entretanto, resultados comparáveis à discectomia microcirúrgica ou à discectomia convencional com referência à descompressão de raízes e remoção de disco^{2,8,17}. Além disso, essas técnicas apresentam ainda indicações limitadas².

Seguindo a tendência de procedimentos minimamente invasivos, a técnica de discectomia microendoscópica, desenvolvida em 1997 por Folley e Smith para o tratamento de doença discal lombar, tem sido apresentada como opção cirúrgica^{2,3}. Esse método combina técnicas microcirúrgicas convencionais com dispositivos endoscópicos como o retrator tubular^{11,12}. Desde 1997, mais de seis mil operações foram realizadas por discectomia microendoscópica em mais de 500 instituições somente nos Estados Unidos¹⁴. Neste estudo, tem-se o objetivo de avaliar a aplicação do sistema de retração tubular da técnica microendoscópica associada com microscopia cirúrgica (discectomia microendoscópica modificada), comparando resultados operatórios com a discectomia microcirúrgica convencional.

Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal e comparativo. Quarenta operações consecutivas em pacientes portadores de hérnia discal lombar foram realizadas de outubro de 2001 a maio de 2002. A amostra de pacientes consiste em 26 homens e 14 mulheres, com idade variando de 27 a 72 anos (média de 42 anos). Os voluntários foram divididos aleatoria-

mente, segundo ordem de entrada no estudo, em um grupo de 20 pacientes operados pela técnica de discectomia microcirúrgica (MDC) e um segundo grupo de 20 pacientes operados pela técnica de discectomia microendoscópica modificada (MEDm). Em todos os casos, as indicações e método de retirada do material discal foram similares¹⁰.

Os grupos foram pareados por idade, sexo e atividade profissional. Casos de reoperações foram excluídos. O seguimento mínimo foi de três meses, com média de acompanhamento de seis meses. Os resultados foram avaliados utilizando a Escala Funcional e Econômica de Prolo (Prolo *et al.*, 1986)¹⁵. A análise estatística foi realizada com o programa Sigma stat-sigma plot 8.0® (Jandel Inc., CA, USA) e a elaboração gráfica, com SPSS 10.0® (SPSS Inc., IL, USA). Nas duas técnicas, a operação foi realizada com paciente em decúbito ventral, sob anestesia geral, com acesso posterior unilateral da coluna lombar. Na técnica MEDm, a localização inicial dos retratores tubulares era confirmada por fluoroscopia lateral ou radiografia convencional. Utilizamos o sistema tubular com retratores progressivos associados ao microscópio cirúrgico com foco a 350 mm e aplicação do material microcirúrgico com extensão para endoscopia, mantendo a visão binocular tridimensional.

Resultados

Nenhuma complicação ou recorrência de herniação foi verificada durante o estudo. Com referência ao segmento vertebral operado, utilizou-se a MEDm no segmento L₅S₁ em onze casos, L₄L₅ em sete pacientes e dois casos no segmento L₃L₄. Com discectomia microcirúrgica, foram operados dez pacientes com hérnia no segmento L₅S₁, sete casos L₄L₅ e três pacientes em L₃L₄. A duração média da operação foi menor que 90 minutos (média de 88 minutos, mínimo de 69 minutos, máximo de 112



FIGURA 1
Introdução dos retratores tubulares progressivos em paciente em decúbito ventral.



FIGURA 2

Aplicação do sistema de discectomia microendoscópica modificada associada a microscópio cirúrgico.

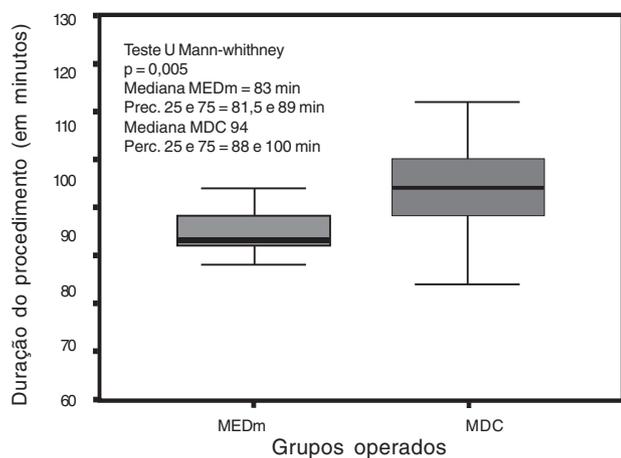


FIGURA 3

Distribuição dos pacientes tratados por MEDm *versus* discectomia microcirúrgica (MDC) segundo o tempo de duração da cirurgia em minutos.

minutos). Na avaliação dos grupos, o tempo operatório foi significativamente menor no grupo operado por MEDm (mediana 83 minutos; Teste U Mann-Whitney; $p = 0,005$), enquanto por microdiscectomia a mediana foi de 94 minutos.

Referente ao tempo de internação hospitalar, não foi verificada diferença estatisticamente significativa (média de 46,1 horas; Teste t Student; $p = 0,847$).

Na avaliação dos resultados bons e excelentes, segundo a Escala Funcional e Econômica de Prolo, encontramos valores acima de 90% nos dois grupos. Nesse caso, também não verificamos diferença estatisticamente significativa (Qui-quadrado; $p = 0,33$).

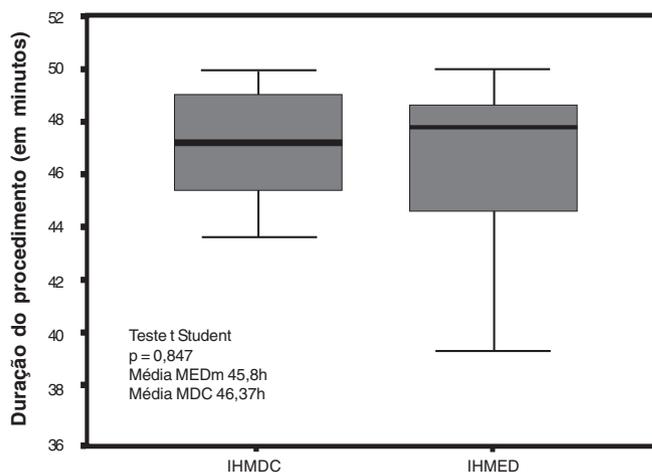


FIGURA 4

Distribuição dos pacientes tratados por MEDm *versus* discectomia microcirúrgica (MDC) segundo o tempo de internação hospitalar em horas.

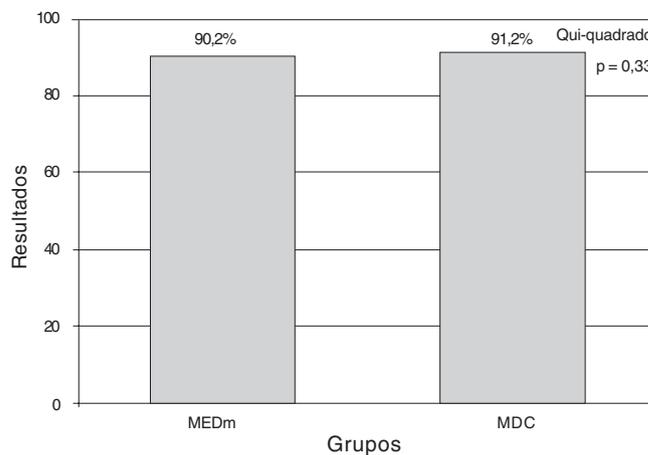


FIGURA 5

Distribuição dos casos operados segundo resultados bons e excelentes em pacientes tratados por MEDm e por discectomia microcirúrgica (MDC).

Discussão

Nossos resultados foram similares ao encontrado em outras séries em que foi aplicada a discectomia microendoscópica completa^{1,17}. A discectomia microendoscópica modificada deve ser realizada com acesso paramediano, permitindo uma exploração da raiz com avaliação direta da compressão radicular e determinação de eventual material discal confinado. Isso é possível com a aplicação de instrumental alongado utilizado na microcirurgia convencional através do retrator tubular, com visualização microscópica. Esse sistema oferece grandes vantagens quando comparado com outras

técnicas minimamente invasivas de discectomia¹³: garante a visualização direta da raiz e do disco, facilitando a descompressão óssea, apresentando redução do trauma^{1,2,4,14}. Associados a esses fatores, a disposição e o *design* específico dos retratores permitem seu uso em vários sítios cirúrgicos na coluna vertebral^{1,18}.

As complicações da discectomia microendoscópica são similares àquelas encontradas na discectomia microcirúrgica¹³. A discectomia realizada utilizando a MEDm produz menos trauma que a discectomia microcirúrgica e certamente muito menos se comparada à discectomia convencional. Essa técnica permite uma incisão menor, com visualização de estruturas nervosas similar à discectomia microcirúrgica^{14,18}. A grande vantagem da MEDm é que não há descolamento muscular nem periosteal, requerendo menor mobilização da raiz que a discectomia microcirúrgica^{1,18}. É possível ainda obter um cone invertido na área de trabalho, movendo a porção distal do retrator tubular na pele e na fáscia lombar¹.

Acreditamos que a técnica de discectomia microendoscópica modificada, associada ao microscópio cirúrgico, apresenta vantagens quando comparada com a técnica endoscópica completa, por permitir a visualização tridimensional das estruturas e prover iluminação e ampliação, mantendo a estereoscopia, além de garantir o uso da experiência prévia com microscópio cirúrgico, reduzindo a curva de aprendizagem para o método^{1,11}.

Temos aplicado a MEDm na maioria das operações para disco lombar, realizando até o momento mais de 100 discectomias microendoscópicas modificadas nos últimos dois anos. Várias outras aplicações foram relatadas para o sistema de retrator tubular com bons resultados em cirurgia da coluna, destacando a descompressão do canal vertebral em estenose lombar¹³, fixação e fusão intersomática lombar posterior⁶, o acesso para coluna cervical²², assim como as vias transtorácicas e translobares laterais, variando-se a extensão do sistema tubular, demonstrando o grande potencial de aplicação dessa técnica.

Conclusões

Os dois métodos são seguros e efetivos no tratamento da hérnia de disco lombar. O sistema de retratores tubulares associado a microscópio cirúrgico e a instrumentos de microcirurgia caracteriza-se como uma técnica minimamente invasiva, com rápida curva de aprendizagem. Apresenta menor trauma tecidual, menor mobilização da raiz nervosa e menor cicatriz da incisão, reduzindo a duração da cirurgia. Acreditamos que a discectomia microendoscópica modificada seja uma boa opção cirúrgica para o tratamento da hérnia de disco lombar.

Referências bibliográficas

- BRAYA-BRUNO M: Lumbar posterior endoscopic microdiscectomy: Indications, technique and midterm results of the first 100 consecutive patients. *In: Gunzburg R, Szpalski M: Lumbar Disc Herniation*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2002, p 201-6.
- BRAYDA-BRUNO M, CINNELLA P: Posterior endoscopic discectomy and other procedures. **Eur Spine J**, 9 (Suppl 1): S24-9, 2000.
- FOLEY KT, SMITH MM: Microendoscopic discectomy. **Tech Neurosurg**, 3: 301-7, 1997.
- GUIOT BH, KHOOLT, FESSLER RG: A minimally invasive technique for decompression of the lumbar spine. **Spine**, 27: 432-8, 2002.
- JAVEDAN S, SONNTAG VK: Lumbar disc herniation: microsurgical approach. **Neurosurgery**, 52: 160-2, 2003.
- KHOO LT, PALMER S, LAICH DT, FESSLER RG: Minimally invasive percutaneous posterior lumbar interbody fusion. **Neurosurgery**, 51: 166-71, 2002.
- LAGARRIGUE J, CHAYNES P: Comparative study of disk surgery with or without microscopy. A prospective study of 80 cases. **Neurochirurgie**, 40: 116-20, 1994.
- MARON JC: Current concepts in minimally invasive discectomy. **Neurosurgery**, 51: 137-45, 2002.
- MASINI M, MELLO PA, FREIRE NETO NG, CUNHA JNS: Hérnia discal lombar: tratamento convencional x microcirúrgico. **Arq Bras Neurocirurg**, 4: 1-7, 1985.
- MASINI M: Dor na coluna. *In: Melo-Souza SE: Tratamento das Doenças Neurológicas*. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2000. Cap. 223, p 668-72.
- MATHEWS HH, LONG BH: Minimally invasive techniques for the treatment of intervertebral disk herniation. **J Am Acad Orthop Surg**, 10: 80-5, 2002.
- NAKAGAWA H, KAMIMURA M, UCHIYAMA S, TAKAHARA K, ITSUBO T, MIYASAKA T: Microendoscopic discectomy (MED) for lumbar disc prolapse. **J Clin Neurosci**, 10: 231-5, 2003.
- PALMER S, TURNER R, PALMER R: Bilateral decompression of lumbar spinal stenosis involving a unilateral approach with microscope and tubular retractor system. **J Neurosurg**, 97: 213-7, 2002.
- PEREZ-CRUET MJ, FOLEY KT, ISAACS RE, RICE-WYLLIE L, WELLINGTON R, SMITH MM, FESSLER RG: Microendoscopic lumbar discectomy: technical note. **Neurosurgery**, 51: 129-36, 2002.
- PROLO DJ, OKLUND SA, BUTCHER M: Toward uniformity in evaluating results of lumbar spine operations. A paradigm applied to posterior lumbar interbody fusions. **Spine**, 11: 601-6, 1986.
- SALVI V, BOUX E, CICERO G, ZERBINATI P, PIANA R: Microdiscectomy in the treatment of lumbar disc herniation. **Chir Organi Mov**, 85: 337-44, 2000.
- SCHICK U, DOHNERT J: Technique of microendoscopy in medial lumbar disc herniation. **Minim Invasive Neurosurg**, 45: 139-41, 2002.
- SCHICK U, DOHNERT J, RICHTER A, KONIG A, VITZTHUM HE: Microendoscopic lumbar discectomy versus open surgery: an intraoperative EMG study. **Eur Spine J**, 11: 20-6, 2002.
- WADELL G, GIBSON A: Disc herniation: are recent surgical developments also recent advances? *In: Gunzburg R, Szpalski M: Lumbar Disc Herniation*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2002, p 181-4.
- WILLIAMS RW: Lumbar disc disease. Microdiscectomy. **Neurosurg Clin N Am**, 4: 101-8, 1993.
- YEUNG AT: The evolution of percutaneous spinal endoscopy and discectomy: State of the art. **Mt Sinai J Med**, 67: 327-32, 2000.
- YUGUCHI T, NISHIO M, AKIYAMA C, ITO M, YOSHIMINE T: Posterior microendoscopic surgical approach for the degenerative cervical spine. **Neurol Res**, 25: 17-21, 2003.

Endereço para correspondência:

Marcos Masini
SCN, Qd. 05, bloco A, sala 912
70710-500 – Brasília, DF
E-mail: marcos.masini@uol.com.br

Triangulação e compasso – um método simples de transferir dados para a superfície do crânio. Uma nota técnica

Luiz Coutinho Dias Filho*

Alex Caetano de Barros**

Gildo O. Passos Jr.***

Ricardo A. M. da Silva***

Stanley A. Vasconcellos***

Sinopse

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética provêm o neurocirurgião com imagens de secções da cabeça nas quais será definido o ponto onde a craniotomia deverá ser centrada. Muitas vezes, determinar esse local na superfície do crânio constitui um desafio à argúcia do cirurgião, que necessitará transferir dados das imagens para o paciente. Tal transferência poderá ser realizada com o auxílio de um compasso, tomando por base princípios elementares de triangulação; esse procedimento tem-se mostrado bastante eficaz, sendo de fácil aplicação e confortável para o paciente.

Palavras-chave

Localização anatômica, craniotomia, ressonância magnética, tomografia computadorizada.

Abstract

Triangle and compass. A simple technique for transferring data to the cranial surface. Technical note

Computed tomography and magnetic resonance imaging provide the neurosurgeon with images of head sections in which

a specific point will be located so as to determine where the craniotomy ought to be centered. Very often indeed, to locate such target in the surface of the head becomes a challenge to the skill of the surgeon who then needs to transfer data from the images to the patient. Such transference can be done using the help of a pair of compasses and elementary principles of triangulation; this method has proved to be easy, precise and comfortable for the patient.

Keywords

Anatomic localization, computed tomography, craniotomy, magnetic resonance imaging.

Introdução

O posicionamento adequado da craniotomia é decisivo no planejamento de uma abordagem neurocirúrgica; de modo geral, o alvo a ser atingido na superfície do cérebro deve ocupar o centro da abertura no crânio. Com o uso de estereotaxia, tal objetivo é alcançado com precisão; contudo, trata-se de método laborioso e bastante desconfortável para o paciente, o que leva o cirurgião a dispensá-lo em atividades rotineiras, quando não há necessidade de localização rigorosamente precisa; além do mais, o instrumental utilizado em procedimentos estereotáxicos é dispendioso, muitas vezes não estando à mão. Nesses casos, a transferência de dados dos exames para o paciente será efetivada tomando como referência pontos conhecidos tanto nas imagens como no crânio; no entanto, a pobreza de marcos

* Neurocirurgião da Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Professor-auxiliar da Disciplina de Anatomia da Universidade de Pernambuco (UPE).

** Professor-adjunto da Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

*** Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco (UPE).

anatômicos na abóbada craniana, lisa e ovóide, torna esse procedimento exposto a erros freqüentes. Podemos minimizar essa dificuldade fazendo uso de princípios elementares de triangulação e lançando mão de um procedimento estereotático simplificado que, dispensando a parafernália instrumental habitualmente utilizada, faz uso apenas de um compasso.

Técnica

Dados os planos a e b , paralelos entre si, se tomarmos o ponto X , no plano a , e sua projeção ortogonal X' , no plano b , para qualquer ponto P , contido no plano b , constatamos que os segmentos de retas unindo o ponto X' aos pontos X e P são os catetos de um triângulo retângulo, cuja hipotenusa será o segmento de reta unindo os pontos X e P . É evidente que o comprimento do segmento de reta unindo o ponto X' ao ponto X corresponde à distância entre os dois planos (Figura 1).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) fornecem imagens que representam seções do corpo ao longo de planos paralelos entre si. Assim sendo, se num determinado corte, escolhermos um ponto cuja posição desejamos conhecer na superfície do crânio (X) e, em outro, considerarmos um ponto que tem localização conhecida na cabeça do paciente (P_1), a distância entre X e P_1 poderá ser facilmente calculada, pois corresponde ao comprimento da hipotenusa de um triângulo cujos catetos são os segmentos de retas unindo os pontos X e P_1 à projeção ortogonal de X no corte que contém o ponto P_1 (ou

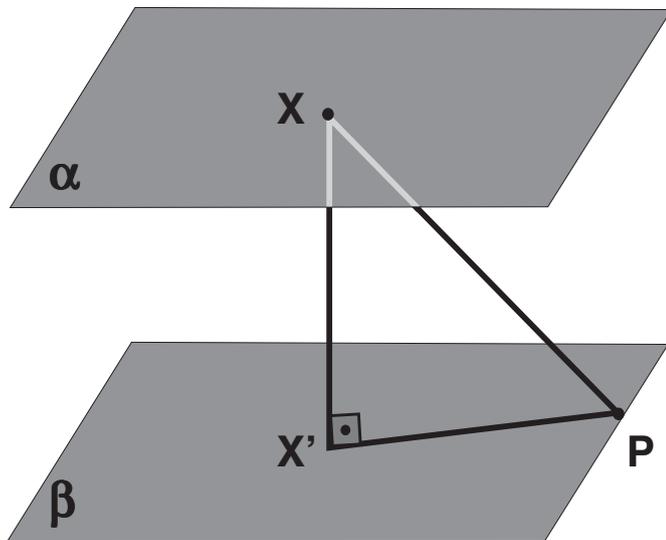


FIGURA 1

X' é a projeção ortogonal de X no plano b . O segmento de reta que une os pontos X e X' é perpendicular aos planos a e b , tendo um comprimento que é igual à distância entre os dois planos. Dado qualquer ponto P , no plano b , o segmento de reta unindo os pontos X' e P é o cateto de um triângulo retângulo que tem como outro cateto o segmento de reta que une os pontos X e X' . A hipotenusa é o segmento de reta que une os pontos P e X .

seja, ao ponto X'). De modo análogo, se, em outro corte qualquer, tomarmos um segundo ponto, cuja localização conhecemos na cabeça do paciente (P_2), a distância entre X e P_2 também poderá ser calculada. De posse dessas duas medidas, a localização de X na superfície do crânio poderá ser determinada com o auxílio de um compasso, pois estará no ponto de encontro de dois arcos: um obtido com o compasso centrado em P_1 e com abertura correspondendo à distância entre X e P_1 , outro com o compasso centrado em P_2 e com abertura correspondendo à distância entre X e P_2 .

A seguir, descreveremos o procedimento passo-a-passo:

- 1) No exame, escolhermos o ponto X que queremos localizar no crânio do paciente (Figura 2). Identificamos a seguir os pontos P_1 e P_2 , cuja localização conhecemos na cabeça do paciente; costumamos utilizar um ponto logo adiante do trago para P_1 e, para P_2 , o náseo ou o ínio, conforme X esteja situado anterior ou posteriormente. Os pontos P_1 e P_2 podem estar no mesmo corte, o que facilita os cálculos (Figura 2).
- 2) X' deve ocupar, no corte que contém P_1 ou P_2 , a mesma posição que X ocupa no seu corte. Tomamos como referenciais R_1 e R_2 , dois pontos quaisquer que ocupem sempre a mesma posição em todos os cortes (no exemplo apresentado na Figura 3, foram escolhidos como referenciais um ponto no extremo superior da letra "E" da palavra contraste e outro no extremo inferior da escala); cada um desses pontos referenciais, quando unido com o correspondente em outro corte, constitui um segmento de reta que é perpendicular a todos os planos de corte. Naquele que contém o ponto P_1 , centramos o compasso em R_1 e traçamos um arco, com a abertura do compasso correspondendo à distância entre R_1 e X , previamente medida no corte que contém X (Figura 3). Em seguida, ainda no corte que contém P_1 , centramos o compasso em R_2 e traçamos um arco, com a abertura do compasso correspondendo à distância entre R_2 e X , previamente medida no corte que contém X (Figura 3). No encontro desses dois arcos, estará X'_1 , projeção

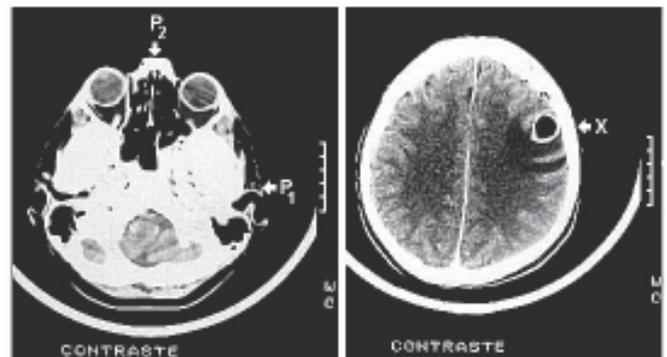


FIGURA 2

P_2 (no náseo) e P_1 (logo adiante do trago) são pontos com localização conhecida, tanto no exame como na superfície da cabeça do paciente. X (adjacente à lesão) é o ponto cuja localização é conhecida no exame e desconhecida na superfície da cabeça do paciente.

ortogonal de X, no corte que contém P_1 (Figura 4). Procedemos de modo idêntico com respeito ao corte que contém P_2 .

- 3) Temos agora os triângulos XX'_1P_1 e XX'_2P_2 ; passemos ao cálculo de seus lados.

O cateto XX'_1 corresponde à distância entre o corte que contém X e o que contém P_1 (a distância entre dois cortes é facilmente obtida, bastando para tal subtrair o valor de posição da mesa marcado num dos cortes daquele marcado no outro). O cateto XX'_2 corresponde à distância entre o corte que contém X e o que contém P_2 (caso os pontos P_1 e P_2 estejam no mesmo corte, como ocorreu no exemplo apresentado, XX'_1 e XX'_2 são iguais, a projeção ortogonal de X sendo indicada simplesmente como X').

O cateto X'_1P_1 é obtido medindo-se com uma régua a distância d_1 entre X'_1 e P_1 no corte que contém P_1 e, a seguir, multiplicando esse valor pelo fator de redução (Figura 4). O cateto X'_2P_2 é obtido medindo-se com uma régua a distância d_2 entre X'_2 e P_2 no corte que contém P_2 e, a seguir, multiplicando esse valor pelo fator de redução. Esse fator é calculado

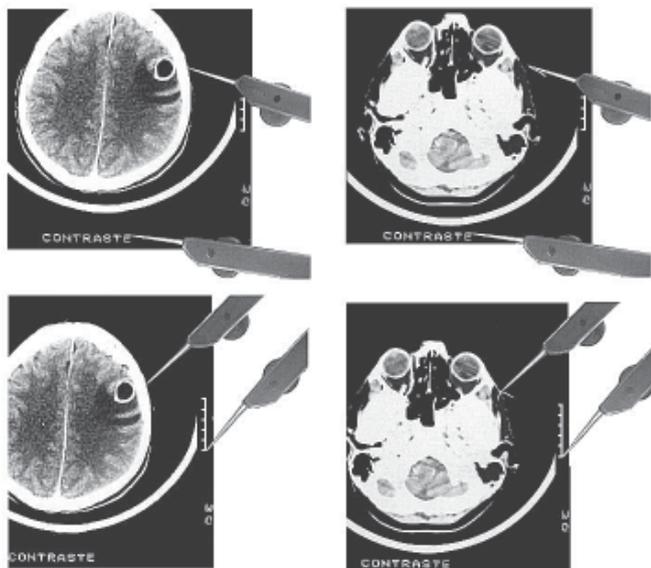


FIGURA 3

São tomados como referência pontos que sabidamente ocupam a mesma posição em qualquer corte. Nesse exemplo, foram escolhidos como referenciais um ponto no extremo superior da letra “E” da palavra contraste (R_1) e outro no extremo inferior da escala (R_2). No corte que contém P_1 e P_2 (nesse exemplo, P_1 e P_2 estão no mesmo corte tomográfico), traçamos um arco com o compasso centrado em R_1 e abertura correspondendo à distância entre R_1 e X (previamente medida no corte que contém X). A seguir, realizamos procedimento idêntico usando como referência R_2 . O ponto X' , projeção ortogonal de X no corte que contém P_1 e P_2 , está no encontro dos dois arcos. Para assegurar uma precisão maior, utilizamos uma ponta metálica no compasso; o filme é “arranhado” com essa ponta, o que garante um traçado muito fino (tal ponta é fornecida como acessório do compasso).

dividindo-se o comprimento real da escala pelo comprimento medido no corte (Figura 4).

Agora, basta usar o teorema de Pitágoras para calcular o valor das hipotenusas:

$$P_1X = \sqrt{XX'^2_1 + X'_1P_1^2} \quad X = \sqrt{XX'^2_2 + X'_2P_2^2}$$

Caso P_1 e P_2 estejam no mesmo corte, como no exemplo apresentado, temos:

$$P_1X = \sqrt{XX'^2 + X'P_1^2} \quad X = \sqrt{XX'^2 + X'P_2^2}$$

- 4) Com o compasso centrado em P_1 e abertura P_1X , traça-se um arco na superfície do crânio; com o compasso centrado em P_2 e abertura P_2X , traça-se outro arco. No encontro desses dois arcos está o ponto X (Figura 5). É importante que o compasso tenha os extremos articulados para melhor adaptação à forma do crânio.

Para aumentar a precisão dessa técnica, conferindo-lhe precisão estereotática, utilizam-se dois pequenos marcadores radiopacos para definir os pontos P_1 e P_2 . Para tal, primeiramente, marcamos P_1 e P_2 na superfície do crânio e, sobre cada um desses pontos, fixamos com fita adesiva um anel plástico com cerca de 5 mm de diâmetro, no interior do qual será introduzida uma pequena bola de algodão embebida em contraste. Em seguida, encaminhamos o paciente para realizar uma tomografia com o fito de localizar os marcadores; para facilitar os cálculos, cuidamos para que P_1 e P_2 estejam num mesmo corte (Figura 6). Definimos no exame a localização de X e posicionamos o cursor do aparelho sobre esse ponto. Trazemos então para a tela o corte que contém os marcadores: como o cursor não foi movido, ele ocupa nesse corte a mesma posição que ocupava no corte que contém X, indicando, portanto, a posição de X' . O próximo passo será medir, diretamente na tela do monitor, a distância entre X' e os pontos P_1 e P_2 (Figura 7). Achados os catetos X'_1P_1 e X'_2P_2 , resta encontrar o cateto comum XX' , o que não é difícil, pois este corresponde à distância

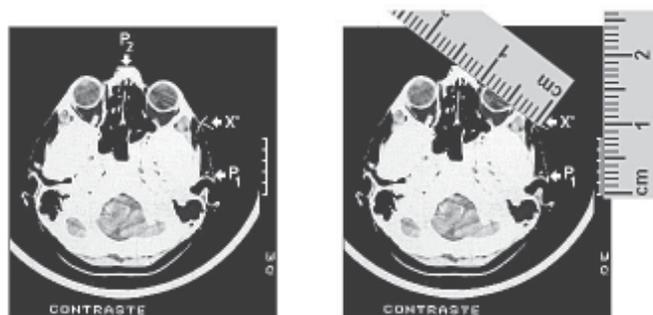


FIGURA 4

O cateto X'_2P_2 é obtido medindo-se com uma régua a distância entre X' e P_2 , para depois multiplicar esse valor pelo fator de minificação (fm). Nesse exemplo, temos:
 $fm = 5,0 \div 0,8 = 6,25$ $X'_2P_2 = 1,4 \cdot 6,25 = 8,75 \text{ cm.}$

entre os dois cortes considerados. Usando o teorema de Pitágoras, podemos então calcular as hipotenusas P_1X e P_2X para, enfim, com o compasso centrado sucessivamente em P_1 e P_2 , serem traçados no crânio do paciente os arcos que se cruzarão exatamente no ponto X (Figura 8).

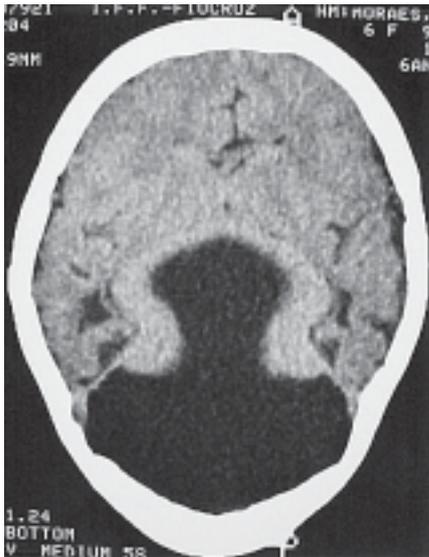


FIGURA 5

Com o compasso centrado em P_1 e abertura P_1X , é traçado um arco na superfície da cabeça; com o compasso centrado em P_2 e abertura P_2X , traça-se outro arco. Na interseção está o ponto X.

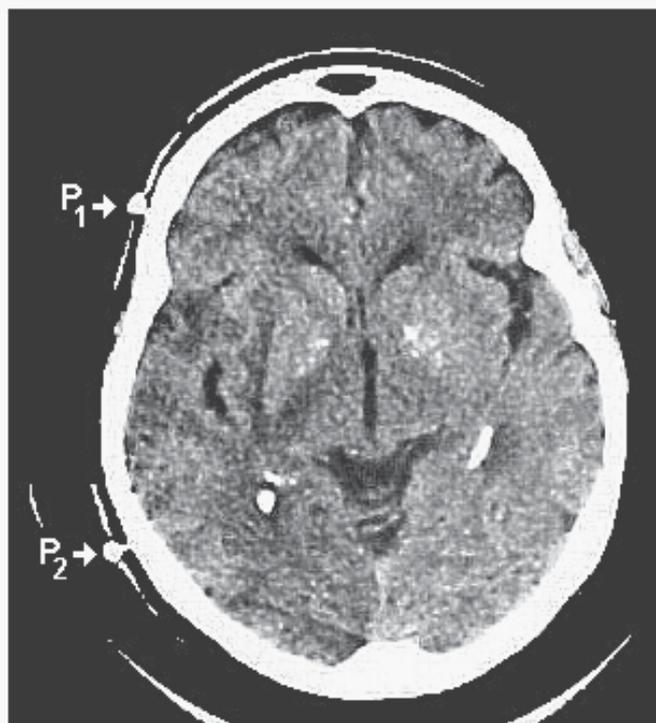


FIGURA 6

Marcadores radiopacos definem os pontos P_1 e P_2 .

Discussão

A precisão matemática desse método possibilita a realização de biópsias em lesões com 1 a 2 cm de diâmetro, bastando uma trepanação sob anestesia local (Figura 9); em casos assim, é recomendável garantir a acurácia repetindo o exame com um marcador posicionado sobre o ponto X (Figura 10). Naturalmente, como em todo procedimento estereotático, uma precisão maior depende da feitura de cortes menos espessos e de a cabeça permanecer imóvel durante a realização do exame^{2,9}.

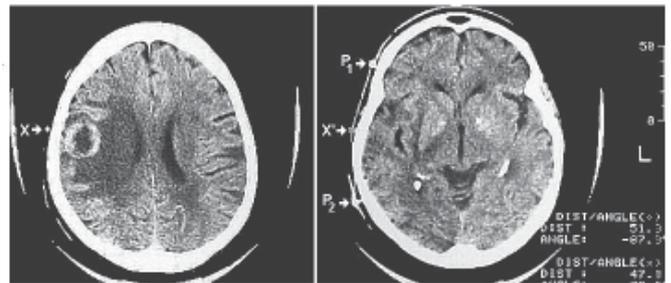


FIGURA 7

Trazemos para o *screen* do tomógrafo o corte que contém a lesão e posicionamos o cursor no ponto X. Em seguida, sem modificar a posição do cursor, trazemos para a tela o corte que contém os pontos P_1 e P_2 ; agora, a posição do cursor corresponde ao ponto X'. As medidas dos catetos $X'P_1$ e $X'P_2$ são realizadas diretamente na tela do monitor (no exemplo, correspondem a 51,3 cm e 47,3 cm, respectivamente).

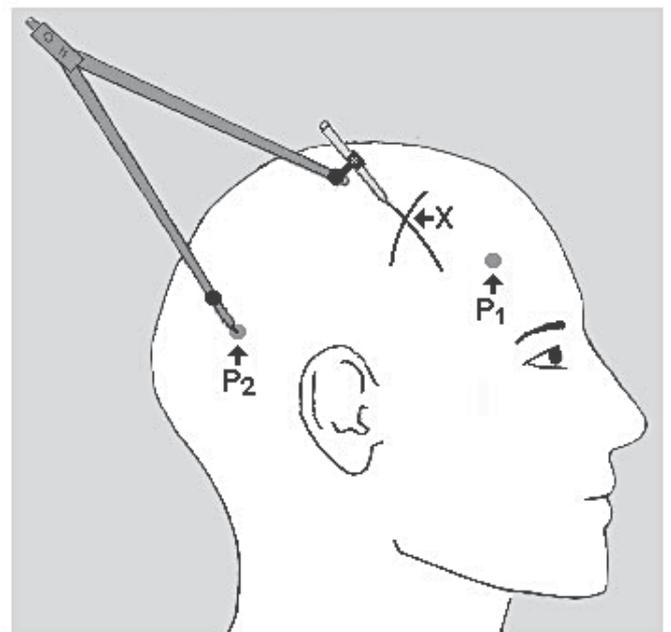


FIGURA 8

Com o compasso centrado sucessivamente nos pontos P_1 e P_2 , são traçados os arcos que se cruzam no ponto X.

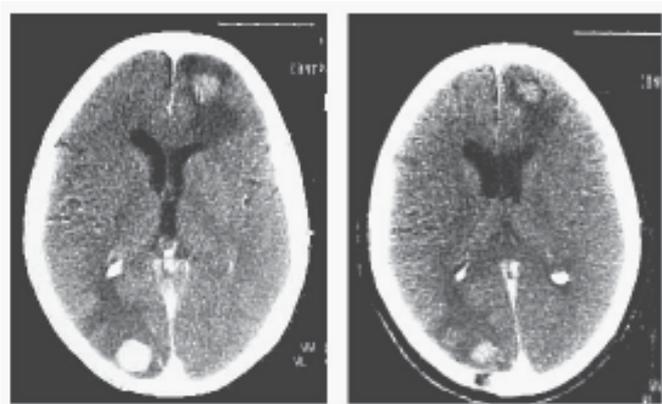


FIGURA 9

O corte tomográfico da esquerda demonstra a presença de duas lesões. A posição da lesão occipital foi devidamente localizada pelo método de triangulação e compasso; a seguir, realizou-se biópsia através de trepanação sob anestesia local. No exame pós-operatório mostrado à direita, constata-se a precisão do procedimento.

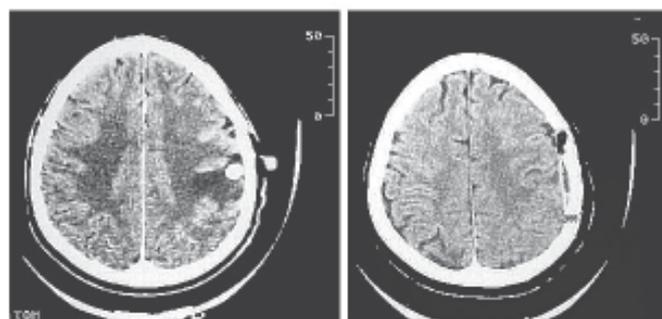


FIGURA 10

Uma lesão cortical com aproximadamente 1 cm de diâmetro foi localizada pelo método de triangulação e compasso. Um marcador radiopaco foi colocado no ponto X e o exame repetido para assegurar o acerto do procedimento. No exame pós-operatório mostrado à direita, observa-se que a lesão foi devidamente ressecada através de uma pequena craniotomia.

Desde o advento da TC, três décadas atrás, várias técnicas foram propostas visando a transferir dados do exame para a superfície do crânio sem o uso de aparato estereotático tradicional. A maioria desses procedimentos utiliza marcadores radiopacos, havendo a desvantagem da necessidade de realizar outro exame, com os marcadores em posição^{3,5,7,9,10}; desejando-se grande acurácia, a técnica ora apresentada também fará uso de marcadores, contudo, a precisão e simplicidade desse método fazem-no superior aos já descritos. A técnica preconizada por Kubo e col.⁴ não utiliza marcadores, porém, é necessária a realização de uma nova TC, com um apontador a laser devidamente adaptado ao gantry do aparelho; a marcação na cabeça deve ser obrigatoriamente feita logo após o término do exame, com o paciente ainda posicionado na mesa do tomógrafo. Alguns dos procedimentos

descritos demandam a realização de uma radiografia simples do crânio, que será utilizada como elemento intermediário para transferência dos dados^{1,6,7,9}; a técnica aqui proposta não necessita desse exame adicional, ganhando, portanto, em simplicidade. O procedimento descrito por Penning⁸ dispensa o uso de marcadores, a repetição de uma nova tomografia e a realização de radiografia simples, contudo, decerto é pouco exato, principalmente quando o alvo não se encontra na face lateral do crânio; a técnica de triangulação e compasso também pode prescindir do uso de marcadores radiopacos e da repetição de um novo exame (embora, assim fazendo, torne-se menos precisa), sua vantagem advém de garantir mais exatidão que o método de Penning, mostrando-se igualmente eficaz para qualquer localização do alvo.

A técnica de triangulação e compasso tem sido utilizada nos últimos dez anos, mostrando-se de grande valor no posicionamento de craniotomias. Trata-se de alternativa particularmente útil em países pobres, onde instrumental para estereotaxia e neuronavegação constituem anseio utópico.

Referências bibliográficas

1. CORADDU M, FLORIS F, NURCHI G, MELEDDU V, LOBINA G, MARCUCCI M: Evacuation of traumatic intracerebral haematomas using a simplified stereotactic procedure. *Acta Neurochir*, 129: 6-10, 1994.
2. GILDENBERG PL, KAUFMAN HH, KRISHNA MURTHY KS: Calculation of stereotactic coordinates from the computed tomographic scan. *Neurosurgery*, 10: 580-6, 1982.
3. GREENBLATT SH, RAYPORT M, SAVOLAINE ER, HARRIS JH, HITCHINS MW: Computed tomography-guided intracranial biopsy and cyst aspiration. *Neurosurgery*, 11: 589-98, 1982.
4. KUBO S, NAKATA H, SUGAUCHI YRT, YOKOTA NRT, YOSHIMINE T: Scalp marking for a craniotomy using a laser pointer during preoperative computed tomographic imaging: Technical note. *Neurosurgery*, 46: 1250-2, 2000.
5. MAROON JC, BANK WO, DRAYER BP, ROSENBAUM AE: Intracranial biopsy assisted by computerized tomography. *J Neurosurg*, 46: 740-4, 1977.
6. O'LEARY DH, LAVYNE MH: Localization of vertex lesions seen on CT scan. *J Neurosurg*, 49: 71-4, 1978.
7. PATIL AA, WOOSLEY RE: Scalp marking of intracranial lesions using computed tomography (CT) images. A technical note. *Acta Neurochir*, 80: 62-4, 1986.
8. PENNING L: CT localization of a convexity brain tumor on the scalp. *J Neurosurg*, 66: 474-6, 1987.
9. WESTER K, SORTLAND O, HAUGLIE-HANSEN E: A simple and inexpensive method for CT-guided stereotaxy. *Neuroradiology*, 20: 255-6, 1981.
10. YEATES A, ENZMANN DR, BRITT RH, SILVERBERG G: Simplified and accurate CT-guided needle biopsy of central nervous system lesions. *J Neurosurg*, 57: 390-3, 1982.

Endereço para correspondência:

Dr. Luiz Coutinho Dias Filho
Rua Manuel de Arruda Câmara, 120, Ap. 404
50720-140 – Recife, PE
E-mail: luizcout@elogica.com.br

Biologia molecular dos glioblastomas: perspectivas terapêuticas do monoterpeno álcool perílico

Clovis Orlando da Fonseca*

Thereza Quírico-Santos**

Janaína Fernandes***

Maria da Glória da Costa Carvalho****

Cerli Rocha Gatass*****

Sinopse

Glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor cerebral primário com maior grau de malignidade. A proliferação celular incontrolada, migração, angiogênese e ausência de apoptose, estão entre os processos biológicos que conferem um comportamento agressivo e dificuldade de tratamento a esses tumores. Como resultado dos conhecimentos recentes em genômica, biologia molecular e análise da expressão gênica, agora, é geralmente aceito que os GBM resultam de acúmulos de alterações genéticas. Pesquisas correntes pretendem elucidar a associação causal entre as diversas alterações genéticas e a formação e

progressão desses tumores. O prognóstico para pacientes portadores de GBM não tem melhorado nas últimas duas décadas apesar dos avanços das técnicas neurocirúrgicas, radioterapia e quimioterapia, enfatizando a necessidade de pesquisas para novas estratégias terapêuticas. O álcool perílico (AP) é um monoterpeno com ação quimioterapêutica e quimiopreventiva comprovada em tumores induzidos em animais e atualmente está em fase I e fase II de ensaios clínicos.

Palavras-chave

Glioblastoma multiforme, álcool perílico, tratamento.

Abstract

Molecular biology of gliomas: therapeutic perspective of monoterpeno perillyl alcohol

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most frequent intracranial malignant tumor. Uncontrolled cellular proliferation, invasion, angiogenesis and lack of apoptosis are among the biologic processes that render these tumors both aggressive and difficult to treat. As a result of recent advances in genomics, molecular biology and gene expression analysis, it is now generally accepted that glioblastomas result from stepwise accumulation of genetics alterations. Several genetic abnormalities have been described and current research is aimed at elucidating their causal association with formation and progression of GBM. The prognosis for patients with malignant gliomas has not significantly changed in the last two decades, despite the advances in surgery, radiation

* Professor-adjunto, mestre em Medicina, Serviço de Neurocirurgia, Hospital Universitário Antônio Pedro, Departamento de Cirurgia Geral e Especializada, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

** Professora-titular, (PhD), Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

*** Doutoranda, mestre em Biotecnologia Vegetal, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Laboratório de Imunoparasitologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

**** Professora-adjunta, (PhD), Laboratório de Controle da Expressão Gênica, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

***** Professora-adjunta, (PhD), Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Laboratório de Imunoparasitologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

therapy and chemotherapy, with emphasis on the growing need for novel approaches to glioma therapy. Perillyl alcohol (POH), a naturally occurring monoterpene that has shown to possess chemotherapeutic as well as chemopreventive activity in animal tumor model, is being currently used in Phase I and Phase II clinical trials.

Keywords

Glioblastoma multiforme, perillyl alcohol, treatment.

Introdução

No encéfalo humano adulto, as principais populações celulares presentes são: os neurônios, as células gliais (astrócitos, oligodendrócitos, células endodimárias), as células endoteliais da microvasculatura cerebral e a pequena população de células-tronco e/ou progenitoras. As células-tronco originam-se na zona ventricular encefálica fetal, como células precursoras dos neurônios e de todas as células gliais. As células-tronco e/ou progenitoras, ao serem induzidas a sofrer proliferação inapropriada, originam tumores com características heterogêneas⁵⁵. O processo de proliferação anormal deve-se principalmente a alterações no controle da expressão de genes promotores do crescimento, como os protooncogenes e os genes supressores tumorais³. As mutações que ocorrem nos protooncogenes e genes supressores tumorais participam na iniciação dos processos neoplásicos, enquanto mutações posteriores tornam os tumores progressivamente mais anaplásicos e com maior grau de malignidade⁷⁵. As alterações que afetam os genes que controlam o ciclo celular estão implicadas na iniciação dos tumores do sistema nervoso central (SNC) de origem glial e em sua progressão para os gliomas de alto grau⁵¹. Entre os astrocitomas, os glioblastomas multiformes (GBM) são os mais comuns e de maior agressividade, permanecendo como um desafio para a neurooncologia devido à sua propensão para invasão e proliferação. Nossos conhecimentos da tumorigênese dos gliomas têm avançado na última década, devido à identificação de importantes mecanismos da biologia molecular desses tumores.

Classificação dos astrocitomas

Os tumores astrocíticos são divididos em duas grandes classes, com base em seu potencial de invasividade e progressão para formas mais malignas. A primeira classe consiste de astrocitomas difusos que são caracterizados por uma grande capacidade de invasão, infiltração difusa com potencial de progressão tumoral⁷⁰. Esses tumores são classificados de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) como astrocitoma (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma multiforme (grau IV)⁴⁰. Os critérios para separação entre os graus II e III incluem aumento da celularidade e atipia celular, sendo os de grau IV caracterizados pelo aumento da celularidade, proliferação endotelial e necrose¹⁸. A segunda classe é composta de tumores que têm um potencial mais limitado de invasão, comportamento menos agressivo e uma capacidade diminuída para transformação maligna. Estes incluem

astrocitoma pilocítico juvenil (OMS grau I), o xantastrocitoma pleomórfico e astrocitoma subependimário de células gigantes⁴⁰.

O sistema de Saint Anne-Mayo fornece uma classificação dos astrocitomas com uma perspectiva de estabelecer prognóstico. Esse sistema é baseado na presença ou ausência de quatro critérios: 1) atipia nuclear, 2) mitose, 3) proliferação endotelial, 4) necrose. A classificação tumoral é determinada pelo número desses critérios: grau I, 0 critério; grau II, 1 critério; grau III, 2 critérios; grau IV, 3 ou 4 critérios. A média de sobrevivência dada por esta classificação é: menor que 1 ano para o grau IV, 1,6 anos para o grau III, 4 anos para o grau II e média de 8 anos para o grau I¹⁷.

Os critérios usados nas classificações dos gliomas são baseados em estudos histopatológicos. Porém, nos últimos dez anos, os avanços na biologia molecular, com descrição mais precisa das anomalias dos cromossomos e mutações genéticas, têm procurado fornecer um sistema de classificação mais detalhado, baseado, nas alterações genéticas desses tumores.

Instabilidade cromossomial nos gliomas

Estudo realizado na última década⁷⁴ sugere que a instabilidade cromossomial promove mudanças genéticas secundárias, facilitando a carcinogênese. O encurtamento progressivo dos telômeros, que ocorre normalmente no processo de divisão das células humanas, ativa as vias de supressão tumoral, promovendo o envelhecimento e inibindo a oncogênese. A reativação da telomerase, ao estabilizar as terminações teloméricas, permite o crescimento tumoral continuado. O desenvolvimento de muitos tipos de câncer é diretamente atribuído às mutações genéticas, incluindo perda da função dos genes supressores tumorais e mutação nos protooncogenes. Outros estudos^{14,15} evidenciam que a progressão dos astrocitomas de baixo grau para GBM envolve uma perda progressiva de genes responsáveis pelo controle da proliferação celular, apoptose e migração celular. O estudo das ampliações ou deleções de diferentes cromossomos tem aumentado o nosso entendimento dos genes envolvidos na tumorigênese dos gliomas. As alterações genéticas mais frequentemente descritas nos astrocitomas são: mutação do gene supressor TP53⁴², perda de heterozigiosidade no cromossomo 17p²⁷, 10q⁷³, 9p³⁴, amplificação e superexpressão do gene MDM2⁵⁷ e amplificação dos oncogenes N-myc, c-myc, N-ras, K-ras, e fator de crescimento derivado de plaquetas A (PDGRF-A)¹³.

Nos astrocitomas de baixo grau, foram observadas regiões cromossômicas onde são encontradas perdas de alelos: as mais freqüentes incluem 13q 17p e 22q⁴¹. Pouco é conhecido sobre a relação entre estas alterações genéticas e a resistência destes tumores à radioterapia e à quimioterapia. Os astrocitomas anaplásicos também apresentam perda dos alelos nas regiões 13q, 17p e 22p e amplificação da região 12q, e locus de perda de alelos em 9p⁷⁷.

Estudos em biologia molecular da tumorigênese dos GBM mostram um número maior de anomalias genéticas. Citogeneticamente, esses tumores apresentam perdas nas porções dos cromossomos 1, 6, 9, 10, 13, 17, 22 e Y, com amplificação de material nos cromossomos 7, 12 e 19^{14,36}. Um número relevante

de genes envolvidos foram identificados e incluem: receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), componentes da maquinaria do ciclo celular (Rb, cdk4 e p16) e reguladores de apoptose (p53, MDM2, ARF e PTEN)⁴².

Glioblastoma multiforme

A incidência dos GBM é de 12% a 15% dentre as neoplasias intracranianas e de 2% dentre todos os tumores⁴⁶. Em sua maioria, os GBM são intraparenquimatosos com o epicentro na substância branca, porém, alguns são superficiais e mantêm contato com as leptomeninges e a dura-máter. Como esses neoplasmas são ricos em colágeno, muitas vezes são interpretados através da análise dos exames neurorradiológicos como carcinoma metas-

tático ou lesão extra-axial, como por exemplo, meningioma. Apesar da curta duração da sintomatologia, os glioblastomas podem ser surpreendentemente grandes quando do início dos sintomas, inclusive ocupando uma extensa área do parênquima cerebral³⁹. Macroscopicamente, os glioblastomas são tumores pobremente delineados, com a superfície exibindo coloração variável e a periferia da massa tumoral apresentando coloração acinzentada, com áreas amareladas de necrose, pontilhadas com pequenas áreas vermelho-acinzentadas, características de focos hemorrágicos. A necrose central, que pode ocupar mais de 90% da massa do tumor, está circundada por uma zona hipercelular, sendo esta considerada uma característica importante na diferenciação entre GBM e astrocitomas de baixo grau. Ainda não está claro se o aparecimento da necrose é um epifenômeno ou o resultado de eventos moleculares intrínsecos³⁹.

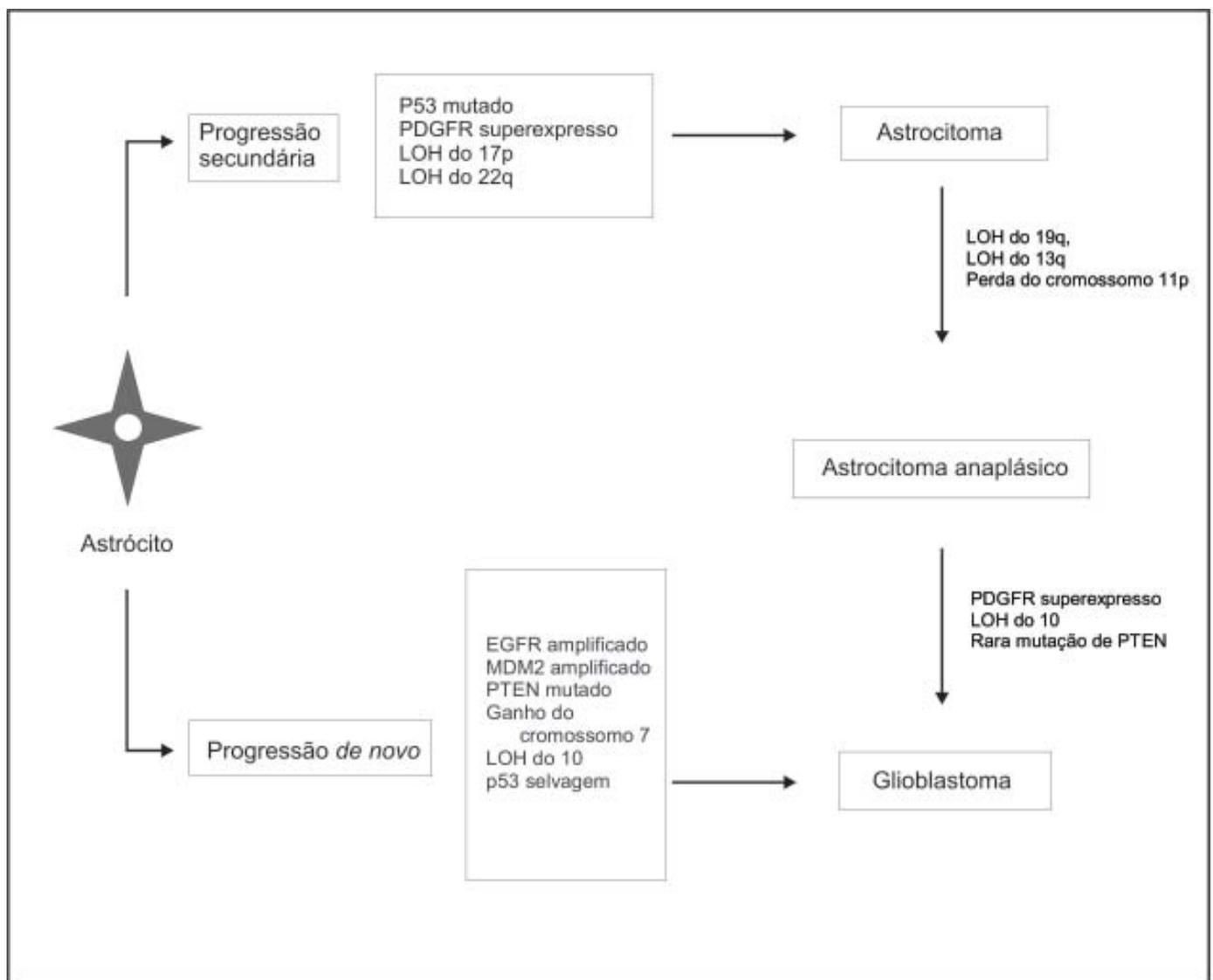


FIGURA 1

Gráfico baseado em figura do artigo: Recent advances in the molecular genetics of primary gliomas. KITANGE GJ *et al.* **Current Opinion in Oncology**, 15: 197-203, 2003.

De acordo com evidências biológicas e clínicas, os GBM classificam-se em dois subtipos: a) GBM primários ou “de novo”, que acometem pessoas com idade média de 55 anos, que apresentam história clínica de curta duração, usualmente menor que seis meses, sem evidência clínica ou histopatológica de lesão maligna precursora; b) GBM secundários, que se originam de astrocitomas difusos de baixo grau ou astrocitomas anaplásicos, sendo provavelmente os responsáveis pela maioria dos glioblastomas. Este subtipo apresenta longo tempo de evolução clínica, com tempo médio de quatro anos, e acometem preferencialmente adultos jovens, com idade média de 40 anos⁷⁶. A diferença na apresentação clínica sugere que GBM primários e secundários têm tumorigênese diferente. Esta hipótese baseia-se em observações dos diferentes espectros de alterações genéticas encontradas tanto nos GBM secundários como nos astrocitomas de baixo grau e astrocitomas anaplásicos. Um resumo das diferenças genéticas entre GBM primário e GBM secundário é mostrado na Figura 1.

Biologia molecular da migração de GBM

A invasão tumoral e a metástase via vasos sanguíneos e linfáticos são considerados os principais marcos de malignidade e um dos maiores impedimentos para a cura do câncer. A ocorrência de metástase depende da neoangiogênese e invasão tumoral da membrana basal (BM) e da matriz extracelular (ECM). Embora a disseminação infiltrativa seja uma característica comum de todos os tumores astrocíticos, os GBM são particularmente notórios pela rápida invasão de estruturas cerebrais adjacentes¹⁹. A morbidade e mortalidade são proporcionais à sua capacidade de migração e infiltração dos tecidos adjacentes, o que torna inútil o esforço de ressecção total desse tumor. As células tumorais infiltrativas, satélites perineuronais, acompanham-se de edema, o que facilita o processo invasivo, podendo estender-se através do corpo caloso para os hemisférios cerebrais, criando a imagem de lesão simétrica bilateral, “glioma em asa de borboleta”. Esta rápida disseminação pode ser observada na cápsula interna, fórnix, comissura anterior e radiação óptica. Tais estruturas podem tornar-se alargadas e distorcidas, geralmente permitindo a formação de novas massas tumorais em áreas de projeção opostas, sugerindo imagens neurorradiológicas de glioblastoma multifocal¹¹. Apesar do rápido crescimento infiltrativo, os GBM tendem a não invadir o espaço subaracnóide e raramente produzem metástases através da via do trânsito liquórico⁵². A extensão para os espaços perivasculares é um outro modo de infiltração, mas a invasão da luz dos vasos parece não ocorrer⁶, e a disseminação hematogênica para tecido extraneural é muito rara em pacientes que não tenham sido submetidos à intervenção cirúrgica prévia^{32,33,54}, assim como a invasão da dura-máter, seios venosos e dos ossos também é excepcional¹.

A invasão tumoral consiste de etapas que incluem a interação das células tumorais com a matriz extracelular, a destruição hidrolítica da matriz pela liberação de enzimas proteolíticas e a subsequente migração das células tumorais através da área destruída¹⁹.

Portanto, é importante um melhor entendimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesses processos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. As metaloproteases (MMPs), as serina-cisteína proteases, as heparanases e os ativadores do plasminogênio contribuem para a sustentação do crescimento tumoral, clivando domínios específicos de fatores de crescimento ancorados na membrana plasmática e liberando peptídeos que são mitogênicos para as células tumorais e endoteliais²⁰. As células tumorais proliferam e metastatizam independentemente da influência do microambiente. O potencial metastático de uma célula tumoral está relacionado com a ativação de certos oncogenes (H-ras, c-erbB1 e c-erbB2) que parecem ativar a produção de MMPs e fatores angiogênicos²⁰.

Angiogênese

O crescimento e a progressão dos gliomas malignos estão intimamente associados à angiogênese, um processo que envolve a produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A expressão de RNA mensageiro para diferentes formas de VEGF em fragmentos cirúrgicos de astrocitomas humanos mostra que, independentemente do grau do tumor, todos os astrocitomas expressam a variante VEGFb, que é deficiente nos exons 5 e 6 e resistente à hipóxia e ao tratamento com imunossupressores como a dexametasona. Estes achados sugerem um papel importante para VEGFb como co-fator na indução de angiogênese²⁸. O GBM é um tumor caracterizado histologicamente por intensa angiogênese e geralmente não apresenta mutações no oncogene *ras*, embora a maior expressão dos receptores tirosina-quinase (Tkr) determine o aumento da sua sinalização e da secreção de VEGF⁷¹. Dados recentes²¹ mostram também que a expressão do fator de permeabilidade vascular (VPF) e de endotelina (ET-1) parecem influenciar a angiogênese e o desenvolvimento do edema peritumoral dos astrocitomas, provavelmente devido à potente atividade mitogênica, anti-apoptótica e de ativação das vias da proteína quinase C (PKC).

EGFR

O EGFR é uma glicoproteína no domínio da membrana citoplasmática que se une ao fator de crescimento epidérmico (EGF). A ativação do EGFR estimula a ativação da fosfolipase C- γ (PCL- γ), da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e da proteína *ras* GTPase (GAP), com o efeito consequente de aumentar a síntese de DNA e a divisão celular⁶⁹. Após a ativação do EGFR, o complexo receptor/ligante é endocitado e degradado dentro dos lisossomos ou reciclado para a membrana plasmática. Este mecanismo regula a transdução do sinal. A amplificação do gene EGFR ocorre em 40% a 50% dos GBM primários, mas raramente é encontrada nos GBM secundários⁶⁴. É importante enfatizar que, além do papel na formação dos gliomas, o EGFR regula diversos processos celulares que podem estar associados com o fenótipo dos gliomas de alto grau³⁷. Conseqüentemente, o EGFR é considerado um importante alvo terapêutico para os pacientes com GBM.

P53

A proteína multifuncional p53 é produto do gene TP53, que está envolvida no processo do crescimento celular, regula o ciclo celular na fase G1, induz apoptose quando está ativada e atua na ativação e supressão da transcrição gênica, monitorando a resposta celular quando o DNA se encontra lesado⁴³. Essa proteína é um supressor tumoral que detém a divisão celular até ser corrigido o reparo no DNA, assegurando a estabilidade, ou leva à morte por apoptose quando o dano no DNA é muito grave. Portanto, a perda da função da p53 permite a continuação da proliferação celular⁶².

A supressão e/ou mutação do gene TP53 são observadas em aproximadamente 45% dos casos de astrocitomas difusos de todos os graus, sugerindo que a inativação do TP53 é um evento precoce e importante na formação dos astrocitomas⁴⁸. A presença de GBM com alterações genéticas distintas tem sido postulada com base nas diferentes combinações de mutações no gene TP53, na perda de caráter heterozigótico (LOH) no cromossomo 17 e na ativação ou amplificação da região 17p do cromossomo do EGFR²⁷. Estudos⁴² demonstram que a progressão tumoral dos GBM se inicia com a mutação da p53 em astrocitomas de baixo grau, perda do cromossomo 10 e amplificação do EGFR. Estes achados sugerem que GBM são tumores heterogêneos que podem nascer de múltiplas mutações genéticas, tendo bases biológicas para comportamentos diferentes.

Monoterpeno álcool perfílico

Em contraste ao mecanismo de ação das drogas quimioterápicas em uso corrente, os compostos naturais atuam inibindo a proliferação das células transformadas, normalizando a atividade dos sinais envolvidos no crescimento celular, tais como: instabilidade genética, expressão anormal de genes, transdução anormal de sinal, comunicação intercelular anormal e angiogênese, sem destruir as propriedades estruturais das células normais. A nova geração de drogas com menor grau de toxicidade e maior poder de ação em nível molecular, que não causem danos ao DNA mas inibam a transdução do sinal com a consequente inibição da expressão gênica, tem mostrado efeitos quimioterápicos em experimentos *in vitro* e *in vivo*. Os terpenos são exemplo de compostos naturais com propriedades antimetabólicas de grande interesse na atualidade. Terpenos são hidrocarbonetos de origem natural produzidos a partir de unidades isoprênicas e que são classificados em monoterpenos (10 átomos de carbono), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), triterpenos (30 átomos de carbono) e tetraterpenos (40 átomos de carbono). Os monoterpenos são encontrados principalmente nos óleos essenciais de frutas e vegetais e representam uma nova classe de agentes terapêuticos com atividade citotóxica por causarem a regressão de tumores mamários, pancreáticos, hepáticos, de cólon e prostáticos³. O limoneno, um terpeno monocíclico predominante no óleo essencial da casca da laranja, foi o primeiro terpeno estudado que apresentou propriedades quimio-preventivas e quimioterapêuticas no modelo de carcinogênese

química experimental, sendo capaz de causar a inibição do crescimento de carcinoma mamário em ratos^{22,23,30}. A atividade antitumoral do limoneno pode ser em parte devido à sua capacidade de inibir a isoprenilação pós-translacional de proteínas G, como a proteína Ras¹⁶. A Ras, que tem importante papel na transdução do sinal, é encontrada em sua forma oncogênica em 30% a 40% das neoplasias, com maior frequência nos pacientes com tumores pancreáticos e nos pacientes com câncer de cólon⁸.

O mecanismo de sinalização das vias de ativação mitogênica é iniciado quando um fator de crescimento se associa a um receptor de superfície, como o receptor proteína tirosina-quinase (PTK), promovendo hidrólise de GTP em GDP, liberando fosfato e estimulando a junção da Ras com a membrana plasmática da célula. Esta associação impulsiona a ativação da cascata das quinases: serina-treonina quinase (Raf), quinases ativadas por mitógeno (MEK) e MAP quinases, promovendo fosforilação dos fatores de transcrição e modulando a expressão de uma extensa série de genes envolvidos no crescimento e na sobrevivência da célula. As mutações ou alterações na expressão de cada molécula dessa via levam a uma ativação desordenada, influenciando diretamente a iniciação e a progressão do processo neoplásico⁵³. A proteína Ras também funciona como iniciadora de outras reações em cadeia para transdução do sinal, incluindo a ativação das proteínas cinases fosfatidilinositol (PI cinase) e proteína quinase C (PKC). A Ras também induz a expressão do gene MDM2, cuja proteína atua inibindo a atividade supressora tumoral da proteína p53, reduzindo assim a capacidade da proteína p53 de induzir apoptose nas células tumorais⁵⁸. Como a proteína Ras está excessivamente ativada em um grande número de neoplasias, a inibição da sua ação é agora considerada uma importante meta na pesquisa para o tratamento do câncer. É importante salientar que a proteína Ras, quando produzida como resultado da expressão do gene *ras*, não é funcional. Ela se torna funcional quando sua cauda lipídica formada de isoprenos é adicionada, auxiliando na sua ancoragem. Essa reação, chamada de isoprenilação e catalizada pela enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMGR), é uma modificação pós-transducional⁶⁰.

Isoprenilação é a formação de compostos isoprenóides a partir de unidades isoprênicas básicas combinadas como elos de uma corrente. Isoprenóides são compostos que são produzidos em células de animais e vegetais. O mecanismo da isoprenilação é catalizado pela enzima HMGR, e sua ação é regulada através de dois mecanismos de controle negativo: o do colesterol e dos monoterpenos. Estas substâncias também inibem a enzima farnesiltransferase (FTPase), importante no mecanismo de junção da extremidade dos lipídios com as proteínas lamininas, que são proteínas farnesiladas com propriedades funcionais muito importantes na divisão celular e que se encontram na camada interna da membrana nuclear.

A regressão tumoral induzida pelo tratamento com monoterpenos foi acompanhada pelo aumento na expressão de determinados genes, como receptor de manose-6-fosfato (M6P), receptor para fator de crescimento tipo insulina (IGF- II) e fator de transformação do crescimento (TGF-β). Inclusive, o aumento do

RNA mensageiro para M6P na regressão dos tumores tratados é um marcador importante no controle da progressão de tumores de mama em roedores e humanos. Os mecanismos de ação do M6P na redução do crescimento tumoral devem-se à degradação de IGF II, que é um potente mitógeno para células do câncer de mama, e também na ativação da forma latente secretada de TGF- β . A adição de 2% de monoterpeno na dieta de ratos com tumores de fígado aumentou o nível de RNA mensageiro para os receptores TGF- β tipo I, II e III⁶⁵. Embora o limoneno apresente comprovada propriedade antimetabólica nos modelos animais, é necessária uma quantidade muito grande dessa substância para a obtenção de resultados satisfatórios em seres humanos portadores de neoplasias. Diversas pesquisas estão em desenvolvimento objetivando a produção de análogos sintéticos mais potentes para utilização em ensaios clínicos.

O álcool perfílico (AP), também chamado p-meta-1,7-dieno-6-ol ou 4-isopropenilciclo-hexenecarbinol é um monoterpeno encontrado nos óleos essenciais de lavanda, hortelã, sálvia, cerejas, limão, bergamota selvagem, gengibre e sementes de aipo. Esse composto derivado do limoneno, quando é utilizado na dieta a 2% p/v, mostrou-se muito mais potente na inibição seletiva da isoprenilação da proteína Ras e também na regressão de tumores induzidos em camundongos. No modelo de tumor de pulmão induzido por carcinogênese química, o AP inibiu a proliferação celular e induziu apoptose em células tumorais⁶¹. Estudos em animais mostraram que o AP é um poderoso agente quimioterápico na regressão de tumores de mama²⁹, pancreáticos⁶⁷, hepáticos⁴⁹, prostáticos³⁵ e agente quimiopreventivo nos tumores de cólon⁵⁶, melanomas³⁰ e neuroblastomas⁶⁶. Experimentos *in vitro* em cultura de células de origem epitelial neoplásica mostraram que o AP aumenta a expressão do gene pró-apoptótico Bak⁶⁸.

Estudo²⁹ mostra que a regressão completa de tumores mamários induzidos em ratos pelo carcinógeno DMBA foi obtida na terceira semana de tratamento com AP a 2% (p/v) na dieta. Neste trabalho²⁹, o AP a 0,5% p/v; 1% p/v; 1,5% p/v e 2% p/v na dieta foi iniciado quando os tumores mamários alcançaram 10 mm de diâmetro, mostrando regressão parcial do tumor com tratamento do AP a 1% na dieta p/v e regressão tumoral completa na concentração de 2% na dieta p/v. Resultados semelhantes⁴⁹ foram obtidos com tumores de fígado induzidos em ratos com carcinógeno dietil-nitrosoamino (DEN) e dieta com AP a 2% na dieta p/v. Os animais do grupo tratado exibiram redução dez vezes maior do volume tumoral em comparação aos animais do grupo-controle. Contudo, também foi observada perda de 10% do peso corporal nos animais tratados, fato atribuído à diminuição da gordura corporal.

Embora nenhum efeito tóxico tenha ocorrido na concentração de AP a 2% na dieta p/v, a concentração de 2,5% na dieta p/v causou perda de peso em ratos, o que pode ser devido à aversão inicial à alimentação. A concentração de AP a 2% na dieta p/v em murinos equivale a 24 gramas ao dia em seres humanos adultos. Os efeitos do AP nos níveis plasmáticos da citocina IL-2 sugerem que o AP também possa ser utilizado como agente quimioterápico adequado no tratamento das doenças de origem linfopoiética, como linfoma de Hodgkin, leucemias de células

T em adulto e linfoma cutâneo de células T. Neste contexto, existe a evidência de que a administração *in vitro* de ácido perfílico, um metabólito do AP nas concentrações 1 mM, 2 mM e 3 mM em culturas de células de linfoma T e melanoma B16, causou diminuição marcante dose-dependente, 25%, 45% e 60%, respectivamente, no nível e na atividade da MAP quinase⁶³.

Ensaios clínicos preliminares fase I^{2,50,59} em seres humanos foram realizados para determinar a toxicidade do AP: a terapêutica foi instituída por via oral, e as dosagens variaram de 4.800 mg/m² a 11.200 mg/m² por dia, sendo a dose máxima tolerada estabelecida em 8.400 mg/m². Os efeitos colaterais significativos – diarreia, náuseas e cansaço – somente foram observados quando doses de 8.500 mg/m² foram administradas. O estudo concluiu que os sintomas gastrointestinais foram subjetivos porque houve variabilidade de queixas entre os pacientes.

Ensaios clínicos fase II⁴⁷ estão em andamento em pacientes com tumores de ovário, de pulmão, colorretal e de próstata refratários à terapêutica hormonal. Os efeitos do AP estão sendo estudados entre a dosagem mínima de 4.800 mg/m² ao dia e máxima de 6.400 mg/m² ao dia.

Discussão

Os gliomas de alto grau ainda representam um grande desafio aos clínicos e pesquisadores. Apesar dos conceitos básicos adquiridos em extenso trabalho de pesquisa em laboratório e da sua aplicação no tratamento de pacientes portadores dessas doenças, a morbidade e mortalidade ainda são muito altas. A forma de tratamento-padrão disponível até o momento para o GBM deve ser a ressecção cirúrgica mais ampla possível e a radioterapia. Pacientes jovens e em bom estado neurológico devem ser submetidos à quimioterapia adjuvante com BCNU. Porém, estas estratégias têm proporcionado resultados modestos, devido à intensa capacidade proliferativa, invasividade e heterogeneidade da biologia do GBM⁶. Os grandes avanços na biologia molecular, celular e genômica têm trazido contribuições muito importantes em neurooncologia, propiciando não somente um melhor entendimento da patogênese dos tumores cerebrais mas, inclusive, permitindo o desenvolvimento de estratégias moleculares bastante específicas no tratamento de pacientes portadores destas neoplasias.

Embora a amplificação e sinalização dos receptores tirosina-quinase (Tkr) contribuam para patogênese dos astrocitomas, podem, contudo, servir como alvo para o desenvolvimento de estratégias de intervenção terapêutica¹². Estudo recente mostra que o tratamento *in vitro* de células de gliomas com lovastatina, uma droga inibidora da enzima HMG-CoA redutase usada rotineiramente para tratar pacientes com hipercolesterolemia causou apoptose da célula tumoral¹⁰. O mecanismo provável de ação dessa droga está associado à inibição da isoprenilação de vários membros da superfamília das proteínas Ras, determinando a redução da proliferação celular.

A invasão tumoral e a metástase via vasos sanguíneos e linfáticos são considerados os principais marcos de malignidade e também um dos maiores impedimentos para a cura do câncer. Portanto, é importante um melhor entendimento dos mecanismos celulares e

moleculares envolvidos nesses processos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. A ocorrência de metástase depende da neo-angiogênese e da invasão tumoral na BM e na ECM. As MMPs, as serina-cisteína proteases, as heparanases e os ativadores do plasminogênio contribuem para sustentação do crescimento tumoral, clivando domínios específicos de fatores de crescimento ancorados na membrana plasmática e liberando peptídeos que são mitogênicos para as células tumorais e endoteliais²⁰. O potencial metastático de uma célula tumoral está relacionado com ativação de certos oncogenes (*H-ras*, *c-erbB1* e *c-erbB2*) que parecem ativar a produção de MMPs e fatores angiogênicos. Estudo do nosso grupo mostrou que o AP inibe a migração de linhagem celular (C6) de GBM3.

As drogas quimioterápicas correntes e a radioterapia têm como mecanismo de ação a lesão do DNA. Isso significa que as células normais são danificadas tanto quanto as células neoplásicas. A pesquisa em neuroncologia tem unificado o conceito de que as anormalidades genéticas guiam a procura para novas abordagens terapêuticas. Os genes e as proteínas que participam na conversão das células normais para malignas atuam também no processo em que convertem sinais da matriz extracelular para o meio intracelular que culminam com a divisão e crescimento. O que torna os monoterpenos atrativos como agentes antineoplásicos é a sua atuação na inibição da isoprenilação pós-transducional da Ras, assim interrompendo a transdução do sinal que promove o crescimento desordenado das células transformadas, causando apoptose nessas células e poupando as células saudáveis⁸. A Ras, uma das famílias de genes que geralmente apresentam mutação pontual nos tumores humanos, é constituída por três genes funcionais: *H-ras*, *K-ras* e *N-ras*, que codificam proteínas semelhantes. A semelhança estrutural e funcional das proteínas Ras com as proteínas G que controlam a ativação da enzima adenilciclase indica que as proteínas p21 e Ras participam na transdução do sinal de fatores de crescimento envolvidos na diferenciação celular. Além disso, mutação nos oncogenes *ras* causa a perda do controle do processo de ativação celular, determinando um crescimento autônomo e desordenado⁹. A inibição da ação da Ras também é importante porque, via estimulação da transdução do sinal pela cascata da MAP quinase, a Ras induz a expressão do gene MDM2, cuja proteína inibe a atividade da proteína p53. Portanto, a atividade da Ras reduz a propriedade da p53 em induzir apoptose nas células cancerosas.

Nossos estudos^{3,24,25} mostraram que o AP causa inibição da síntese de proteínas, inibição da migração celular e alteração da morfologia celular em células de glioblastoma murino (C6). Trabalhos mais recentes, utilizando linhagens de GBM humanas (U87 e A172) e células de GBM *ex-vivo*, mostram que o AP inibe a viabilidade dessas células, causando sua morte por apoptose.

Conclusões

Os efeitos terapêuticos obtidos com o tratamento *in vitro* e *in vivo* com o AP em diversos tumores induzidos mostram que esta substância produz apoptose em células transformadas, poupando

as células saudáveis. Os ensaios clínicos fase I e fase II, em pacientes portadores de tumores de cólon, próstata, mama e pulmão, refratários aos tratamentos correntes, mostram que o AP é um agente quimioterápico de baixa toxicidade. Os efeitos dessa substância em nossos estudos mostram que o AP atua inibindo a proliferação, viabilidade, síntese de proteínas, migração e induz apoptose em linhagens celulares de GBM e células de GBM *ex-vivo*. Estes resultados, aliados aos efeitos já observados em outros tipos de tumores, são bastante encorajadores quanto ao uso do AP em futuros ensaios clínicos fase I/fase II em pacientes com glioblastoma multiforme recidivante.

Referências bibliográficas

1. AOYAMA I, MAKITAY, NABESHIMA S, MOTOCHINI M, MASUDA A: Extradural nasal and orbital extension of glioblastoma multiforme without previous surgical intervention. **Surg Neurol**, 14: 343-7, 1980.
2. AZZOLI CG, MILLER VA, NG KK, KARID LM *et al*: A phase I trial of perillyl alcohol in patients with advanced solid tumors. **Cancer Chemother Pharmacol**, 51: 493-8, 2003.
3. BALASSIANO IL, SILVA NH, CABRAL MC, BOZZA M, FONSECA CO, CARVALHO MGC: Effects of perillyl alcohol in glial C6 cell line in vitro and metastatic activity in choriollantoic membrane model. **Int J Mol Med**, 10: 785-8, 2002.
4. BARTEK J, LUKAS J, BARTKOVA J: Perspective: defects in cell cycle control and cancer. **J Pathol**, 187: 95-9, 1999.
5. BELANGER JT: Perillyl alcohol: applications in oncology. **Rev Med Altern**, 3: 448-57, 1998. Review.
6. BERNSTEIN JJ, WOODARD CA: Glioblastoma cells do not intravasate into blood vessels. **Neurosurgery**, 36: 124-32, 1995.
7. BIGNER DD: Biology of glioma. Potential clinical implications of glioma cellular heterogeneity. **Neurosurgery**, 9: 320-6, 1981.
8. BOIK J: *Natural Compounds in Cancer Therapy*, 1st ed., Princeton, Oregon Medical Press LLC, 2001.
9. BOS JL: ras oncogenes in human cancer: a review. **Cancer Res**, 49: 4682-9, 1989.
10. BOUTERFA HL, SATTELMAYER V, CZUB S, VORDERMARK D, ROOSEN K, TONN JC: Inhibition of Ras farnesylation by lovastatin leads to downregulation of proliferation and migration in primary cultured human glioblastoma cells. **Anticancer Res**, 20: 2761-71, 2000.
11. BURGER PC, KLEIHUES P: Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. **Cancer**, 63: 2014-23, 1989.
12. CIORDIA R, SUPKO J, GATINEAU M, BATCHELOR T: Cytotoxic chemotherapy: advances in delivery, pharmacology, and testing. **Curr Oncol Rep**, 2: 445-53, 2000.
13. COLLINS VP, JAMES CD: Gene and chromosomal alterations associated with the development of human gliomas. **FASEB J**, 7: 926-30, 1993.
14. COLLINS VP: Amplified genes in human gliomas. **Cancer Biol**, 4: 27-31, 1993.
15. COLLINS VP: Oncogenesis and Progression in *Human Gliomas In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum ML (eds.): Brain tumor invasion*. New York, Wiley Liss, 1998, p 71-85.
16. CROWELL PL, REN Z, LIN S, VEDEJS E, GOULD MN: Structure-activity relationships among monoterpenes inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation. **Biochem Pharmacol**, 20: 1405-15, 1994.

17. DAUMAS-DUPORT C, SCHEITHAUER B, O'FALLON J, KELLY P: Grading of astrocitomas. A simple and reproducible method. **Cancer**, 62: 2152-65, 1988.
18. DAVIS R: Grading of Gliomas. In: Fiels WS (ed.): **Primary brain tumors. A review of histologic classification**. New York, Springer Verlag, 1989, p 150.
19. DEL MAESTRO RF, MEGYESI JF, FERRE CL: Mechanisms of tumor-associated edema: a review **J Neurol Sci**, 17: 177-83, 1990.
20. ECCLES AS: Heparanase: breaking down barriers in tumors. **Nat Med**, 5: 735-6, 1999.
21. EGIDY G, BAVIERA E, CIUFFO G, CORVOL P, PINET F: Localization of the endothelin system in aldosterone-producing adenomas. **Hypertension**, 39: e9-e11, 2002.
22. ELEGBEDE JA, ELSON CE, TANNER MA, QUERESHI A, GOULD MN: Regression of rat mammary tumors following dietary D-limonene. **J Nat Cancer Inst**, 76: 323-5, 1986.
23. ELEGBEDE JA, ELSON CE, QUERESHI A, TANNER MA, GOULD MN: Inhibition of DMBA – induced mammary cancer by the monoterpene d-limonene. **Carcinogenesis**, 5: 661-4, 1984.
24. FONSECA CO, SANTOS TQ, CARVALHO MGC: Efeitos do tratamento *in vitro* do monoterpene álcool perfílico em linhagens de glioblastoma humano. **Arq Bras Neurocirurg**, 22: 56-62, 2003.
25. Fonseca CO: *Efeito do tratamento in vitro e in vivo do monoterpene álcool perfílico no crescimento e controle da expressão gênica no glioma de alto grau*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003.
26. FORSTY PA, ROA WH: Primary central nervous system tumors in adults. **Curr Treat Options Neurol**, 1: 377-94, 1999.
27. FULTS D, BROCKMEYER D, TULLOUS MW, PEDONE CA, CAWTHON RM: p53 mutation and loss of heterozygosity on cromossomes 17 and 10 during human astrocytoma progression. **Cancer Res**, 52: 674-9, 1992.
28. GOLLMER JC, LADOUX A, GIOANNI J, PAQUIS P, DUBREUIL A, CHATEL M, FRELIN C: expression of vascular endothelial growth factor-b in human astrocytoma. **Neuro-oncol**, 2: 80-6, 2000.
29. HAAG JD, GOULD MN: Mammary carcinoma regression induced by perillyl alcohol, a hidroxylyated analog of limonene. **Cancer Chemother Pharmacol**, 34: 477-83, 1994.
30. HAAG JD, LINDSTROM MJ, GOULLD MN: Limoneno-induced regression of mammary carcinomas. **Cancer Res**, 52: 4021-6, 1992.
31. HE L, MO H, HADISUSILO S *et al*: Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas *in vitro* and *in vivo*. **L Nutr**, 127: 668-74, 1997.
32. HOFFMAN HJ, DUFFNER PK: Extraneural metastases of central nervous system tumors. **Cancer**, 59: 1778-82, 1985.
33. HULBANNI S, GOODMAN PA: Glioblastoma multiforme with extraneural metastases in the absence of previous surgery. **Cancer**, 37: 1577-83, 1976.
34. JAMES CD, HE J, CARLBORN E, NORDENSKJOLD M, CAVENEE WK, COLLINS VP: Chromosome 9 deletion mapping reveals interferon alpha and interferon beta-1 gene deletions in human glial tumors. **Cancer Res**, 51: 1684-8, 1991.
35. JEFFERS L: The effect of Perillyl Alcohol on the proliferation of human prostatic cell lines. **Proc Am Assoc Cancer Res**, 36: 303, 1995.
36. JENKINS RB, KIMMEL DW, MOERTEL CA, SCHULTZ CG, SCHEITHAUER BW, KELLY PJ, DEWALD GW: A cytogenetic study of p53 human gliomas. **Cancer Genet. Cytogenetic**, 39: 253-79, 1989.
37. JONES G, MACHADO J JR, MERLO A: Loss of focal adhesion kinase (FAK) inhibits epidermal growth factor dependent migration and induces aggregation of nh (2)-terminal FAK in the nuclei of apoptotic glioblastoma cells. **Cancer Res**, 61: 4978-81, 2001.
38. KITANGE GJ, TEMPLETON KL, JENKINS RB: Recent advances in the molecular genetics of primary gliomas. **Curr Opin Oncol**, 15: 197-203, 2003. Review.
39. KLEIHUES P, CAVANEE WK: Pathology and Genetics. **Tumors of the Nervous System**. Published by the International Agency for Research on Cancer. 150 cours Albert Thomas, F-69372 Lyon cedex 08, France 1997.
40. KLEIHUES P, LOUIS DN, SCHEITHAUER BW, RORKE LB, REIFENBERGER G, BURGER PC, CAVENEE WK: The WHO classification of tumors of the nervous system. **J Neuropathol Exp Neurol**, 61: 215-25; discussion, 226-9, 2002.
41. KRAUS JA, BOLIN C, WOLF HK, NEUMANN J, KINDERMANN D, FIMMERS R, FORSTES F, BAUMANN A, SCHLEGEL U: TP53 alterations and clinical outcome in low grade astrocytomas. **Genes Chromosom Cancer**, 10: 143-9, 1994.
42. LANG F, MILLER D, KOSLOW M, NEWCOMB E: Pathways leading to glioblastoma multiforme; a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. **J Neurosurg**, 81: 427-35, 1994.
43. LI YJ, HOANG-XUANK *ET AL*: Incidence of germ line p53 mutations in patients with glioma. **Int J Cancer**, 64: 383-7, 1995.
44. LIANG BC, ROSS DA, GREENBERG HS, MELTZER PS, TRENT JM: Evidence of allelic imbalance of chromosome 6 in human astrocytomas. (erratum appears in Neurology, 44: 1190,1994) **Neurology**, 44: 533-6, 1994.
45. LIU G, OETTEL K, BAILEY H, UMMERSEN LV, TUTSCH K, STAAB MJ, HORVATH D, ALBERTI D, ARZOOMANIAN R, REZAZADEH H, MCGOVERN J, ROBINSON E, DEMETS D, WILDING G: Phase II trial of perillyl alcohol (NSC 641066) administered daily in patients with metastatic androgen independent prostate cancer. **Invest New Drugs**, 21: 367-72, 2003.
46. MAHALEY M, METTLIN C, NATARAJAN N, PEACE BB: National survey of patterns of care for brain tumor patients. **J Neurosurg**, 71: 826-36, 1989.
47. MEADOWS S, MEELKERIN D, BERLIN J, BAILEY H, THOMAS J: Phase II trial of perillyl alcohol with metastatic colorectal cancer. **Int J Gastrointestinal Cancer**, 32: 125-8, 2003.
48. MEYER-PUTTLITZ B, HAYASHI Y, WAHAA, ROLLBROCKER B, BOSTRROM J, WIESTLER OD, LOUIS DN, VONDEIMLING A: Molecular genetic analysis of giant cell glioblastomas. **Am J Pathol**, 8: 465-9, 1997.
49. MILLS JJ, CHARI RS, BOYER IJ, GOULD MN, JIRTLE RK: Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. **Cancer Res**, 55: 979-83, 1995.
50. MURREN JR, PIZZORNO G, DISTASIO AS, HO PT, SARTORELLI A, MCMURRAY W, BURTNES BA: Phase I study of perillyl alcohol in patients with refractory malignancies. **Cancer Biol Ther**, 1: 130-5, 2002.
51. NURSE P, MASSUI Y, HARTWELL L: Understanding the cell cycle. **Nat Med**, 4: 1103-6, 1998.
52. PASQUIER B, PASUIER D, GOLET NA, PANH MH, COUDERC P: Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of the literature. **Cancer**, 45: 112-25, 1980.
53. PINCUS MR, BRANDT-RAUF PW, MICHL J, CARTY RP, FRIEDMAN FK: p21ras induced cell transformation: Unique signal transduction pathways and implications for the design of new chemotherapeutic agents. **Cancer Invest**, 18: 39-50, 2000.
54. POMPILI A, CALVOSA F, CAROLI F, MASTROSTEFANO R, OCCHIPINTI E, SCIARETTA F: The transdural extension of gliomas. **J Neurooncol**, 15: 67-74, 1993.

55. RECHT L, JANG T, SAVARESE T, LITOFKY NS: Neural stem cells and neuro-oncology: quo vadis?. **J Cell Biochem**, 88: 11-9, 2003.
56. REDDY BS, WANG CX, SAMAHA H *et al*: Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol. **Cancer Res**, 57: 420-5, 1997.
57. RIEMENSCHNEIDER MJ, BUSCHGES R, WOLTER M, REIFENBERGER J, BOSTRON J, KRAUS JA, REIFENBERGER G: Amplification and overexpression of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification. **Cancer Res**, 59: 6091-6, 1999.
58. RIES S, BIEDERER C, WOODS D *et al*: Opposing effects of Ras on p53: Transcriptional activation of MDM2 and induction of p19ARF. **Cell**, 103: 321-30, 2000.
59. RIPLE GH, GOULD MN, STEWART JA, TUTSCH KD, ARZOOMANIAN RZ, ALBERTI D, FEIERABEND C, POMPLUN M, WILDING G, BAILEY HH: Phase I clinical trial of perillyl alcohol administered daily. **Clin Cancer Res**, 4: 1159-64, 1998.
60. ROWINSKY EK, WINDLE JJ, VON HOFF DD: Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development. **J Clin Oncol**, 17: 3631-5, 1999.
61. SATOMI Y, MIYAMOTO S, GOULD MN: Induction of AP-1 activity by perillyl alcohol in breast cancer cells. **Carcinogenesis**, 20: 1957-61, 1999.
62. SCHMITT CA, LOWE SW: Apoptosis and therapy. **J Pathol**, 187: 127-37, 1999.
63. SCHULZ S, REINHOLD D, SCHMITT TH *et al*: Perillic acid inhibits Ras/MAP Kinase driven IL-2, production in human T lymphocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, 241: 720-5, 1997.
64. SHAPIRO JR: Genetics of nervous system tumors. **Hematol Oncol Clin North Am**, 15: 961-77, 2001.
65. SHI W, GOULD MN: Induction of cytostasis in mammary carcinoma cells treated with the anticancer agent perillyl alcohol. **Carcinogenesis**, 23: 131-42, 2002.
66. SHIM H, GOULD MN: Induction of differentiation in Neuro-2A cells by the monoterpene Perillyl Alcohol. **Cancer Lett**, 95: 1-6, 1995.
67. STARK JM, BURKE YD, MCKINZIE JH, CROWELL PL: Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene perillyl alcohol. **Cancer Lett**, 96: 15-21, 1995.
68. STAYROOK KR, MCKINZIE JH, BURKE YD: Induction of the apoptosis-promoting protein Bak by perillyl alcohol in pancreatic ductal adenocarcinoma relative to untransformed ductal epithelial cells. **Carcinogenesis**, 18: 1655-8, 1997.
69. TANG P: The autocrine loop of TGF-alpha/EGFR and brain tumors. **J. Neuro Oncol**, 35: 303-14, 1997.
70. VANDERBER S, LOPES M: Classification. In: Erger M, Wilson C. (eds). *The Gliomas*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1999, p 172-89.
71. VAQUERO J, ZURITA M, OYA S: Expression of vascular permeability factor in reactive astrocytes surrounding malignant gliomas. **Neuropathol Appl Neurobiol**, 28: 339-42, 2002.
72. VARMUS H, WEINBERG RA: *Genes and the biology of cancer*. New York, Scientific American Library, 1983, p 1-207.
73. VON DEIMLING A, LOUIS DN, VON AMMON K, PETERSEN I, HOELL T, CHUNG RY, SCHOENFELD DA, YASARGIL MG, WIESTLER OD: Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. **J Neurosurg**, 77: 295-301, 1992.
74. VON DEIMLING A, VON AMMON K, WIESTLER OD, SEIZINGER BR, LOUIS DN: Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. **Brain Pathol**, 3: 19-26, 1993.
75. WALDMAN T, ZHANG Y, DILLEHAY L *et al*: Cell-cycle arrest versus cell death in cancer therapy. **Nature Med**, 3: 1034-6, 1997.
76. WATANABE KW, BIERNAT AA, PERAUD O, TACHIBANA K, SATO P, KLEIHUES P, OHGAKI H: Immunohistochemical assessments of P53 protein accumulation and tumor growth fraction during the progression of astrocytomas. **Brain Tumor Res Ther**, 255-62, 1996.
77. WEBER RG, SABEL M, REIFENBERGER J, SOMMER C, OBERSTRASS J, KIESSLING M, CREMER T: Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. **Oncogene**, 13: 983-94, 1996.

Endereço para correspondência:

Clovis Orlando da Fonseca
 Av. Canal de Marapendi n.º 1600 apto 1303
 22631-050 – Rio de Janeiro, RJ
 E-mail: clovisorlando@wnetrij.com.br

Tratamento medicamentoso da espasticidade

Carlos Umberto Pereira*

Carlos Michell Torres Santos**

Egmond Alves Silva Santos***

Sinopse

A espasticidade é definida como um transtorno no tônus muscular caracterizada por um aumento nos reflexos de estiramento tono-dependentes da velocidade de movimento. Para seu tratamento, os estudos demonstram uma eficácia de quase todos os medicamentos empregados, embora não exista uma medicação por via oral universalmente aceita para o tratamento. Os autores discutem os fármacos empregados por via oral para o tratamento da espasticidade.

Palavras-chave

Espasticidade, hipertonia, tratamento clínico.

Abstract

Drug treatment of spasticity. Review of alternatives

Spasticity is defined as a disorder in muscular tonus, characterized by an increase in stretching tonic-dependent reflex of velocity of movement. For its treatment almost all applied drugs show effectiveness, although there is no oral medication universally accepted. Oral drug treatment employed in the treatment of spasticity is discussed with.

Keywords

Spasticity, hypertonus, oral treatment.

Introdução

A espasticidade é definida como um transtorno no tônus muscular caracterizada por um aumento nos reflexos de estiramento tono-dependentes da velocidade de movimento. Geralmente, relaciona-se ao estiramento passivo (hipertonia), a reflexos de estiramento muscular exagerados (hiper-reflexia e clônus), a respostas plantares anormais (sinal de Babinski) e a uma alteração no movimento voluntário^{4,14}. Pode ser acompanhada de reflexos cutâneos e automáticos anormais, debilidade muscular, fadiga e contração de músculos agonistas e antagonistas^{4,34}. A espasticidade pode originar-se de lesões em sítios que incluem a área cortical, zona motora, cápsula interna, tronco cerebral e medula espinhal. No entanto, a espasticidade não é expressão de lesão piramidal isolada³.

Para seu tratamento, os estudos demonstram uma eficácia de quase todos os medicamentos empregados. Entretanto, não existe uma medicação por via oral universalmente aceita para o tratamento da espasticidade^{6,20}. Não obstante, é muito importante levar sempre em consideração que, além da medicação, a fisioterapia e outras medidas coadjuvantes se fazem necessárias no tratamento^{1,4}.

O emprego da medicação relaxante para espasticidade pode interagir com outros fármacos e agravar ou descompensar uma situação, por si só, já instável. Portanto, é necessário muito cuidado tanto com os efeitos secundários desses fármacos

* Professor-adjunto Doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS.

** Fisioterapeuta.

*** Doutorando de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS.

quanto com suas interações^{4,6,15,28}. Neste trabalho, faz-se uma análise dos fármacos disponíveis para o tratamento oral da espasticidade, centrando-se em seus efeitos secundários e possíveis interações medicamentosas e, ainda, dividindo-os em fármacos que atuam central e periféricamente, além de outros medicamentos potencialmente úteis^{6,27}.

Terapêutica

A fim de realizar uma terapia, é necessário distinguir ao menos três tipos de aumento do tônus muscular: a espasticidade propriamente dita, a distonia e a rigidez plástica que diferem semiológica e fisiologicamente. Enquanto a espasticidade é a expressão de um comprometimento do motoneurônio superior com as características já assinaladas, as outras são próprias de lesões do sistema motor extrapiramidal. A distonia manifesta-se durante movimento voluntário por contrações involuntárias de músculos antagonistas, os quais, normalmente, não participam em um determinado movimento. Em outras oportunidades, essas contrações involuntárias apresentam-se também durante o repouso dos músculos afetados, originando alterações posturais. A rigidez plástica corresponde a um aumento mantido da resistência muscular ao movimento passivo³.

Fármacos com ação central

BACLOFENO

Agonista GABAérgico que, inicialmente, foi sintetizado com o objetivo de ser um fármaco antiepiléptico⁵, derivando-se do ácido γ -aminobutírico (GABA)²⁷. Sua absorção completa por via oral é rápida e penetra facilmente através da barreira hematoencefálica, produzindo um relaxamento muscular após três a quatro dias, com efeito máximo entre cinco e dez dias⁵. Seu tempo de meia-vida é de três a quatro horas⁴. Diminui a espasticidade por atuar sobre os receptores GABA_B dos interneurônios espinhais e produz uma inibição pré-sináptica de liberação neuronal excitatória de glutamato e aspartato; tudo isso conduz a uma inibição dos reflexos monossinápticos e polissinápticos¹⁷. Sua metabolização acontece parcialmente no fígado, no entanto, a maior parte (75%) é excretada pelos rins⁴.

Apresentação: Lioresal[®], comprimidos de 10 mg.

Posologia: 2,5 a 5 mg/dia (0,3 mg/kg), com incremento progressivo até dose máxima de 30 mg/dia em crianças de 2 a 7 anos; 80 a 120 mg/dia para maiores de 7 anos, distribuídas em três a quatro doses diárias⁶.

Efeitos adversos: cardiovascular: hipertensão (5%); sistema nervoso central: sonolência, vertigens, debilidade e fadiga. Esporadicamente, descrevem-se cefaléia, excitação, insônia e parestesias^{4,6}. Altas doses podem produzir sedação⁴. A retirada do medicamento deve ser gradual pelo risco de desenvolver convulsões, alucinações e síndrome de abstinência^{4,6,20,32}. A síndrome de abstinência pode causar efeito rebote da espasticidade, alucinações, confusão, convulsão (incluindo *status epilepticus*) e hipertermia^{4,20}.

Interações medicamentosas: quando empregado junto a tizanidina, podem ser observados casos de síncope⁵. Quando conjugado a fármacos antidepressivos, especialmente imipramina, amitriptilina e clorimipramina, podem produzir perda imediata da memória. O uso associado a outros relaxantes musculares pode manifestar uma exagerada hipotonia, efeito devido a interações que afetam os receptores da membrana pré-sináptica^{4,31}.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os agentes benzodiazepínicos possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Seus derivados são igualmente efetivos como agentes antiespasmódicos e em pacientes com lesão medular completa ou incompleta. O diazepam é o fármaco mais comumente empregado no tratamento da espasticidade devido à facilidade de dosagem e melhor conhecimento de sua ação e efeitos adversos^{6,8,31}. Alguns estudos demonstram resultados satisfatórios no tratamento da hemiplegia e diplegia espástica quando do uso de outra benzodiazepina (clonazepam)^{6,31}. O benzodiazepínico que possui o efeito miorrelaxante mais eficaz em relação à sua ação sedativa é o tetrazepam³. Esses fármacos atuam através do incremento da afinidade dos receptores GABAérgicos pelo GABA endógeno, levando a uma inibição pré-sináptica espinhal que, por sua vez, promove diminuição dos reflexos mono e polissinápticos^{3,6,8}. Esse grupo de medicamentos possui uma completa e rápida absorção oral, atingindo sua concentração plasmática máxima após 30 a 90 minutos^{6,9,28,31}. Apresentam uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com meia-vida que pode chegar a três horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de 20 a 50 horas), sendo a excreção do fármaco e de seus metabólitos principalmente dada através da urina (cerca de 70%), sob a forma livre ou predominantemente conjugada^{6,9}.

Apresentação: Diazepam (Valium[®]), comprimidos de 5 e 10 mg e ampolas de 10 mg/2 ml⁶.

Posologia: inicia-se o tratamento com doses baixas – 0,1 a 0,2 mg/kg/dia –, divididas em três a quatro doses. Todavia, é possível iniciar-se o tratamento mais levemente, através de uma dose única noturna e incrementos progressivos, dados em função da tolerância; sendo boa, incrementa-se a dose à razão de 0,1 mg/kg a cada quatro a cinco dias, até chegar a uma dose de manutenção de 0,2 a 0,8 mg/kg/dia. Não se obtendo resultados satisfatórios, deve-se aumentar a dose de maneira mais espaçada^{6,9,15,20}.

Efeitos adversos: destacam-se a ataxia, sonolência, fadiga e hipotensão^{4,9,31}. Em pacientes com afecção multissistêmica e/ou com um sensorio já diminuído, esses efeitos podem ser potencializados. Deve-se considerar também a possibilidade de depressão respiratória e broncooplegia, que podem acentuar problemas respiratórios^{4,9,31}. Em caso de sobredose ou intoxicação, é possível administrar o antagonista benzodiazepínico (flumazenil). É necessário que haja tanto a instituição como a retirada paulatina desses fármacos, para que assim sejam prevenidas a dependência potencial e a síndrome de abstinência, respectivamente^{4,6,31}.

Interações medicamentosas: devem ser observadas as interações com barbitúricos (aumento da depressão respiratória e sensorial), cimetidina (retardo do clearance dos benzodiazepínicos).

pínicos) e medicamentos de ação central (podem potencializar ou serem potencializados pelos benzodiazepínicos). Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados^{6,15,27,31}.

Agonistas α -adrenérgicos

Os fármacos α -adrenérgicos possuem uma comprovada eficácia no tratamento da espasticidade ao diminuir o tônus muscular mediante a hiperpolarização dos motoneurônios. Seus efeitos também são relacionados a uma certa inibição na liberação de aminoácidos excitatórios, o que leva a uma diminuição da excitabilidade dos motoneurônios^{6,20}. Esses medicamentos têm efeitos analgésicos notáveis, podendo contribuir para a diminuição da dor que, em certas ocasiões, por si só incrementa a espasticidade⁶.

CLONIDINA

Agente α -adrenérgico que apresenta efeitos anti-hipertensivos no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e analgésicos⁶, atuando através de um incremento da inibição pré-sináptica. Existe maior experiência do seu uso no indivíduo adulto, sendo pouco empregado para o tratamento da espasticidade na infância^{6,10,12}. Não está autorizado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da espasticidade⁶.

Apresentação: Clonesina®, comprimidos de 0,1, 0,15 e 0,2 mg.

Posologia: 5 mg/kg/dia em duas a três doses, com incrementos progressivos até 10 mg/kg/dia⁶.

Efeitos adversos: dentre os mais comuns, estão a sonolência (25%), confusão (13%), debilidade (10%), alucinações (5%) e tinido (5%)^{6,10,12,31}. Um efeito sistêmico importante é a hipotensão (40%). Por outro lado, é necessário levar-se em conta que os efeitos adversos mais graves da clonidina, como bloqueio auriculoventricular, bradicardia, palpitações, dor torácica e fenômeno de Raynaud podem limitar muito o seu emprego^{6,10,12,31}.

Interações medicamentosas: são múltiplas e devem ser levadas em consideração as possíveis interações com a amitriptilina, clorimipramina e o propranolol, dentro dos fármacos mais empregados no manejo de pacientes espásticos⁶.

TIZANIDINA

Relaxante muscular, agonista α_2 -adrenérgico, derivado da clonidina, que atua centralmente através da sua ligação pré-sináptica aos receptores α_2 -adrenérgicos da medula espinhal, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios dos neurônios pré-sinápticos^{6,11,20,23,25,31}. Estudos comparativos recentes demonstram que esse fármaco é mais bem tolerado no tratamento da espasticidade². Sua vantagem principal é que, diferentemente do baclofeno e dantroleno, não causa debilidade muscular^{4,21}. Portanto, a tizanidina pode ser o fármaco eletivo para o tratamento de pacientes espásticos portadores de déficit de força muscular. Diversas pesquisas demonstram que a tizanidina é similar ao diazepam e ao baclofeno quanto à sua efetividade em diminuir o tônus muscular^{4,27}. É absorvida rapidamente por via oral, com um pico de ação máximo de uma a duas

horas e uma duração de três a seis horas. Metabolizada no fígado, tem vida média de 13 a 18 horas^{6,20,23,31}.

Apresentação: Sirdalud®, comprimidos de 2 mg.

Posologia: iniciar dose noturna única de 2 a 4 mg e incrementar 2 mg a cada quatro dias. A dose máxima recomendada varia de 9 a 12 mg⁶.

Efeitos adversos: em relação ao SNC, são descritas sedação (48%), fadiga (12%), insônia (10%) e alucinações visuais. Outros efeitos secundários do fármaco são hipotensão, transtornos gastrintestinais (náuseas, dispepsia, boca seca), disfunção hepática e erupções cutâneas^{6,26,33}.

Interações medicamentosas: em casos isolados, foi observada uma potencialização da fenitoína, dada por sonolência, que cede ao se retirar transitoriamente a fenitoína. A depressão do SNC pode ser incrementada pela administração combinada de tizanidina e etanol^{1,4,6,20,26}.

GABAPENTINA

É um fármaco de estrutura similar ao GABA, que não circula conjugado a proteínas plasmáticas, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e não ativa receptores GABAérgicos. Produz um incremento de GABA no SNC e reduz a espasticidade. Esse medicamento não é metabolizado, sendo excretado por via renal^{6,13,22,30}. Essa droga não se encontra ainda recomendada pelo Consenso Nacional sobre Espasticidade.

Apresentação: Neurontin®, cápsulas de 300 e 400 mg.

Posologia: 10 a 15 mg/kg/dia em três doses, com incrementos progressivos até 35 a 40 mg/kg/dia, em função da resposta e tolerância⁶.

Efeitos adversos: foram identificados casos isolados de leucopenia e púrpura com uso de gabapentina em doses terapêuticas. Ainda menos frequentes são hipertensão arterial, vasodilatação e edema. Seus efeitos secundários sobre o SNC são a ataxia (12%), vertigens (7% a 17%), movimentos involuntários, neuropatia (parestesias em casos muito isolados), crises de amnésia, sonolência e astenia (14%). Outras manifestações extraneurológicas são flutuações da glicemia e peso, tireoidite e ginecomastia. Existem relatos de transtornos visuais, como visão “embaçada” e ambliopia, bem como problemas cutâneos, tais como acne, alopecia, prurido ou erupção cutânea. Deve-se ter em consideração as artralhas, dor lombar e mialgias causadas pela gabapentina, especialmente se empregada no tratamento da espasticidade em pacientes com afecção multissistêmica, o que pode ser causa de desconforto e promover um aumento da hipertonia^{4,6,20,24,27,31}.

Interações medicamentosas: o emprego de antiácidos reduz sua biodisponibilidade em 20%, efeito minimizado quando se administra 2 horas após o antiácido. Em alguns casos, foi percebido um aumento nos níveis plasmáticos de fenitoína. O emprego concomitante de morfina pode elevar os níveis de gabapentina^{6,24}.

MODAFILINA

É um fármaco que se emprega na narcolepsia e não tem semelhanças com os outros relaxantes ou estimulantes do sistema nervoso. Atua facilitando a transmissão do reflexo monossináptico desde as fibras Ia sensitivas aos motoneurônios α ,

mediante um mecanismo de inibição/relaxamento, resultante da diminuição do impulso cortical às regiões subcorticais no tronco e na medula espinhal. Ainda que os efeitos dos fármacos sobre a medula espinhal sejam pouco conhecidos, certamente, este é um medicamento passível de uso no tratamento da espasticidade, por atuar em diversos âmbitos^{4,6,18}.

Apresentação: não comercializado no Brasil; França: Modiodal; Reino Unido: Provigil.

Posologia: inicia-se com 0,6 mg/kg/dia e incrementa-se progressivamente (em função da tolerância) até 11,2 mg/kg/dia. Em adultos recomendam-se 3 mg/kg/dia⁶.

Efeitos adversos: podem ser notados sintomas cardiovasculares sob a forma de dor torácica, hipertensão e taquicardia, especialmente com doses altas (800 mg/dia) que obrigam a reduzir a dose. Seus efeitos sobre o SNC são notados através de cefaléias (34%), insônia (21%), vertigens (8%) e agitação. Existem relatos isolados de discinesia orofacial e alucinações auditivas. Os sintomas gastrintestinais como anorexia, boca seca, hipersalivação e náusea dependem da dose administrada^{4,6,18,27}.

Interações medicamentosas: não interage com o metilfenidato, triazolam ou clorimipramina, podendo diminuir os níveis plasmáticos de ciclosporina. Nos poucos trabalhos da literatura, quando instituída a modafinila, não se retiravam os demais fármacos empregados naquele momento no tratamento da espasticidade^{6,18}.

Fármacos com ação periférica

DANTROLENO

Fármaco que atua diretamente no músculo esquelético, age bloqueando os canais de cálcio do retículo sarcoplasmático e, dessa forma, inibindo a contração muscular^{4,6,20}. O dantroleno é pouco indicado em paciente com grande comprometimento muscular, pois pode levar a uma debilidade maior⁴. É indicado em pacientes que não toleraram o tratamento com baclofeno, diazepam ou tizanidina, devido aos efeitos na cognição de alguns pacientes com comprometimento cerebral⁴. Também é o tratamento de escolha para pacientes com hipertermia maligna e síndrome neuroléptica maligna^{6,16,19}. Possui boa absorção por via oral com pico máximo em 3 a 6 horas, metabolização hepática, excreção renal e biliar com tempo de meia-vida de 15 horas^{4,6}. Tem-se comprovado que o tratamento oral combinado com diazepam ou baclofeno é superior quando comparado ao tratamento isolado com um desses fármacos^{4,6}. Tem sido relatados melhores resultados com o uso em pacientes com afecções do sistema nervoso central e em crianças⁶.

Apresentação: não existe apresentação oral no Brasil.

Posologia: doses iniciais de 0,5 mg/kg duas vezes ao dia. Pode-se aumentar a dose até 6 mg/kg/dia ou 400 mg/dia, sendo que alguns pacientes toleram 12 mg/kg/dia. A dose varia de paciente para paciente dependendo da tolerabilidade e resultados clínicos⁶.

Efeitos adversos: os mais comuns são ansiedade, nervosismo, insônia, sonolência, fadiga, tremor, letargia, cefaléia, vertigem, vômitos e diarreia^{4,6,7,20,27,29}. As enzimas hepáticas devem ser

monitorizadas periodicamente devido ao risco de desenvolvimento de hepatite fulminante em 1,8% dos casos^{4,6,7,29,31}.

Interações medicamentosas: pode causar depressão respiratória quando associado com barbitúricos e opióides⁶. Associado ao verapamil pode gerar hipotensão e depressão cardíaca⁶.

Outros fármacos potencialmente úteis, mas sem muita experiência, para o tratamento da espasticidade são a lamotrigina, ciproheptadina e vigabatrina⁶.

Concluindo, não existe um protocolo universalmente aceito para o tratamento oral da espasticidade. Contudo, não se pode deixar de frisar a importância dos outros tipos de tratamento que podem ser aliados ao tratamento oral.

Referências bibliográficas

- ALBRIGHT AL: Spasticity cerebral palsy. Approaches to drug treatment. **CNS Drugs**, 4: 17-27, 1995.
- BASS B, WEINSHENKER B, RICE GP, NOSEWORTHY JH, CAMERON MG, HADER W, BOUCHARD S, EBERS GC: Tizanidine versus baclofen in treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. **Can J Neurol Sci**, 15: 15-9, 1988.
- BENECKE R, EMRE M, DAVIDOFF RA: The origin and treatment of spasticity. In: Marsden D (Ed.): *Treating spasticity: Pharmacological advances*. Han Huber Publishers, 1989, p 11-7.
- CALDERÓN-GONZÁLEZ R, CALDERÓN-SEPÚLVEDA RF: Tratamiento clínico (no quirúrgico) de la espasticidad en la parálisis cerebral. **Rev Neurol**, 34: 1-6, 2002.
- CAMPBELL WM, FERREL A, MCLAUGHIN JF, GRANT GA, LOESER JD, GRAUBERT C, BJORKSON K: Long term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. **Dev Med Child Neurol**, 44: 660-5, 2002.
- CAMPISTOL J: Fármacos empleados por vía oral para el tratamiento de la espasticidad. **Rev Neurol**, 37: 70-4, 2003.
- CHAN CH: Dantrolene sodium and hepatic injury. **Neurology**, 40: 1427-32, 1990.
- COOK JB, NATHAN PW: On the site of action of diazepam in spasticity in man. **J Neurol Sci**, 5: 33-7, 1967.
- DAHLIN MM, KNUTSSON E, NERGARDH A: Treatment of spasticity in children with low dose benzodiazepine. **J Neurol Sci**, 113: 54-60, 1993.
- DALL JT, HARMON RL, QUINN CM: Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injury. **Brain Inj**, 10: 453-8, 1996.
- DELWALD P: Oral treatment of spasticity with current muscle relaxants. In: Marsden D: *Treating spasticity: Pharmacological advances*. Han Huber Publishers, 1989, p 11-7.
- DONOVAN WH, CARTER RE, ROSSI CD, WILKERSON MA: Clonidine effect of spasticity. A clinical trial. **Arch Phys Med Rehabil**, 69: 193-4, 1988.
- FROMM GH: Gabapentin: discussion. **Epilepsia**, 35 (Suppl 5): S77-S80, 1994.
- GOLDSTEIN EM: Spasticity management: An overview. **J Child Neurol**, 16:16-23, 2001.
- GORMLEY ME: Management of spasticity in children: oral medications and intrathecal baclofen. **J Head Trauma**, 14: 207-9, 1999.
- HASLAM RHA, WALCHER JR, LIETMAN PJ: Dantrolene sodium in children with spasticity. **Arch Phys Med Rehabil**, 55: 384-8, 1974.

17. HUDGSON P, WEIGHTMAN D: Baclofen in treatment of spasticity. **Brit Med J**, 4: 15-7, 1971.
18. HUST DL, LAJARA-NANSON W: Use of modafinil in spastic cerebral palsy. **J Child Neurol**, 17: 169-72, 2002.
19. JOYNT RL, LEONARDT JA: Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol**, 22: 755-67, 1980.
20. KRACH LE: Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. **J Child Neurol**, 16: 31-6, 2001.
21. LATASTE X, EMRE M, DAVIS C, GROVES L: Comparative profile of tizanidine in management of spasticity. **Neurology**, 44 (Suppl 9): S53-S9, 1994.
22. MCLEAN MJ: Gabapentin. **Epilepsia**, 36 (Suppl 5): S73-S86, 1995.
23. MEDICI M, PEBET M, CIBLIS, D: A double blind long term study of tizanidine in spasticity due to cerebrovascular lesions. **Curr Med Opin**, 11: 398-407, 1989.
24. MUELLER ME, GRUENTHAL M, OLSON WL, OLSON WH: Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. **Arch Phys Rehabil**, 78: 521-4, 1997.
25. NANCE PW, BUGARESTI J, SHELLENBERGER K, SHEREMATA W, MARTÍNEZ-ARIZALA A, NORTH AMERICAN TIZANIDINE GROUP: Efficacy and safety of tizanidine in treatment of spasticity. **Neurology**, 44 (Suppl 9): S44-S51, 1994.
26. NANCE PW: Tizanidine: An alpha2 agonist imidazoline with anti-spasticity effects. **Today's Therapeutic Trends**, 15: 11-25, 1997.
27. NANCE PW, YOUNG RR: Anti-spasticity medications. **Phys Med Rehabil Clin North Am**, 70: 144-55, 1999.
28. PETERSEN MC, PALMER FB: Advances in prevention and treatment of cerebral palsy. **MRDD Research Reviews**, 7: 30-7, 2001.
29. PINDER PW, BRODGEN RN, SPEIGH TM, AVERY GS: Dantroleno sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. **Drugs**, 13: 3-23, 1977.
30. PRIEBBE MM, SHERWOOD AM, GRAVES DE: Effectiveness of gabapentin in controlling spasticity. A quantitative study. **Spinal Cord**, 35: 171-5, 1997.
31. ROSSI PW: Treatment of spasticity. In: Good DC, Couch JR (ed.). *The Handbook of Neurorehabilitation*. Marcel Dekker, 1994, p 197-218.
32. TERRENCE CF, FROMM GH: Complications of baclofen withdrawal. **Arch Neurol**, 38: 588-9, 1981.
33. WALLACE JD: Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. **Neurology**, 44 (Suppl 9): S60-9, 1994.
34. YOUNG RR. Spasticity: A review. **Neurology** 44(suppl 9):S12-S20, 1994

Endereço para correspondência:

Carlos Umberto Pereira
 Av. Augusto Maynard, 245/404
 49015-380 – Aracaju, SE
 E-mail: umberto@infonet.com.br

Sistema ventricular: anatomia e patologia aplicadas ao diagnóstico por imagem

Alexandre Silva*

Marcelo José Uchôa Corrêa**

Albedy Moreira Bastos***

Sinopse

O sistema ventricular encefálico (SV) é composto por câmaras preenchidas por líquido cefalorraquidiano (LCR), localizadas no interior do encéfalo e revestidas por epêndima. Vários fenômenos patológicos comprometem a morfologia e conteúdo dos ventrículos, tais como: malformações congênitas, neoplasias, neurofacomatoses, lesões inflamatórias, hemorragias e processos obstrutivos da circulação líquórica. O objetivo do presente estudo é fazer uma revisão da anatomia e patologia do SV com ênfase para o diagnóstico por imagem.

Palavras-chave

Ventrículos cerebrais, anatomia, patologia, diagnóstico por imagem.

Abstract

Ventricular System: Anatomy and Pathological Diseases Related to the Diagnostic Imaging

Serviço de Diagnóstico por Imagem e Neurocirurgia do Hospital da Ordem Terceira e Departamento de Radiologia da Clínica INNEURO, Belém, Pará.

* Serviço de Radiologia do Hospital de Ordem Terceira e Clínica INNEURO.

** Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital da Ordem Terceira.

*** Professor-assistente da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal do Pará e Universidade Estadual do Pará; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurocirurgia.

The ventricular system is composed by chambers filled with cerebrospinal fluid located inside the brain and lined with an ependymal layer. Several pathological entities compromise the morphology and contents of the ventricles, the: congenital malformations, tumors, inflammatory lesions, hemorrhages and obstructions of the CSF circulation. The aim of this paper is to review the anatomy and pathology of the ventricular system with emphasis on diagnostic imaging.

Keywords

Cerebral ventricle, anatomy, pathology, diagnostic imaging.

Introdução

Os neuroporos caudal e rostral do tubo neural fecham-se entre o 25º e o 27º dias de gestação. No decorrer da quarta semana, surgem as vesículas encefálicas primárias (prosencefalo, mesencefalo e rombencefalo), e na quinta, as secundárias. Do prosencefalo originam-se o telencefalo e diencefalo. Do rombencefalo, o metencefalo e mielencefalo. O mesencefalo não se divide^{7,11}. Cada uma destas estruturas embrionárias dará origem aos componentes encefálicos, e o conjunto das cavidades existentes no interior destes elementos recebe o nome de sistema ventricular (SV).

Muitos processos patológicos comprometem o SV, incluindo malformações congênitas, neoplasias e infecções, destacando-se ainda a compressão dos ventrículos por lesões expansivas intracranianas, além do efeito retrátil exercido por processos glióticos^{5,11}.

Por isso, o SV é estudado por métodos de imagem desde os primórdios da neurorradiologia, através das já suplantadas pneumoencefalografia e ventriculografia e, atualmente, com a ultrasonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

Em face das razões acima expostas, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão da anatomia e patologia do SV com ênfase para o diagnóstico por imagem.

Anatomia

O sistema ventricular é composto por um par de elementos telencefálicos chamados de ventrículos laterais, subdivididos em corpo, corno anterior ou frontal, corno posterior ou occipital e corno inferior ou temporal. O triângulo colateral (região trigonal) é a região da bifurcação entre os cornos inferior e posterior¹. Os ventrículos laterais são separados por duas lâminas delgadas de tecido nervoso chamadas de septo pelúcido, estendido entre o corpo caloso e o fórnix.

Os ventrículos laterais comunicam-se com o terceiro ventrículo (diencefálico) através dos forames de Monro (interventriculares). A relação entre o terceiro e o quarto ventrículos (infratentorial) faz-se por meio do aqueduto cerebral de Sylvius (mesencefálico).

O quarto ventrículo tem forma losangular, situando-se entre a ponte e o bulbo ventralmente e o cerebelo dorsalmente. Comunica-se com o espaço subaracnóideo por meio de duas aberturas laterais (forames de Luschka) e uma abertura mediana (forame de Magendie), continuando-se caudalmente com o canal central da medula.

O teto do quarto ventrículo é dividido em duas metades. A metade cranial é constituída por uma lâmina de substância branca, o véu medular superior, que se estende entre os dois pedúnculos cerebelares superiores. Na constituição da metade caudal, temos o véu medular inferior, parte do nódulo do cerebelo e a tela coróide do quarto ventrículo.

O assoalho do quarto ventrículo é formado pela porção aberta do bulbo e pela parte dorsal da ponte.

O terceiro ventrículo é ímpar, mediano e apresenta evaginações de sua luz, originando os recessos do infundíbulo, o óptico, o pineal e o suprapineal.

O epêndima é o revestimento interno das cavidades do neuroeixo (canal central da medula e ventrículos encefálicos) e provém da camada endimária do tubo neural primitivo. O epêndima, quando justaposto à pia-máter em determinadas partes dos ventrículos, constitui a tela coróide e plexos coróides. Esses plexos coróides são responsáveis por grande parte da produção de LCR, respondendo por aproximadamente 30% do total. A mielinização dos plexos coróides é fisiológica e frequentemente vista em TC ou mesmo na radiografia simples de crânio^{5,7,11}.

Malformações congênitas

A agenesia do SV é denominada aventriculia. Esta rara malformação encontra-se combinada com defeitos de clivagem,

sugerindo que a aventriculia, tal qual a holoprosencefalia, ocorram por distúrbio durante a fase de indução ventral⁷.

Os diferentes tipos de holoprosencefalia condicionam alteração da morfologia do SV. No tipo alobar, um holovertebrículo está combinado a uma formação cística mediana dorsal. Nas variantes menos severas, podemos observar hipodesenvolvimento dos cornos temporais dos ventrículos laterais, bem como malformação dos cornos frontais^{1,13} (Figura 1).

Observa-se ausência do septo pelúcido, foice do cérebro e fissura inter-hemisférica, bem como o holovertebrículo.

O septo pelúcido está ausente nas três formas de holoprosencefalia (alobar, semilobar e lobar)¹.

A displasia septo-óptica é caracterizada pela ausência de todo ou de parte do septo pelúcido, somado a nervos e/ou quiasma óptico hipoplásicos. O fórnix está presente, porém mais baixo que o habitual em localização, e o corno frontal dos ventrículos laterais apresenta aspecto quadrado nas imagens coronais¹.

A esquizencefalia é uma fenda com margem de substância cinzenta comunicando o ventrículo com os espaços liquóricos extra-axiais. Esta fenda pode ser ampla (lábio aberto) ou virtual (lábio fechado) (Figura 2).

A hemimegalencefalia é o hipercrecimento hamartomatoso de um hemisfério cerebral associado a defeitos de migração neuronal e proeminência do ventrículo lateral do lado da lesão^{6,10} (Figura 3).

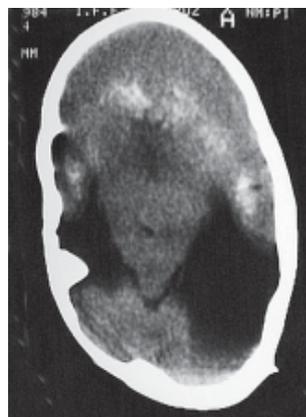


FIGURA 1A
TC (corte axial):
holoprosencefalia alobar.



FIGURA 1B
Ultra-sonografia
transfontanelar (plano
coronal):
holoprosencefalia
alobar.

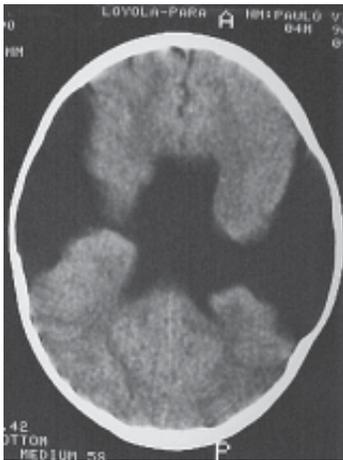
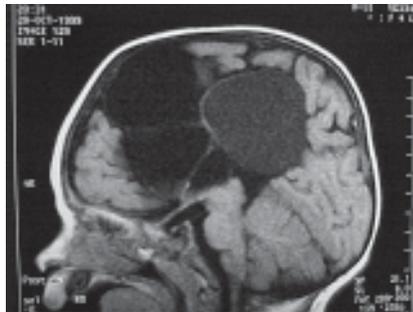


FIGURA 2
TC (corte axial):
esquizencefalia bilateral de
lábio aberto.

FIGURA 3
TC (corte sagital):
hemimegalencefalia
unilateral.



Observa-se crescimento hamartomatoso de um hemisfério cerebral, acompanhado de sua respectiva cavidade ventricular.

Na agenesia do corpo caloso, ocorre a elevação do terceiro ventrículo, formação de cisto mediano, colpocefalia (dilatação dos trigonos e cornos occipitais dos ventrículos laterais) bem como aspecto em crescente dos cornos frontais (Figura 4).

A heteropia pode manifestar-se pela presença de substância cinzenta adjacente às paredes dos ventrículos, condicionando pequenas falhas de enchimento².



FIGURA 4
TC (corte coronal): agenesia
do corpo caloso com cisto
inter-hemisférico.

Na fossa posterior, destacamos alterações relacionadas ao complexo de Dandy-Walker, que vão da dilatação cística do quarto ventrículo com agenesia vermiana cerebelar até as anomalias menos severas, como as vistas na variante de Dandy-Walker, onde a parte superior do *vermis* está relativamente preservada, havendo hipoplasia do *vermis* inferior em graus variáveis, com diferentes repercussões sobre a forma do SV infratentorial² (Figura 5). Frequentemente está associada com dilatação ventricular supratentorial e outras malformações do sistema nervoso central (SNC).

Muitos pacientes pediátricos com hidrocefalia são tratados com derivação ventriculoperitoneal. No entanto, mau funcionamento da derivação é comum e geralmente causado por falha mecânica. Obstruções podem ser confirmadas com exame com radioisótopo ou fluoroscopicamente guiado por injeção de contraste iodado. Desconexões ou bloqueios são mais rapidamente detectados radiograficamente em casos em que é usada impregnação por bário⁸.

Infecções

As ventriculites constituem-se na forma mais comum de comprometimento infeccioso do SV. Causadas por diversos agentes, apresenta-se com captação parietal (ependimária) do meio de contraste, tanto na TC quanto na RM. Sua complicação está relacionada com a obstrução dos forames de drenagem do LCR, bem como pela formação de septos que criam compartimentos no sistema².

A ventriculite por *Candida sp* é vista em crianças recém-nascidas internadas em unidades de terapia intensiva, sendo seu aspecto de imagem sugerido ao US transfontanelar pela presença de conteúdo ventricular heterogêneo com septos. A observação de “bolas de fungo” caracteriza-se pela identificação de massas conglomeradas ecogênicas intraventriculares. A aparência é semelhante à da hemorragia intraventricular, podendo ser diferenciada desta por ter curso clínico diferente, como aparecimento tardio, associação com outras lesões do SNC ocasionadas por fungos (meningite e abscessos) ou, ainda, sinais de infecção fúngica sistêmica¹⁸.

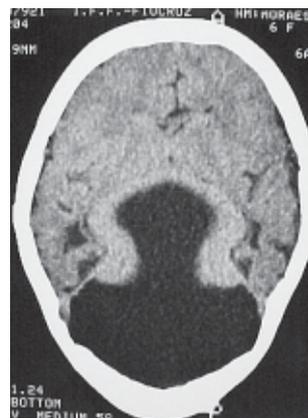


FIGURA 5
TC (corte axial): observa-se
dilatação cística do
IV ventrículo com agenesia
do *vermis* cerebelar,
compatível com anomalia
de Dandy-Walker.

Hemorragia

As hemorragias intraventriculares do adulto decorrem geralmente de trauma ou acidente vascular cerebral, todavia, é na neonatologia que a hemorragia intraventricular ganha interesse especial.

A hemorragia intracraniana é a lesão cerebral mais comum nos prematuros, representando uma causa importante de morte súbita⁴. Os pré-termos com até 28 semanas apresentam hemorragia mais freqüentemente na matriz germinal subependimária, junto ao corpo do núcleo caudado, enquanto que os nascidos entre a 28ª e a 32ª semanas têm sangramento junto à cabeça do núcleo caudado. Acima da 32ª semana, há diminuição da freqüência dos sangramentos na matriz germinal, com aumento do número de hemorragias em plexos coróides⁴ (Figura 6).

As hemorragias intracranianas no recém-nascido são classificadas em quatro graus (Quadro 1). Os graus II e III são os que exibem hemorragia intraventricular, sendo o II, sem dilatação e o III, com dilatação ventricular^{2,4}.

Neurofacomatoses

Na doença de Sturge-Weber, ocorre o aumento volumétrico dos plexos coróides com captação proeminente de contraste, ipsilateral à malformação angiomasiosa, tanto na TC quanto na RM. Este fenômeno deve-se comumente à hiperplasia do plexo coróide, porém malformações angiomasiosas coroidéias têm sido relatadas².

Na esclerose tuberosa, nódulos subependimários medindo em média entre 1 e 1,2 cm, calcificados ou não, fazem parte das lesões encefálicas desta afecção, juntamente com os túberes



FIGURA 6
Ultra-sonografia: sangue ocupando o sistema ventricular.

QUADRO 1

Classificação das hemorragias intracranianas no recém-nascido.

Grau I	Hemorragia subependimária
Grau II	Hemorragia intraventricular sem dilatação
Grau III	Hemorragia intraventricular com dilatação
Grau IV	Hemorragia intraparenquimatosa

corticais, lesões da substância branca e o astrocitoma subependimário de células gigantes^{2,14,15} (Figura 7).

Hemangioblastomas cerebelares na Doença de von Hippel-Lindau exercem efeito expansivo contra o IV ventrículo.

A neurofibromatose do tipo 2 com lesão do ângulo ponto-cerebelar pode determinar processo semelhante¹⁵.

Neoplasias e cistos

Tumores intraventriculares são incomuns respondendo por aproximadamente 10% de todas as neoplasias intracranianas^{9,15}.

Além do aspecto de imagem, o diagnóstico neurorradiológico dos processos expansivos intraventriculares depende de dois outros critérios: idade do paciente e localização da lesão (Quadro 2).

O meningioma ventricular é muito raro, ocorrendo em 80% na região do trígono, com predomínio pelo lado esquerdo, tem origem na tela coroidéia ou no estroma do plexo coróide³.

O neurocitoma central tem como principais sítios de origem o septo pelúcido, fórnix e região rostral do ventrículo lateral e comumente provoca hidrocefalia por obstrução do forame de Monro. Embora seja predominantemente intraventricular, em alguns casos, pode invadir a parede^{9,17} (Figura 8).

O astrocitoma de células gigantes está relacionado com a esclerose tuberosa e ocorre na retina e nos ventrículos laterais, na região próxima ao forame de Monro¹⁴.

Astrocitomas de baixo grau (infância) e alto grau (adultos) são encontrados nos vários componentes do SV.

O glioblastoma multiforme pode apresentar disseminação subependimária¹⁶.

O cisto colóide tem como localização clássica a região dos forames de Monro e terceiro ventrículo¹⁵ (Figura 9).

Observa-se a localização típica no terceiro ventrículo, bem como o aspecto espontaneamente denso visibilizado na tomografia computadorizada. Tumores do plexo coróide na infância ocorrem com maior freqüência nos ventrículos laterais. O quarto ventrículo é o sítio mais comum no adulto². Tumores neuroectodérmicos primitivos e os ependimomas são relatados no diagnóstico diferencial das afecções que comprometem o quarto ventrículo².

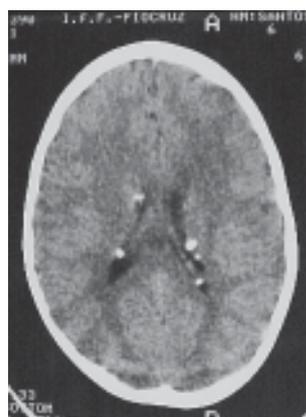


FIGURA 7
TC (corte axial): calcificações periventriculares, compatíveis com esclerose tuberosa.

QUADRO 2
Diagnóstico diferencial dos tumores intraventriculares.*

Infância	Adulto
Ventriculos laterais Corno frontal Astrocitoma (baixo grau) Astrocitoma de células gigantes Corpo Astrocitoma e tumores neuroectodérmicos primitivos Átrio Papiloma de plexo coróide Ependimoma (raro) Corno temporal e occipital (raro) Meningioma	Ventriculos laterais Corno frontal Astrocitoma (anaplásico, glioblastoma) Astrocitoma subependimario de células gigantes Neurocitoma central Subependimoma Corpo Astrocitoma Neurocitoma central Oligodendroglioma Subependimoma Átrio Cistos de plexo coróide, meningioma e metástases Corno temporal e occipital Meningioma
Forame de Monro / terceiro ventrículo Forame de Monro Cisto colóide (raro) Astrocitoma Astrocitoma subependimário de células gigantes Terceiro ventrículo Germinoma Astrocitoma (pilocítico e baixo grau) Histiocitose (granulomatosa) Extrínsecos (craniofaringioma)	Terceiro ventrículo / forame de Monro Astrocitoma (anaplásico, glioblastoma) Astrocitoma subependimário de células gigantes Neurocitoma central Oligodendroglioma Massas extrínsecas Germinoma Neurosarcoidose
Quarto ventrículo Astrocitoma (pilocítico) Meduloblastoma Ependimoma Glioma de tronco cerebral exofítico	Aqueduto / quarto ventrículo Glioma tectal Metástases Hemangioblastoma Subependimoma Glioma de tronco cerebral exofítico

* Modificado de RAUSCHNING W, OSBORN AG – Brain Tumors and Tumorlike Masses: Classification and Differential Diagnosis. In: OSBORN AG – *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis: Mosby, 1994.

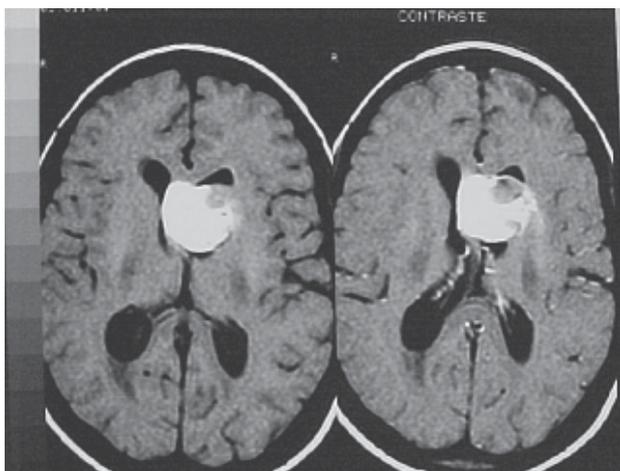


FIGURA 8

TC (corte axial): processo expansivo ocupando os cornos frontais dos ventrículos laterais.

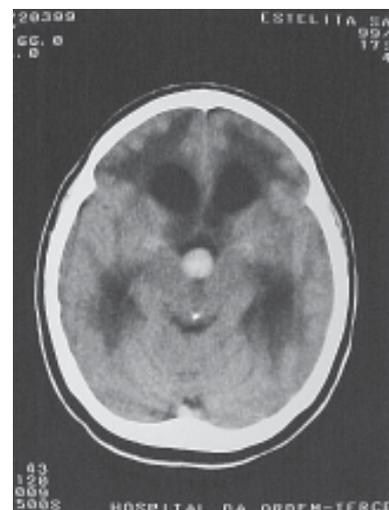


FIGURA 9

TC (corte axial): tumor ocupando a porção anterior do terceiro ventrículo, com dilatação dos ventrículos laterais. Imagem compatível com cisto colóide.

Massas neoplásicas intraventriculares em geral condicionam eventos obstrutivos pelo próprio desenvolvimento, por hemorragia intraventricular, ou ainda por descamação tumoral ou metástases transliquóricas^{2,15}.

Outras alterações

Seqüelas glióticas decorrentes de acidentes vasculares cerebrais ou outros processos podem levar à deformidade do SV por retração.

Processos expansivos intracranianos, em geral, condicionam deslocamento dos elementos ventriculares por efeito expansivo.

A dilatação do SV é uma situação de abordagem complexa, podendo ser obstrutiva ou não. Dentre as obstrutivas, lembramos que o local da obstrução pode estar no SV ou fora dele, como nas aracnoidites, ou em outras situações em que há elevação da pressão venosa por redução dos forames jugulares, como na osteoporose, displasia fibrosa e doença de Paget².

Complicações

Nos casos onde há opção pela derivação ventricular, é relevante o estudo de eventuais complicações, como a obstrução ou fratura do cateter utilizando-se radiografias ou a TC, a formação de cisto abdominal, em que a US é o método indicado e as ventriculites estudadas com RM8.

Conclusão

As lesões encefálicas que condicionam algum tipo de alteração da forma, dimensões e/ou conteúdo dos ventrículos cerebrais são facilmente estudadas por diversos métodos de diagnóstico por imagem, incluindo a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Mesmo hoje, a introdução do contraste neurorradiológico intracisternal ou intraventricular pode ser usada como método de exceção para o diagnóstico da comunicação entre lesões císticas ventriculares e cisternais.

Referências bibliográficas

1. BARKOVICH AJ, NORMAN D: Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital malformation of brain. **Am J Neuroradiol AJNR**, 9: 1107-14, 1988.
2. BARKOVICH AJ: *Pediatric Neuroimaging*. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995.
3. BUETOW MP, BUETOW PC, SMIRNIPOULOS JG: Typical, atypical, and misleading features in meningiomas. **Radiographics**, 11: 1087-106, 1991.
4. CONTRERA JD, RAPOSO RAM: Hemorragia intracraniana do prematuro: diagnóstico e controle pela neuro-sonografia. **Radiol Bras**, 27: 11-6, 1994.
5. ERHART EA: *Neuroanatomia Simplificada*. 6^a ed., São Paulo, Livraria Roca, 1986.
6. FARIELLO G, MALENA S, LUCIGRAI G, TOMA P: Hemimegalencefaly: early sonographic pattern. **Pediatr Radiol**, 23: 151-2, 1993.
7. GARFINKLE WB: Aventura: a new entity?. **Am J Neuroradiol AJNR**, 17: 1649-50, 1996.
8. GOESER CD, McLEARY MS, YOUNG LW: Diagnostic imaging of ventriculoperitoneal shunt malfunctions and complications. **Radiographics**, 18: 635-51, 1998.
9. GOLDSTEIN JH, HAAS RA, TUNG GA: Intraventricular neurocytoma. [general case of the day]. **Radiographics**, 16: 971-3, 1996.
10. GRIFFITHS PD, WELCH RJ, GARDNER-MEDWIN D, GHOLKAR A, McALLISTER V: The radiological features of hemimegalencefaly including three cases associated with Proteus syndrome. **Neuropediatrics**, 25: 140-4, 1994.
11. MACHADO ABN: *Neuroanatomia Funcional*. 2^a ed., São Paulo, Atheneu, 1993.
12. MELHEM ER, HOON AH, FERRUCCI Jr JT, QUINN Jr CB, REINHARDT EM, DEMETRIDES SW, FREEMAN BM, JOHNSTON MV: Periventricular leukomalacia: relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment. **Radiology**, 214: 199-204, 2000.
13. OBA H, BARKOVICH AJ: Holoprosencefaly: an analysis of callosal formation and its relation to development of the interhemispheric fissure. **Am J Neuroradiol AJNR**, 16: 453-60, 1995.
14. PASCUAL-CASTROVIEJO I, PATRÓN M, GUTIERREZ M, CARCELLER F, PASCUAL-PASCUAL SI: Tuberos sclerotic associated with histologically confirmed ocular and cerebral tumors. **Pediatr Neurol**, 13: 172-4, 1995.
15. RAUSCHNING W, OSBORN AG: Brain tumors and tumorlike masses: classification and differential diagnosis. In: Osborn AG: *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis, Mosby, 1994, p 399-528.
16. REES JH, SMIRNIPOULOS JG, JONES RV, WONG K: Glioblastoma multiforme: Radiologic-Pathologic correlation [from the archives of the AFIP]. **Radiographics**, 16: 1413-38, 1996.
17. TOMURA N, HIRANO H, WATANABE O, WATARAI J, ITOH Y, MINEURA K, KOWADA M: Central neurocytoma with clinically malignant behavior. **Am J Neuroradiol AJNR**, 18: 1175-8, 1997.
18. WINTTERS WD, SHAW DWW, WEINBERGER E: Candida fungus ball presenting as intraventricular masses in cranial sonography. **J Clin Ultrasound**, 23: 266-70, 1995.

Endereço para correspondência:

Albely Moreira Bastos
Hospital da Ordem Terceira
Belém, PA
End. eletrônico: albely@ufpa.br

Abordagem subtemporal transzigomática: uma alternativa para o manejo de lesões combinadas das fossas temporal e infratemporal – Relato de caso

Carlos Eduardo da Silva*

Paulo Eduardo Peixoto de Freitas*

Sinopse

A abordagem subtemporal transzigomática é uma das alternativas para o manejo cirúrgico das lesões da fossa temporal e infratemporal. A descrição de um caso de meningioma recidivante acometendo o assoalho da fossa média com invasão da região infratemporal e retrorbitária é utilizada para ilustração da abordagem transzigomática, com discussão das vantagens da referida via de acesso.

Palavras-chave

Cirurgia de base de crânio, abordagem transzigomática.

Abstract

Subtemporal Transzygomatic Approach: an Alternative for the Treatment of the Lesions of the Temporal and Infratemporal Fossae – Case Report

The transzygomatic approach is an alternative for the surgical treatment of lesions of the temporal and infratemporal fossae. The report of a recurrent meningioma involving the floor of the middle fossa and the infratemporal region is used to illustrate the transzygomatic approach. The advantages of this procedure are that it is easy to perform and reconstruct and it offers a combined access of the temporal and infratemporal regions with low morbidity.

Keywords

Skull base surgery, transzygomatic approach.

Introdução

Dentre as lesões que acometem frequentemente a fossa média e a região infratemporal, estão os meningiomas, cordomas, condrosarcomas, neurinomas do trigêmio, além de lesões malignas tais como adenocarcinoma, angiofibroma, carcinoma de células escamosas e carcinoma adenóide cístico, entre outras. O acesso a estas regiões pode ser obtido através de várias abordagens que requerem extensas exposições de estruturas da base do crânio, tais como as vias infratemporais e suas variantes pré-auricular e pós-auricular e os acessos trans-maxilares. A abordagem transzigomática permite uma rota alternativa a estas regiões com relativa simplicidade técnica e facilidade de reconstrução¹.

Relato do Caso

BTMG, feminino, branca, 40 anos, foi internada com queixa de cefaléia temporal direita e dor atípica em território de distribuição de V1 e V2 à direita. Apresentava história prévia de há seis anos ter sido submetida à intervenção cirúrgica para abordagem de meningioma do terço médio e lateral da asa do esfenóide do mesmo lado, tendo sido submetida, naquela ocasião, à radioterapia convencional como tratamento complementar. Três anos mais tarde, apresentou recidiva tumoral na região do terço lateral da asa esfenoidal direita, tendo sido realizada a reintervenção com

* Neurocirurgião do Centro de Neurocirurgia – Hospital Beneficência Portuguesa de Porto Alegre / RS

aparente ressecção total da lesão. Após dois anos, permanecia com exame neurológico normal, mas evoluiu com quadro de cefaléia temporal direita. A ressonância magnética (RM) do encéfalo evidenciou volumosa recidiva tumoral, com lesão comprometendo o assoalho da fossa temporal direita, invasão da fossa infratemporal e região orbitária direita (Figura 1).

Foi realizada embolização pré-operatória, essencialmente dos ramos da artéria carótida externa direita que vascularizavam a lesão, seguida de cirurgia 72 horas após o procedimento endovascular.

Optou-se pela abordagem cirúrgica em dois tempos, utilizando, inicialmente, a via subtemporal transzigomática direita, com ressecção da porção intracraniana do meningioma, conforme descrito abaixo. No segundo tempo, foi realizada abordagem da porção orbitária pela mesma via temporal utilizada no primeiro estágio. O exame de tomografia computadorizada (TC) pós-operatória imediata evidenciou ressecção total da lesão (Figura 2). O exame neurológico da paciente não apresentou nenhuma alteração em relação ao exame pré-operatório. O acompanhamento pós-operatório ambulatorial de sete meses mostra boa evolução, com preservação das funções neurológicas e alívio total da sintomatologia pré-operatória.

Técnica cirúrgica

No primeiro tempo cirúrgico, a paciente foi posicionada em supinação com a cabeça fixada em suporte de Mayfield, com elevação do ombro ipsilateral e cabeça em rotação contra-lateral. Foi utilizada uma incisão pré-auricular direita estendendo-se do

tragus até a linha de implantação do cabelo, cruzando a linha média, descrevendo um trajeto curvilíneo superior e posterior ao pavilhão auricular, acompanhando a incisão dos procedimentos anteriormente realizados na paciente (Figura 3). Na seqüência, procedeu-se incisão da fáscia temporal superficial, com exposição do arco zigomático e processo zigomático do osso frontal através de dissecação subperiosteal. A seguir, realizou-se a secção do arco zigomático com broca fina de alta rotação (Figura 4). O arco zigomático foi deslocado inferiormente, preservando a inserção, em sua borda inferior, do músculo masseter. O músculo temporal foi deslocado inferiormente, com exposição do assoalho da fossa temporal. Foi retirado o retalho ósseo da craniotomia frontotemporal direita, efetuada nas abordagens anteriores, expondo a dura-máter da região frontotemporal. Procedeu-se à ressecção do tumor da região temporal por via combinada intra e extradural, evidenciando a erosão da base do osso temporal provocada pela lesão, com invasão da fossa infratemporal. Após a ressecção da porção intracraniana, realizou-se a abordagem da porção infratemporal, com extensa ressecção do osso temporal, utilizando broca de alta rotação, ressecção em bloco da massa tumoral e da artéria maxilar direita, a qual era envolvida completamente pelo tumor e era sua principal fonte de irrigação sanguínea. A embolização pré-operatória possibilitou uma manipulação livre de sangramentos significativos, com necrose central da lesão. A reconstrução da dura-máter do assoalho temporal foi realizada utilizando-se pericrânio e gordura abdominal, com microsutura e cola de fibrina. A seguir, procedeu-se à reconstrução do arco zigomático e da craniotomia.

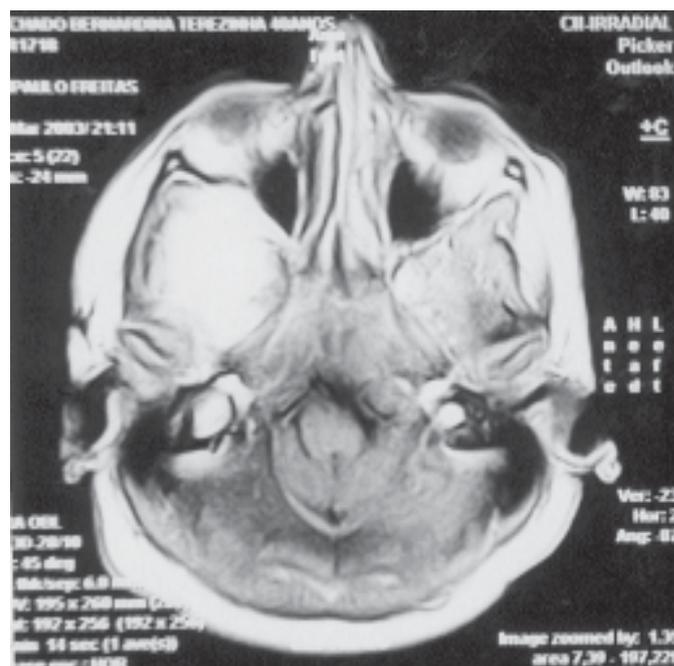


FIGURA 1

RM do encéfalo com gadolínio: lesão temporal direita com invasão da parede lateral da órbita e lesão intraorbitária provocando exoftalmia direita (corte axial); extensão ampla do tumor para a fossa infratemporal (corte coronal).

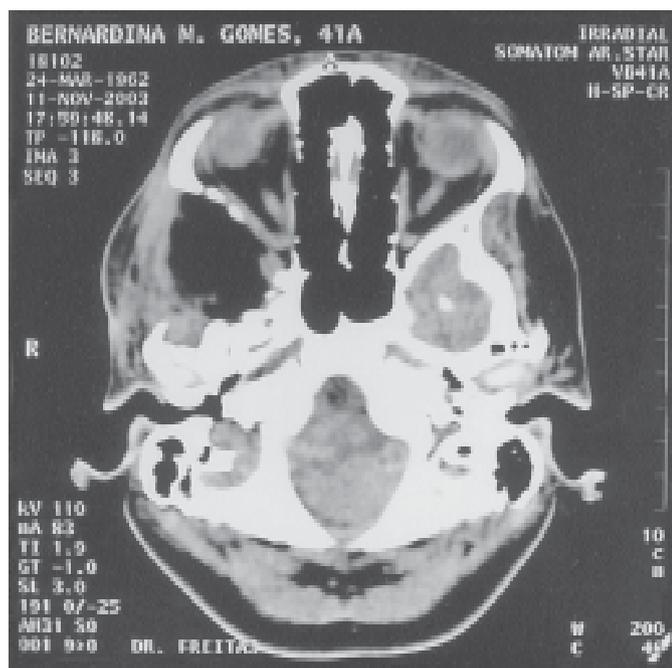


FIGURA 2

TC de encéfalo (pós-operatória) evidenciando a ampla ressecção da lesão na base temporal, parede lateral da órbita direita e porção intraorbitária da lesão. A hipodensidade deve-se à presença de enxerto de gordura abdominal utilizada para o preenchimento da cavidade tumoral temporal e infratemporal.



FIGURA 3

Incisão utilizada para a abordagem no presente caso, com traçado discretamente mais anterior, em função do aproveitamento das incisões temporais utilizadas previamente.



FIGURA 4

Preparações em cadáver: secção do processo zigomático do osso temporal com broca de alta rotação, em suas porções anterior e posterior.

No segundo tempo, procedeu-se à ressecção do tumor na porção medial da asa do esfenóide e da invasão orbitária direita, utilizando-se a via temporal das craniotomias prévias. Foi realizada ressecção em bloco da dura-máter e da parede lateral da órbita direita, a qual era infiltrada pelo tumor. A porção tumoral intraorbital foi ressecada completamente (Figura 2). A dura-máter foi reconstituída com enxerto de aponeurose do músculo reto anterior, gordura e cola de fibrina.

Discussão

A abordagem transzigomática pode ser realizada de forma a permitir um acesso mais direto e amplo ao assoalho temporal e fossa infratemporal. Al-Mefty e Anand¹ descreveram esta via utilizando a secção do processo coronóide da mandíbula e deslocamento superior do músculo temporal, preservando sua vascularização e inervação. Apesar de indiscutivelmente esta

técnica apresentar uma exposição mais ampla da fossa infratemporal, no presente caso, não foi utilizada devido ao fato de a paciente apresentar duas intervenções cirúrgicas prévias, além de irradiação da região temporal, o que já havia comprometido sobremaneira a anatomia normal da região, além da vascularização do músculo temporal. Optou-se por seguir a linha de incisão prévia, ampliando-a além da linha média, a fim de expor mais adequadamente o arco zigomático em sua porção mais anterior, bem como restringir a extensão inferior até o tragus, diminuindo os riscos inerentes de lesão do nervo facial em tecido fibrótico e irradiado, realizando-se uma ressecção simples do arco zigomático, sem abordar o processo coronóide.

A liberação do arco zigomático, feita sem a desinserção do músculo masseter, foi realizada para que o deslocamento inferior do músculo temporal atingisse a exposição desejada. Esta opção, preservando a inserção do masseter, pode diminuir a dor e restrição do movimento mastigatório, homolateral à abordagem, muito freqüente nestes casos¹⁻⁴. A paciente do caso relatado apresentava abertura da boca e movimentação da articulação temporomandibular preservadas no pós-operatório imediato, porém queixou-se de dor significativa na região do arco zigomático e músculo temporal por aproximadamente 30 dias.

Esta abordagem permite uma via de acesso muito interessante para este tipo de lesão. Foi escolhida porque, além de garantir uma visão paralela ao assoalho temporal, exigindo mínima tração do lobo temporal, oferece a possibilidade de modificar a angulação do microscópio e ter uma visão superior da fossa infratemporal, utilizando o próprio tumor como rota de acesso a este compartimento. Devido ao fato de se saber a natureza da lesão previamente (meningioma), pode-se inferir que era possível uma dissecação das estruturas adjacentes por esta via, já que havia um plano de clivagem definido entre o tumor e demais tecidos. De fato, após a diminuição do volume da massa tumoral através da ressecção interna da lesão, foi possível a luxação do tumor e dissecação das estruturas vizinhas por via superior. A ligadura e ressecção da artéria maxilar foram realizadas, já que a mesma havia sido completamente ocluída na embolização pré-operatória e era o principal vaso aferente para a porção infratemporal do tumor.

Em casos de pacientes que não tenham sido submetidos a procedimentos anteriores e, portanto, com anatomia preservada, assim como nos casos de tumores com características infiltrativas, tais como os adenocarcinomas, os condrosarcomas e os carcinomas de células escamosas, outras abordagens que ofereçam exposição mais ampla da região infratemporal são mais apropriadas^{7,8}. A própria abordagem zigomática com ressecção do processo coronóide, como comentado anteriormente, as vias transmaxilares, as vias transmandibulares, a abordagem infratemporal pré-auricular, a via de Dolenc, são vias a serem consideradas quando se pretende uma ressecção radical destes tumores^{1,5,6,8}.

No segundo tempo da abordagem, a ressecção da porção intraorbitária seria facilitada por uma via frontorbitária. Porém, em função das abordagens prévias e de se conhecer as características anatômicas da região durante o primeiro tempo cirúrgico, optou-se por aproveitar a via existente, a qual confirmou ser satisfatória pelo

resultado final da ressecção. Entretanto, para um tumor com as características do caso relatado, o qual não tenha sido abordado previamente, a via frontorbitozigomática oferece a exposição ideal para as manobras cirúrgicas efetuadas.

Considerando-se as características específicas do caso, a irradiação e intervenções prévias, o resultado obtido utilizando esta via de acesso tanto para a satisfatória ressecção como para a boa recuperação pós-operatória, fica ilustrada a possibilidade interessante de uma rota com baixa morbidade, de simples execução e reconstrução, que oferece ao cirurgião uma visão combinada dos compartimentos temporal e infratemporal.

Referências bibliográficas

1. AL-MEFTY O, ANAND VK: Zygomatic approach to skull-base lesions. *J Neurosurg* 73: 668-73, 1990.
2. AL-MEFTY O: The zygomatic approach to meningiomas of the upper clivus and Meckel's cave. In: Al-Mefty: **Operative atlas of meningiomas**, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, Cap.2, p 191-206.
3. DAY JD. Cranial base surgical techniques for large sphenocavernous meningiomas: Technical note. *Neurosurgery*, 46: 754, 2000.
4. GERBER CJ, NEIL-DWYER G, EVANS BT: An alternative surgical approach to aneurysms of the posterior cerebral artery. *Neurosurgery*, 32, 928-31, 1993.
5. GONZALES LF, CRAWFORD NR, HORGAN MA, DESHMUKH P, ZABRAMSKI JM, SPETZLER RF: Working area and angle of attack in three cranial base approaches: Pterional, orbitozygomatic, and maxillary extension of the orbitozygomatic approach. *Neurosurgery*, 50: 550-7, 2002.
6. GUINTO G, ABELLO J, MOLINA A, GALLEGOS F, OVIEDO A, NETTEL B, LOPES R: Zygomatic-transmandibular approach for giant tumors of the infratemporal fossa and parapharyngeal space. *Neurosurgery*, 45: 1385-98, 1999.
7. RAMINA R, NETO MC, MENESES MS, PEDROZO AA: Maffucci's syndrome associated with a cranial base chondrosarcoma: Case report and literature review. *Neurosurgery*, 41, 269-73, 1997.
8. SEKHAR LN, SALAS EL: The subtemporal transzygomatic approach and the Subtemporal infratemporal approach. In: Sekhar LN, Oliveira E: **Cranial Microsurgery Approaches and Techniques**, 1ªed, New York, Thieme, 1999, Cap. 36, p 413-31.

Endereço para correspondência:

Carlos Eduardo da Silva
Hospital Beneficência Portuguesa – Centroneuro
Av. Independência, 270
90035-070 – Porto Alegre, RS
E-mail: dasilvacebr@yahoo.com.br

Desvascularização de meningioma intracraniano através de embolização pré-operatória. Relato de caso

Carlos Eduardo Cavalcanti*
Ademir Nunes**

Sinopse

Embolização terapêutica pré-operatória em meningiomas com acentuada vascularização é utilizada com relativa frequência. O objetivo dessa técnica é a redução significativa da perda sangüínea durante a excisão cirúrgica desses tumores. Considera-se seu sucesso técnico a oclusão dos vasos principais nutrientes do processo tumoral, permanecendo livre a circulação normal adjacente.

O autor relata a sua experiência com a embolização tumoral em um caso de meningioma.

Palavras-chave

Embolização, oclusão terapêutica, meningioma.

Abstract

Preoperative embolization of intracranial meningioma. Report of a case

Preoperative therapeutic embolization of highly vascularized meningiomas is used very often. The objective of this technique is the significant reduction in blood loss during the surgical removal of these tumors. Technical success is

considered when occlusion of the main blood vessels that provide nutrients to the tumoral process is obtained, so that the normal adjacent circulation is maintained.

The authors report their experience with tumoral embolization in a patient presenting a meningioma.

Keywords

Embolization, therapeutic occlusion, meningioma.

Introdução

Embolização de um tumor significa oclusão com êmbolos dos seus vasos nutrientes, tendo como finalidade a redução do sangramento transoperatório, promovendo, em alguns casos, a desvascularização do seu leito propriamente dito e não somente do vaso nutridor⁸. Em alguns portadores de lesões envolvendo o encéfalo, dura-máter, couro cabeludo e outros sítios anatómicos do maciço craniofacial, tem-se a oclusão embólica como tratamento definitivo⁶.

A angiografia terapêutica, hoje, está bem estabelecida como procedimento e faz parte do arsenal médico em diversas situações. O desenvolvimento tecnológico nos últimos anos permitiu o cateterismo superseletivo de pequenas artérias antes inatingíveis⁵. Dessa forma, os procedimentos terapêuticos endovasculares são mais eficientes, mas, ao mesmo tempo, exigem um maior conhecimento anatómico do médico que os pratica, bem como um treinamento adequado e constante no manuseio dos microcateteres e agentes embólicos⁹. Esses aspectos são fundamentais para que

* Serviço de Neurocirurgia e Neurologia Hospital Tarquínio Lopes Filho – São Luís, MA

** Serviço de Radiologia Intervencionista – Hospital Universitário Presidente Dutra – São Luís, MA

a embolização seja eficiente e possa ser amplamente utilizada com confiança e com um índice mínimo de complicações⁷.

Relato do caso

JNF, 42 anos, solteiro. Há dois anos, início de cefaléia frontoparietal bilateral, associada à perda progressiva da acuidade visual, sensações parestésicas e ocasional perda da força muscular à direita. Há oito meses, episódio de crise convulsiva generalizada. Exame neurológico: ambliopia bilateral, diminuição de reação pupilar à luz em ambos os olhos e pronosupinação na prova dos braços estendidos à direita.

A ressonância magnética (RM) do crânio demonstrou lesão expansiva intracraniana compatível com meningioma temporo-parietal esquerdo (Figura 1).

O paciente foi submetido à embolização terapêutica pré-operatória com partículas de Ivalon®, cujas imagens angiográficas seqüenciais (Figura 2) revelaram desvascularização das artérias nutridoras do tumor, o que nos animou para intervir, ocorrendo a craniotomia três dias após, tendo o tumor sido retirado sem maiores traumas, sem sangramentos copiosos, sem necessidade de UTI nem reposição da volemia.

Alta hospitalar ocorreu dois dias após, tendo o exame histopatológico da lesão revelado tratar-se de meningioma psamomatoso.

Discussão

A embolização pré-operatória de meningiomas tem como objetivo:

- 1) A redução da vascularização do tumor, facilitando a cirurgia por diminuir o sangramento perioperatório, criando um melhor plano de clivagem entre o tumor e o cérebro adjacente, com menor lesão do tecido normal;
- 2) Diminuir o índice de recidiva por produzir isquemia e necrose no sítio de inserção do tumor^{3,9}.

A eficácia da embolização pré-operatória de processos expansivos hipervascularizados é definida de acordo com seu sucesso técnico no que se refere à circulação-alvo e no seu sucesso clínico com a obliteração de seu leito vascular, estabilizando ou regredindo sua sintomatologia, sem efeitos colaterais mais sérios⁴.

À medida que a radiologia intervencionista ganha espaço são relatadas como complicações óbitos, paralisias faciais, abscessos, perfurações arteriais, necrose de cicatriz cirúrgica e couro cabeludo, refluxos de partículas embolígenas na artéria carótida interna e aorta, com posterior oclusão^{2,3}.

Durante o planejamento da intervenção cirúrgica, devemos considerar com bastante rigor os materiais utilizados, pois alguns são biodegradáveis, resultando em recanalizações, as quais podem dificultar a retirada do tumor, frustrando as nossas expectativas.

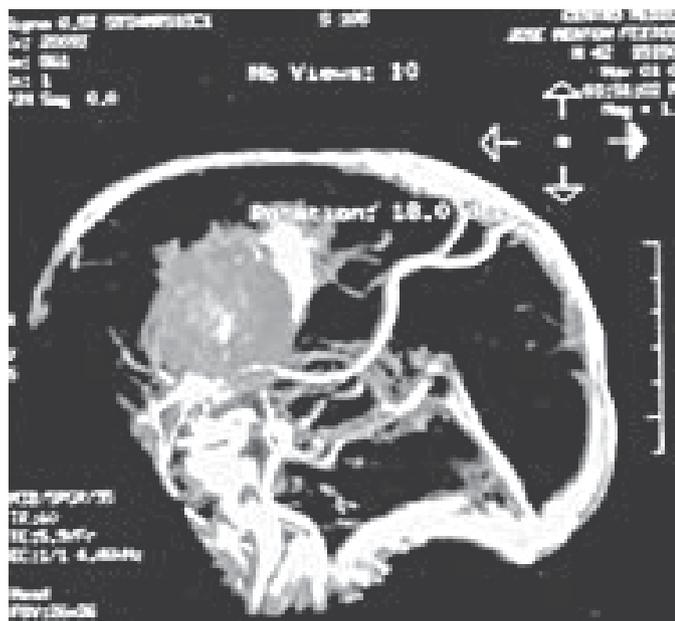


FIGURA 1

Angioressonância cerebral demonstrando processo expansivo frontoparietal, com grande impregnação pelo gadolínio, e suas relações com as artérias do polígono e sistema nervoso.

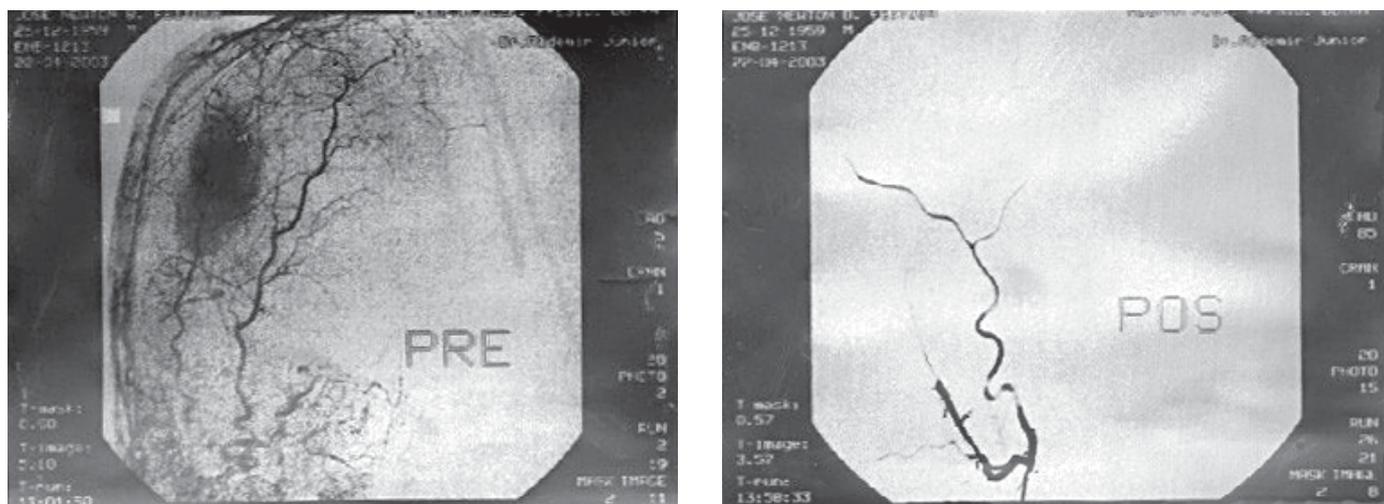


FIGURA 2

Imagens pré e pós-embolização por cateterismo seletivo de artérias extracranianas, mostrando a oclusão de vasos nutrientes e ausência de impregnação pelo contraste.

Relata-se na literatura o uso de álcool absoluto, reconhecidamente desvascularizante, sendo bastante efetivo quando injetado no interior de lesões vasculares^{1,4}.

A embolização pré-operatória dessas lesões minimiza o problema, todavia, por ser de custo elevado, inviabiliza o seu emprego na maioria dos pacientes.

A sugestão da comunicação em apreço é que a comunidade neurocirúrgica se beneficie cada vez mais de técnicas que possam vir a diminuir o nosso sofrimento e dos nossos pacientes, esperando que possa ser útil na prática diária.

Referências bibliográficas

1. AZEVEDO FILHO HC, CARNEIRO FILHO GS, VILAÇA G, MARTINS MC, LAY J, AZEVEDO RCAC: Injeção intratumoral de álcool absoluto em meningiomas e redução de sangramento operatório: Nota técnica e relato de caso. **J Bras Neurocirurg**, 10: 28-9, 1999.
2. HANDA J, NAKASU S, MATSUDA I: Facial nerve palsy following therapeutic embolization. **Surg Neurol**, 14: 377-80, 1980.
3. HAYASHI T, SHOJIMA K, UTSUNOMIYA H, MORITAKA K, HONDA E: Subarachnoid hemorrhage after preoperative embolization of a cystic meningioma. **Surg Neurol**, 27: 295-300, 1987.
4. HIESHIMA GB, EVERHART FR, MEHRINGER CM, TSAI F, HASSO AH, GRINNELL VS, PRIBRAM HF, MOK M: Preoperative embolization of meningiomas. **Surg Neurol**, 14: 119-27, 1980.
5. LASJAUNIAS P, BERENSTEIN A: *Surgical neuro-angiography. Endovascular treatment of craniofacial lesions*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, Vol. 2, p 96-120.
6. LATCHAW E: Preoperative intracranial meningioma embolization: technical considerations affecting the risk-to-benefit ratio. **Amer J Neuroradiol AJNR**, 14: 583-6, 1993.
7. MANELFE C, LASJAUNIAS P, RUSCALLODA J: Preoperative embolization of intracranial meningiomas. **Amer J Neuroradiol AJNR**, 7: 963-72, 1986.
8. RICHTER HP, SCHACHENMAYR W: Preoperative embolization of intracranial meningiomas. **Neurosurgery**, 13: 261-8, 1983.
9. SIQUEIRA MG, NOVAES V: Angiografia diagnóstica e terapêutica nos tumores intracranianos. In: *Tumores intracranianos – Biologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo, Revinter, 1999, p 96-115.

Endereço para correspondência

Carlos Eduardo Cavalcanti
Rua das Jaqueiras, Q55, casa 1
65075-220 – São Luís, MA

-  **IV Congresso Paulista de Neurologia**
VI Reunião de Neurofisiologia Clínica (NFC) de São Paulo
15.05 – 17.05.2003
The Royal Palm Plaza – Hotel Resort
Campinas, SP
Fone: (0xx11) 3188-4252 – Associação Paulista de Medicina
End. eletrônico: neuro@apm.org.br
eventos@apm.org.br
-  **Quadrennial Meeting American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery**
18.05 – 21.05.2003
The Plaza Hotel
New York, NY – EUA
Fone: (00xx1) 212 263-5295
Fax: (00xx1) 212 263-5293
End. eletrônico: www.med.nyu.edu/cme/
-  **XI Jornada da Sociedade de Neurocirurgia do Rio de Janeiro**
22.05 – 25.05.2003
Hotel Vila Boa Vida II
Praia da Ferradura, Búzios, RJ
Fone: (0xx21) 2235-6967 – SNRJ
End. eletrônico: www.sncrj.com.br
sncrj@sncrj.com.br
-  **IX Congresso da Sociedade Brasileira de Coluna**
19.06 – 21.06.2003
Caesar Park Hotel
Fortaleza, CE
Fone: (0xx85) 272-1572
End. eletrônico: www.coluna.com.br
-  **6th International Stereotatic Radiosurgery Society Congress**
22.06 – 26.06.2003
Kyoto International Conference Hall
Kyoto, Japão
Fone: (00xx81) 35 289-7717 – Congress Secretariat
Fax: (00xx81) 35 289-8117
End. eletrônico: doc@apricot.ocn.ne.jp
www.doc-japan.com/isrs
-  **XI Congresso de Atualização e Educação Continuada em Neurocirurgia da SBN**
24.07 – 27.07.2003
Center Convention, Hotel e Shopping Center
Uberlândia, MG
End. eletrônico: sbneducontinuada@sbn.com.br
Dr. Antônio Geraldo Diniz Roquete
-  **18th Annual Meeting – North American Spine Society**
27.07 – 31.07.2003
Maui, Hawaii, EUA
End. eletrônico: www.spine.org
-  **IX Workshop de Videoendoscopia de Coluna e Cirurgia de Disco Artificial**
03.08 – 05.08.2003
Casa de Saúde Santa Rita
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 3168-3538/3168-1149
End. eletrônico: workshop@connecteventos.com.br
-  **II Congresso Latino-Americano – Cirurgia de Base de Crânio**
21.08 – 23.08.2003
Santiago do Chile, Chile
End. eletrônico: www.2-latinoamericano-basedecraneo.cl
-  **Congresso da Sociedade Nordestina de Neurocirurgia**
28.08 – 30.08.2003
Hotal Meliá
Maceió, AL
End. eletrônico: snnc.snnc.com.br
www.snnc.com.br
-  **12th European Congress of Neurosurgery**
07.09 – 12.09.2003
Centro Cultural de Belém
Lisboa, Portugal
Fone: (00xx351) 21 847-2577
Fax: (00xx351) 21 847-3746
End. eletrônico: luismonteiro@eurocongress.pt
info@eans2003.com
eans2003@eurocongress.pt
www.eans2003.com
-  **Jornada Paulista de Cirurgia de Coluna Vertebral**
12.09 – 13.09.2003
Stream Hotéis
Ribeirão Preto, SP
Fone: (0xx16) 3967-1003
End. eletrônico: www.jornadacoluna.com.br
jornadacoluna@oxfordeventos.com.br

-  **31st Annual Meeting – International Society for Pediatric Neurosurgery**
14.09 – 18.09.2003
Monte Carlo, Mônaco
Fone: (00xx33) 1 4139-8888 – Mme. Bellemain Edwige
Fax: (00xx33) 1 4751-3001
End. eletrônico: ispn2003@intra-mtv.com
-  **I Congresso Gaúcho de Epilepsia
Simpósio de Atualização em Epilepsia**
21.11 – 22.11.2003
Hospital São Lucas, PUCRS
Porto Alegre, RS
Fone: (0xx51) 3028-3878
Fax: (0xx51) 3028-3879
End. eletrônico: www.congressosmedicos.com.br/epilepsia
-  **La Decimoquinta IF-Conferencia del Mundo para Espina Bífida e Hidrocefalia**
02.10 – 04.10.2003
Universidad San Agustín
Arequipa, Peru
End. eletrônico: www.ifglobal.org
-  **11st Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery**
22.11 – 26.11.2003
Raffles City Convention Center
Cingapura, China
Fone: (00xx65) 738-1871
Fax: (00xx65) 738-7691
End. eletrônico: enquiries@asns.com
-  **IV Congresso Brasileiro de Doenças Cerebrovasculares
VIII Jornada Sul-Brasileira de Neurologia e Neurocirurgia**
16.10 – 19.10.2003
Centro de Eventos do Hotel Plaza São Rafael
Porto Alegre, RS
Telefax: (0xx51) 3311-2578/3311-9456 – Plenarium
End. eletrônico: plenar@terra.com.br
-  **IX NEURÃO 2003 e
VI Congresso de Neurocirurgia do Cono Sur**
27.11 – 30.11.2003
Blue Tree Convention Center
Fone: (0xx11) 3812-4845
Fax: (0xx11) 3813-8136
End. eletrônico: icne@uol.com.br
cidcarvalhoes@uol.com.br
www.sonesp.com.br
cerne@uol.com.br
-  **Encontro Anual – Congress of Neurological Surgeons**
18.10 – 23.10.2003
Denver, Colorado, EUA
Fax: (00xx1) 847 240-0804 (CNS)
End. eletrônico: info@lcons.org
-  **Reunião Conjunta – AANS/CNS
Encontro Anual de Neurocirurgia Pediátrica**
02.12 – 05.12.2003
Grand America Hotel
Salt Lake City, Utah, EUA
End. eletrônico: aansam@aans.org
-  **Encontro Anual – North American Spine Society**
21.10 – 25.10.2003
San Diego Convention Center
San Diego, Califórnia, EUA
End. eletrônico: www.spine.org
-  **31st Annual Meeting – Cervical Spine Research Society**
11.12 – 13.12.2003
Fairmont Scottsdale Princess Hotel
Scottsdale, Arizona, EUA
Fone: (00xx1) 847 698-1628
Fax: (00xx1) 847 823-0536
End. eletrônico: wlezien@aaos.org
swft@aaos.org
-  **X Congresso da Academia Brasileira de Neurocirurgia
VII Congresso da Federação Mundial de Neuroradiologia Intervencionista
Curso de Educação Continuada da World Federation of Neurosurgical Societies**
05.11 – 08.11.2003
Summerville Beach Resort
Muro Alto, PE
Fone: (0xx81) 3423-1300 – Dr. Hildo de Azevedo Filho
End. eletrônico: latache@assessor-pe.com.br
-  **Reunião Conjunta – AANS/CNS
Encontro Anual de Cirurgia Cerebrovascular**
01.02 – 04.02.2004-07-15 Hotel Sheraton
San Diego, Califórnia, EUA
End. eletrônico: aansam@aans.org

-  **29th International Stroke Conference 2004**
05.02 – 07.02.2004
San Diego, Califórnia, EUA
End. eletrônico: www.strokecongerence.org
-  **Reuniao Conjunta AANS/CNS**
Encontro Anual de Cirurgia de Nervos Periféricos
17.03 – 20.03.2004
Hotel Marriot
San Diego, Califórnia, EUA
End. eletrônico: aansam@aans.org
-  **Annual Meeting – American Assoc. of Neurological Surgeons**
01.05 – 06.05.2004
Orlando Convention Center
Orlando, Flórida, EUA
Fax: (00xx1) 3780-0600 (AANS)
End. eletrônico: www.aans.org
-  **19th Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery**
05.05 – 08.05.2004
Roma, Itália
End. eletrônico: cdirocco@rm.unicatt.it
-  **XXV Congresso Brasileiro de Neurocirurgia**
04.09 – 09.09.2004
Centro de Convenções de Goiânia
Goiânia, GO
Fone: (0xx62) 281-1344 – Script Assessoria de Eventos
Fax: (0xx62) 245-1808
End. eletrônico: www.sbn.com.br/xxvcbn
-  **54th Annual Meeting – Congress of Neurological Surgeons**
16.10 – 21.10.2004
San Francisco Convention Center
San Francisco, Califórnia, EUA
Fax: (00xx1) 847 240-0804 (CNS)
End. eletrônico: info@spine.org
-  **XXXI Congresso Latinoamericano de Neurocirurgia**
24.10 – 29.10.2004
Centro de Convenciones Atlapa
Panamá, República do Panamá
Fone: (00xx507) 229-3219/263-2810
Fax: (00xx507) 229-3219/253-2812
End. eletrônico: garanda@sinfo.net
www.clan2004panama.com
-  **4th International Skull Base Congress**
31.10 – 05.11.2004
Sydney Convention & Exhibition Center Darling Harbour
Sydney, Austrália
Fone: (00xx1) 301 654-3967
Fax: (00xx1) 301 718-8692
End. eletrônico: lawleong@juno.com
-  **III Curso Internacional de Neurocirurgia Pediátrica**
17.11 – 19.11.2003
Hotel Best Western Palladium
Montevideu, Uruguai
End. eletrônico: allys@mednet.org.uv
albasig@montevideo.uv
-  **IV Curso Internacional de Neurocirurgia Pediátrica**
12.12 – 13.12.2003
Lima, Peru
Fone: (00xx) 051 1 217-1300 Ramal: 2246
Fax: (00xx) 051 1 217-1300 Ramal: 2263
End. eletrônico: spneurocirugia@terramail.com.pe
-  **29th International Stroke Conference 2004**
05.02 – 07.02.2004
San Diego Convention Center
San Diego, Califórnia, EUA
End. eletrônico: www.strokeconference.org
-  **Latin American Course in Pediatric Neurosurgery**
23.03 – 27.03.2004
Hotel Costão do Santinho
Florianópolis, SC
Fax: (0xx) 16 3967-1003 – Oxford Eventos
End. eletrônico: neuroped@oxfordeventos.com.br
www.e-childrensbrain.com/course
-  **II Congresso de Cirurgia Espinhal de São Paulo e IV Jornada de Cirurgia Espinhal 2004**
02.04 – 03.04.2004
Maksoud Plaza
São Paulo, SP
Fone/Fax: (0xx) 11 3341-2980/3207-8241/6729 – Numen Eventos
End. eletrônico: numen@terra.com.br
-  **International Conference on Recent Advances in Neurotraumatology – ICRAN**
18.05 – 24.05.2004
Cairo, Egito
Fone: (00xx) 2010 163-4586/666-1172/314-4454
Fax: (00xx) 202 263-8607
End. eletrônico: egyicc@link.net ou www.icran2004.com

 **XVII Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia**

20.05 – 22.05.2004
 Hotel Palácio
 Estoril, Portugal
 Fone: (00xx) 351 964031777
 Fax: (00xx) 351 218841049
 End. eletrônico: serv10rc@hsjose.min-saude.pt

 **VIII Congresso da Sociedade de Neurocirurgia do Rio de Janeiro**

17.06 – 20.06.2004
 Rio Othon Palace Hotel
 Rio de Janeiro, RJ
 Fone: (0xx) 21 2247-0867/2247-0735 – Velger Eventos
 Fone: (0xx) 21 2235-6967 – Secretaria da SNCRJ
 End. eletrônico: snrcj@snrcj.com.br
snrcj@ig.com.br
velgereventos@terra.com.br

 **16th Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery**

23.06 – 26.06.2004
 Viena, Austria
 End. eletrônico: info@come2vienna.org
<http://www.come2vienna.org>

 **XVIII Congresso Brasileiro de Cefaléia**

05.08 – 07.08.2004
 Hotel Sheraton 4 Points
 Curitiba, PR
 Fone: (0xx) 21 2266-9150 – JZ Congressos
 Fax: (0xx) 21 2266-9175
 End. eletrônico: www.sbce.med.br
cefaleia@jz.com.br
www.jz.com.br

 **VI Congresso Brasileiro de Neurocirurgia Pediátrica**

27.04 – 30.04.2005
 Centro de Convenções
 Belo Horizonte, MG

 **13th World Congress of Neurological Surgery**

19.06 – 24.06.2005
 Palais des Congrès
 Marrakesh, Marrocos
 Fone: (00xx) 212 37 775648/775706
 Fax: (00xx) 212 37 770212
 End. eletrônico: fh2nch@iam.net.ma
www.marrakesh.2005.org

 **7th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress**

11.09 – 15.09.2005
 Bruxelas, Bélgica
 Fone: (00xx) 32 2 779-5959 – Contato: Laurence Reichelt
 Fax: (00xx) 32 2 779-5960
 End. eletrônico: isrs2005@iceo.be
www.isrs2005.com